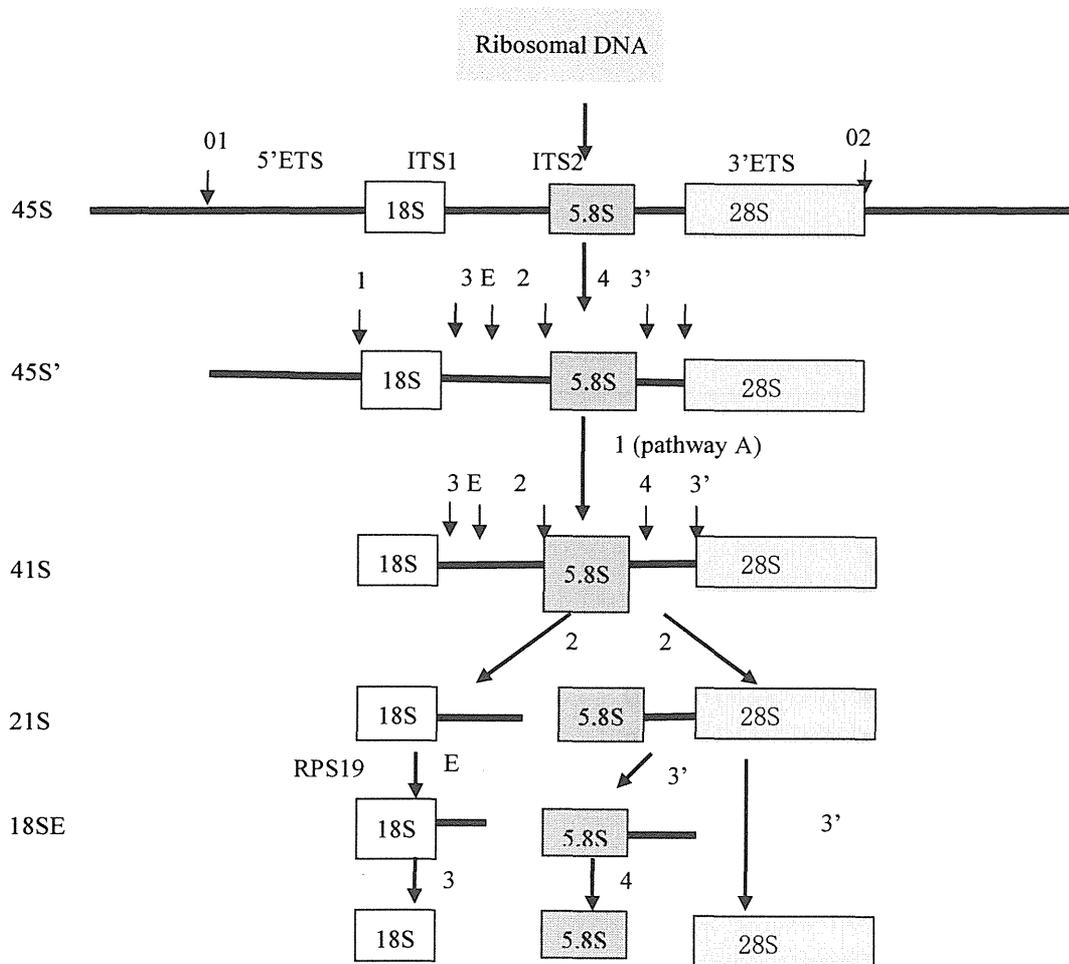


**Figure 2. The structure of the ribosome**



**Figure 3. Pre-rRNA processing in human cells.**

The 18S, 5.8S, and 28S rRNAs are transcribed as a single precursor (45S), which is subsequently processed into mature species by a complex series of cleavage and modification reactions. The 45S precursor contains two external transcribed spacers at its 5' and 3' ends (5'-ETS and 3'-ETS) and two internal transcribed spacers (ITS1 and ITS2). Two alternative pathways (A and B) differ in the order of cleavages 1 and 2. Pathway are shown below the 45S pre-rRNA. Cleavage site E is the major site affected in human cells depleted of RPS19 during pre-rRNA processing.

## 5. Clinical and laboratory features

### 1) Anemia

Approximately 90% of affected individuals present in infancy or early childhood, although a “non-classical” mild phenotype may not be diagnosed until later in life [11].

### 2) Congenital anomalies

Clinical manifestations of DBA are variable. In about 40% of patients, DBA is associated with physical anomalies and growth retardation, but in some patients, no congenital anomalies are found [11]. **Table 6** summarizes the prevalence and range of congenital abnormalities found in DBA patients.

### 3) Cancer predisposition

29 cases were reported among more than 700 patients in the literature [11]. A recent prospective study showed that among 608 patients, 15 solid tumors, 2 acute myeloid leukemias (AML), and 2 cases of myelodysplastic syndrome (MDS) were diagnosed at a median age of 41 years in patients who had not received a bone marrow transplant. The rate of development of solid tumors or leukemia was 5.4-fold higher in DBA patients than expected in a demographically matched comparison to the general population. Furthermore, specific tumors had significantly elevated incidence ratios for MDS, AML, adenocarcinoma of the colon, osteogenic sarcoma, and female genital cancer [14]

Table VI. Frequency of Congenital Abnormalities observed in DBA

Symptom		North America	Europe
No. of patients		420	229
Head, Face, Palate	Hypertelorism, cleft palate, high-arched palate, microcephaly, micrognathia, low-set ears, low hairline, epicanthus, ptosis, etc.	24%	21%
Upper limb	Triphalangeal, duplex or bifid, hypoplastic thumb, flat thenar eminence, syndactyly, absent radial artery	21%	9%
Renal, urogenital	Absent kidney, horseshoe kidney, hypospadias	19%	7%
Cardiopulmonary	Ventricular septal defect, atrial septal defect, coarctation of the aorta, complex cardiac anomalies	15%	7%
Other			
Neck	Short neck, webbed neck	NA	4%
Eyes	Congenital glaucoma, strabismus, congenital cataract	NA	12%
Neuromotor	Learning difficulties	NA	7%
Short stature		NA	30%
At least one anomaly		47%	41%
Two or more anomalies		25%	24%

## 6. Therapy

### 1) Drug therapy

Approximately 80% of patients respond to steroids. The recommended starting dose is 2 mg/kg/day of prednisone at initial treatment. In over 20% of DBA patients, steroids eventually are stopped completely.<sup>11)</sup> It should be mentioned that important steroid side effects include growth retardation, osteoporosis, obesity, hypertension, diabetes mellitus, cataract, and glaucoma. The therapy is not generally recommended in babies under 6 months of age.<sup>11)</sup> Alternative treatments, including Cyclosporine, Metocloamide, Epo, and a combination of Prednisolone and Cyclosporin, have been mentioned, but the constant evaluation has not been warranted in these treatments.

