

## Fanconi 貧血診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版

Fanconi 貧血の診断基準と診療の参照ガイド  
改訂版作成のためのワーキンググループ

(メンバー：R1 年度改訂分)

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
村松 秀城	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
高田 穰	京都大学 放射線性物研究センター
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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
特発性造血障害に関する調査研究班  
研究代表者 三谷 絹子

令和 1 年 (2019 年) 12 月

目 次

---

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. 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(FA)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)身体の先天異常、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、FA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>。近年における遺伝子解析の進歩によりFAの原因遺伝子が次々と同定され、DNA修復や発がんへの関与の機序が解明されてきた<sup>5)</sup>。

FA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)や急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)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、移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上した。一方、固形がんの治療は困難で未だ予後不良である。FAは、稀少疾患のため、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FA患者に対し現時点で最も推奨される診療の参照ガイドを作成した。治療の核となるのは造血幹細胞移植であり、FA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FA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

DNA修復欠損を基盤とした染色体の不安定性を背景に、1)進行性汎血球減少、2)MDSやAMLへの移行、3)身体の先天異常、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)

臨床像としては、1)汎血球減少、2)皮膚の色素沈着、3)身体の先天異常、4)低身長、5)性腺機能不全をとともうが、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AMLあるいは固形がんを初発症状とすることもあ。よって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは困難である。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、全例に染色体断裂試験をおこない、FA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がんや肝がんの発生がみられた場合や、MDSやAMLの治療経過中に過度の薬剤や放射線に対する過度の毒性がみられた場合にも、本疾患を疑い染色体断裂試験をおこなう必要がある。

近年の遺伝子診断の進歩により、90%以上の患者で責任遺伝子が同定されるようになってきた。診断基準案を以下に示す。

表1 Fanconi 貧血の診断基準 (案) (平成30年12月改訂)

## 診断のカテゴリー

## A 症状

## 1. 汎血球減少

国際 Fanconi 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. 身体の先天異常

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の-2SD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、MMC 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。

2. FANCD2 産物に対するモノユビキチン化を認めない。

## 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、先天性無巨核球性血小板減少症、Pearson 症候群、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

## D 遺伝学的検査

1. FA 遺伝子の変異（現時点で DNA の修復に働く 22 の Fanconi 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*、*FANCI*、*FANCI*、*FANCI* (*BRIP1*)、*FANCL*、*FANCM*、*FANCN* (*PALB2*)、*FANCO* (*RAD51C*)、*FANCP* (*SLX4*)、*FANCQ* (*XPF*)、*FANCR* (*RAD51*)、*FANCS* (*BRCA1*)、*FANCT* (*UBE2T*)、*FANCU* (*XRCC2*)、*FANCV* (*REV7*)、*FANCW* (*RFWD3*)

Definite: 以下のいずれかを満たす場合を Definite とする。

(1) A の 1 項目以上を満たし、B の 1 または 2 を認め、C の疾患を除外できる場合。

(2) A の 1 項目以上を満たし、*FANCB* と *FANCR* 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* の変異を証明された場合。

## 3) 重症度分類 (表2)

再生不良性貧血の重症度に関しては表2に示した後天性再生不良性貧血（平成29年度修正）で用いられている基準に従って、重症度を判別する。再生不良性貧血の重症度に該当しない場合でも、身体の先天異常や固形がんなどのために高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

表 2. Fanconi 貧血の重症度基準(平成 30 年 12 月改訂)

stage 1	軽 症	下記以外で輸血を必要としない
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たし、 a 赤血球輸血を必要としない b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満 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、毎月 2 単位以上の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 40,000/ $\mu$ 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
stage 6	重症特殊型	骨髄異形成症候群、白血病、固形がんの合併

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し、stage 2～stage 5 および stage 6 を指定難病の対象とする。

