



造血細胞移植

ガイドライン

遺伝性骨髄不全症候群

(第2版)

2018年12月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
I. 対象患者	1
II. 移植の適応	2
1. 汎血球減少をきたす遺伝性骨髄不全症候群における移植適応	2
2. 単一系統のみの血球減少をきたす遺伝性骨髄不全症候群における移植適応	2
III. 幹細胞ソースの選択	3
IV. 移植成績	3
1. ファンconi貧血 (FA)	3
2. ダイヤモンド・ブラックファン貧血 (DBA)	4
3. 先天性角化不全症 (DKC)	5
4. その他の遺伝性骨髄不全症候群	5
V. 参考資料	6
1. 移植前処置	6
参考文献	7

はじめに

遺伝性骨髄不全症候群は、様々な遺伝的因子の関与によって造血細胞の分化・増殖が障害されて血球減少をきたす疾患群の総称である。責任遺伝子の関与はしばしば造血細胞のみにとどまらないため、血球減少に加えて特徴的な外表奇形、内臓奇形などの身体所見を伴うことが多い。

汎血球減少をきたす遺伝性骨髄不全症候群としてファンconi貧血 (Fanconi anemia; FA)、先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita; DKC)、シュバツハマン・ダイヤモンド症候群 (Shwachman-Diamond syndrome ; SDS)、ピアソン症候群 (Pearson syndrome; PS) が知られており、単一系統のみの血球減少を呈するものとして、ダイヤモンド・ブラックファン貧血 (Diamond Blackfan anemia ; DBA)、重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia ; SCN)、先天性無巨核芽球性血小板減少症 (congenital amegakaryocytic thrombocytopenia ; CAMT) などが含まれる。

同種造血細胞移植の効果はそれぞれの血球減少には有効であるものの、FAやDKCのように粘膜障害などの移植時合併症が重症化しやすいことがあり、また放射線の使用や慢性GVHDは二次発がんの増加につながる可能性もあるため、

それぞれの疾患の特徴を考慮し、骨髄不全の重症度と輸血依存性、他の治療法の有無を検討して造血細胞移植の適応を判定する必要がある。

I. 対象患者

わが国における遺伝性骨髄不全症候群の発症頻度は、最も頻度の高いFAやDBAで出生100万人当たり5人前後であり、年間発症数は5～10人ととどまる。DKCの発症頻度に至っては出生100万人当たり1人といわれており、いずれの病型も極めて稀な疾患であるため、比較対照試験の結果を元にしたようなガイドラインは存在しない。

診断年齢は、DBA、SDS、CAMT、PSにおいてはほとんどの例で乳児期に診断されるが、FAやDKCは骨髄不全の発症時期が様々であり、あるいは骨髄不全の発症前に他の所見から診断されることもある。

本ガイドラインの対象として各病型に一貫した年齢を定めるのは困難であるが、FAやDKCなど特に移植関連合併症が重症化しやすい疾患においては、同種造血細胞移植の対象は原則的に40歳未満に限定されることが一般的である。遺伝性骨髄不全症候群においても骨髄不全の重症度が治療選択に重要であり、重症度は再生不良性貧血と共通の基準が用いられる。表1に、治療選択に必要な重症度分類を示す。

表1. 再生不良性貧血(遺伝性骨髄不全症候群)の重症度分類

最重症	重症	やや重症	中等症	軽症
重症でかつ好中球 < 200/ μ L	好中球 < 500/ μ L	好中球 < 1000/ μ L	好中球 < 1000/ μ L	
	血小板 < 2×10^4 / μ L	血小板 < 5×10^4 / μ L	血小板 < 5×10^4 / μ L	
	網赤血球 < 2×10^4 / μ L	網赤血球 < 6×10^4 / μ L	網赤血球 < 6×10^4 / μ L	
	上記2つ以上を満たし、最重症でない	上記2つ以上を満たし、定期的な輸血必要	上記2つ以上を満たし、最重症、重症でない	中等症～最重症でない

II. 移植の適応

1. 汎血球減少をきたす遺伝性骨髄不全症候群における移植適応

重症度	HLA 適合血縁	HLA 適合非血縁	HLA 不適合 非血縁臍帯血
再生不良性貧血			
軽症	GNR	GNR	GNR
中等症	GNR/S*	GNR	GNR
やや重症	S	CO	CO
重症/最重症	S	S	CO
骨髄異形成症候群/白血病			
RA	S	S	CO
RAEB/白血病	S	S	S
単一系統のみの血球減少症			
軽症～中等症	GNR	GNR	GNR
重症であるが#1～#3のうち 1つも満たさない	CO	CO	CO
重症/最重症で#1～#3の少 なくとも1つを満たす	S	S	CO

