

クにおいて働き、どれか1つの遺伝子産物が先天的に欠損すると、FA経路の機能不全のためFAとして発症する。FA蛋白群のうち、FANCA、-B、-C、-E、-F、-G、-L、-MはFANCD2のモノユビキチン化に必要なFA core complexを構成する。FANCD2、FANCIはFANCD2のモノユビキチン化に必要なID complexの構成因子である。FANCD1/BRCA2、FANCI/BRIP1、FANCN/PALB2はFANCD2のモノユビキチン化には不必要な因子群である。ID complexは家族性乳がん遺伝子産物であるBRCA1、BRCA2/FANCD1をはじめとする蛋白と相互作用し、DNA二重鎖架橋を修復する。日本人における解析では13の遺伝子群中、ほとんどはA、G、C群に含まれ、A群の頻度が最も高い<sup>5)</sup>。従ってFANCD2産物に対する抗体を用い、ウェスタンブロット法でモノユビキチン化を確認する方法はスクリーニングに有用である<sup>6)</sup>。

## II リバーション・モザイク型 Fanconi 貧血の病態

低濃度のMMCやdiepoxybutane (DEB)などのDNA架橋剤とともにリンパ球を培養すると、多数の染色体断裂や交換などの形成がみられる<sup>3)</sup>。FA患者の中にはこうしたDNA架橋剤の感受性が正常化したリンパ球の混在する体細胞モザイク状態が、欧米では10-20%に観察されている。DEB添加で正常なリンパ球が50%以上を占める高レベルの体細胞モザイクの頻度は、図2の三角印に示すように本邦では30%近くに認め、欧米諸国の10%に比べて約3倍である<sup>7)</sup>。星印で示されるリバーション例では丸印の非FA患者群の中に組み込まれ、リンパ球における染色体断裂によるFAの診断ができない。その分子機構として、遺伝子の変異配列の野生型配列への復帰や、代償性変異により蛋白機能が回復した造血細胞クローンが増大する状態、すなわち「リバーション・モザイク」で説明されている。リバーションを起こしたクローンの増大がリンパ球で生じた場合、通常のリンパ球の染色体断裂や先に述べたFANCD2モノユビキチン化の異常が検出不能となり、造血細胞以外の皮膚の線維芽細胞などを用いた検査で初めて確定診断が得られる<sup>8,9)</sup>。多くの症例ではリバーションが造血幹細胞やリンパ球に生じることで骨髄不全の軽症化や自然寛解が報告されている。リバーションが造血幹細胞で生じれば、「natural gene therapy」として正常造血を回復させる可能性がある。Mankadらは一卵性双生児において、造血細胞に同じ復帰変異が認められ、20年以上にわたり両姉妹とも造血障害を発症していない症例を報告した。これは、胎児期にどちらかの造血幹細胞に復帰変異を生じ、それが胎盤内循環により、もう一方の個体にも生着したためと考えられている<sup>10)</sup>。造血幹細胞でのリバーションはGregoryらによっても報告されているが、この症例ではリバーションは骨髄

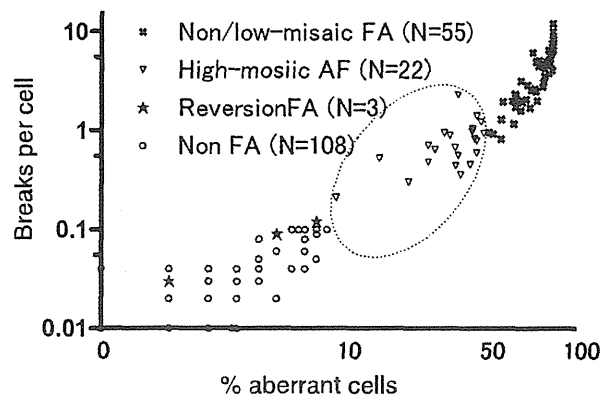


Figure 2 Diepoxybutane-induced chromosome fragility in non/low-mosaic Fanconi anemia (FA), high-mosaic FA, reversion FA and non-FA groups

The two-dimensional fragility intensity distribution was analyzed: percentage aberrant cells and breaks per cell.