注 1 再生不良性貧血の基準は平成 10(1998)年度に設定された 5 段階基準を平成 29 (2017) 年度に修正したものである。

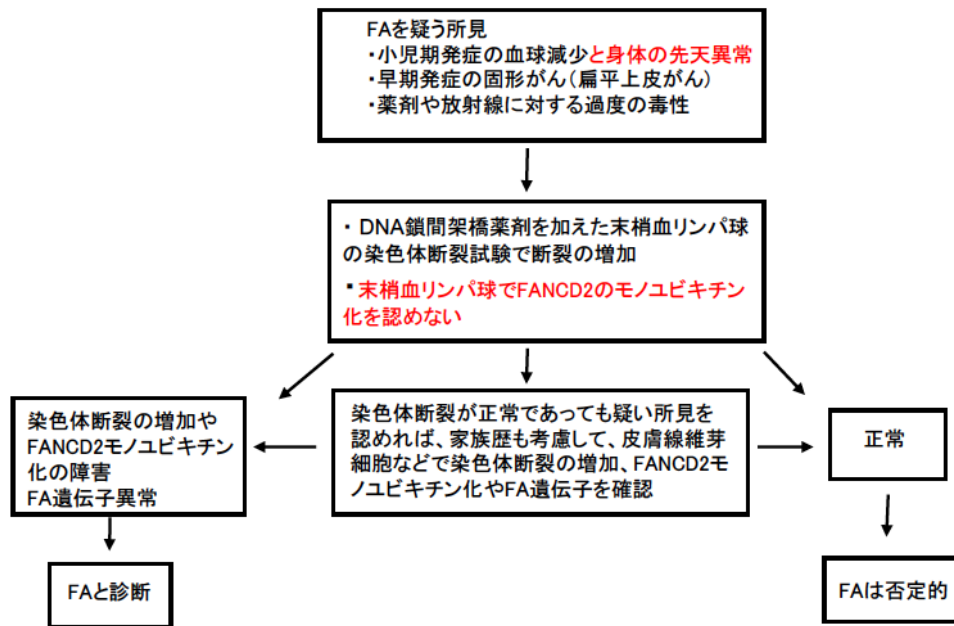
※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

#### 4) 診断のフローチャート (図 1)

FA 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。また、また、モザイクを有する患者や *FANCD2* の下流群を除く大多数の遺伝子異常においては、スクリーニング法として、*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も優れている<sup>6)</sup>。

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)症例では、上記のスクリーニング法では、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。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や *FANCD2* のモノユビキチン化の検査や遺伝子検査なども必要である。また FA 以外の染色体不安定性症候群を鑑別する上で細胞の蛋白や遺伝子診断が有用である。



Fanconi貧血診断のフローチャート

## 5) 鑑別診断

骨髄不全や外表の先天異常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、先天性無巨核球性血小板減少症、Pearson 症候群などが知られている。また、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。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あり、その多くの原因遺伝子が同定されており、分子病態の解明がすすむとともに、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。

(1) 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*, *NOP10*, *NHP2*, *TINF2*などの責任遺伝子が見つかっている。扁平上皮がん、MDS、AMLのほか肺線維症などを合併しやすい。

(2) Schwachman-Diamond 症候群： 膵外分泌異常による吸収障害、発育障害と好中球減少を主体とした汎血球減少を主徴とする。骨格異常を伴うことが多く、MDS および AML を発症しやすい。*SBDS* 遺伝子の変異が認められる。

(3) 先天性無巨核球性血小板減少症：巨核球異常による生後早期より出血症状がみられ、血小板減少から汎血球減少症へ移行する。トロンボポエチン受容体である *MPL* 遺伝子異常が原因である。

(4) 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。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し、汎血球減少症へ移行する。ミトコンドリア DNA の欠失を認める。

(5) 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。

(6) 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、高発がんなどを特徴とする。姉妹染色体分体の交換の頻度の上昇を認める。*ATM* (Ataxia telangiectasia mutated) 遺伝子が同定されている。

(7) 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。

(8) 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。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。*FANCB* と *FANCR* 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 人と推定されていたが、最近の解析では一般日本人の 2.6%程度が病的 FANC 遺伝子の保因者と推定された<sup>8)</sup>。

#### 2) 自然歴・予後

国際 FA 登録では、1982 年以来、北米の FA 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 33%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<sup>9)</sup>。文献的報告による 2000 年以降の FA 患者の全生存率の中央値は 29 歳であった<sup>10)</sup>。わが国の小児血液学会の集計では、非移植症例 30 例の診断後 10 年生存率は 63%であった<sup>11)</sup>。

