

201024101A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Shwachman-Diamond 症候群の効果的診断法
の確立に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊健一郎

平成 23 年 (2011 年) 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**Shwachman-Diamond 症候群の効果的診断法
の確立に関する研究**

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊健一郎

平成 23 年 (2011 年) 5 月

目次

I. 総括研究報告

Shwachman-Diamond 症候群の効果的診断法の確立に関する研究

渡邊健一郎 1

調査票..... 12

II. 分担研究報告

小島勢二 23

金兼弘和 26

小林正夫 28

伊藤悦朗 31

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 33

IV. 研究成果の刊行物・別刷 37

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総括研究報告書）

Shwachman-Diamond 症候群の効果的診断法の確立に関する研究

（研究代表者 渡邊健一郎・京都大学大学院医学研究科発達小児科学・講師）

研究要旨

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) は骨髄不全、膵外分泌異常、骨格異常を主徴とする稀な遺伝性疾患であり、骨髄異形成症候群、白血病を発症するリスクが高いことが特徴である。欧米に比較して本症の頻度は低いと言われているが、稀で臨床像が多岐に渡るため診断に至っていない症例があることが予想される。本研究では、初めて全国的な疫学調査を行い、疑い例もあわせ 30 例が把握された。二次調査により遺伝子診断例 18 例を含む 20 例について詳細な臨床情報が得られた。日本小児血液学会中央診断事業でも 3 例が同定され、本疾患の診断システムとして有効であると考えられた。遺伝子解析により、本邦でも責任遺伝子 *SBDS* の変異はほとんどホットスポットに存在することが示唆された。本研究を基にデータベースを構築し、本邦における診断ガイドラインを作成し、本疾患に対する医療体制および臨床的・基礎的研究の基盤を確立していきたい。

研究分担者

小島勢二 名古屋大学 小児科
教授
伊藤悦朗 弘前大学 小児科
教授
小林正夫 広島大学 小児科
教授
金兼弘和 富山大学 小児科
講師

多く、骨髄異形成症候群、白血病を発症するリスクが高いことが特徴である。2003年に本疾患の原因遺伝子として *SBDS* が同定され、臨床診断された SDS 症例の約 95% に *SBDS* 遺伝子変異が認められることが報告された (Boocock GR, et al. Nat Genet 2003;33:97)。SDS は欧米では Fanconi 貧血、Diamond Blackfan 貧血について頻度の高い先天性骨髄不全症候群であるが、本邦では遺伝子解析により確定診断された症例が 18 家系 17 例報告されているにすぎない (Taneichi H, et al. Int J Hematol 2006;84:60 他)。欧米に比較して本症の頻度は低いと言われているが、稀で臨床像が多岐に渡るため診断に至っていない症例があることが

A. 研究目的

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) は、骨髄不全、膵外分泌不全、骨格異常を主徴とする稀な遺伝性疾患である。好中球減少を主とする血球減少、脂肪性下痢、発育不全をきっかけに診断されることが

予想される。その様な未診断例は本疾患の性質や自然歴に基づいた適切な治療が受けられていない可能性がある。国内外を含め現在のところ SDS に対しては有効なスクリーニングの方法がないことも、本疾患の診断を困難にしていると考えられる。このような疾患を正確に把握、診断し、適切な治療を提供するためには、専門施設による中央診断・登録システムが不可欠である。本邦では従来日本小児血液学会再生不良性貧血委員会、MDS 委員会で小児骨髄不全疾患が登録・中央診断されてきたが、2009年3月より、日本小児血液学会によって、小児における再生不良性貧血、骨髄異形成症候群といった骨髄不全の大規模な中央診断システムが開始された。この中で先天性骨髄不全症候群についても包括的に登録・診断を行うシステムが構築されつつある。本研究はその一環として、本邦における SDS の実態が明らかにし、診断ガイドラインを作成することを目的とする。本研究では、遺伝子診断だけでなく、SBDS 蛋白に対する抗体を用いた骨髄標本の免疫染色による SDS のスクリーニングの有効性についても検討し、新たなスクリーニング検査の確立を目指す。SDS の診断システムの確立とともに、疾患に特異的な治療ガイドライン作成の基盤となる疫学情報が得られることが期待される。