不全の進行を抑制することはできなかった<sup>11)</sup>。一部の患者では顆粒球にリバーションがみられ、山下らのグループは、長期間にわたり骨髄不全の進行がみられない症例で、末梢血顆粒球に選択的にリバーション・モザイクを見いだしている<sup>12)</sup>。同論文で山下らは、日本人に頻度の高いFANCAの変異2546delCの復帰変異を非血縁の2例で検出しており、この変異はリバーションを起こしやすい可能性を示唆している。これまでに報告されたFAのリバーション・モザイクの報告例を表1に示した。

## III FA リバーション・モザイクの自験例と造血細胞移植の経過

リバーションが証明された3症例の臨床症状および生物学的特徴を表2に示す。遺伝子検査時年齢はそれぞれ7、16、29歳で、FAに特徴的な皮膚所見と低身長、指の異常などを認めた。症例2では骨髄不全発症時に前医でMMC検査がされており、FAが十分に示唆された。当院での染色体脆弱試験の再検査までに12年の経過があり、低レベルのモザイク状態から高レベルのモザイク状態へと移行したと考えられる。検査時病型は血液学的には重症再生不良性貧血が1例、2例がMDSと進行期であり、症例3では口腔底癌を合併していた。染色体脆弱検査では先に述べたように、DEB添加における断裂細胞の割合、1細胞あたりの断裂数ともに少なく、非FAあるいはコントロールとの区別が困難であった。末梢リンパ球でのFANCD2のモノユビキチン化はいずれも正常であり、症例1では頬粘膜細胞で、症例2では骨髄線維芽細胞でモノユビキチン化の障害がみられた。症例1ではリンパ球においてははもともとframeshiftである変異が、frameが正常化してほぼ正常なFANCA蛋白が形成され、一つのアミノ酸のみが正常では

Table 1 Fanconi anemia patients with genetic reversion

Patient code	Gene	Inherited mutation	Reversion	Revertant cells	Effect on phenotype	References
FA67	<i>FANCA</i>	2546delC	2546C>T	Gran, LCL	Mild pancytopenia	12)
FA98	<i>FANCA</i>	2546delC	2546C>T	PBLs	Progressive pancytopenia	Case 1 12)
EUFA704	<i>FANCA</i>	1615delG	1615delG+1637delA+1641delT	PBLs, LCL	—	21)
EUFA393	<i>FANCA</i>	3559insG	3559insG+3580insCGCTG	PBLs, LCL	—	21)
IFAR557-2	<i>FANCA</i>	2815-2816ins19	Wild type	PBLs, LCL, stem cells	Mild pancytopenia → clonal evolution	11)
URD	<i>FANCA</i>	856C>T	Wild type	PBLs, LCL	Mild pancytopenia	22)
STT	<i>FANCA</i>	862G>T	Wild type	PBLs, LCL	Mild pancytopenia	22)
MRB	<i>FANCA</i>	971T>G	Wild type	PBLs, LCL	Mild pancytopenia	22)
EUFA173	<i>FANCA</i>	2852G>A	Wild type	PBLs, LCL	Mild pancytopenia	22)
EUFA506	<i>FANCC</i>	1749T>G	1748C>T+1749T>G	PBLs, LCL	—	21)
EUFA806	<i>FANCC</i>	67delG/1806insA	Wild type	PBLs, LCL	Normal CBC	23)
EUFA449	<i>FANCC</i>	67delG	Wild type	PBLs, LCL	Mild pancytopenia	23)
—	<i>FANCD1</i>	8732C>A	8731T>G+8732C>A	Leukemic cells	Resistance to AML?	24)
—	<i>FANCA</i>	2670G>A	2927G>A+2670G>A	Stem cells	Normal CBC	10)

FA: Fanconi anemia, Gran: granulocytes, PBLs: peripheral blood lymphocytes, LCL: lymphoblastoid cell line. (Adapted with modifications from Table III in Hamanoue S et al: Br J Haematol, 132: 630–636, 2005<sup>12)</sup>.)

Table 2 Clinical and biological characteristics of the 3 Fanconi anemia patients with lymphocytic reversion