S: standard of care 移植が一般的に標準治療である
 Co: clinical option 移植を考慮してもよい
 Dev: developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき
 GNR: generally not recommend 一般的には勧められない
 * 10歳以上のFAは中等症でも HLA一致同胞ドナーがいれば移植適応

- 1) FAでは骨髄異形成症候群と再生不良性貧血の鑑別が難しい症例もあるが、RAで顕著な異形成や染色体核型異常を伴う症例では、HLA不一致非血縁ドナー等を含めて適応を考慮する。
- 2) RAEB・白血病では化学療法など他の治療での根治が期待できないため、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や非血縁臍帯血の移植も含めて適応とする。
- 3) 移植ドナーはHLA一致同胞が第一選択であるが、未発症患者である事を除外するため、FAでは染色体脆弱性試験を、DKCではテロメア長スクリーニングを行うことが望ましい。

2. 単一系統のみの血球減少をきたす遺伝性骨髄不全症候群における移植適応

各血球系の該当する重症度分類が重症あるいは最重症であることに加えて、以下のいずれかを満たすものとする。

- #1) 他の治療法が無効であるか、有効であっても長期の治療継続が困難である貧血。必要投与量として、成長障害や骨粗鬆症などの合併症が避けられない副腎皮質ステロイドを要する場合や、腎障害を起こすシクロスポリン (CyA) に依存する場合など。
- #2) 入院治療を要する重症感染症を反復するか、長期のGranulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 投与が感染症の予防に不可欠な重症好中球減少症。
- #3) 頭蓋内出血など生命予後に関わる出血症状を呈する血小板減少症。

Ⅲ. 幹細胞ソースの選択

小児の再不貧患者を対象に、末梢血幹細胞移植と骨髄移植を後方視的に比較した European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) と Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) からの報告では、末梢血幹細胞移植群は骨髄移植群と比較して、統計学的に有意に慢性GVHDの頻度が高く、生存率も劣っていた¹⁾。また、EBMTによる795例のFAに対する造血細胞移植の成績でも、末梢血幹細胞移植では慢性GVHDの増加、二次がんの増加の独立した危険因子であることが示されている²⁾。慢性GVHDはFAにおいて頭頸部の扁平上皮癌の発症を有意に増加させることが知られており^{3,4)}、DKCでも同様に頭頸部扁平上皮癌が高率に合併することから⁵⁾、これらの疾患に対する幹細胞ソースとして末梢血幹細胞は避けるべきであろう。また、FAに対する93例の非血縁臍帯血移植の報告では、3年生存率は40±5%で、死因の31%が感染症、21%が生着不全と、非血縁者間骨髄移植と比較して致死的合併症の頻度が高く、十分な成績が得られていない⁶⁾。他の疾患では移植例の報告が少数にとどまることから、移植細胞ソースの比較は困難であるが、末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの増加や非血縁臍帯血移植における感染症、生着不全の増加は疾患特異的な現象ではなく、現時点では先天性骨髄不全患者に対する造血幹細胞移植の幹細胞ソースとしては、骨髄を選択することが望ましい。

Ⅳ. 移植成績

1. ファンコニ貧血 (FA)

FAに対する初期の造血細胞移植はHLA一致同胞間移植でも、前処置に放射線胸腹部照射 (TAI) 500cGyとシクロフォスファミド (CY) 200 mg/kgを用いた前処置では移植関連死亡は80%に及んだ⁷⁾。その後、アルキル化剤への高感受性を考慮してCYを5 mg/kg/日、4日間に減量することでHLA一致同胞間移植の7例が全例生存し⁸⁾、Farzinら⁹⁾の35例の報告でもTAI 400 cGy、CY 20 mg/kgおよびウマ抗T細胞グロブリン (horse ATG) との組み合わせで (5例の monosomy 7、MDS、CMMoLやHLA不一致ドナーではさらに強化)、10年生存率89%という成績が得られている。

