

2002	54	7	0	0	5	66
2003	33	1	0	2	4	40
2004	40	8	0	3	4	55
2005	34	4	1	2	2	43
2006	58	5	0	5	10	68
2007	62	8	0	4	10	84
2008	68	11	0	6	14	99
2009	68	7	0	1	18	94
2010	55	13	0	4	10	92
2011	56	5	0	2	15	78
2012	49	11	0	6	12	78
2013	49	1	0	4	11	65
Total	1467	190	8	121	198	1984

注) Diamond-Blackfan 貧血：特発性赤芽球癆を含む。

## 2) 自然歴・予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法および輸血依存症例が約40%ずつ存在しており、上述した副作用および合併症のために、長期にわたり悩まされ、生活の質として高いと言えない<sup>13)</sup>。また、DBAはFanconi貧血より頻度は低いが、骨髄異形成症候群(MDS)、白血病、大腸癌、骨肉腫などの悪性疾患を合併しやすい。

これまで、予後因子についての研究がなされてきたが、治療反応性を予測できる初診時の所見は明らかになっていない。我が国における報告からは、発症1年後の貧血の回復が輸血依存性に関連したことから、1年間の治療反応性により造血幹細胞移植を考慮する必要があるかもしれない<sup>19)</sup>。

## 4. 病因・病態 (表7)

近年、病因遺伝子の遺伝子座が第19番染色体長腕に同定され、そこに存在する原因遺伝子がリボソームタンパクの一つであるRPS19をコードする遺伝子であることが明らかにされた。RPS19遺伝子変異はDBAの約25%に認められる<sup>20)</sup>。さらに、その後、別のリボソームタンパク(RPS7、RPS10、RPS17、RPS24、RPS26、RPS27、RPS29、RPL5、RPL11、RPL26、RPL27およびRPL35a)の遺伝子変異が発見された<sup>5-11)</sup>。RPS27とRPL27は我が国で見出された最初のDBAの原因遺伝子である<sup>11)</sup>。欧米では約50~60%のDBAの症例において遺伝子異常が明らかにされている(表5)<sup>20-24)</sup>。一方、我が国では、既知遺伝子変異の同定率は約30%と欧米より低い傾向であった<sup>25)</sup>。しかし、最近、通常のダイレクトシーケンシング法では検出できない既知のDBA原因遺伝子の片アレル欠失が約10%の症例に存在することが明らかになり<sup>14)</sup>、次世代シーケンサーによるターゲットシーケンシング法の導入等の解析法の進歩もあり、現在では我が国でも約60%の症例で原因遺伝子の同定が可能となった(表5)。

リボソームはmRNAの翻訳を担う細胞内装置であり、4種類のRNAと80種類のリボソームタンパク質からなる巨大な複合体である。ほ乳類のリボソーム(80S)は、大サブユニット(60S)と小サブユニット(40S)から成り、それぞれのサブユニットはリボソームRNA(rRNA)とリボソームタンパク質で構成されている(図2)。小サブユニットを構成するリボソームタンパク質はRPS、大サブユニットを構成する蛋白はRPLと呼ばれる。4種類の成熟したrRNAは、複雑な過程を経て共通の前駆体から成熟する(図3)。小サブユニットを構成するリボソームタンパクRPS19、RPS24、RPS10、RPS26、RPS27とRPS29は、18S rRNAの成熟と40Sリボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている<sup>5)、26-29)</sup>。一方、大サブユニットを構成するリボソームタンパクであるRPL35A、RPL5、RPL11とRPL27は、28Sと5.8S rRNAの成熟と60Sリボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている<sup>6)、7)</sup>。したがって、これらのリボソーム蛋白の欠乏は、相対的な40Sあるいは60Sリボソームの欠乏を招

き、翻訳開始能の低下を引き起こすと考えられる。最近、特にGATA1転写因子の翻訳低下が貧血を起こす重要な役割を果たしていることが明らかにされた<sup>30)</sup>。

これまで発見されたDBAの遺伝子変異は、GATA1以外はすべてリボソームタンパク遺伝子のヘテロ変異であった。貧血の起こる仕組みについてはまだ完全に理解されていないが、リボソームの機能障害の結果、p53の活性化が起こることがDBAの中心的な病因と考えられている<sup>31)</sup>。

表 7. Diamond-Blackfan 貧血の遺伝子型

原因遺伝子	欧米 (%)	日本 (%)
RPS19	25	22.1
RPL5	6.6	10.7
RPS10	6.4	0.7
RPL11	4.8	4.3
RPL35A	3.5	7.1
RPS26	2.6	3.6
RPS24	2.0	0
RPS17	1.0	5.7
RPS7	<1.0	2.9
RPL27	NA	0.7
RPS27	NA	0.7
Total	52.9	58.6