本研究は、全国的な登録システムから難治性希少疾患を抽出、正確に診断し、適切な医療を受けられるようにすることを目指すものであり、同様の他疾患にも応用可能で、広く国民の医療に貢献できる可能性がある。また、類縁疾患との関

係も明らかとなり、それらも含め包括的かつ効率的な施策を講じることに寄与できると考えられる。

B. 研究方法

本研究は、本邦の SDS 症例の臨床像を把握し、診断ガイドラインを作成することと、日本小児血液学会中央診断事業を利用し診断・登録システムを確立することから成る。その目的を達成するため、全国的な疫学調査を行い、臨床情報を収集し、遺伝子診断を行うことを計画した。また、日本小児血液学会中央診断事業における登録状況を評価し、SDS 症例について検討することとした。

下記に具体的な研究内容について述べる。

1. 全国疫学調査（渡邊、伊藤、小林）

一次調査として、小児科を標榜し入院施設のある全国 705 施設に、SDS 患者の有無に関するアンケートを送付する。北米で行われている患者登録 (North American registry) と共通の基準を用い、臨床診断例、疑い例の定義を明確にして、確定診断例だけでなく、疑い例も把握できるようにする。症例ありと回答した施設に対し、二次調査を行う。ここでも North American registry と同様の調査項目についてデータを収集し、海外と比較可能なデータベースを作成する。

2. 日本小児血液学会による疾患登録・中央診断（小島）

日本小児血液学会の疾患登録、中央診断事業の事務局は分担研究者である小島の属する名古屋大学小児科におかれている。中央診断事業として、末梢血や骨髄塗抹標本を名古屋大学と聖路加病院で、

骨髄生検標本は名古屋第1赤十字病院で中央診断を行う。従来骨髄不全症の診断は各施設に任されていたが、2009年からは中央診断システムで行われるようになり、蓄積されるデータの質が向上してきている。

3. 新規スクリーニング検査の確立(小島)

本疾患の臨床像は多様で臨床診断は困難であるが、簡便なスクリーニング方法は存在しない。本症の患者では原因遺伝子がコードするSBDS蛋白の発現が低下していることが知られている。SBDS蛋白に対する抗体を用いて骨髄標本を免疫染色し、骨髄細胞における同蛋白の発現を検討することで、本症の新たなスクリーニング検査の確立を試みる。骨髄標本の免疫染色は日本小児血液学会中央診断事業の病理学的診断を利用して行う。

4. 遺伝子診断(金兼、渡邊)

遺伝子解析は患者末梢血リンパ球からDNAを抽出し、SBDSに特異的なプライマーを作成し遺伝子断片を増幅後、シーケンサーを用いてコード領域全長の塩基配列を決定することにより行う。SBDS遺伝子変異には2つのcommon mutationがあり、多くの症例はその両方あるいは片方をもつことがわかっている。分担研究者である金兼は既に本疾患の遺伝子診断を行っている(Taneichi H, et al. Int J Hematol 2006;84:60)。

4. 診断ガイドラインの作成(伊藤、小林)

既にSDSと診断されている症例および新規診断例について、臨床症状、検査データ、経過、治療、予後など詳細な臨床情報を得る。現在北米を中心に本疾患の国際的な登録システムを構築しようとし

ているため、後に海外のデータとも比較可能なように臨床情報を収集する。これらのデータと遺伝子解析結果から、本邦でのSDS症例の疫学、臨床的特徴を明らかにし、診断のガイドラインを作成する。

5. 倫理面への配慮

日本小児血液学会としておこなう疾患登録事業は、疫学研究倫理指針に準拠した臨床研究として、すでに学会倫理審査委員会で承認されている。調査にあたっては、個人情報の守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。中央診断事業についても、患者検体の匿名化を図る。患者検体をもちいた研究の実施にあたっては、日本小児血液学会の倫理委員会の承認を得るほか、検体の採取にあたっては、患者および家族から事前に十分な説明をおこない、文書による同意を得る。ヒト遺伝子研究に該当する場合は、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に従う。