### 4. 病因・病態

FA は遺伝的に異なる多数のサブグループから構成され、現時点において 22 群 (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W) にそれぞれ対応する原因遺伝子 (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 *FANCB*、*FANCR* を除いて常染色体劣性遺伝形式を示す (B 群は X 連鎖劣性型、R 群はデノボの片アレル変異により発症するドミナントネガティブ型)。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。しかし、最近の日本人における検討では、C 群はほとんどなく<sup>10)</sup>、欧米で非常にまれなタイプが一定数見つかるなどの違いが明らかになった<sup>8)</sup>。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、ゲノム安定化によって造血幹細胞の維持生存、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* (*FANCD1*)、*PALB2* (*FANCN*)、*BRIP1* (*FANCJ*)、*RAD51C* (*FANCO*)、*BRCA1* (*FANCS*) などのように家族性乳がんの原因となるものが数多く含まれている。これらの分子は、*RAD51* (*FANCR*) とともに 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やすい優性遺伝であるが (たとえば母親と娘が二人とも乳がんを発症する等)、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、そのメカニズム解明がより深い病態理解につながる可能性がある。

最近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) である *XPF* が *FANCO* 遺伝子として同定された。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 はヌクレアーゼであり、鎖間架橋の修復において、ヌクレオチド除去修復におけるもの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。

近年、DNA 架橋を形成する内因性因子としてアセトアルデヒドが注目されている<sup>12)</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 患者では造血幹細胞におけるアルデヒド蓄積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>13)</sup>。また、こ

の ALDH2 遺伝子型の変種を持つ 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 変種は日本、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>13)</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>14,15)</sup>。その原因遺伝子である *BRCA2*、*PALB2* は相同組換え修復の中心分子であり、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、診断においては注意深い解析が必要となり、長期間の観察が望まれる<sup>16)</sup>。