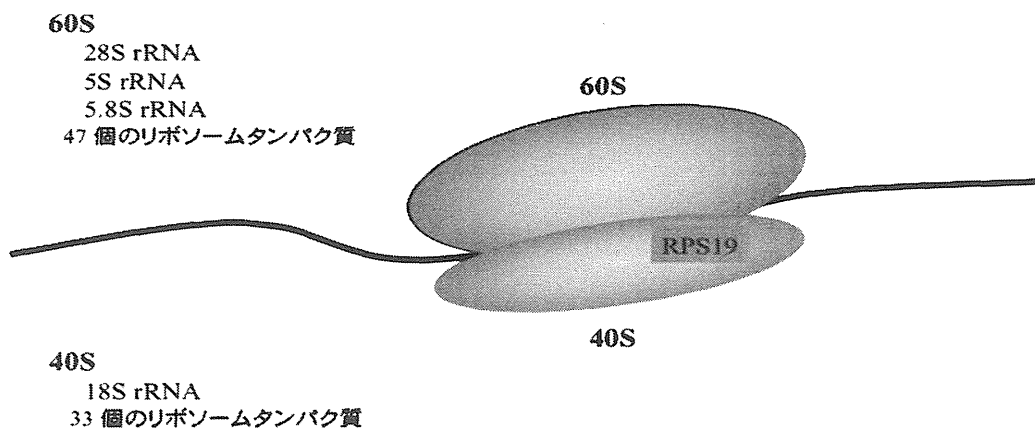


図 2 リボソームの構造

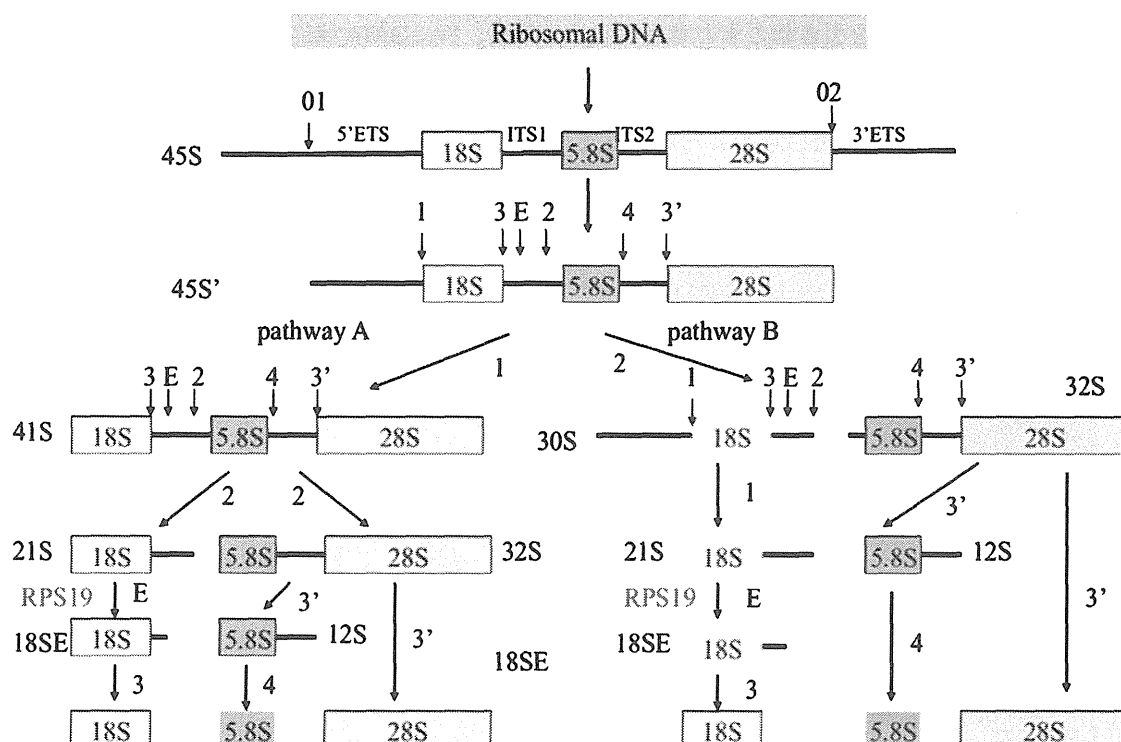


図3 rRNAの成熟とRPS19の役割

成熟した18S, 5.8S, 28S rRNAの塩基配列は、45S 転写産物の中でexternal transcribed spacer (5'-ETSと3'-ETS)が両側面に位置し、internal transcribed spacer (ITS1とITS2)によって隔てられている。45S' に切断点を記載した。最初に5'-ETS上のsite 1でプロセッシングされるpathway AとITS1上のsite 2でプロセッシングされるpathway Bの2つの経路がある。ヒトの細胞における18S rRNAの3' endの成熟は、多段階的に起る。Pathway Aでは、まず、ITS1上のsite 2で開裂が起こり、次にsite E、そして最後にsite 3で切断され、成熟した18S rRNA の3' endが完成する。RPS19の推定される機能を図中に記載した。矢印はcleavage siteを示す。

## 5. 臨床症状

### 1) 貧血

貧血は新生児期から顔色不良で発見されることが多く、6ヶ月までに75%、1歳までに90%が発症する。

### 2) 合併奇形 (表6)

Diamond-Blackfan 貧血の臨床像は多様で、約40%の例に種々の奇形を合併するが、全く身体奇形がみられない症例も存在する<sup>13)</sup>。頭部・顔部の異常が最も多く大頭、小頭、大泉門開大、顔貌異常、小顎、口蓋裂、巨舌、兔唇などが約20%に認められる。上肢の異常としては母指球の平坦化、母指骨異常などが9~21%に認められる。腎泌尿器系の奇形や先天性心疾患を約7%に認める。また、知能障害、低身長なども認められることがある。