CYを中心とした前処置で放射線照射を省く試みも行われており、ブラジルからはHLA一致血縁ドナーからの移植で、CYを段階的に200 mg/kgから100 mg/kgに減量し、さらに80 mg/kgと60 mg/kgと比較したデータが報告された¹⁰⁾。80 mg/kgを投与した7例では全例が生着し4例が長期生存、60 mg/kgを投与した23例ではクローナルな異常を伴う2例を除いた21例が生着し、22例が長期生存しており、中等症以上の急性GVHDの合併も60 mg/kg群で少なかった。さらに43例に症例を集積した報告¹¹⁾でも93%の生存率で、早期生着不全の1例は再移植で救済され、晩期拒絶は4例のうち2例は再移植で救済された。

フルダラビン (Flu) はわが国において2000年に製造承認されたが、FA患者末梢血リンパ球を用いた *in vitro* の染色体脆弱性検査で、非FA患者と同程度の影響しか起こさないことが示され¹²⁾、FAにおいても reduced-intensity conditioning (RIC) の key drug となった。HLA一致同胞間移植ではFlu 150~180 mg/m²、CY 40 mg/kgおよびATGの非照射前処置で7例中7例が生着生存と、良好な成績が得られ¹³⁾、さらに、非血縁ドナーやHLA不一致血縁ドナーなど代替ドナー移植においても、HLA一致同胞間移植の前処置にTAI 3ないし4.5 Gyを加えて27例を移植し、臍帯血移植の1例を除く26例が初回移植で生着して96.3%という生存率が得られている¹⁴⁾。米国ではWagnerら¹⁵⁾により、78例のHLA一致を含む98例のFA患者に対する非血縁移植において、Fluを含む前処置と含まない前処置との比較が行われた。好中球の生着は、Fluを含む前処置と含まない前処置でそれぞれ89%、69% (p=0.02)、血小板の生着も同様に74%、23% (p<0.001) とFlu群で優れており、3年生存率も同様に52%、13%とFlu群で良好な成績が得られていた (p<0.001)。イタリアからは64例のFAに対する移

植成績が報告され¹⁶⁾、31例のHLA一致同胞間移植、26例の非血縁移植、7例のHLA不一致血縁移植で、8年生存率はそれぞれ87%、40%、69%であったが、非血縁移植も1998年以前と以降でそれぞれ10%、72% ($p<0.05$)と生存率が向上した。Fluを含む前処置、含まない前処置との生存率の比較では、それぞれ86%、59% ($p<0.05$)とFlu群が有意に優れていた。

FAに対する移植前処置としては、CY 20 mg/kgあるいは60 mg/kgを中心とした前処置と、Fluを含む前処置、放射線照射を含む前処置のいずれを選択するかが議論となるが、血縁者間移植においてはこれらの前処置の比較が行われている。94例を対象にこれらの前処置による成績を比較したところ、CY 60 mg/kg群はCY 20 mg/kg群よりも10年生存率が良好で(91% vs 82%; $p=0.035$)、放射線照射を含む前処置は非照射前処置よりも有意に10年生存率が不良であり(76% vs 91%; $p=0.005$)、Fluを含む前処置は95.2%の最も優れた生存率が得られていた($p=0.034$)¹⁷⁾。結論としては、CY 60 mg/kgを用いた前処置は生存率で優れていたものの出血性膀胱炎の頻度が高く(20% vs 5.6%; $p=0.049$)、CY 20 mg/kgにFluを加えた前処置が最も優れていた。その後、フランスからはclonal evolutionを伴わないFAに対するHLA適合血縁者間移植において、Flu 90 mg/m²、CY 40 mg/kgの前処置で骨髄(16例)あるいは臍帯血(4例)を移植し、全例で生着を得て95%が生存中という優れた成績も報告された¹⁸⁾。わが国においてもCYの投与量はFluとの組み合わせで40 mg/kgが用いられているが^{13, 14)}、出血性膀胱炎は問題となっておらず、妥当な投与量と考えられる。非血縁骨髄移植においては放射線照射前処置と非照射前処置との比較は行われておらず、Minnesotaのグループが300 cGyから150cGyへの減量を試みたが、拒絶例の増加により断念されている¹⁹⁾。米国からは放射線照射を避け、Flu、CY、ATG、にBuを追加し、HLA適合非血縁あるいはHLA非適合血縁/非血縁ドナーからT細胞除去あるいはCD34陽性細胞選択移植を行い、生存率は80%、10歳未満の小児骨髄不全例では26例全例が生存という成績も示された²⁰⁾。