C. 研究結果

1. 全国疫学調査：一次調査

平成22年度には、小児科を標榜し入院施設のある全国705施設に、一次調査として患者の有無に関するアンケートを送付した。この際、北米のNorth American Registryの登録基準を採用するため、同登録システムの主任研究者であるシアトルFred Hutchinson Cancer CenterのDr.Shimamuraと意見交換を行い、遺伝子診断で確定診断が得られている例、臨床診断例、疑い例について調査した(図1)。診断基準も同registryで用いられている診断基準を用いた。回答は459施設(回

収率 65.1%) から得られ、遺伝子診断例 16 例、臨床診断例 9 例、疑い例 5 例の合計 30 例が抽出された。本邦での過去の報告例の中で、今回の一次調査の回答に含まれていない例が遺伝子診断例 13 例、疑い例 2 例あるため、それらを加えると本邦では、少なくとも遺伝子診断例 29 例、臨床診断例 9 例、疑い例 7 例の計 45 例の SDS 症例が存在することが判明した。

2. 全国疫学調査：二次調査

一次調査で二次調査に協力可能と回答した施設及び SDS の症例報告を行った施設を合わせた計 30 施設、40 症例について二次調査を行った。二次調査票では、患者の年齢、性別といった基本情報、家族歴、腓外分泌異常、血液学的異常、骨格異常といった主要症候、奇形、発達・発育の異常、免疫学的異常、治療、転帰について詳細なデータを得られるようにした。また、現在 North American Registry にも採用されている診断基準について、個々の症例がどの程度合致しているか調べるために、別の調査票を作成した。

二次調査に対して 14 施設から 20 例について回答があった。内訳は遺伝子診断例 18 例、臨床診断例 1 例、疑い例 1 例であった。

遺伝子診断例について、報告施設の所在地をみると、北海道 1 例、青森県 1 例山形県 1 例、埼玉県 1 例、東京都 3 例、神奈川県 6 例、愛知県 1 例、三重県 1 例、大阪府 1 例、徳島県 1 例、宮崎県 1 例であった。臨床診断例 1 例は神奈川県、疑い例 1 例は大阪府であった。

遺伝子診断例 18 例の SBDS 遺伝子変異は、183-184TA/258+2T>C が 12 例、

258+2T>C/258+2T>C が 3 例、292-295delAAAG/258+2T>C が 2 例、97A>G/258+2T>C が 1 例であった。

臨床診断例 1 例は、超音波で脂肪膵を認め、胸郭異常、貧血、血小板減少があり、さらに骨髄染色体で del(20q)を認め、急性骨髄性白血病(M4)を発症しており、臨床的には SDS と診断できる症例であった。しかし、一方のアリルにのみ SBDS 変異(258+2T>C)が認められるのみであったので、臨床診断例とした。

疑い例 1 例は、膵外分泌酵素低値、画像上脂肪膵、骨格異常を認めるが血液学的異常を認めておらず、SBDS 遺伝子解析が未実施であったため疑い例となった。

以下両アリルに SBDS 変異を認め本疾患と確定診断されている遺伝子診断例 18 例について得られた情報をまとめる。

I. 臨床症候

1) 性別

性別は男 13 例女 5 例で、男女比 2.6:1 であった。

2) 在胎週数、出生体重

在胎 37 週未満で出生した早産児は 3 例(17.6%, n=17)ですべて 36 週台の出生であった。2500g 未満で出生した低出生体重児は 8 例(50%, n=16)であり、出生体重は 1900g であった 1 例を除き、2000g 以上 2500g 未満であった。

3) 家族歴

同胞例が 2 例二組あった他、家族で SDS の診断例、疑い例があるものはなかった。また、祖父が白血病であったものが 1 例、祖父が肺癌で祖母が子宮癌であった例が 1 例あった他、家系内に血液疾患や固形癌を

含む特記すべき家族歴を持つものは認められなかった。近親婚はなかった。

4) 年齢

初診時年齢は生後1ヶ月から9歳6ヶ月(中央値7ヶ月)であり、12例(66.7%)が1歳未満であった。診断時年齢は生後6ヶ月から12歳3ヶ月(中央値4歳4ヶ月)であり、1歳未満は4例(22.2%)であった。