### 3) 悪性腫瘍の合併

これまでに700例以上のDBA症例から29例(4%)の悪性腫瘍の報告がある<sup>13)</sup>。北米DBAレジストリー(DBAR)に登録されている608例の前方視的解析から、白血病や固形癌を含めた全ての悪性腫瘍の発症率が、一般の集団に比べて有意に高いこと(5.4倍)が明らかになった<sup>16)</sup>。特に、AML/MDS、骨肉腫、大腸癌、女性器腫瘍の発症率が高い。

表 8. Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形の頻度

症状		北米	欧州
患者数		420	229
頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など	24%	21%
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成、平坦拇指球、合指症、撓骨動脈欠損	21%	9%
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成	19%	7%
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形	15%	7%
その他			
頸部	短頸、翼状頸	NA	4%
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障	NA	12%
神経系	学習障害	NA	7%
低身長		NA	30%
合併奇形あり		47%	41%
重複奇形		25%	24%

## 6. 治療法

### 1) 薬物療法

副腎皮質ステロイド療法は約 80%の症例で反応が認められる。初期治療として prednisolone 2 mg/kg/日から投与開始する。約 20%の症例はステロイドから離脱可能となる<sup>13)</sup>。副作用として成長障害、骨粗しょう症、肥満、高血圧、糖尿病、白内障、緑内障などに注意が必要で 6 ヶ月未満の症例において推奨されない<sup>13)</sup>。他の治療薬剤としてシクロスポリン、メトクロプラミド、EPO などがあげられるが、プレドニゾン+シクロスポリン併用療法も含め、一定の評価はまだ得られていない。

### 2) 輸血

副腎皮質ステロイド抵抗性である場合には、4~8 週毎の輸血が必要となる。ヘモグロビン値は、8 g/dl を維持することが基本であるが長期間の輸血は、鉄過剰によるヘモジデロシスをきたす。鉄沈着による肝障害、糖尿病、心筋障害を避けるため、desferasirox あるいは deferoxamine による除鉄療法の併用が望ましい。しかし、新生児期からの経口除鉄療法は確立していない。

### 3) 造血幹細胞移植

ステロイド不応性の輸血依存例は、造血幹細胞移植の適応となる。本邦の移植成績は海外に比して良好である。これまでに 19 例の同種移植が行われ、骨髄移植を受けた 13 例（6 例：HLA 一致同胞、7 例：非血縁者ドナー）は全て無病生存している<sup>19)</sup>。しかし、臍帯血移植（CBT）は 5 例に行われ、血縁者間 CBT を受けた 2 例は無病生存しているが、非血縁者間 CBT を受けた 3 例のうち、2 例は生着が得られず、1 例は生着したがリンパ増殖性疾患で死亡している。したがって、現時点では移植ソースとしてはできるだけ骨髄を選択すべきである。Busulfan（経口で 16 mg/kg あるいは 560 mg/m<sup>2</sup>）、cyclophosphamide（120~200 mg/kg）を中心とした前処置は HLA 一致同胞間移植が中心であるが、良好な成績が得られている。少数例ながら busulfan を半量にした前処置は非血縁骨髄でも良好な成績だが、busulfan を全く用いない前処置ではやや生着不全が多く、骨髄非破壊の前処置を支持するデータは不十分である<sup>32)</sup>。

## 7. 問題点・将来展望

我が国の Diamond-Blackfan 貧血患者は、日本小児血液・がん学会の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行われていたが、診断は各施設にまかされてきた。平成 21

年度から中央診断を伴う登録システムを確立し、遺伝子診断も開始した。しかし、軽症例まで正確に診断できる診断基準はまだ存在しないため、優れた診断基準の作成が必要である。

DBA は、リボソームタンパクの欠損によって起る唯一のヒトの先天性疾患である。しかし、一群の先天性骨髄不全症 (*Dyskeratosis Congenita* や *Shwachman-Diamond* 症候群) の原因遺伝子産物も全てリボソーム合成に関与していると考えられている。これらの疾患は、骨髄不全の他に先天奇形や発がん素因を共有し DBA との類似点が多く、リボソームの機能不全によって起こる骨髄不全症候群であると考えられる。さらに、最近、後天性血液疾患である 5q 欠失症候群も「リボソーム病」であることが明らかになった。5q 欠失症候群は、*del(5q)* の染色体異常と赤血球系細胞の分化障害を特徴とする骨髄異形成症候群の一つである。この疾患は、中年女性に好発し、大球性貧血、血小板増加、骨髄の芽球は 5% 未満、単核か低分葉小型巨核球が目立つことなどの特徴がある。多くは赤血球輸血依存性に陥るが、急性白血病への移行は比較的少ない。2008 年、Ebert らは、本疾患の原因がリボソームタンパクをコードする *RPS14* 遺伝子であることを明らかにした<sup>33)</sup>。したがって、DBA の研究は後天性造血不全の診断・治療の進歩にも大きな貢献をすると考えられる。

副腎皮質ステロイド療法以外の新規治療法の開発が望まれる。最近、マウスやゼブラフィッシュの DBA モデルを用いて、必須アミノ酸 L-ロイシンが貧血を軽減する効果があることが示された<sup>34) 35)</sup>。既に、DBA に対する治療効果をみる臨床試験が米国で始まっている。

既知の DBA の原因遺伝子が同定される割合は半分に満たず、これらの症例における次世代シーケンサーでの網羅的遺伝子解析は新規原因遺伝子の同定に有用である可能性がある。