Case	Age (y)	Bone marrow failure presentation	Positive findings in physical examination or history	Biological diagnosis
1	7	Progressive pancytopenia Diagnosed at age 6 years of pancytopenia	PE: skin pigmentation, short stature, abnormality of metacarpal bones	PBL: both breaks and FANCD2 normal. Buccal mucosa: abnormal FANCD2 Molecular diagnosis: FANCA mutations: c.2546delC/c.2546delC Reversion: c.2546C>T
2	16	Diagnosed at age 4 years of pancytopenia Slowly progressive cytopenia over a period of 12 years	History: breaks by MMC test in PBL at age 4 years PE: skin pigmentation, short stature, thumb anomaly, strabismus, esophageal atresia Bone marrow: RAEB	PBL: both breaks and FANCD2 normal. Bone marrow fibroblast: both FANCD2 and MMC-sensitivity abnormal Molecular diagnosis: FANCA mutations: c.2546delC/c.3295C>T Reversion: absence of c.3295C>T
3	29	Diagnosed at age 9 years of pancytopenia	PE: skin pigmentation, short stature, thumb anomaly Bone marrow: RA Follow-up: oral cavity carcinoma diagnosed at the age of 29 years	PBL: both breaks and FANCD2 normal. Bone marrow fibroblast: FANCA mutations Molecular diagnosis: FANCA mutations: c.2170T>C/c.44_69del Reversion: absence of c.44_69del

PE: physical examination, PBL: peripheral blood lymphocytes, MMC: mitomycin C, RAEB: refractory anemia with excess blasts, RA: refractory anemia.

ないものの、蛋白質の構造に問題無く、コア複合体が正常に機能していると思われた。頬粘膜あるいは好中球においては両アレルの変異が確認された<sup>12)</sup>。症例2, 3ともに骨髓線維芽細胞で検出された片アレルの異常がリンパ球では消失し、変異配列の野生型配列への復帰がみられた。

FA患者にとって、造血幹細胞移植のみが造血障害に対して唯一根治が期待できる治療法である。通常の再生不良性貧血で用いられる放射線照射や大量シクロフォスファミド(cyclophosphamide; CY)の投与では、粘膜障害や移植片対宿主病(graft-versus-host disease; GVHD)が重症化し、成績不良であった。少量のCYと局所放射線照射の併用が標準的な前処置法として用いられ、GVHDに対するシクロスポリンA(cyclosporine A; CyA)の投与により、ヒト白血球抗

原(human leukocyte antigen; HLA)一致同胞間移植の成績は向上した<sup>13)</sup>。HLA一致同胞ドナーが得られる確率は低いいため、HLA一致同胞以外の代替ドナーからの移植もおこなわれてきたが、従来の前処置法では高い生着不全と急性GVHDのため満足すべき治療成績は得られなかった<sup>14)</sup>。最近FAの患者に対して、フルダラビン(fludarabine; Flu)を含む移植前処置が開発され、FluをベースにCY量は一定とした少量の胸腹部照射(thoraco-abdominal irradiation; TAI)にFlu, CY, 抗胸腺グロブリン(antithymocyte globulin; ATG)を用いることにより、飛躍的に移植成績が向上した<sup>15,16)</sup>。本邦でもHLA一致同胞ドナーからの移植では、Fluを含む非照射レジメンで移植されたFA患者の7例全例が生存中である<sup>17)</sup>。また非血縁やHLA不一致血縁などの代替ドナー

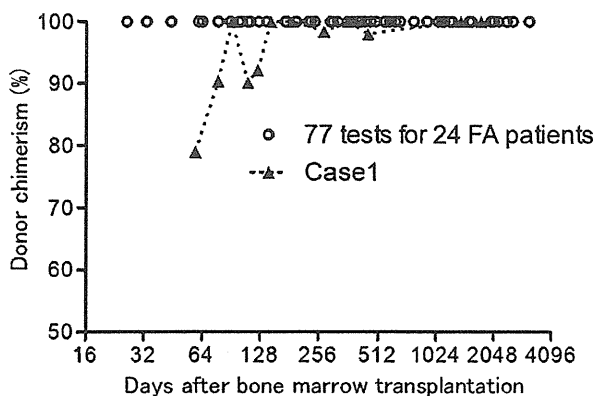


Figure 3 Donor chimerism of peripheral blood after alternative donor bone marrow transplantation

からの移植でも 27 例中 26 例が生存中であり<sup>18)</sup>、造血細胞移植学会の一元化登録例の解析では Flu を含む前処置では約 90% の 5 年生存率が得られている<sup>19)</sup>。また、急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) や進行期の骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) に対しては 4.5 Gy の全身照射 (total body irradiation: TBI) を用いることにより、成績の向上が得られている<sup>18,20)</sup>。しかしながら、リバージョンを生じたリンパ球はアルキル化剤などの化学療法剤にも抵抗性であるため、前処置を弱めた FA の造血細胞移植に際しては、拒絶やキメラとなる可能性がある。TAI/Flu/CY/ATG レジメンを用いて代替ドナーから移植を行った 24 例の FA 患者の移植後 3 週から約 11 年間に渡る末梢血全血のキメリズム解析では全例がドナータイプ 100% であったが、リバージョンが証明された症例 1 (三角印) で