### 2) Transfusion therapy

Patients who do not respond to steroids may require chronic transfusion therapy every ~4–8 weeks. Although maintaining hemoglobin levels above 8 g/dl is recommended, a disadvantage of chronic transfusion therapy is hemosiderosis by iron overload. To avoid liver dysfunction, diabetes, and myocardopathy due to iron deposition, combination therapy with desferasiox and deferoxamine is recommended. However, methods for oral iron chelation therapy in neonates have not been established.

### 3) Hematopoietic stem cell transplantation

Chronic transfusion dependence with refractoriness to steroids is considered an acceptable indication for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The outcomes of HSCT for DBA in Japan are better than those reported in other countries. To date, 19 patients have received transplants of allogeneic hematopoietic stem cells (HSCs), and all 13 patients received BMT (6 cases with HLA-matched siblings and 7 cases with unrelated donors) have disease-free survival.<sup>17)</sup> Five patients have been treated with cord blood transplantation (CBT), and two of these with transplants from siblings have survived. However, in three patients treated with unrelated donor cord blood, two were not successfully engrafted, and the third died of lympho-proliferative disease, despite confirmed engraftment. Consequently, bone marrow should be selected as a source of HSCs for transplantation at present. Better therapeutic outcomes have been proven with the conditioning therapy of a combination of busulfan (oral administration, 16mg/kg or 560mg/m<sup>2</sup>) and cyclophosphamide (120-200mg/kg), although it has been almost adopted in HLA matched related transplantation. Although the reported number of patients is few, a conditioning therapy using a half dose of busulfan leads to good outcomes when using unrelated HSCs. In pretreatment without busulfan, the number of cases with engraftment failure was modestly higher. There is not sufficient evidence supporting the value of bone marrow non-destructive pretreatment therapy for HSCT in DBA.<sup>29)</sup>

## 7. Issues · Future perspective

In Japan, monitoring the number of new DBA patients and follow-up surveillance every year has been performed by the committee for aplastic anemia in the Society of Japanese Pediatric Hematology, but each institute has executed the diagnosis. We established a registration system for the central review of diagnosis in 2009 and also started the genetic screening of DBA. However, since there are no criteria for the accurate diagnosis of mild DBA, improvement in diagnostic capabilities is necessary. DBA is the only human congenital disease caused by deficits of ribosomal proteins. However, it is thought that all the causative gene products for congenital bone marrow failure syndromes (e.g. Dyskeratosis Congenita and Shwachman-Diamond syndrome) participate in ribosome biogenesis. In addition to bone marrow failure, DBA and these syndromes share congenital anomalies and predisposition to cancer. It seems that these diseases are bone marrow failure syndromes caused by the dysfunction of ribosomes. Furthermore, recently, it has been revealed that 5q deletion (5q-) syndrome, which belongs to the category of acquired blood disorders, is also a ribosomopathy. 5q- syndrome is a distinct subtype of MDS associated with chromosomal abnormality involving 5q and causing impairment of erythroid differentiation. This syndrome is found predominantly in females of advanced age and is characterized by macrocytic anemia, thrombocytosis, less than 5% blasts in bone marrow, and conspicuity of mononuclear or hypolobular micromegakaryocytes. Most patients become transfusion dependent, but have a low risk of transformation to leukemia. In 2008, Ebert et al. identified the *RPS14* gene, encoding a ribosomal protein, as the gene responsible for the syndrome.<sup>30)</sup> Therefore, the study of DBA is expected to make a large contribution to the advancement of diagnosis and treatment of acquired hematopoietic failure. The development of a novel therapy for steroid treatment is expected. Recently, using DBA models in zebrafish and mice, it has been reported that administration of L-leucine, an essential amino acid, provided relief from anemia.<sup>31) 32)</sup> Already clinical trials to evaluate the therapeutic effects of L-leucine are underway in the United States. Less than half of DBA patients have been identified as having one of the

known causative mutations. Comprehensive genetic analysis using next-generation sequencing in remaining DBA patients would be valuable in the identification of other causative gene mutations.