Clonal evolutionを伴うFAにおいては、CIBMTRから染色体異常54例、MDS45例、急性白血病14例の計113例に対する同種移植が報告され、1年、3年および5年生存率はそれぞれ64%、58%、55%で、染色体異常群とMDS/急性白血病の5年生存率はそれぞれ67%、43%と、これらの群でも長期生存が得られることが示された²¹⁾。フランスからは少数例ではあるものの、FLAGによる化学療法と造血細胞移植で6例中6例が寛解生存していると報告された²²⁾。

2. ダイヤモンド・ブラックファン貧血(DBA)

DBAの治療の第一選択は副腎皮質ステロイドであり、約80%の例で奏効するが、離脱しうるのは20%で、40%はステロイドの持続投与を必要とするために何らかの副作用の問題があり、他の40%は輸血および鉄キレート治療に依存性になる²³⁾。ステロイド治療に不耐応かステロイド依存性の例において、ドナーの条件やステロイドの必要量による副作用を考慮して、造血細胞移植が検討される。Diamond-Blackfan Anemia Registry (DBAR)による36例の集計では、移植後5年生存率はHLA一致同胞間移植で72.7%であったが、代替ドナー移植においては19.1%にとどまり($p=0.01$)、有意に成績は不良であった²⁴⁾。症例の重複の可能性はあるが、International Bone Marrow Registry (IBMTR)による61例の集計でも3年生存率はHLA一致同胞間移植で76%、代替ドナー移植で39%とされている²⁵⁾。いずれの報告も代替ドナー移植の成績が不良であるが、代替ドナー移植例はTBIを含む前処置が多く、診断から移植までの期間が長いといった偏りがある。日本小児血液学会再生不良性貧血委員会による19例の報告では、6例のHLA一致同胞間移植、7例の非血縁骨髄移植、3例の非血縁および2例の血縁臍帯血移植、1例の末梢血幹細胞移植が含まれ、非血縁臍帯血のうち2例が拒絶され、1例は生着後死亡、末梢血幹細胞移植の1例も死亡したが、非血縁7例を含む骨髄移植13例は全例が生存している²⁶⁾。海外ではDBAに対する非血縁移植に慎重であるが、GVHDの制御が良好なわが国では、血縁ドナーと同等の移植成績を期待しうる。イタリアからHLA適合同胞(16例)、HLA適合非血縁(14例)の移植成績が報告され、28例で生着を得て全体の5年生存率が74.4%、非血縁ドナー移植でも69.9%という成績が得られており、10歳未満で2000年以降の移植例では成績が優れていた²⁷⁾。

DBAに対する移植前処置はBuを含む骨髄破壊的前処置が中心であったが、最近では少数例ながらRISTでの成功例も散見されるようになった²⁸⁾。

3. 先天性角化不全症 (DKC)

骨髄不全に対する治療としては、再生不良性貧血の重症度分類による中等症の症例に対して、ダナゾールなどの蛋白同化ホルモンの投与が推奨されている。約半数の患者で一時的な血液学的反応がみられることがあるが、血液学的反応がみられるまでに2～3ヵ月を要する事もあり、また肝障害、男性化などの副作用の注意が必要である。重症または最重症例では造血幹細胞移植が適応となるが、極めて稀な疾患であるため報告例は少ない。骨髄破壊的前処置の治療成績は重度の肺合併症や肝障害などの治療関連毒性が大きな問題で、特に非血縁ドナーからの移植は極めて不良であった^{29, 30)}。近年、骨髄非破壊的前処置が試みられるようになり、Fluを含む前処置では非血縁者間移植においても生存例が報告されている^{31, 32)}。

CIBMTRに登録された34例の解析では、約50%が血縁ドナーからの移植で24例が骨髄を移植ソースとしたが、+28日の好中球生着は73%、grade II～IVの急性GVHDおよび慢性GVHDの合併はそれぞれ24%、37%で10年生存率は30%に止まっている³³⁾。9例のHLA不適合血縁者間移植あるいは非血縁移植を含む10例が移植後4ヵ月以内に移植関連合併症で死亡し、生着不全が6例を占めた。また5年以降の死亡例6例のうち、4例は呼吸不全が死因となった。DKCでは骨髄不全が移植で改善しても、線維化や血管内皮障害に基づく臓器障害により、呼吸不全³⁴⁾や消化管出血³⁵⁾が合併することがあり、前処置毒性の軽減とGVHDの抑制が重要である。一部の例では肺移植³⁶⁾や肝臓移植³⁷⁾も行われているが、長期予後については不明である。近年、呼吸器症状を呈するDKCの中に、肺線維症ではなく、肺動静脈奇形が原因である症例が注目を集めており、特にTNF2変異例が多いことが示された³⁸⁾。肺動静脈奇形も肺移植の適応となるが、その原因がhepatopulmonary syndromeである場合には肺移植は無効で、肝臓移植が考慮される。