## 参考文献

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. Mirabello L, Macari ER, Jessop L, et al. Whole-exome sequencing and functional studies identify RPS29 as a novel gene mutated in multi-case Diamond-Blackfan anemia families. *Blood.* 2014; 124(1): 24-32.
11. Wang R, Yoshida K, Toki T et al. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 2015;168(6):854-64.
12. 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.
13. 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.
14. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, et al. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2012; 119: 2376-84.
15. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood.* 2010;115:3196-205.
16. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidafos 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.
17. 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.
18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Ramenghi U, Garelli E, Valtolina S, et al. Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. *Br J Haematol*. 1999;104:841-8.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Choessel V, Bacqueville D, Rouquette J, et al. Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2007;109:1275-83.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Ludwig LS, Gazda HT, Eng JC, et al. Altered translation of GATA1 in Diamond-Blackfan anemia. *Nat Med*. 2014; 20(7):748-53.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.

6. (2)-5 Fanconi 貧血のガイドラインの改定

## Fanconi 貧血の診療ガイドライン 平成 27 年度改訂版

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班  
研究代表者 伊藤悦朗

### Fanconi 貧血担当

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)
高田 穰	(京都大学 放射線性物研究センター)

平成 27 年 (2015 年) 12 月 (改定)

1. 緒 言
2. 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
3. 疫 学
  - 1) 発生頻度
  - 2) 自然症・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状
  - 1) 身体奇形
  - 2) 悪性腫瘍の合併
6. 治療法・治療指針
  - 1) 輸血
  - 2) 薬物療法
  - 3) 造血幹細胞移植
7. 長期フォローアップとマネジメント
8. 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、mitomycin C (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がんなどの固形がん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。本症における造血不全や血液腫瘍に対して、造血幹細胞移植は唯一治癒の期待できる治療法である。移植成績が不良であった代替ドナーからの造血幹細胞移植は、近年の移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上した<sup>5) 6)</sup>。Fanconi貧血は稀少疾患のために、無作為割付試験を含む前方視的治療研究によるエビデンスはなく、国内外の疾患登録事業で得られたデータや文献をもとに、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。Fanconi貧血に対する造血幹細胞移植は移植関連合併症が多いため、本疾患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

DNA修復欠損を基盤とした染色体の脆弱性を背景に、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)固形がんの合併を特徴とする血液疾患である。

### 2) 診断基準(表1)

表1. Fanconi貧血の診断基準(平成27年12月改定)

#### 診断のカテゴリー

##### A 症状

##### 1. 汎血球減少

国際ファンconi貧血登録の血球減少基準に準じ、以下の基準のいずれかを認める。

貧血：ヘモグロビン 10g/dl未満

好中球数：1,000/ $\mu$ l未満

血小板：100,000/ $\mu$ l未満

##### 2. 皮膚の色素沈着

##### 3. 身体奇形：

上肢：親指の欠損・低形成、多指症、橈骨・尺骨の欠損

下肢：つま先合指、かかとの異常、股関節脱臼

骨格系：小頭症、小顎症、二分脊椎、側湾症、肋骨の変形・欠損

性腺：男性：性器形成不全症、停留睾丸、尿道下裂、小陰茎

女性：性器形成不全症、双角子宮、月経異常

眼：小眼球、斜視、乱視、白内障

耳：難聴、外耳道閉鎖、形態異常、中耳の異常

腎：低形成、欠損、馬蹄腎、水腎症

消化管：食道閉鎖、十二指腸閉鎖、鎖肛、気管食道瘻

心：動脈管開存、心室中隔欠損等種々の先天性心奇形

##### 4. 低身長：半数以上は年齢相応身長 $-2$ SD以下である。

##### 5. 性腺機能不全

##### B 検査所見

1. 染色体不安定性(染色体脆弱)を示し、マイトマイシンCなどのDNA鎖間架橋薬剤で処理をすると、染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察される。

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

先天性角化不全症、Schwachman-Diamond 症候群、ピアソン症候群、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、ナイミーヘン症候群

#### D 遺伝学的検査

1. ファンconi貧血遺伝子の変異（現時点でDNAの修復に働く19のファンconi貧血責任遺伝子が報告されている（*FANCA*、*FANCB*、*FANCC*、*FANCD1 (BRCA2)*、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*FANCG*、*FANCI*、*FANCI (BRIPI1)*、*FANCL*、*FANCM*、*FANCN (PALB2)*、*FANCO (RAD51C)*、*FANCP (SLX4)*、*FANCO (XPF)*、*FANCR (RAD51)*、*FANCS (BRCA1)*、*FANCT (UBE2T)*）

- (1) BとC、を満たし、Aの1項目以上を満たす。  
 (2) 染色体脆弱の評価が困難な症例ではAの1項目以上を満たし、*FANCB*を除くDのいずれかの遺伝子変異を両アレルで証明、あるいは男性で*FANCB*の変異を証明  
 （平成27年12月に追記変更）

#### 3) 重症度分類（表2）

再生不良性貧血に関しては後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて評価する。

表2. 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。また、一部の遺伝子異常ではスクリーニング法として、*FANCD2*産物に対する抗体を用いて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有用であるが、検査施設が限られている。

リンパ球にreversionを起こした細胞が増殖している（体細胞モザイク）症例では、染色体脆弱がほとんどみられず判定困難となり、皮膚の線維芽細胞などを用いた染色体断裂検査や遺伝子診断などで初めて確定診断が得られる。