## References

1. Da Costa L, Willig TN, Fixler J, Mohandas N, Tchernia G. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13:10-15.
2. Josephs HW: Anaemia of infancy and early childhood. *Medicine* 1936; 15:307.
3. Diamond LK, Blackfan KD: Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 1938; 56: 464-7.
4. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet.* 1999; 21: 169-75.
5. Doherty L, Sheen MR, Vlachos A, et al. Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet.* Feb 12 2010;86:222-8.
6. Gazda HT, Sheen MR, Vlachos A, et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. *Am J Hum Genet.* Dec 2008;83:769-80.
7. Farrar JE, Nater M, Caywood E, et al. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2008;112:1582-92.
8. Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, et al. Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet.* Dec 2006; 79: 1110-8.
9. Gazda HT, Preti M, Sheen MR, et al. Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in diamond-blackfan anemia. *Hum Mutat.* 2012; 33: 1037-44.
10. Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al. Exome sequencing identifies *GATA1* mutations resulting Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest.* 2012; 122(7): 2439-43.
11. Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008;142:859-76.
12. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, et al. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2012; 119: 2376-84.
13. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood.* 2010;115:3196-205.
14. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood.* 2012; 119: 3815-9.
15. Ohga S, Mugishima H, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Yagi K et al. Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2004; 79:22-30.
16. 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 2008; 22: 53-62.
17. Mugishima H, Ohga S, Ohara A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant.* 2007;11:601-7.
18. Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, et al. Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood.* 1999 ;94:4294-306.
19. Ramenghi U, Garelli E, Valtolina S, et al. Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. *Br J Haematol.* 1999;104:841-8.
20. Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, et al. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica.* 2004;89:480-9.
21. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, et al. Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat.* 2007; 28:1178-82.
22. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H et al. Identification of mutations in the ribosomal protein L5 (RPL5) and ribosomal protein L11 (RPL11) genes in Czech patients with Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat.* 2009; 30:321-7.
23. Konno Y, Toki T, Tandai S, et al. Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica.* 2010;95:1293-9.
24. Leger-Silvestre I, Caffrey JM, Dawaliby R, et al. Specific Role for Yeast Homologs of the Diamond Blackfan Anemia-associated Rps19 Protein in Ribosome Synthesis. *J Biol Chem.* 2005;280:38177-85.
25. Choessel V, Bacqueville D, Rouquette J, et al. Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2007;109:1275-83.
26. Flygare J, Aspesi A, Bailey JC, et al. Human RPS19, the gene mutated in Diamond-Blackfan anemia, encodes a ribosomal protein required for the maturation of 40S ribosomal subunits. *Blood.* 2007;109: 980-6.
27. Choessel V, Fribourg S, Aguisa-Touré AH et al. Mutation of ribosomal protein RPS24 in Diamond-Blackfan anemia results in a ribosome biogenesis disorder. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 1253-63.

28. Fumagalli S, Di Cara A, Neb-Gulati A, et al. Absence of nucleolar disruption after impairment of 40S ribosome biogenesis reveals an rpL11-translation-dependent mechanism of p53 induction. *Nat Cell Biol.* 2009;11:501–8.
29. Yabe H, Inoue M, Koh K, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan; A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (suppl): s152.
30. Ebert BL, Pretz J, Bosco J et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature.* 2008; 451: 335-9.
31. Jaako P, Debnath S, Olsson K, et al. Dietary L-leucine improves the anemia in a mouse model for Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2012; 120: 2225-8.
32. Payne EM, Virgilio M, Narla A, et al. L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del (5q) MDS by activating the mTOR pathway. *Blood.* 2012; 120: 2214-24.

# Fanconi 貧血診療の参照ガイド 平成25年度改訂版

Fanconi 貧血診療の参照ガイド  
改訂版作成のためのワーキンググループ

矢部普正	(東海大学 基盤診療学系)
矢部みはる	(東海大学 基盤診療学系)
小島勢二	(名古屋大学大学院 小児科)
山下孝之	(群馬大学生体調節研究所・遺伝子情報分野)
小原 明	(東邦大学大森病院・輸血部)
谷ヶ崎博	(日本大学 小児科)

平成 25 年 (2013 年) 7 月

- 5. 緒 言
  - 6. 診 断
    - 1) 疾患概念
    - 2) 診断基準
    - 3) 重症度基準
    - 4) 診断のフローチャート
    - 5) 鑑別診断
  - 7. 疫 学
    - 1) 発生頻度
    - 2) 自然症・予後
  - 8. 病因・病態
  - 5. 臨床症状
    - 1) 身体奇形
    - 2) 悪性腫瘍の合併
  - 3. 治療法・治療指針
    - 1) 輸血
    - 2) 薬物療法
    - 3) 造血幹細胞移植
  - 4. 問題点・将来展望
- 参考文献

## 1. 緒言

1927年にFanconiは家族性の貧血と身体奇形を特徴とする兄弟例を初めて記載したが、以後同様の症例の報告が続き、Fanconi貧血と命名された<sup>1)</sup>。後年Fanconiは1) 汎血球減少、2) 皮膚の色素沈着、3) 奇形、4) 低身長、5) 性腺機能不全、6) 家族発生からなる診断基準を作成した<sup>2)</sup>。1964年に、Schroederらは、Fanconi貧血の患者リンパ球に染色体異常がみられることを発見した<sup>3)</sup>。さらに、Sasakiらは、この染色体異常が、マイトマイシン (MMC) などのDNA架橋剤によって、著しく増加することを発見し、本疾患の原因が染色体不安定性にあることを明らかにした<sup>4)</sup>。

Fanconi貧血の患者においては、造血不全のほか、経過中に骨髄異形成症候群 (MDS) や白血病などの血液腫瘍や扁平上皮癌などの固形癌を合併する頻度が高く、以前は極めて予後不良な疾患であった。本症に対しては、造血幹細胞移植が、造血不全や造血器腫瘍に対して唯一治癒の期待できる治療法である。十分な治療成績が得られなかった非血縁ドナーなどの代替ドナーからの同種造血幹細胞移植も、最近では、移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上している<sup>5) 6)</sup>。Fanconi貧血は、患者数も限られるため、無作為割付試験を含む前方視的治療研究は少なく、得られている情報は極めて乏しい。よって、わが国や海外に存在する疾患登録事業で得られたデータや文献をもとに専門家が作業をすすめ、わが国のFanconi貧血の患者に対し現時点で最も推奨される診療ガイドラインを作成した。治療の核となるのは、造血幹細胞移植であるFanconi貧血においては、本疾患に特有な移植合併症がみられることが多く、移植を施行するにあたってはFanconi貧血患者の移植経験に富む施設に紹介するのが望ましい。

## 2. 診断

### 1) 疾患概念

染色体の不安定性を背景に、1) 進行性汎血球減少、2) MDSや白血病への移行、3) 身体奇形、4) 固形癌の合併を特徴とする血液疾患である。

### 2) 診断基準

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) 性腺機能不全をとるもなうが、その表現型は多様で、汎血球減少のみで、その他の臨床症状がみられない場合もある。また、汎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。よって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは不可能である。小児や青年期に発症した再生不良性貧血患者に対しては、全例に染色体脆弱試験をおこない、Fanconi貧血を除外する必要がある。また、若年者において、頭頸部や食道、婦人科領域での扁平上皮癌や肝癌の発生がみられた場合や、MDSや白血病の治療経過中に過度の薬剤や放射線に対する毒性がみられた場合にも、本疾患を疑い染色体脆弱試験をおこなう必要がある。