4. その他の遺伝性骨髄不全症候群

シュバツハマン・ダイヤモンド症候群 (SDS) は約20%が再生不良性貧血を発症し、20～33%はMDSあるいはクローナルな異常を、12～25%はAMLを発症する³⁸⁾。化学療法による正常造血が期待できず、造血細胞移植のみが根治療法となる。骨髄破壊的前処置では肺や心臓の治療関連毒性の頻度が高く、5年生存率は60%と報告されていたが³⁹⁾、Flu、L-PAMを含むRICの採用で7例と少数例ながら全例が生存しているという報告もある⁴⁰⁾。

重症先天性好中球減少症 (SCN) の90%はG-CSFに反応するが、長期投与によりMDS/AMLへの移行が増加するため、G-CSF無効例あるいは低反応例において造血細胞移植が選択される⁴¹⁾。MDS/AML移行前の11例の移植では、骨髄破壊的前処置を用いた10例は全て生着し、8例が生存しているものの、代替ドナー移植の3例では1例のみが生存している。わが国では18例が集計され⁴²⁾、3例を除いて骨髄破壊的前処置が行われているが、初回移植で12例が生着し、4例が拒絶のために再移植を受け、16例が生存中である。代替ドナー移植は9例で1例が早期死亡、8例中3例で拒絶を認めしたが、2例が再移植で生着し、再移植なしの1例を含めて8例が生存している。EBMTとStem Cell Transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE) の合同解析では1990年～2012年に移植された136例が解析され、3年生存率は82%、移植関連死亡は17%で、10歳未満の移植、近年の移植、および血縁、非血縁にかかわらずHLA適合ドナーからの移植成績が良好であった⁴³⁾。

先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT) は約50%が骨髄無形成を発症し、MDSや白血病への移行も認められる。副腎皮質ステロイドやシクロスポリンが一過性の効果を示すこともあるが、根治療法は造血細胞移植である。HLA一致同胞間移植での成功例⁴⁴⁾や非血縁者間骨髄移植での成功例⁴⁵⁾、非血縁臍帯血移植の成功例⁴⁶⁾、RISTでの成功例⁴⁷⁾も報告されているが、少数例の報告にとどまっている。

V. 参考資料

1. 移植前処置

移植前処置についてはFAを除いて十分な症例数に基づいた報告があるとは言いがたい。V.移植成績で紹介したように、FAの移植前処置はHLA一致同胞(血縁)ドナーにおいては非照射前処置が優れており、CY 60 mg/kgあるいはFluとCYの併用を中心とした前処置が良好な成績を収めている。非血縁骨髄移植では少線量照射とFlu、CY、ATGを組み合わせた前処置が中心となり、非血縁臍帯血移植はまだ症例数の蓄積が少ないものの、非照射レジメンであるFlu、CY、ATGでは十分な成績が得られていないことが示されている。

以上から現在FAに対して推奨される前処置は以下の通りである。

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	25 mg/m ² × 6 days	25 mg/m ² × 6 days
CY	10 mg/kg × 4 days	10 mg/kg × 4 days
ATG	1.25 mg/kg × 4days	1.25 mg/kg × 4days
TLI/TAI	no	3 Gy(分割なし)

RAEBおよび急性白血病

Flu	25 mg/m ² × 6 days
CY	10 mg/kg × 4 days
ATG	1.25 mg/kg × 4 days
TBI	4.5 Gy(3分割)

Flu : fludarabine, CY : cyclophosphamide, ATG : antithymocyte globulin
 TAI : thoraco-abdominal irradiation, TLI : total lymphoid irradiation
 TBI : total body irradiation