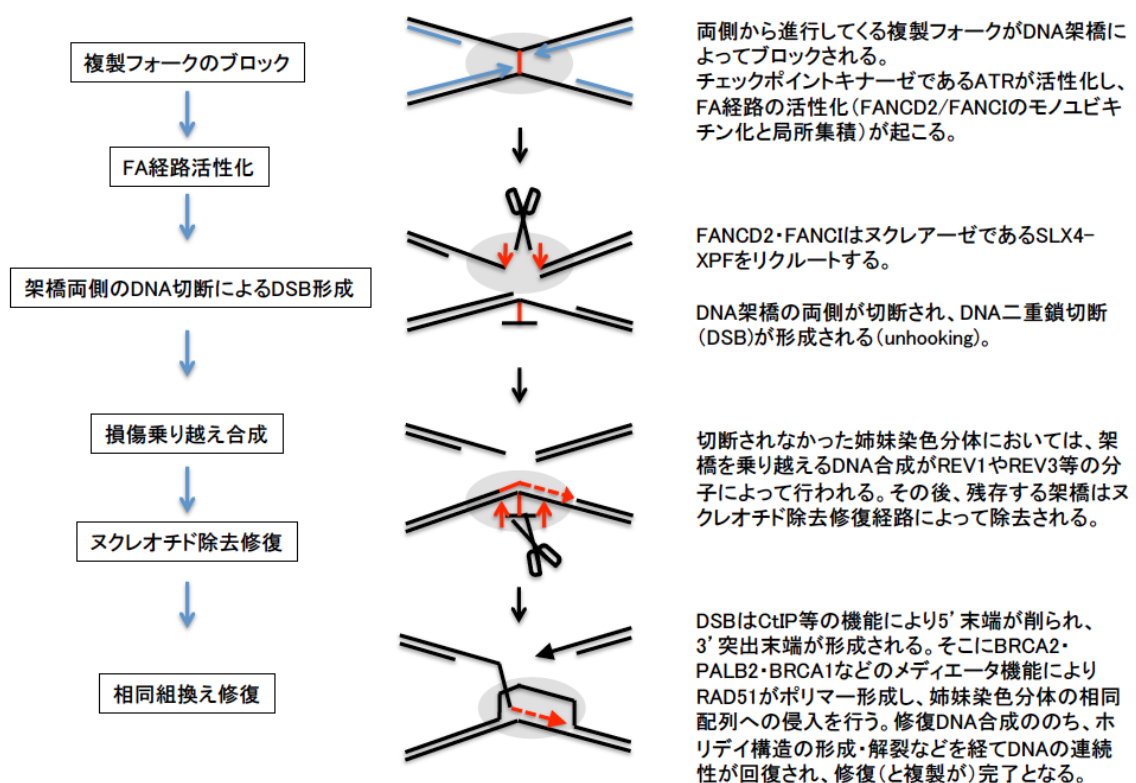


図2. DNA鎖間架橋のFA経路による修復モデル図

## 5. 臨床症状

### 1) 身体の先天異常 (表 2)

FA の臨床像は、多様で種々の合併奇形をともなうが、全く身体の先天異常がみられない症例も国際 FA 研究基金の調査では 25%ほど存在するが、わが国における報告では 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身体異常である<sup>10) 17)</sup>。



表 2. Fanconi 貧血にみられる身体の先天異常の頻度

身体異常	文献報告 (2000 例から計算) <sup>10)</sup>	日本 (105 例) <sup>17)</sup>
	%	%
皮膚	40	78
低身長	40	72
骨格		
母指/上肢	35	55
下肢	5	-
眼	20	10
耳・聴覚	10	16
頭蓋顔面部	-	12
頭部	20	-
顔面部	2	-
腎	20	16
性腺		
男性	25	12
女性	2	8
心・肺	6	16
消化管	5	14

文献<sup>10) 17)</sup> より引用改変

## 2) 悪性腫瘍の合併 (表 3, 4)

悪性腫瘍は、FA にみられる最も重大な合併症であり、MDS や AML 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。FA にみられる悪性腫瘍の合併については、欧米では、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>9) 18) 19)</sup> (表 3)。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>17)</sup>。MDS や AML への移行は思春期から成人期にかけてみられることが多い。MDS や AML を初発症状とすることもあり、染色体核型異常として 7 番染色体や 3q、1q 染色体の異常や複雑核型を認めることが多い<sup>17, 20)</sup>。最近の日本人 FA 患者の解析では、*FANCA* 患者では *FANCG* 患者に比べて骨髄不全の進行は遅いが、特に c. 2546delC の変異を伴う *FANCA* 患者では早期の MDS や AML の発症に注意を要する。また、染色体核型がモノソミーを伴う複合型では移植の予後が極めて不良であることがわかった<sup>21)</sup>。固形がんは移植の有無に関わらず観察され、20 歳代から若年成人にみられる。*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>14, 15)</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。わが国でも 3 例の *FANCD1* と 1 例の *FANCN* 患者が同定されたが、いずれの症例も骨髄不全を呈さず、早期に血液悪性腫瘍や小児がんを合併し、予後不良であった<sup>8)</sup>。表 4 には非移植患者と移植後患者に分けて、FA にみられる悪性腫瘍の内訳を示す<sup>10)</sup>。頭頸部扁平上皮がんについては、特定年齢における移植群の発がん危険率は非移植群よりも 4.4 倍と高く、発症年齢中央値も移植群に対し非移植群では有意に若かった<sup>22)</sup>。

表3 Fanconi 貧血における悪性腫瘍の合併頻度

著者	Alter <sup>18)</sup>	Kutler <sup>9)</sup>	Rosenberg <sup>19)</sup>	矢部 <sup>17)</sup>
期間	1927-2001	1982-2001	-2000	1986-2010
症例数	1301	754	145	96
移植症例数	記載無し	219 (24%)	44 (30%)	86 (90%)
男/女	1.23	1.05	1.10	1.00
FA 診断時年齢 中央値 (範囲)	7 (0-48)	記載無し	4.8 (0-45)	4.4 (0-24) (骨髄不全発症時年齢)
AML・MDS など血液 悪性腫瘍 (%)	205 (16%)	120 (16%)	32 (22%)	32 (33%)
固形がん (腫瘍) (%)	68 (5%)	73 (10%)	14 (9%)	10 (10.4%)