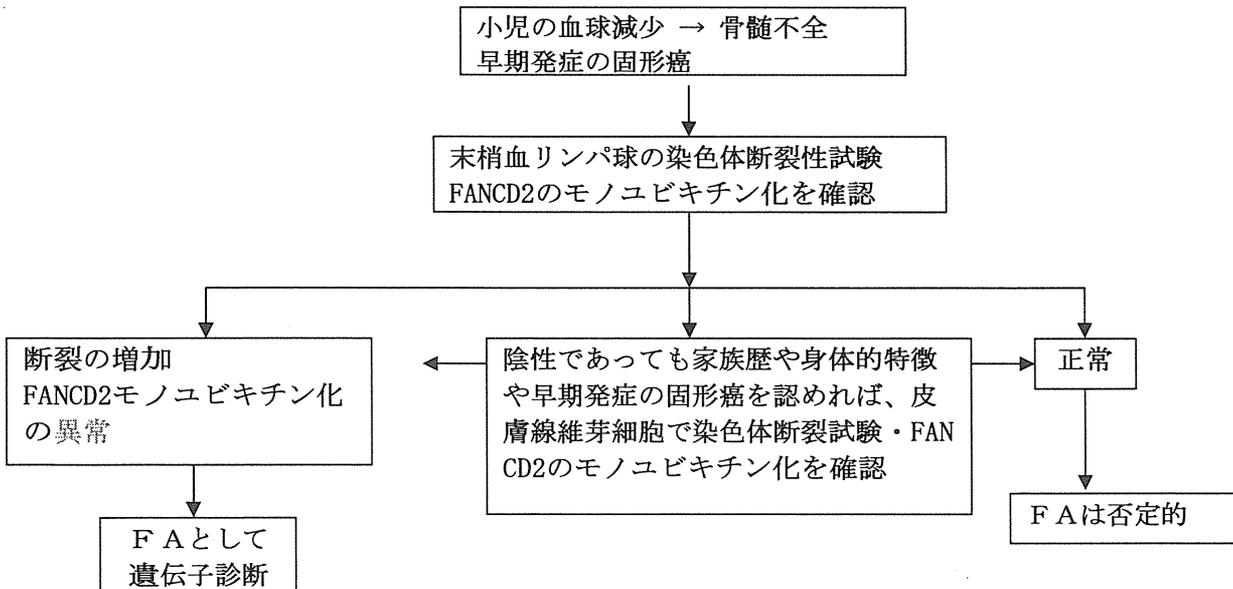


図1 診断のフローチャート

### 3) 重症度分類 (表1)

後天性再生不良性貧血で用いられている基準に従って、重症度を判別する。

表1. 重症度分類(平成16年度修正)

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ $\mu$ l未満 好中球 1,000/ $\mu$ l未満 血小板 50,000/ $\mu$ l未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ $\mu$ l未満 好中球 1,000/ $\mu$ l未満 血小板 50,000/ $\mu$ l未満
stage 4	重 症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ $\mu$ l未満 好中球 500/ $\mu$ l未満 血小板 20,000/ $\mu$ l未満
stage 5	最重症	好中球 200/ $\mu$ l未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ $\mu$ l未満 血小板 20,000/ $\mu$ l未満

注1 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2 この分類は平成10(1998)年度に設定された5段階分類を修正したものである。

### 4) 診断のフローチャート (図1)

Fanconi貧血を疑った場合には、末梢血リンパ球を用いてmitomycin C (MMC) やdiepoxybutane (DEB) などDNA架橋剤を添加した染色体断裂試験をおこなう。正常の細胞と比べて多数の染色体断裂と、その結果生じると考えられる染色分体交換が特徴的とされる。わが国においてはSRLなどの検査会社でも実施可能である。また、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もスクリーニング法としては優れている。

上記のスクリーニング法では、リンパ球でreversionを起こした細胞が増殖している(体細胞モザイク)のために偽陰性例や判定困難例が生ずる。この時には100個あたりの染色体断裂総数だけでなく、染色体断裂数ごとの細胞数のヒストグラムが有用なことがある(SRLでは「グラフレポート」として希望すれば添付して報告してくれる)。この場合の診断には皮膚線維芽細胞を用いた染色体断裂試験が必要となる。またFanconi貧血以外の染色体不安定性症候群を鑑別する上に細胞の蛋白や遺伝子診断が有用である。

### 5) 鑑別診断 (表2)

骨髄不全や外表奇形を特徴とする先天性造血不全症候群には、表2に示すように、1) Dyskeratosis congenita, 2) Schwachman-Diamond症候群、3) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, 4) Pearson症候群などが知られている。いずれも、稀少疾患ではあるが、それぞれの臨床像が特徴的で鑑別可能である。最近、上記にあげた疾患については、すべて原因遺伝子が同定されたことから、分子病態の解明が進むとともに、遺伝子診断も可能となっている。一方、染色体不安定性症候群としては、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、Bloom症候群、Nijmegen症候群などが知られている。

表2. 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT	Pearson
報告数	>1000	>225	>300	>45	>60
遺伝形式	AR	XL85%, AD, AR	AR	AR, XL	sporadic
責任遺伝子	表3参照	DKC1 (Xq28)	SBDS (7q11)	c-mpl (1p34) など	mt DNA
平均診断年齢	7.6歳	5~15歳	4カ月	9カ月	6カ月
外表奇形	75%	100%	60%	40%	稀
汎血球減少	90%	10歳までに50%	好中球減少95%	40%	頻度不明
MDS/AMLへの移行	>14%	0.4~1.3%	5~33%	5%	0%
発癌	7%	8~12%	0%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常	正常
予後	平均余命30歳	30歳までに80%が死亡	平均余命35歳	3歳までに50%が死亡	3歳までに80%が死亡

FA : Fanconi anemia    DKC : Dyskeratosis congenita    SDS : Schwachman-Diamond syndrome  
 MMC : mitomycin C    CAMT : Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia  
 DEB : diepoxybutane    AR : autosomal recessive    AD : autosomal dominant    XL : X-linked