DBAに対する移植前処置は様々であり、TBIを10～12 GyとCY 120～200 mg/kgまで用いた例や、Bu 16 mg/kgから560 mg/m²にCY 200 mg/kgを加えたものなど、白血病に近い強度の前処置が行われており、年少児で移植に踏み切る場合などは必ずしも推奨できない。しかしながら、reduced intensity conditioning (RIC)についても評価に値する症例数の蓄積がないのが現状である。

DKCに対する移植前処置では、放射線照射や通常量のCY (200 mg/kg) が粘膜障害の重症化や、肺線維症などの晩期合併症につながることから、Fluを加えてCYを減量したRICに期待が集まっている。RICによる移植で生存率の有意な改善は得られなかったという報告もあるが⁴⁹⁾、呼吸不全での死亡は減少しており、血管内皮障害の少ないRICの確立が求められる。代替ドナーでは少線量までの放射線照射を加えて生着が得られており、今後の症例の蓄積が待たれる。

参考文献

1. Schrezenmeir H, Passweg JR, Marsh JCW, et al: Worse outcome more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 110: 1937-1400, 2007.
2. 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*. 2013; 122 (26) : 4279-86.
3. 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*. 2005; 105(1) : 67-73.
4. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, Janin A, Soulier J, Gluckman E, Socié G. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2008; 113 (12) : 3315-22.
5. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood*. 2009 Jun 25; 113 (26) : 6549-57.
6. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, et al. Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007; 13 (9) : 1073-1082.
7. Gluckman E, Devergie A, Schaison G. Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. *British Journal of Haematology*. 1980; 45 (4) : 557-564.
8. Gluckman E, Berger R and Dutreix J. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Semin Hematol* 1984; 21 (1) : 20-26
9. Farzin A, Davies SM, Smith FO, et al. Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *British Journal of Haematology*. 2007; 136 (4) : 633-640.
10. Zanis-Neto J, Flowers ME, Medeiros CR, Bitencourt MA, Bonfim CM, Setúbal DC, Funke V, Sanders J, Deeg HJ, Kiem HP, Martin P, Leisenring W, Storb R, Pasquini R. Low-dose cyclophosphamide conditioning for haematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors in patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2005; 130 (1) : 99-106.
11. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, Funke VA, Setubal DC, Ruiz J, Sanders JE, Flowers ME, Kiem 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 Marrow Transplant*. 2007 Dec; 13 (12) : 1455-60.
12. 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*. 2007; 85 (4) : 354-61.
13. Yabe M, Shimizu T, 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*. 2012; 16 (4) : 340-5.
14. 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 anaemia. *Br J Haematol.* 2006 Jul; 134 (2) : 208–12.
15. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood.* 2007; 109 (5) : 2256–2262.
 16. 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.* 2007; 92 (10) : 1381–1388.
 17. Ayas M, Siddiqui K, Al-Jefri A, El-Solh H, Al-Ahmari A, Khairy A, Markiz S, Shahin H, Al-Musa A, Al-Seraihy A. Factors affecting the outcome of related allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20 (10) : 1599–603.
 18. Benajiba L, Salvado C, Dalle JH, et al. HLA-matched related-donor HSCT in Fanconi anemia patients conditioned with cyclophosphamide and fludarabine. *Blood.* 2015 Jan 8; 125 (2) : 417–8.
 19. MacMillan ML, et al. Alternate donor Hct for Fanconi anemia (Fa) : results of a total body irradiation (Tbi) dose de-escalation study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2009; 15 (2) : 3–4.
 20. Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T, et al. Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study. *Blood.* 2017 Apr 20; 129 (16) : 2308–2315.
 21. Ayas M, Saber W, Davies SM, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1669–1676.
 22. Talbot A, Peffault de Latour R, et al. Sequential treatment for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2014 Oct; 99 (10) : e199–200. doi: 10.3324/haematol.2013.098954. Epub 2014 Aug 1.
 23. Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *British Journal of Haematology.* 2008; 142 (6) : 859–876.
 24. Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46 (5) : 558–64.
 25. Roy V, Pérez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplantation for diamond-blackfan anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2005; 11 (8) : 600–608.
 26. Mugishima H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Tsukimoto I. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatric Transplantation.* 2007; 11 (6) : 601–607.
 27. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol.* 2014 Jun; 165 (5) : 673–81.
 28. Crazzolara R, Kropshofer G, Haas OA, et al. Reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation in infants with Diamond Blackfan anemia. *Haematologica.* 2017 Mar; 102 (3) : e73–e75. doi: 10.3324/haematol.2016.157149. Epub 2016 Dec 7.
 29. de la Fuente J, Dokal I. Dyskeratosis congenita: advances in the understanding of the telomerase defect and the role of stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2007 Sep; 11 (6) : 584–94.
 30. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood.* 2009 Jun