文献<sup>9) 17) 18) 19)</sup>より引用表4 Fanconi 貧血にみられる主な悪性腫瘍の文献報告例<sup>10)</sup>

腫瘍の部位・型	全症例数*	男性	女性	中央値年齢(範囲)
A) 非移植患者				
白血病	175	86	71	13(0.1-49)
骨髄異形成症候群	110	56	51	14(2-49)
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)
乳腺	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
神経芽腫	6	4	1	0.8 (0.2-1.4)
肝細胞がん	30	20	10	14 (5-50)
肝腺腫	16	7	9	11 (8-48)
B) 移植後患者				
白血病	8	-	4	5-18
頭頸部扁平上皮がん	41	22	19	22 (9-34)

\*重複がん症例を含む  
文献<sup>10)</sup>より引用改変

## 6. 治療法

FA の治療は骨髄不全と固形がんや種々の身体の先天異常や内分泌異常の合併症に対する治療がある。身体の先天異常は小児外科、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。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、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、granulocyte-colony stimulation factor (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

FA 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>23)</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>24)</sup>、その投与の適応は慎重に判断する。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

FA 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>25)</sup>。しかし、放射線照射を含む移植前治療法と二次発がんの増加が懸念されることから<sup>26) 27)</sup>、HLA 一致同胞間移植においては、シクロフォスファミド単剤投与による移植前処置も試みられてきた<sup>28)</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 graft-versus-host disease (GVHD) のため十分な移植成績は得られず、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<sup>24)</sup>。予後不良因子としては、1) 多数の身体の先天異常の存在、2) 女性ドナー、3) 患者のサイトメガロウィ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。2000 年以降 FA の患者に対し、フルダラビンを含む移植前治療が施行されるようになり状況は一変した。わが国の報告でも、フルダラビンを含む前治療法で移植された HLA 一致血縁ドナーに限らず、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極めて優れた治療成績が得られている<sup>29) 30)</sup>。表 5 に海外各施設における FA に対する造血幹細胞移植の治療成績を示す。造血細胞移植後の発がんを考慮して、非照射レジメンでの良好な成績も報告されている<sup>35)36)</sup>。

表 5 Fanconi 貧血に対する造血幹細胞移植の治療成績

施設	幹細胞ソース	前処置	症例数	GVHD 予防	急性 GVHD II-IV 度 (%)	慢性 GVHD (%)	1~3 年生存率 (%)
Seattle <sup>28)</sup>	HLA 一致同胞骨髄	CY	9	CyA+MTX	22	0	89
Paris <sup>25)</sup>	HLA 一致同胞骨髄	CY+TAI	50	CyA	55	70	74
Brazil <sup>31)</sup>	HLA 一致血縁骨髄	CY	43	CyA+MTX	16	28	93
EBMT <sup>24)</sup>	HLA 一致非血縁骨髄	CY+TAI CY+TBI±ATG	69	CyA+MTX CyA+corticosteroid CyA±T 細胞除去	43	43	33
EBMT <sup>32)</sup>	HLA 一致血縁非血縁骨髄・末梢幹細胞	さまざま	795	さまざま	19-37	16-32	65 (5 年)
Minnesota <sup>33)</sup>	非血縁骨髄	Non-Flu (CY+TBI) 他 Flu+CY+ATG+TBI 他	52 46	T 細胞除去 CyA ほか	31	31	13 52
Minnesota <sup>34)</sup>	代替ドナー骨髄・臍帯血	TBI+CY Flu+CY+ATG+TBI	130	T 細胞除去 CyA ほか	20	10	63
Japan <sup>29)</sup>	HLA 一致同胞骨髄	CY+TAI/TBI±ATG Flu+CY+ATG	8 7	CyA+MTX CyA+MTX	12 0	38 0	100 100
Japan <sup>30)</sup>	代替ドナー骨髄・臍帯血	Flu+CY+ATG+TAI/TBI	27	tacrolimus+MTX±MMF	11	31	96
Netherland <sup>35)</sup>	一致血縁・代替ドナー	さまざま Flu+CY±ATG	計 68 22	さまざま	19 11	11 0	76 (5 年) 86-100
5 US centers <sup>36)</sup>	代替ドナー	BU+Flu+CY+ATG	45	T 細胞除去/CD34+ CyA+MMF	6.7 (I, II)	6.7 (limited)	80