### 3. 疫学

#### 2) 発生頻度

日本小児血液学会の全国登録データによれば、わが国の年間発生数は5~10人で、出生100万人あたり5人前後である<sup>7)</sup>。この数字は、海外からの報告とほぼ同程度である。常染色体劣性の遺伝形式をとることから、そのキャリア頻度は、200~300人に1人と推定される。

#### 2) 自然歴・予後

国際Fanconi貧血登録では、1982年以来、北米のFanconi貧血患者を対象にその自然歴について大規模な前方視的研究をおこなっている。それによると、10歳までに80%、40歳までに90%の患者は、再生不良性貧血を発症する。悪性腫瘍の合併も、年齢とともに増加し、30歳までに20%、40歳までに30%の患者がMDSや白血病に罹患する。同様に、40歳までに28%の患者は固形癌を発症する。発症10年、15年後の生存率は、それぞれ85%、63%であった<sup>8)</sup>。わが国の小児血液学会の集計では、非移植症例30例の10年生存率は63%であった<sup>9)</sup>。

### 4. 病因・病態

Fanconi貧血は遺伝的に多様な疾患であり、現在までに16の責任遺伝子が同定されている。FANCD1, FANCF, FANCGはそれぞれ家族性乳がん遺伝子のBRCA2, BRIP1, PALB2と同一であり、ヘテロ接合体はFAを発症しないが、家族性乳がんのリスクを持つ。

Fanconi貧血 (FA)には遺伝的に異なる多数のグループが含まれており、現時点において16群 (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P, Q)の原因遺伝子 (たとえばA群の遺伝子は“FANCA”と呼ばれる) が同定されている。遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式を示す (B群のみ伴性劣性)。A群が最も高頻度(60-70%)であり、C群、G群と併せて80%以上を占める。FA蛋白は、他の蛋白とも相互作用しつつDNA二重鎖架橋の修復に働く分子経路 (FA経路) (図2) を形成し、造血幹細胞の生存、発がん抑制に重要な役割を果たしている。FA遺伝子の中には、BRCA2, PALB2, BRIP1, RAD51Cなどのように家族性乳がんや、XPFのようにヌクレオチド除去修復に関与する遺伝子として同定されていたものが含まれる。最近、DNA架橋を形成する内的因子としてアセトアルデヒドが注目されている。

FAの中でもD1群、N群に属する症例は、典型的なFAと異なり、小児期に悪性腫瘍を合併するなど著しく予後不良である<sup>10, 11)</sup>。逆に、reversionによる体細胞モザイクは骨髄不全の軽症化や自然緩解と関連し、注意深い解析と長期間の観察が望まれる<sup>12)</sup>。

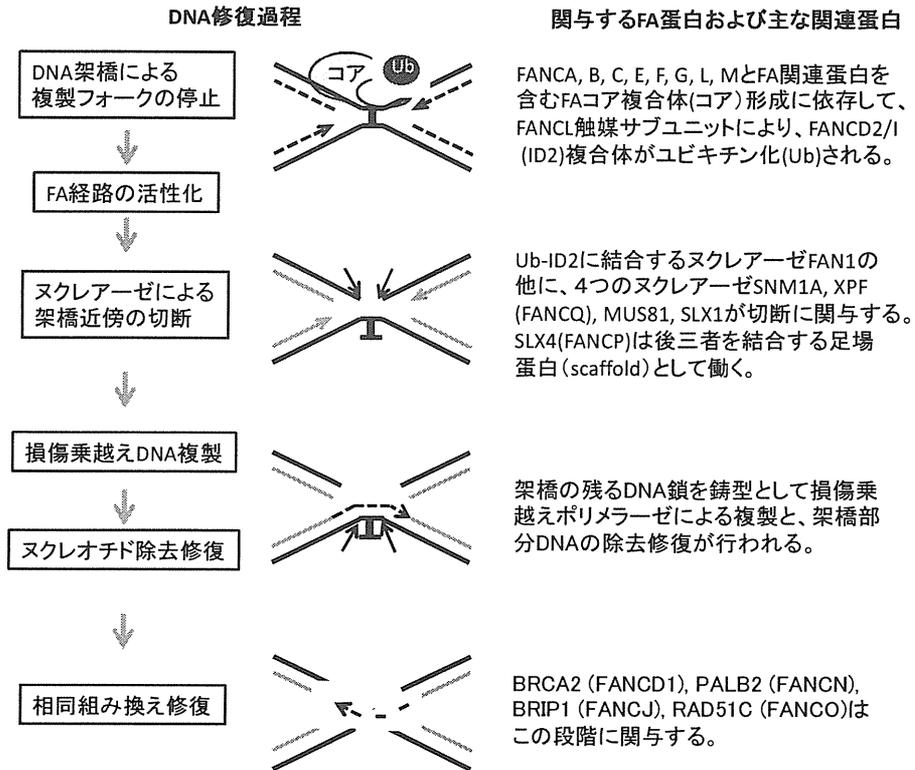


図2 FA経路の活性化とDNA架橋の修復モデル

## 5. 臨床症状

### 1) 合併奇形 (表 3)

Fanconi貧血の臨床像は、多様で種々の合併奇形をともなうが、全く身体奇形がみられない症例も25%ほど存在する。色黒の肌、*café-au-lait*斑のような皮膚の色素沈着、低身長、上肢の母指低形成、多指症などが最もよくみられる合併奇形である<sup>13) 14)</sup>。

表3. Fanconi貧血にみられる合併奇形の頻度

症状	諸外国	日本
皮膚色素沈着	40%	79%
成長障害	40%	71%
拇指・上肢	35%	54%
性生殖器		
男性	25%	} 8%
女性	2%	
頭頸部	23%	13%
眼	20%	10%
腎臓・尿路	20%	15%
耳、難聴	10%	16%
下肢ほか	7%	? %
心・肺	6%	16%
消化管	5%	13%

2) 悪性腫瘍の合併 (表4, 5)