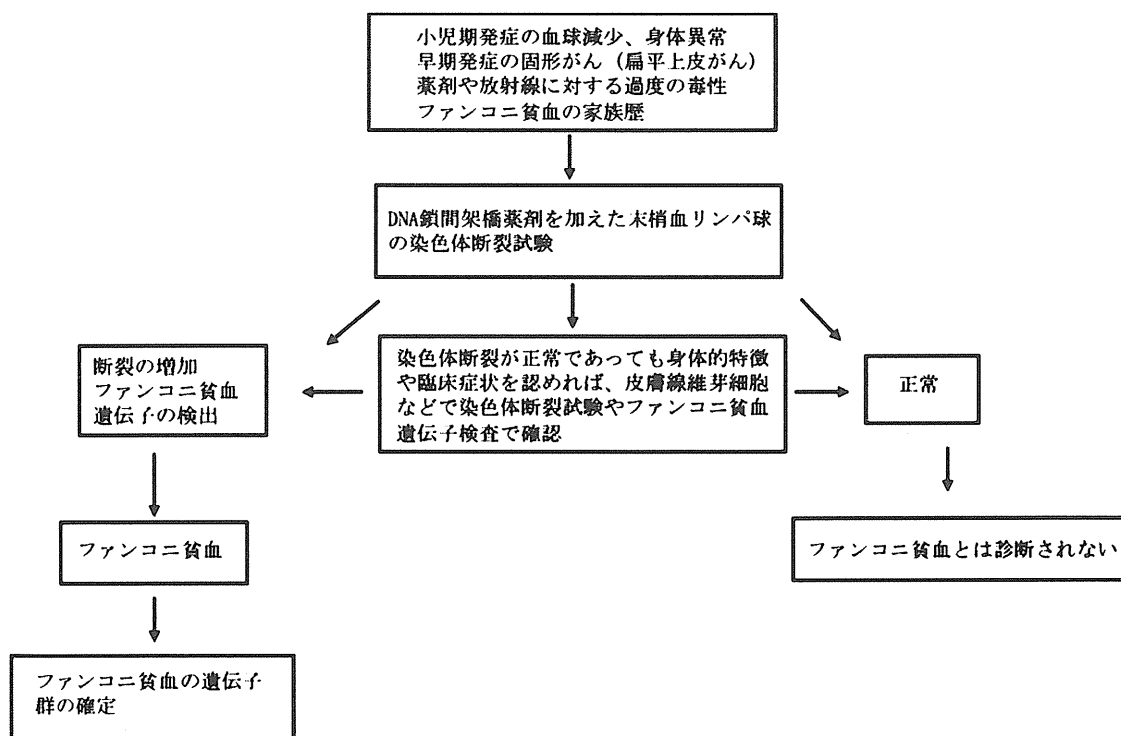


図1 診断のフローチャート

#### 5) 鑑別診断

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先天性角化不全症、Schwachman-Diamond 症候群、ピアソン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。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。最近、上記疾患の多くで原因遺伝子が同定されており、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。それぞれの疾患の概要を示す。

A. 先天性角化不全症： 爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚の色素沈着をともなう。テロメア長を維持する機能の障害が考えられており、*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *NOPI0*, *NHP2*, *TINF2*などの責任遺伝子が見つまっている。扁平上皮がん、骨髄異形性症候群、骨髄性白血病のほか肺線維症などを合併しやすい。

B. Schwachman-Diamond 症候群： 膵外分泌異常による吸収障害、発育障害と血球減少を主徴とする。骨格異常を伴うことが多く、骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病を発症しやすい。*SBDS* 遺伝子の変異が認められる。

C. ピアソン症候群： 鉄芽球性貧血と膵外分泌不全を主徴とする。汎血球減少症をきたし、赤芽球系、骨髄芽球系前駆細胞内に特徴的な空胞を認め、環状鉄芽球が多数存在する。ミトコンドリア DNA の欠失を認める。

D. 色素性乾皮症： 紫外線により生じる DNA 損傷の修復に欠損のある常染色体劣性遺伝性疾患である。色素斑、脱色素斑、毛細血管拡張、萎縮、さらに、若年で露光部に多数の皮膚がんを生ずる。原因遺伝子となる 8 つの相補性群が知られている。

E. 毛細血管拡張性運動失調症： 歩行開始時から明らかになる進行性運動失調症、免疫不全症、高頻度の腫瘍発生、内分泌異常症、放射線高感受性、毛細血管拡張などを特徴とする。*ATM*(Ataxia telangiectasia mutated) 遺伝子が同定されている。

F. ブルーム症候群： 小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする常染色体劣性疾患でがんの高率な発症をともなう。DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク BLM をコードする *BLM* 遺伝子の異常がみられる。

G. ナイミーヘン症候群：

小頭症、鳥様顔貌、低身長、T 細胞数の低下および B 細胞数の低下にともなう免疫不全による易感染性がみられる。放射線高感受性があり、リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性を特徴とする。*NBS1*(Nibrin) 遺伝子変異が同定され、常染色体劣性遺伝形式をとる。