HLA: Human Leukocyte Antigen, GVHD: graft-versus-host disease, CY: cyclophosphamide, TAI: thoracoabdominal irradiation, TBI: total body irradiation, ATG: antithymocyte globulin, Flu: fludarabine, CyA: cyclosporine A, MTX: methotrexate, MMF: mycophenolate mofetil

以下、わが国の移植成績に基づいて推奨する移植方法を示す。

## (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。FA 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>37)</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>238)</sup>、少線量放射線とフルダラビンを前処置に用い、移植細胞数も十分な場合には生着率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場合には考慮する<sup>39)</sup>。

## (2) 移植適応

FA 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。全例が移植適応となるわけではなく、表 6 に示したように、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。最近の日本人 FA 患者の解析においては、RA は再生不良性貧血患者と同等の 90% を超える 5 年生存率が得られており、RAEB や急性白血病に移行する前の移植を心がける<sup>21)</sup>。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>40)</sup>。

表 6 Fanconi 貧血の移植適応（推奨）

病型	適応
再生不良性貧血 Stage I (軽症) Stage II (中等症)  Stage III (やや重症) Stage IV, V (重症・最重症)	経過観察 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 HLA 一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植 HLA1 抗原不一致血縁ドナー、HLA 一致～HLA1 抗原不一致非血縁ドナーからの移植を含めて適応とする。
骨髄異形成症候群・白血病 RA  RAEB・白血病	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。 HLA1 抗原不一致血縁ドナー、HLA 一致～HLA1 抗原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 抗原不一致血縁ドナーからの移植も考慮する。

HLA: Human Leukocyte Antigen, RA: refractory anemia, RAEB: refractory anemia with excess of blasts

## (3) 移植前処置と GVHD 予防法

再生不良性貧血と MDS や AML 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 AML と同じ前処置を用いる。芽球比率の高い過形成骨髄の症例では、移植前に化学療法を行うことも考慮されるが、化学療法として確立されたレジメンはない。減量した FLAG 療法<sup>41)</sup> や少量シタラビンの持続投与などで効果が得られることもあるが、過度の治療毒性や感染症をおこさないうちに造血幹細胞移植を施行することが重要と思われる。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 7 に示す。GVHD 予防としては、HLA 一致同胞間移植では、10 歳未満の場合シクロスポリンのみを、10 歳以上では短期メソトレキセートを併用し、代替ドナーからの移植ではタクロリムスに短期メソトレキセートを併用する (表 8)。

表7 Fanconi 貧血に対する移植前処置法 (推奨)

再生不良性貧血および RA HLA 一致同胞ドナー Flu 25 mg/m <sup>2</sup> × 6 days (day-7~day-2) CY 10 mg/kg × 4 days (day-5~day-2) ATG 1.25 mg/kg × 4 days (day-5~day-2)	代替ドナー TLI/TAI 3Gy (分割なし) (day-8) Flu 25 mg/m <sup>2</sup> × 6 days (day-7~day-2) CY 10 mg/kg × 4 days (day-5~day-2) ATG 1.25 mg/kg × 4 days (day-5~day-2)
RAEB および急性白血病 (ドナーに関わらず同一前処置) TBI 4.5 Gy (3 分割) (day-9~day-8) Flu 25 mg/m <sup>2</sup> × 6 days (day-7~day-2) CY 10 mg/kg × 4 days (day-5~day-2) ATG 1.25 mg/kg × 4 days (day-5~day-2)	

HLA: Human Leukocyte Antigen, RA: refractory anemia, RAEB: refractory anemia with excess of blasts, Flu: fludarabine, CY: cyclophosphamide, ATG: antithymocyte globulin, TAI: thoracoabdominal irradiation, TLI: total lymphoid irradiation, TBI: total body irradiation

表8 Fanconi 貧血に対する GVHD 予防法 (推奨)