- 25;113 (26) :6549–57. dyskeratosis congenita. *Blood*. 2009 Jun 25; 113 (26) : 6549–57.
31. Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, et al. Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. *Bone marrow transplantation*. 2011 46: 98–104.
 32. Ayas M, Nassar A, Hamidieh AA, et al. Reduced intensity conditioning is effective for hematopoietic SCT in dyskeratosis congenita-related BM failure. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Sep; 48 (9) : 1168–72.
 33. Gadalla SM, Sales-Bonfim C, Carreras J, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Aug; 19 (8) : 1238–43.
 34. M Yabe, H Yabe, K Hattori, et al. Fatal interstitial pulmonary disease in a patient with dyskeratosis congenita after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19: 389–392.
 35. Imai J, Suzuki T, Yoshikawa M, Dekiden M, Nakae H, Nakahara F, Tsuda S, Mizukami H, Koike J, Igarashi M, Yabe H, Mine T. Fatal Hemorrhagic Gastrointestinal Angioectasia after Bone Marrow Transplantation for Dyskeratosis Congenita. *Intern Med*. 2016; 55 (23) : 3441–3444.
 36. Giri N, Lee R, Faro A, et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita: Case Report and systematic literature review. *BMC Blood Disord*. 2011 Jun 15; 11: 3. doi: 10.1186/1471-2326-11-3.
 37. Mahansaria SS, Kumar S, Bharathy KG, et al. Liver transplantation after bone marrow transplantation for end stage liver disease with severe hepatopulmonary syndrome in dyskeratosis congenita: a literature first. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Dec; 5 (4) : 344–7.
 38. Dror Y, Freedman MH. Shwachman–diamond syndrome. *Br J Haematol*. 2002; 118 (3) : 701–13
 39. Donadieu J, Michel G, Merlin E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman–Diamond syndrome: experience of the French neutropenia registry. *Bone Marrow Transplantation*. 2005; 36 (9) : 787–792.
 40. Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, et al. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman–Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplantation*. 2008; 42 (3) : 159–165.
 41. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006; 107 (12) : 4628–4635.
 42. Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases. *Pediatric Transplantation*. 2010; 14 (5) : 657–663.
 43. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2015 Oct 15; 126 (16) : 1885–92.
 44. Al-Ahmari A, Ayas M, Al-Jefri A, Al-Mahr M, Rifai S, El-Solh H. Allogeneic stem cell transplantation for patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAT). *Bone Marrow Transplant*. 2004.
 45. Frangoul H, Keates-Baleeiro J, Calder C, Manes B, Crossno C, Castaneda VL, Domm J. Unrelated bone marrow transplant for congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Transplant*. 2010 Jun; 14 (4) : E42–5.
 46. Mahadeo KM, Tewari P, Parikh SH, et al. Durable engraftment and correction of hematological abnormalities in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia following

- myeloablative umbilical cord blood transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015 Nov; 19 (7) : 753–7.
47. Woods G, Bajwa RP, Rose MJ. Reduced intensity transplantation for congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: report of a case and review of the literature. *Pediatr Transplant*. 2014 Feb; 18(1): E31–4. doi: 10.1111/ptr.12175. Epub 2013 Oct 14.
 48. Barbaro P, VEDI A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jul; 22 (7) : 1152–1158.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 遺伝性骨髄不全症候群 (第2版) 部会

- * 矢部 普正 (東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学)
小島 勢二 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)
金兼 弘和 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学)
伊藤 悦朗 (弘前大学医学部小児科学)
渡邊健一郎 (静岡県立こども病院血液腫瘍科)
矢部みはる (東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学・細胞移植科)

* 部会長・執筆者

編 集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成30年2月～)

- * 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)
池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)
上村 智彦 (原三信病院血液内科)
鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
加藤 光次 (九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科)
小林 光 (長野赤十字病院血液内科)
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)
増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

* 委員長

日本造血細胞移植学会 遺伝性骨髄不全症候群 (第2版)

発行日 平成30年12月26日

発行者 日本造血細胞移植学会