は移植後 2 か月から 2 年にわたり、混合キメラが観察された (図 3)。症例 1 の造血機能は安定しているが、本人タイプのリンパ球の残存、増大は拒絶の可能性や、放射線やアルキル化剤の投与を受けた造血細胞は FA 患者ではより白血化の可能性も高くなるため完全キメラに変わることが望まれる。症例 2 は TBI 4.5 Gy を用いて代替ドナーからの移植が行われたが、完全キメラが維持されている。

#### IV FA 患者における診断のフローチャート

FA の臨床像としては、1) 汎血球減少、2) 皮膚の色素沈着、3) 身体奇形、4) 低身長、5) 性腺機能不全をともなうが、その表現型は多様で、汎血球減少のみで、身体異常を伴わない場合もある。また、血球減少が先行することなく、MDS や白血病あるいは固形癌を初発症状とすることもある。従って、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは困難なため、小児や青年期に発症した再生不良性貧血患者や若年発症の頭頸部、婦人科領域の固形癌の発症がみられた場合には、全例に DNA 架橋剤添加による染色体断裂試験を行い、FA を除外することが望まれる。リバージョン・モザイクの症例では末梢血リンパ球の染色体脆弱試験がスクリーニング検査としては指標にならないため、理学所見、家族歴、既往歴を詳細に検討し、造血細胞以外での遺伝子解析を考慮すべきである。FA の診断のフローチャートを図 4 に示す。

日本小児血液学会の中央診断システムが 2009 年 2 月から導入され、先天性骨髄不全症候群が疑われる際には診断依頼施設に各々の先天性骨髄不全症の専門家による遺伝子

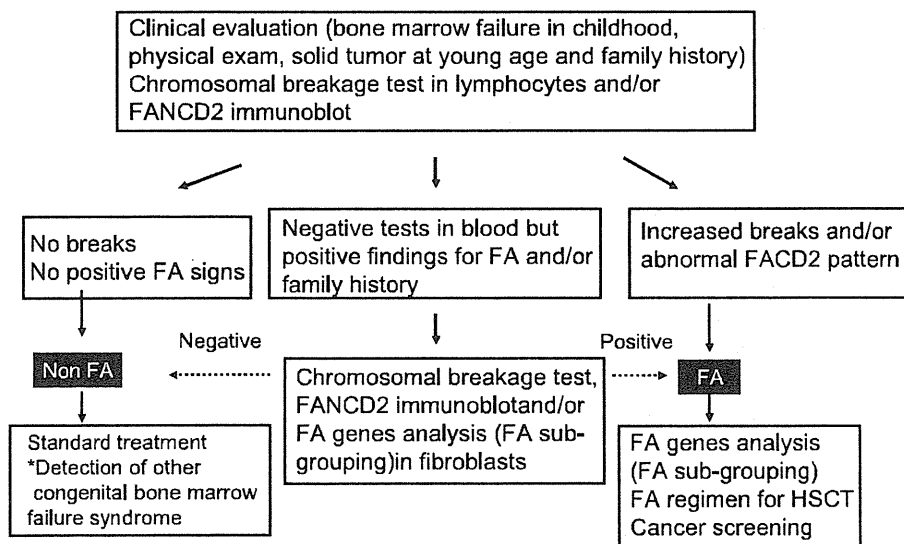


Figure 4 Diagnostic strategy for Fanconi anemia

\* Shwachman-Diamond syndrome, Dyskeratosis congenita, congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, Pearson syndrome and Diamond-Blackfan anemia. (Adapted with modifications from Figure 4. in Pinto FO et al: Haematologica, 94: 487-495, 2009<sup>21)</sup>.)