悪性腫瘍は、Fanconi貧血にみられる最も重大な合併症であり、MDSや白血病への進展のほか、頭頸部や食道、婦人科領域の扁平上皮癌を中心に固形癌の合併がみられる。Fanconi貧血にみられる悪性腫瘍の合併については、最近研究報告が続き、欧米においては、全症例の15~20%に血液腫瘍の、5~10%に固形癌の合併が報告されている<sup>8) 15) 16)</sup>。矢部らの集計では、血液腫瘍の合併が33%、固形癌の合併が10.4%にみられた<sup>13)</sup>。固形癌は移植の有無に関わらず、観察され、発症年齢も1~39歳と若年者に多く発症していた。

表6には、Fanconi貧血にみられる固形癌の内訳を示すが、組織型では扁平上皮癌が多い。肝臓腫瘍は、蛋白同化ホルモンの使用と関連があり、病理学的には、peliosis, adenoma, carcinomaに分類される<sup>15)</sup>。

表4. Fanconi貧血における悪性腫瘍の合併頻度

著者	Alter <sup>15)</sup>	Kutler <sup>8)</sup>	Rosenberg <sup>16)</sup>	矢部 <sup>13)</sup>
期間	1927-2001	1982-2001	2000	1986-2010
症例数	1301	754	145	96
移植症例数	220 (17%)	219 (24%)	44 (30%)	86 (90%)
男/女	1.23	1.05	1.10	1.00
診断時年齢中央値 (範囲)	7 (0-48)	NA	5 (0-45)	4.4 (0-24) (発症時年齢)
白血病・ 骨髄異形成症候群(%)	205 (16%)	100 (13%)	32 (22%)	32 (33%)
固形癌(%)	68 (5%)	67 (9%)	13 (9%)	10 (10.4%)

表5. Fanconi貧血にみられる固形癌の内訳 (症例数)

部位	男性	女性	全症例	年齢 (中央値)
頭頸部	13	13	26	28
食道	1	8	9	27
子宮頸部	-	3	3	25
脳	2	4	6	3
泌尿器	3	3	6	3
皮膚	1	5	6	30
乳房	-	4	4	37
肝臓	20	14	44	13
肺	3	0	3	29
リンパ腫	1	1	2	1
胃	2	0	2	28
大腸	0	1	1	21
骨	0	1	1	7
網膜	0	1	1	0.3

## 6. 治療法

### 1) 輸血

後天性再生不良性貧血と同様の基準で開始する。ヘモグロビン値は、6g/dlを維持することが基本であるが、自覚症状や日常の運動量によっても加減する。血小板数は、5,000/ $\mu$ lを維持することが望ましいが、出血症状がなければ予防的血小板輸血は、通常おこなわない。

### 2) 造血因子

好中球数が500/ $\mu$ l以下で感染症の合併がみられた場合には、G-CSFの投与も考慮する。腎不全の合併時のようにエリスロポイエチンの欠乏がなければ、貧血に対しエリスロポイエチンを投与することは通常おこなわない。

### 3) 薬物療法

Fanconi貧血は、幹細胞レベルでの障害に基づく造血障害であり、免疫抑制療法の効果は期待できない。蛋白同化ホルモンは、約半数の患者において、有効であるが、効果は一時的なことも多い<sup>17)</sup>。男性化や肝障害などの副作用があり、後述するように造血幹細胞移植の成績の悪化を招くという報告もあるので<sup>18)</sup>、その投与の適応は慎重に判断する。しかしながら、乳幼児期に造血幹細胞移植をうけた場合、後遺症として低身長が顕著になりやすいため、一定の年齢に達するまで蛋白同化ホルモンの投与を試みるのは妥当と考えられる。わが国で使用可能な、蛋白同化ホルモン製剤として、スタノゾロールやメテノロンがある。ダナゾールは、男性化作用などの副作用も少なく、本症にも有効と考えられるが、使用経験についてまとまった報告はみられない。副腎皮質ステロイドの使用は避ける。

### 4) 造血幹細胞移植 (表6, 7)

Fanconi貧血の患者にとって、現時点では、造血幹細胞移植のみが唯一治癒が期待できる治療法である。通常移植前処置で行われる放射線照射や大量シクロフォスファミドの投与では、移植関連毒性が強い。従って少量のシクロフォスファミドと局所放射線照射の併用が標準的な前治療法として用いられてきた<sup>19)</sup>。しかし、放射線照射を含む移植前治療法と二次発癌の関連が明らかになったことから<sup>20) 21)</sup>、シクロフォスファミド単剤投与による移植方法の開発も試みられている<sup>22) 23)</sup>。移植適応となる患者のうち、HLA一致同胞ドナーが得られる確率は低く、代替ドナーからの移植もおこなわれてきたが、高い生着不全と急性GVHDのため十分な治療成績は得られていなかった<sup>24)</sup>。ヨーロッパグループで集計した69例の非血縁ドナーからの移植成績も、その3年生存率は33%であった。予後不良因子としては、1) 多数の身体奇形の存在、2) 女性ドナー、3) 患者のサイトメガロウイルス抗体価が陽性であること、4) 蛋白同化ホルモンの投与歴があげられた<sup>18)</sup>。ところが最近になってFanconi貧血の患者に対し、フルダラピンを含む移植前治療が開発され状況は一変した<sup>5) 25) 26)</sup>。本邦での報告でも、フルダラピンを含む前治療法で移植されたFanconi患者のうち、HLA一致血縁ドナーからの移植では7例中7例が生存中で<sup>27)</sup>、非血縁やHLA不一致血縁などの代替ドナーからの移植でも27例中26例が生存中と極めて優れた治療成績が得られている<sup>6)</sup>。以下、最近のわが国の移植成績に基づいて推奨する移植方法を示す。