### 3. 疫学

#### 1) 発生頻度

1988～2011 年において日本小児血液学会に登録された FA 患者は、造血障害性疾患 1841 例中 111 例 (6.0%) を占め、男女差は認めなかった。我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、海外からの報告とほぼ同程度である<sup>7)</sup>。*FANCB* を除いて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行っている。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% の患者は固形がんを発症する。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 (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 19 群 (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P, Q, R, S, T) 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)。欧米での検討では、A 群が最も高頻度 (60-70%) であり、C 群、G 群と併せて 80% 以上を占めるとされる。しかし、筆者らの日本人における検討では、C 群は一例もなく、欧米で非常にまれなタイプが一定数みつかるとの違いが判明している (未発表)。FA 蛋白質は、他の DNA 損傷応答蛋白質とも相互作用しつつ DNA 鎖間架橋 (Interstrand crosslink, ICL) 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*, *BRCA1* などのように家族性乳がんの原因となるものもある。これらの分子は、FA 経路の下流部分に組み込まれた「相同組換え修復」において機能する。家族性乳がんは、片アレル変異で発症し優性遺伝であるが (たとえば母親と娘が二人とも乳がん発症する等)、FA では同じ遺伝子の両アレル変異で発症するため、両親が保因者であることが原則である。これらの家族性乳がん遺伝子が患児の FA 発症の原因である場合には、両親や家族に発がんリスクの増大 (乳がん、卵巣がん、膵がん等) とがん症例の集積が考えられるため、留意するべきである。奇妙なことに、*RAD51C*, *BRCA1* などの変異症例では、骨髄不全の発症が観察されていない。体内の DNA 損傷とその修復に臓器特異性がある一例と思われる、その解明がより深い病態理解につながる可能性がある。

最近同定された FA 遺伝子には、*XPF* のようにヌクレオチド除去修復に関与する遺伝子 (色素性乾皮症の原因となる) として同定されていたものが含まれる。DNA 鎖間架橋の修復には、DNA をいったん切断してから架橋を取り除くなどの複雑なステップが要求される (図 2)。XPF は鎖間架橋の修復において、ヌクレオチド除去修復とは違うメカニズムで動員され、DNA を切断する。XPF の特定の変異によっては、鎖間架橋の修復のみができずヌクレオチド除去修復は可能なため、色素性乾皮症は発症せず、FA 発症に至ると理解されている。

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<sup>10)</sup>。アルデヒド分解酵素遺伝子である *ALDH2* の遺伝子型と日本人 FA 患者の解析を行い、FA 患者ではアルデヒドによるゲノム障害が修復できず骨髄不全が進行する可能性が示唆された<sup>11)</sup>。また、この *ALDH2* 遺伝子型のホモバリエーションを持つ FA 患者は、生後すぐに骨髄不全と MDS に陥ることが明らかとなった。*ALDH2* バリエーションは日本、中国などの東アジア特異的に存在するため、この地域独特の重症病型として重要である<sup>11)</sup>。

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>12,13)</sup>。その原因遺伝子である *BRCA2*, *PALB2* は相同組換えのコアマシナリーであり、それゆえの所見と考えられる。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>14)</sup>。