診断等を含めたアドバイスが行われるようになった。後天性再生不良性貧血と診断されていた症例から FA などの先天性再生不良性貧血を見いだすことは、移植を含めた治療法が異なるため極めて重要である。しかしながら、先天性骨髄不全症候群の責任遺伝子は約半数で変異が確認されているにすぎず、新規遺伝子の発見に向けて研究が進められており、その成果に期待したい。

## 謝 辞

FA 遺伝子解析を行っていただきました京都大学放射線生物研究センター 高田穰先生, 群馬大学生体調節研究所 山下孝之先生, 日本大学医学部小児科 谷ヶ崎博先生, 神奈川こども医療センター 浜之上聡先生に, また症例の紹介をいただきました小児科・血液内科の諸先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Fanconi G: Familiare infantile perniziösaartige anämie (perniziöses blutbild und konstitution). *Jahrbuch Kinderheilk*, 117: 257–280, 1927.
- 2) Schroeder TM, Anchutz F, Knopp A: Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer panmyelopathie. *Humangenetik*, 1: 194–196, 1964.
- 3) Sasaki MS, Tonomura A: A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. *Cancer Res*, 33: 1829–1836, 1973.
- 4) 小原 明: 日本における小児特発性再生不良性貧血など造血障害性疾患の現状. 日本小児血液学会再生不良性貧血委員会疫学調査 1988?2005年. *日小血会誌*, 22: 53–62, 2008.
- 5) 山下孝之, 小田 司, 関本隆志: Fanconi 貧血の分子病態一最近の進歩. *臨床血液*, 50: 538–546, 2009.
- 6) Shimamura A, Montes de Oca R, Svenson JL, et al: A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood*, 100: 4649–4654, 2002.
- 7) Yabe M, Yabe H, Hamanoue S, et al: In vitro effect of fludarabine, cyclophosphamide, and cytosine arabinoside on chromosome breakage in Fanconi anemia patients: Relevance to stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 85: 354–361, 2007.
- 8) Soulier J, Leblanc T, Larghero J, et al: Detection of somatic mosaicism of Fanconi anemia patient by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood*, 105: 1329–1336, 2005.
- 9) Pinto FO, Leblanc T, Chamousset D, et al: Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. *Haematologica*, 94: 487–495, 2009.
- 10) Mankad A, Taniguchi T, Cox B, et al: Natural gene therapy in monozygotic twins with Fanconi anemia. *Blood*, 107: 3084–3090, 2006.
- 11) Gregory JJ, Wagner JE, Verlander PC, et al: Somatic mosaicism in Fanconi anemia: Evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cell. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 2532–2537, 2001.
- 12) Hamanoue S, Yagasaki H, Tsuruta T, et al: Myeloid lineage-selective growth of revertant cells in Fanconi anemia. *Br J Haematol*, 132: 630–636, 2005.
- 13) Socie G, Devergie A, Girinski T, et al: Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol*, 193: 249–255, 1998.
- 14) Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al: Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 95: 422–429, 2000.
- 15) Locatelli F, Zecca M, Pession A, et al: The outcome of children with Fanconi anemia given hematopoietic stem cell transplantation and the influence of fludarabine in the conditioning regimen: a report from the Italian pediatric group. *Haematologica*, 92: 1381–1388, 2007.
- 16) Stepensky P, Shapira MY, Balashov D, et al: Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17: 1282–1288, 2011.
- 17) Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, et al: Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatric Transplant*, 16: 340–345, 2012.
- 18) Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anemia. *Br J Haematol*, 134: 208–212, 2006.
- 19) 矢部みはる, 高橋義行, 稲垣二郎, 他: TRUMP 登録された Fanconi 貧血に対する造血細胞移植の検討. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2012 (抄録)
- 20) Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, et al: Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anemia. *Br J Haematol*, 140: 644–655, 2008.
- 21) Waisfisz Q, Morgan NV, Savino M, et al: Spontaneous functional correction of homozygous Fanconi anemia alleles reveals novel mechanistic basis for reverse mosaicism. *Nat Genet Genome Res*, 22: 379–383, 1999.
- 22) Gross M, Hanenberg H, Lobitz S, et al: Reverse mosaicism I Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular self-correction. *Cytogenet Genome Res*, 98: 126–135, 2002.
- 23) Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA, et al: Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet*, 5: 137–148, 1997.
- 24) Ikeda H, Matsushita M, Waisfisz Q, et al: genetic reversion in an acute myelogenous leukemia cell line from a Fanconi anemia patient with biallelic mutation in BRCA2. *Cancer Res*, 63: 2688–2694, 2003.