表6. Fanconi 貧血に対する同種骨髄移植の治療成績

施設	幹細胞ソース	前治療	GVHD予防	症例数	年齢	拒絶 (%)	急性GVHD II-IV度 (%)	慢性GVHD (%)	2~3年生存率 (%)
Seattle <sup>22)</sup>	HLA一致 同胞骨髄	CY	CYA/MTX	9	8 (4-19)	0	22	0	89
Paris <sup>19)</sup>	HLA一致 同胞骨髄	CY/TAI	CYA	50	11 (4-26)	6	55	70	59
Brazil <sup>23)</sup>	HLA一致 同胞骨髄	CY/MTX	CTA/MTX	10	7 (4-21)	0	13	7	88
Italy <sup>28)</sup>	HLA一致 同胞骨髄	CY CY/TAI or TBI	CYA/MTX CYA	27	6 (2-13)	8	36	13	81
Minnesota <sup>29)</sup>	HLA一致 同胞骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG	CYA/MP T細胞除去	11	NA	0	0	0	100
EBMT <sup>18)</sup>	非血縁ドナー/ HLA不一致血縁ドナー	CY/TAI or TBI±ATG	CYA/MTX CYA/MP CY ±T細胞除去	69	11 (4-37)	20	43	43	33
Minnesota <sup>30)</sup>	非血縁ドナー 骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG/TBI	CYA/MP T細胞除去	41	NA	2	19	16	52
Japan <sup>27)</sup>	HLA一致 同胞骨髄	CY/TAI or TBI/ATG Flu/CY/ATG	CYA/MTX CYA/MTX	8 7	8 (5-24) 6 (1-15)	25 0	12 0	38 0	100 100
Japan <sup>6)</sup>	非血縁ドナー/ HLA不一致血縁ドナー 骨髄・臍帯	Flu/CY/ATG/TAI (TBI)	FK/MTX ±MMF	27	8 (2-28)	4	11	31	96

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation, CY : cyclophosphamide, TAI : thoraco-abdominal irradiation, TBI : total body irradiation, ATG : antithymocyte globulin, CYA : cyclosporine, MTX : methotrexate, FK : tacrolimus, MMF : mycophenolate mofetil, MP : methylprednisolone, Flu : fludarabine

表7 Fanconi 貧血の移植適応

1. 再生不良性貧血

- Stage I (軽症) : 経過観察
- Stage II (中等症) : 10歳未満では経過観察。10歳以上ではHLA一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
- Stage III (やや重症) : HLA一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
- Stage IV, V (重症:最重症) : HLA1座不一致血縁ドナー、HLA一致~HLA1座不一致非血縁ドナーからの移植を含めて適応とする。

2. 骨髄異形成症候群・白血病

- ・RA 重症再生不良性貧血に準じるが、顕著な異形成や染色体核型異常を伴う症例ではHLA一致血縁ドナー、HLA一致非血縁ドナー等を含めて考慮する。
- ・RAEB・白血病 HLA1座不一致血縁ドナー、HLA一致~HLA1座不一致非血縁ドナーからの移植も含めて適応とする。生命予後がきわめて不良と予想される例ではHLA2,3座不一致血縁ドナーからの移植も考慮する。

### (1) 移植幹細胞ソース

幹細胞ソースは原則的に骨髄を用いる。Fanconi貧血に対する造血細胞移植後の二次発癌は、慢性GVHDが大きな危険因子であるので、慢性GVHDの発症リスクが高い末梢血幹細胞移植は選択しない<sup>31)</sup>。また生着不全のリスクが高い非血縁間臍帯血移植も現時点では推奨しない<sup>32)</sup>。

### (2) 移植適応

Fanconi貧血患者では、10歳以上になると血液腫瘍への移行頻度が高まることや慢性GVHDの合併頻度も高まることから、非腫瘍化患者でも軽症例を除き10～15歳を移植適応年齢の目安とする。また、再生不良性貧血では汎血球減少の重症度に応じ移植時期を選択し、MDSや急性白血病に進展した場合には移植の早期の実施が必要となる。

### (3) 移植前処置、GVHD予防法

再生不良性貧血とMDSや急性白血病に進展した場合とでは移植前処置やGVHD予防法は異なる。MDSの中でも芽球の増殖を伴わない不応性貧血 (RA) までは再生不良性貧血と同じ前処置を用い、予後不良な芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB) 以降は急性白血病と同じ前処置を用いる。また、HLA一致同胞ドナーからの移植と代替ドナーからの移植でも同様に移植前処置法やGVHD予防法は変えている。現在の移植方法を表10に示す。GVHD予防としては、HLA一致同胞間移植では、10歳未満の場合CyA (1.5mg/kg ×2/日)のみを、10歳以上では短期メソトレキセート (day 1に10 mg/m<sup>2</sup>, day 3, 6に7 mg/m<sup>2</sup>)を併用し、代替ドナーからの移植ではタクロリムス (0.02 - 0.03mg/kg/日) に短期メソトレキセート (day 1に15 mg/m<sup>2</sup>, day 3, 6, 11に10 mg/m<sup>2</sup>)を併用する。

表9 Fanconi貧血に対する移植前処置法

#### 再生不良性貧血およびRA

HLA一致同胞ドナー

Flu 25mg/m<sup>2</sup> × 6days

CY 10mg/kg × 4days

ATG 1.25mg/kg × 4days

代替ドナー

Flu 25mg/m<sup>2</sup> × 6days

CY 10mg/kg × 4days

ATG 1.25mg/kg × 4days

TLI/TAI 3Gy (分割なし)

#### RAEBおよび急性白血病

Flu 25mg/m<sup>2</sup> × 6days

CY 10mg/kg × 4days

ATG 1.25mg/kg × 4days

TBI 4.5Gy (3分割)

Flu : fludarabine, CY : cyclophosphamide, ATG : antithymocyte globulin

TAI : thoraco-abdominal irradiation, TLI : total lymphoid irradiation

TBI : total body irradiation

## 7. 問題点・将来展望

わが国のFanconi貧血患者は、小児血液学会の疾患登録や再生不良性貧血委員会で、毎年新患発生数の把握や、患者の追跡調査がおこなわれている。しかし、Fanconi貧血は、小児に特有な疾患ではなく、特に血液腫瘍や固形癌の合併などの自然歴を明らかにするには成人を含めた疾患登録システムが必要であろう。女性患者では子宮頸部癌の発症が高いため、移植の有無に関わらず、ヒトパピローマウイルスワクチンの接種が勧められる。フルダラピンを含む移植前治療法の開発により、造血能の回復を指標にした短期予後に関しては飛躍的に改善が得られたものの、その長期予後は不明で、今後の検討課題である。