ドナー	GVHD 予防
HLA 一致同胞ドナー 10 歳未満 10 歳以上	CyA (1.5mg/kg × 2/日 2 または 3 時間点滴) CyA (1.5mg/kg × 2/日 2 または 3 時間点滴) および 短期 methotrexate (day 1 に 10 mg/m <sup>2</sup> , day 3, 6, (11) に 7 mg/m <sup>2</sup> ) の併用
代替ドナー (年齢は問わない)	tacrolimus (0.02 - 0.03mg/kg/日 持続点滴) および 短期 methotrexate (day 1 に 15 mg/m <sup>2</sup> , day 3, 6, 11 に 10 mg/m <sup>2</sup> ) の併用

GVHD: graft-versus-host disease, HLA: Human Leukocyte Antigen, CyA: cyclosporine A

## 7. 問題点・将来展望

わが国の FA 患者は、小児血液・がん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、FA 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ろう。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。フルダラビ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 anemie ( 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 : Spontaneous chromosome aberrations in familial panmyelopathy. 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. Bogliolo M, Surrallés J. Fanconi anemia: a model disease for studies on human genetics and advanced therapeutics. Curr Opin Genet Deve 33: 32-40, 2015
6. Shimamura A, Montes de Oca R, Svenson JL, Haining N, Moreau LA, Nathan DG, D'Andrea AD. Blood 2002; 100: 4649-4654.

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. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M: Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica* 104 : 1962-1973, 2019
9. 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
10. Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood reviews* 24: 101-122, 2010
11. 矢部みはる、谷ヶ崎博、迫正廣、秋山裕一: Fanconi 貧血の全国調査-二次調査報告. 日小血会誌 17: 554-556, 2003
12. 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
13. 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
14. Malric A, Defachelles AS, Leblanc T, Lescoeur B, Lacour B, Peuchmaur M, Mauerage CA, Pierron G, Guillemot BcS, Dubois d' Enghien, Soulier J, Stoppa-Lyonnet D, Bourdeaut F. Fanconi anemia and solid malignancies in childhood: A national retrospective study. *Pediatr Blood and Cancer* 62:463-470, 2015.
15. 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.
16. 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
17. 矢部みはる: Fanconi 貧血の診断と治療. 日小会誌 116: 1205-1212, 2012
18. Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 97: 425-440, 2003.
19. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP: Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101: 822-826, 2003
20. Mehta PA, Harris RE, Davies SM, Kim MO, Mueller R, Lampkin B, Mo J, Myers K, smolarek TA. Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome-acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogen* 203:180-186, 2010.
21. Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. : Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol* 98: 271-280, 2019.
22. Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, Gluckman E. : Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 105: 67-73, 2005.
23. 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
24. 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
25. 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
  26. 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
  27. 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 and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87: 386-392, 1996
  28. Flowers ME, Zanis J, Pasquini R, Deeg HJ, Ribeiro R, Longton G, Medeiros 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
  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. 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 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
  31. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, Funke VA, Setubal DC, Ruiz J, Sanders JE, Flowers ME, Klem HP, Storb R, Pasquini R. HLA matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg/kg of cyclophosphamide. *Biol Blood and Marrow Transplant* 13: 1455-1460, 2007.
  32. 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.
  33. 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
  34. 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.
  35. Smetsers SE, Smiers FJ, Bresters D, Sonneveld MC, Bierings MB. : Four decades of stem cell transplantation for Fanconi anaemia in the Netherlands. *Br J Haematol* 174 : 952-961, 2016.
  36. Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T, Myers K, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, O'Reilly RJ, Williams DA, Lehmann L, Guinan E, Margolis D, Baker KS, Lane A, Boulad F. : Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study. *Blood* 129 : 2308-2315, 2017.
  37. 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
38. 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
39. 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; 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.
40. Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi anemia infants is influenced by patient, but not maternal *ALDH2* genotype. *Br J Haematol* 175: 457-461, 2016.
41. Mehta PA, Ileri T, Harris RE, Williams DA, Mo J, Smolarek T, Auerbach AD, Kelly P, Davies SM. Chemotherapy for myeloid malignancy in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 48: 668-672, 2007.