【第53回日本小児血液・がん学会学術集会】シンポジウム1：本邦における骨髄不全症候群の現況

## 本邦における骨髄不全症候群の現況

真部 淳\*

聖路加国際病院小児科

キーワード：先天性骨髄不全症候群，骨髄異形成症候群，再生不良性貧血，病理中央診断

Key words: inherited bone marrow failure syndrome (IBMFS), myelodysplastic syndrome (MDS), aplastic anemia, pathological central review

2011年11月に行われた第53回小児血液がん学会において、「本邦における骨髄不全症候群の現況」と題するシンポジウムが開催されました。私は名古屋大学の小島勢二先生とともに座長の任に当たりました。今回、学会誌においてこのシンポジウムの内容がとりあげられることを感謝します。

1997年、小児血液学会に骨髄異形成症候群(MDS)委員会が発足しました。初代委員長は中畑龍俊先生(当時：東大医学研究所，現：京都大学)であり、次いで2004年から私が、2006年から菊地陽先生(当時：埼玉県立小児医療センター，現：在帝京大学)，そして2008年から再び私が委員長を務めています。本委員会の目的は、当時はまだ疾患概念が確立していなかった小児MDSの国内発症例の後方視的検討<sup>1,2)</sup>、診断の標準化についての検討<sup>3)</sup>でした。次いで1999年から診断時登録と病理中央診断が開始されました<sup>4)</sup>。

再生不良性貧血症例の中にはMDSとの鑑別が難しいものも多く、再生不良性貧血委員会との合同事業として、2009年からMDSのみならず再生不良性貧血疑い症例も含めた中央診断が開始されました。中央診断事務局が名古屋大学小児科に置かれ、同大の小島勢二先生と濱麻人先生、名古屋第一赤十字病院病理の伊藤雅文先生、聖路加国際病院小児科の私と長谷川大輔先生、同院検査部の野沢和江さんを中心に、年間200例もの標本が検討されています。

ところで、MDSと再生不良性貧血の鑑別診断を行うにあたり、近年、先天性骨髄不全(inherited bone marrow failure syndrome: IBMFS)の存在が大きくなってきました。その理由の一つは、臨床的にIBMFSを鑑別することの重要性が認識されてきたことであり、もう一つは、IBMFS各疾患の

分子レベルでの病態の解明が急速に進展し、診断技術が格段に向上してきたことがあげられます。

たとえば骨髄不全の治療として骨髄移植を考慮するとき、Fanconi貧血などの染色体脆弱性症候群かどうかは移植レジメンの強度を決定するために必須の情報となります。また、移植ドナーを選ぶときには、患者の同胞が同じIBMFSを有するかどうかを慎重に検討する必要があります。IBMFSでは骨髄移植後に固形腫瘍の発症が起こりうるので注意が必要です。一般に後天性の再生不良性貧血は抗胸腺グロブリン投与によく反応しますが、IBMFSでは反応はみられません。反対に後天性の再生不良性貧血はアンドロゲンへの反応はよくありませんが、IBMFSは反応することが多いです。IBMFSでは遺伝相談が必要なことがある。このように、実に多くの重要なポイントがあります。

IBMFSには数多くの疾患が含まれますが、近年、厚労省による新たな難病の研究班として、(1)遺伝性鉄芽球性貧血(東北大学血液免疫科の張替秀郎先生)、(2)Fanconi貧血(東海大学医学部細胞移植科の矢部みはる先生)、(3)先天性角化不全症(名古屋大学小児科の小島勢二先生)、(4)Shwachman-Diamond症候群(京都大学大学院発達小児科学の渡邊健一郎先生)、(5)先天性好中球減少症(広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学の小林正夫先生)、(6)Diamond Blackfan貧血(弘前大学小児科の伊藤悦朗先生)、(7)Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)(聖路加国際病院の真部淳)、(8)先天性顆粒放出異常症(愛媛大学大学院小児医学の石井栄一先生)などの多くの疾患が取り上げられ、目覚ましい成果が得られています。

本特集ではこれらの研究の進歩の一端を紹介していただきました。いずれも大変読み応えのある素晴らしい原稿です。日常の臨床に役立つのみならず、病態解明への熱意は、読者のみなさまにとってもよい刺激となると期待されます。

2012年5月9日受付，2012年5月9日受理

\* 別刷請求先：〒104-8560 東京都中央区明石町9-1

聖路加国際病院小児科 真部 淳

E-mail: manabe-luke@umin.ac.jp

文 献

- 1) Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al: Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia*, 15: 1713-1720, 2001.
- 2) Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the International JMML Working Group. *Leukemia*, 16: 645-649, 2002.
- 3) 中畑龍俊, 小島勢二, 土田昌宏, 他: 小児骨髄異形成症候群 (MDS) 診断の手引き. *日小血会誌*, 13: 381-393, 1999.
- 4) 平林真介, 真部 淳. MDS の中央診断: 445 例の追跡調査. *日小血会誌*, 23: 53-57, 2009.