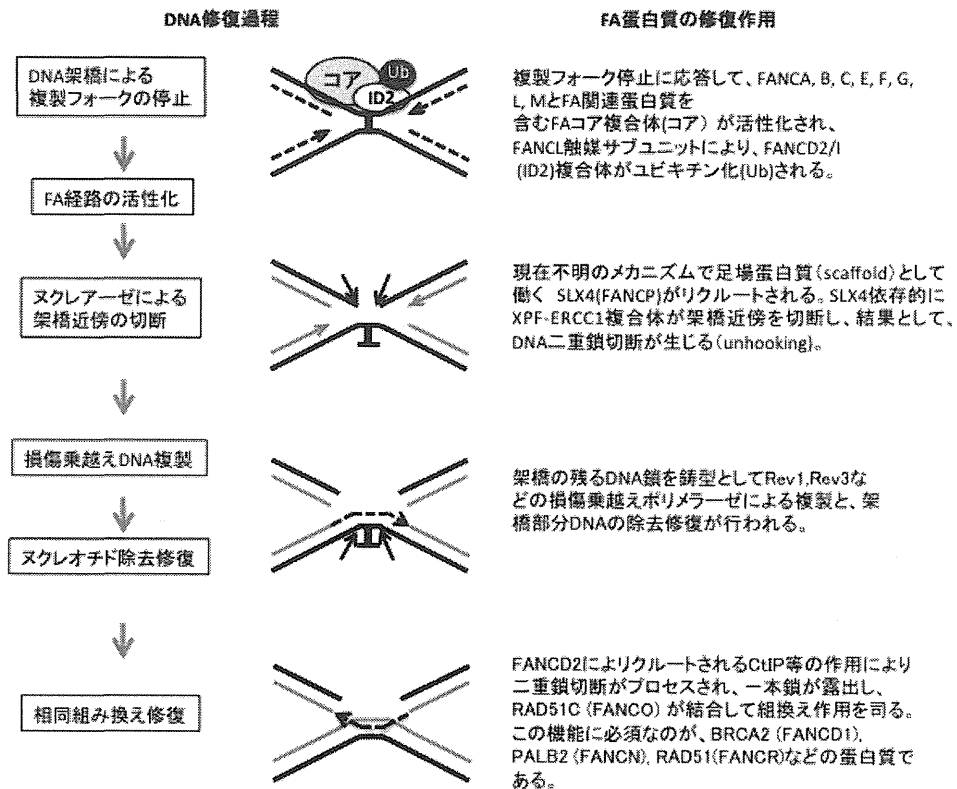


図2. FA経路の活性化とDNA架橋の修復モデル

## 5. 臨床症状

### 1) 合併奇形 (表3)

Fanconi 貧血の臨床像は多様で、診断基準の症状に示したように種々の合併奇形をともなう。国際 Fanconi 貧血研究基金の調査では身体異常が全くない症例は 25%を占めたが、日本における報告では 7%と少なかった。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>15) 16)</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がんを中心に固形がんの合併がみられる。Fanconi 貧血にみられる悪性腫瘍の合併については、欧米においては、全症例の 15~20%に血液腫瘍の、5~10%に固形がんの合併が報告されている<sup>8) 17) 18)</sup>。矢部らの集計では、血液腫瘍の合併が 33%、固形がんの合併が 10.4%にみられた<sup>15)</sup>。固形がん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。先に述べたように、*FANCD1*、*FANCN*の症例は小児期に悪性腫瘍や白血病などを合併し、著しく予後不良である<sup>12,13)</sup>。Wilms 腫瘍、神経芽細胞腫、髄芽腫をはじめとした脳腫瘍や AML の占める割合が高く、2 つ以上の悪性腫瘍合併例が高頻度にみられた。表 3 には、Fanconi 貧血にみられる固形がんの内訳を示すが、組織型では扁平上皮がんが多い。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>17)</sup>。

表 4. Fanconi 貧血における悪性腫瘍の合併頻度

著者	Alter <sup>17)</sup>	Kutler <sup>8)</sup>	Rosenberg <sup>18)</sup>	矢部 <sup>15)</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%)
固形がん (%)	68 (5%)	67 (9%)	13 (9%)	10 (10.4%)

表 5. Fanconi 貧血にみられる固形がんの内訳<sup>16)</sup> (症例数)

腫瘍の部位・型	全症例	男性	女性	中央値年齢(範囲)
全固形腫瘍	124	42	76	23 (0.2-56)
頭頸部扁平上皮がん	43	17	26	29 (13-56)
食道	14	3	11	29 (20-50)
外陰・肛門	21	0	21	27 (14-38)
子宮頸部	6	0	6	22 (3.7-25)
脳	24	9	11	3 (0.5-11)
乳	7	0	7	37 (26-45)
肺	4	4	0	30 (23-34)
胃	3	3	0	21, 22, 35
腎 (Wilms 腫瘍を含む)	17	9	6	1 (0.5-36)
リンパ腫	2	1	1	0.3, 2.5
網膜芽腫	1	0	1	0.3
骨肉腫	1	0	1	7
膀胱	1	1	0	38
神経芽腫	6	4	1	0.8 (0.2-1.4)
皮膚線維腫	1	0	1	20
肝細胞がん	30	20	10	14 (5-50)
肝腺腫	16	7	9	11 (8-48)

## 6. 治療法

Fanconi 貧血の治療は骨髄不全の改善と、固形がんや種々の身体奇形や内分泌異常の合併症に対する治療がある。身体合併症は小児外科、整形外科、耳鼻科等連携をとり手術を施行する。FA 患者では低身長、糖尿病、甲状腺機能低下症や原発性性腺機能不全などの内分泌異常を伴う症例が多く、病状にあわせて治療を行う。以下に、骨髄不全に対する治療につき述べる。

### 1) 輸血

後天性再生不良性貧血と同様の基準で開始する。ヘモグロビン値は通常 6g/dl を維持するように輸血するが、自覚症状や日常の運動量によって目標値を変更する。血小板数は、5,000/ $\mu$ l を維持することが望ましく、出血症状に合わせて目標値を検討する。

### 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、貧血に対するエリスロポイエチンの投与は行わない。

### 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>19)</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ため<sup>20)</sup>、その適応や投与期間は慎重に判断する。わが国で使用可能な蛋白同化ホルモン製剤として、metenolone がある。danazol 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、保険適応はなく、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 貧血患者の骨髄不全に対し、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。しかし通常量の放射線照射や大量 cyclophosphamide (CY) による前処置では、粘膜障害が重症化するため、少量の CY と低線量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>21)</sup>。一方、放射線照射による二次発がんの増加が懸念されることから<sup>22) 23)</sup>、HLA 一致同胞間移植においては、CY 単剤による移植前処置も試みられてきた<sup>24) 25)</sup>。しかしながら移植適応患者において 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が試みられてきたものの、高い生着不全と急性 GVHD