## 参考文献

1. Fanconi G: Familiare infantile perniziosaartige anämie ( pernizioses blutbild und konstitution ) Jahrbuch Kinderheik 117: 257-280, 1927
2. Fanconi G: Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi' s anemia. 1. Clinical aspects. Semin Hematol 4: 233-240, 1967
3. Schroeder TM, Anchutz F, Knopp A : Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer panmyelopathie. Humangenetik 1: 194-196, 1964
4. 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
5. de la Fuente J, Reiss S, McCloy M, Vulliamy T, Roberts IA, Rahemtulla A, Dokal I: Non-TBI stem cell transplantation protocol for Fanconi anaemia using HLA-compatible sibling and unrelated donors. Bone Marrow Transplant 32: 653-656, 2003
6. Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Koike T, Ishiguro H, Koike H, Suzuki K, Kato S, Kojima S, Tsuchida M, Mori T, Adachi S, Tsuji K, Koike K, Morimoto A, Sako M, Yabe M: Allogeneic haematopoietic 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
7. 小原明: 日本における小児特発性再生不良性貧血の現状. 日小血会誌 22: 53-62, 2008
8. Kulter DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD: A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry. Blood 101: 1249-1256, 2003
9. 矢部みはる、谷ヶ崎博、迫正廣、秋山裕一: Fancni 貧血の全国調査-二次調査報告. 日小血会誌 17: 554-556, 2003
10. D'Andrea AD. Susceptibility pathways in Fanconi' s anemia and breast cancer. N Engl J Med. 362:1909-1019, 2010
11. 山下孝之、小田司、関本隆志: Fanconi 貧血の分子病態-最近の進歩 臨床血液 50:538-546, 2009
12. Soulier J, Leblanc T, Larghero J, Dastot H, Shimamura A, Guardiola P, Esperou H, Ferry C, Jubert C, Feugeas JP, Henri A, Toubert A, Socie G, Baruchel A, Sogaix F. D' Andrea AD, Gluckman E: Related Aarticles, Links Abstract Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCS pathway. Blood 105: 1329-1336, 2005
13. 矢部みはる: Fanconi 貧血の診断と治療. 日小会誌 116: 1205-1212, 2012
14. Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood reviews 24: 101-122, 2010
15. Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. Cancer 2003; 97: 425-440.
16. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP: Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood 101: 822-826, 2003
17. Shahidi N, Diamond L: Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. N Engl J Med 264: 953-967, 1961
18. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, Ball SE, Locatelli P, Vemlyen C, Skinner R, Ljungman P, Miniero R, Shaw PJ, Souilllet G, Michallet M, Bekassy AN, Krivan G, Di Bartolomeo P, Heilmann C, Zanesco I, Cahn JY, Arcese W, Bacigalupo A, Gluckman E: 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
19. Socie G, Devergie A, Girinski T, Piel G, Ribaud P, Esperou H, Parquet N, Maarek O, Noguera MH, Richard P, Brison O, Gluckman E: 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
20. Socie G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E : Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplntation for severe aplastic anemia.

Blood 78: 277-279, 1991

21. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, Sullivan KM, Gluckman E, Storb R: Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia after Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87: 386-392, 1996
22. Flowers ME, Zanis J, Pasquini R, Deeg HJ, Ribeiro R, Longton G, Mederios CR, Doney K, Sanders J, Bryant J, Storb R: Marrow transplantation for Fanconi anemia: Conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. *Br J Haematol* 92: 699-706, 1996
23. de Medeiros CR, Zanis-Neto J, Pasquini R: Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia : reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. *Bone Marrow Transplant* 24: 849-852, 1999
24. Davies SM, Khan S, Wagner JE, Arthun DC, Auerbach AD, Ramsay NK, Weisdorf DJ: Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 17: 43-47, 1996
25. 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
26. Yabe M, Yabe H, Hamanoue S, Inoue H, Matsumoto M, Koike T, Ishiguro H, Morimoto T, Arakawa S, Ohshima T, Masukawa A, Miyachi H, Yamashita T, Kato S: 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
27. Yabe M, Takashi S, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato, S, Yabe H: Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatr Transplant* 16: 340-345, 2012
28. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, Miano M, Di Girolamo G, Bacigalupo A, Messina C, Porta F, Balduzzi A, Iorio AP, Buket E, Madon E, Pession A, Dinni G, Di Bartolomeo P: Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi' s anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol* 112: 796-805, 2001
29. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD, DeFor TE, Slungaard A, MacMillan ML: Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 46:630-636, 2006
30. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, Zhang MJ, Auerbach AD: Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 109:2256-2262, 2007
31. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, Gale RP, Goldman JM, Loberiza FR Jr, Hertenstein B, Klein JP, Montserrat E, Zhang MJ, Ringden O, Tomany SC, Rowlings PA, Van Hoef ME, Gratwohl A: Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. *Blood* 95: 3702-3709, 2000
32. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE: Outcomes among 562 recipients of placental- blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 339: 1565-1577, 1998

## Reference guide for diagnosis and treatment of Fanconi anemia

Miharu Yabe (Department of Cell Transplantation and Regenerative Medicine, Tokai University Hospital)

Hiromasa Yabe (Department of Cell Transplantation and Regenerative Medicine, Tokai University Hospital)

Seiji Kojima (Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine)

Takayuki Yamashita (Laboratory of Molecular Genetics, The Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University)

Akira Ohara (Department of Pediatrics, Toho University)

Hiroshi Yagasaki (Department of Pediatrics, School of Medicine, Nihon University)

1. Introduction
2. Diagnosis
  - 1) Diagnostic evaluation of FA
  - 2) Diagnostic strategy for FA
  - 3) Severity of bone marrow failure
  - 4) Differential diagnosis
3. Epidemiology
  - 1) A rate of incidence
  - 2) Prognosis
4. Molecular features
5. Clinical features
  - 1) Physical appearance
  - 2) Cancer
6. Treatment of hematological abnormalities
  - 1) Blood transfusion
  - 2) Hematopoietic growth factors
  - 3) Androgen therapy
  - 4) Hematopoietic stem cell transplantation
7. Future view

References