のため満足すべき移植成績は得られず<sup>26)</sup>、ヨーロッパを中心に集計した69例の非血縁ドナーからの移植後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>20)</sup>。ところが最近になって Fanconi 貧血の患者に対し、fludaribine (Flu)を含む移植前処置が開発されて、状況は一変した<sup>5) 27) 28)</sup>。本邦において Flu を含む前処置で移植された 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>29)</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、最近の我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	前処置	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>24)</sup>	HLA 一致 同胞骨髄	CY	CyA/MTX	9	8 (4-19)	0	22	0	89
Paris <sup>21)</sup>	HLA 一致 同胞骨髄	CY/TAI	CyA	50	11 (4-26)	6	55	70	59
Brazil <sup>25)</sup>	HLA 一致 同胞骨髄	CY	CyA/MTX	10	7 (4-21)	0	13	7	88
EBMT <sup>20)</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 CyA ±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
EBMT <sup>31)</sup>	HLA 一致血縁・ 非血縁ドナー 骨髄・末梢幹細胞	さまざま	さまざま	795	0-28	11	19-37	16-32	65(5年)
Minnesota <sup>32)</sup>	代替ドナー 骨髄・臍帯血	TBI/CYまたは Flu/CY/ATG/TBI	CyA/MMFなど T 細胞除去	130	1-48	10	20	10	58(5年)
Japan <sup>29)</sup>	HLA 一致 同胞骨髄	CY/TAI or 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・臍帯血	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 A, 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推奨  
 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がんは、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>33)</sup>。また生着不全のリスクが高い非血縁間臍帯血移植も推奨しないが<sup>34)</sup>、Flu を前処置に用いて移植細胞数も十分な場合には成績の向上が報告されており、適切な骨髄ドナーが得られないときには考慮される<sup>35)</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増えることや、移植後の慢性 GVHD の合併頻度も高くなることから、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早期に移植を実施する。また、ALDH2 活性の欠損を伴う例では急速な骨髄不全の進行や MDS へ移行が早く、早期の移植を考慮する<sup>11)</sup>。

(3) 移植前処置、GVHD 予防法 (表 8)

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が異なる。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、ドナーが HLA 一致同胞か、代替ドナーであるかによっても、移植前処置法や GVHD 予防法は異なっており、病期別、ドナー別の移植方法を表 7 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 cyclosporine A (CyA) (1.5mg/kg × 2/日、2～3時間点滴)のみを、10歳以上では CyA に加えて短期 methotrexate (MTX) (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 tacrolimus (0.02 - 0.03mg/kg/日、持続点滴)に短期 MTX (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 8. 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	代替ドナー
Flu 25mg/m <sup>2</sup> × 6days	Flu 25mg/m <sup>2</sup> × 6days
CY 10mg/kg × 4days	CY 10mg/kg × 4days
ATG 1.25mg/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. 長期フォローアップとマネジメント

Fanconi 貧血は遺伝性疾患であり、家族性乳がん遺伝子との関わりも含め、遺伝カウンセリングが可能な医療機関への受診が望ましい。また移植の有無に関わらず、固形がんとの関連も含めた長期的な経過観察が必要である。固形がんに対しては抗がん剤を用いた化学療法や放射線療法は毒性が強く困難であり、適切な投与量を含めて確立された方法はなく、外科的切除が中心となる。早期発見が最も重要であり、頭頸部、食道、肝臓、婦人生殖器の定期的な検診を勧める。舌がん、食道がんの発症が多いため、がんの誘因となるたばこ、飲酒、刺激物の摂取をひかえ、口腔内の清潔保持に努める。女性患者では子宮頸部がんの発症が高いため、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。

## 8. 問題点・将来展望

我が国の Fanconi 貧血患者は、小児血液・がん学会の疾患登録で、毎年の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がん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る。Flu を含む移植前処置の開発により、移植成績は飛躍的に改善したものの、固形がんの合併を含む長期予後は不明で、今後の重要な検討課題である。

### 参考文献

1. Fanconi G: Familiare infantile perniziosaartige anemie ( pernizioses blutbild and 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. Lnagevin F, Crossan GP, Rosado IV, Arend MJ, Patel KJ : Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehyde in mice. *Nature* 475 : 53-58, 2011.
11. Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Tkata M, Yabe M: Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood* 122 : 3206-3209, 2013.
12. Malric A, Defachelles AS, Leblanc T, Lescoeur B, Lacour B, Peuchmaur M, Maurage CA, Pierron G, Guillemot D, d'Enghien CD, Soulier J, Stoppa-Lyonnet D, Bourdeaut F.: Fanconi anemia and solid malignancies in childhood: A national retrospective study. *Pediatr Blood and Cancer* 62(3): 463-470, 2015.
13. Mitchell R, Wagner JE, Hirsch B, DeFor TE, Zierhut H, MacMillan ML.: Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 164: 384-395, 2014.
14. 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.
15. 矢部みはる: Fanconi 貧血の診断と治療. 日小会誌 116: 1205-1212, 2012.
16. Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood reviews* 24: 101-122, 2010.
17. Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; 97: 425-440.
18. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP: Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101: 822-826, 2003.
19. 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.
20. 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, Souillet 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.
21. 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* 103: 249-255, 1998.
22. Socie G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E : Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 78: 277-279, 1991.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Locatelli F, Zecca M, Pession A, Morreale G, Longoni D, Bartolomeo PD, Porta F, Fagioli F, Nobili B, Bernardo ME, Messina C. 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.
28. 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.
  29. 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.
  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. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, Willemze R, Barrenetxea C, Mialou V, Soulier J, Ayas M, Oneto R, Bacigalupo A, Marsh JC, Peters C, Socie G, Dufour C; FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 122: 4279-4286, 2013.
  32. MacMillan ML, DeFor TE, Young JA, Dusenbery KE, Blazar BR, Slungaard A, Zierhut H, Weisdorf DJ, Wagner JE.: Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 125: 3798-3804, 2015.
  33. 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.
  34. 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.
  35. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, Kurtzberg J, Champagne MA, Bonfim C, Bittencourt M, Darbyshire P, Fernandez MN, Locatelli F, Pasquini R, on behalf of Eurocord-Netcord and EBMT Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients: Risk factor analysis for engraftment and Survival. *Biol Blood and Marrow Transplant* 13: 1073-1082, 2007.