初診から診断までの期間は、0ヶ月から10年10ヶ月(中央値1年1ヶ月)で、1年未満が9例(50%)であった。

3) 症候

初診時症候としては、低身長3、体重増加不良4、ほ乳不良1、脂肪便2、下痢3、肝障害6、発熱2、反復感染1、貧血4、好中球減少4、血小板減少3、両拇指多指症1、マスキリーニングでガラクトース高値1が挙げられた。低身長や体重増加不良といった発育障害、脂肪便、慢性下痢といった消化器症状、発熱など感染症状を主訴として受診し、何らかの血球減少、肝障害を認める症例が多かった。これらの症候に、血球減少、肝障害、画像での脂肪膵、低身長が顕在化し、SDSが疑われSBDS遺伝子解析により確定診断されていた。

4) 膵外分泌不全

血中膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、トリプシノーゲンのいずれか)の低値が14例(77.8%)で認められた。画像で脂肪膵が認められたのは、13例(86.7%, n=15)あった。15例中CTが用いられたのは8例、MRI3例、超音波が8例あった。超音波のみの評価が4例あった。1例は肝機能異常の精査を目的としてCTを撮像したところ、脂肪膵の所見が認められたため、他の症候は認められなかったが

SDSが疑われ、遺伝子解析で診断されていた。便中脂肪は、13例中11例(84.6%)で陽性であった。脂溶性ビタミンが測定されていたのは5例のみであり、内活性化ビタミンDが低値であったものが3例あった。膵外分泌機能検査は4例で施行されていた。

5) 肝機能異常

トランスアミナーゼの上昇は、不明であった1例を除く17例中14例(82.4%)と高率に認められた。

6) 血球減少

好中球減少を17例中16例(88.9%)に、貧血を10例(55.6%)、血小板減少を12例(66.7%)に認めた。また汎血球減少は、6例(33.3%)に認められた。好中球数最低値は、200/ μ l未満4例(23.5%)、200/ μ l以上500/ μ l未満が6例(35.3%)、500/ μ l以上1000/ μ l未満が5例(29.4%)、1000/ μ l以上1500/ μ l未満が1例(5.6%)、1500/ μ l以上1例(5.6%)であり、58.8%が500/ μ l未満という結果であった。ヘモグロビンは、5g/dl未満1例(5.6%)、5以上10g/dl未満が8例(47.1%)、10g/dl以上が8例(47.1%)であった。血小板数は、2万未満が1例(5.6%)、2万以上5万未満2例(11.8%)、5万以上10万未満3例(17.6%)、10万以上15万未満9例(52.9%)、15万以上は2例(11.8%)であった。MCVが95flを超えていた例は5例(29.4%)あり、うち1例は100fl以上であった(5.6%)。

7) 骨髄所見、骨髄染色体異常、白血化

骨髄検査は15例で行われていた。骨髄低形成が認められたのが10例(66.7%)あった。顆粒球、赤芽球、巨核球のいずれかに何らかの形態異常が認められた例が7例(46.7%)あった。

骨髄染色体異常が認められたのは 5 例 (33.3%) だった。内 3 例 (20%) が del(20q) で、その他 46,XY,t(4,5)(p15.2;q11.2) が 1 例、46,XY,inv(9)(p12q(3)) が 1 例あった。骨髄染色体異常を認めた症例では、軽度の形態異常は認めるものの、白血化はしていなかった。

18 例中白血化したのは 1 例 (5.6%) で、18 歳時に急性骨髄性白血病 (M1) を発症した。

8) 骨格異常

骨格異常を認めたのは、17 例中 11 例 (64.7%) であった。胸郭異常と Metaphyseal dystosis の両方を認めたのが 3 例、胸郭異常を認めたのが 4 例、Metaphyseal dystosis を認めたのが 1 例あった。胸郭異常を認めたのは 7 例 (41.2%) にのぼった。

9) 奇形

上記骨格異常の他の奇形としては、母指の異常 (多指症 2 例、内側変形 1 例) が 3 例 (16.7%) に認められた。

10) 低身長

低身長は 18 例中 13 例 (72.2%) に認められた。

11) 易感染性

易感染性ありと記載された症例は 18 例中 7 例 (38.9%) だった。

12) 免疫異常

血清免疫グロブリン値 (IgG、IgA、IgM) は 13 例で測定されていたが、いずれも明らかな異常を認めなかった。末梢血リンパ球サブセットは、6 例で検査されており、内 1 例のみ CD4/CD8 比が 0.83 と低下していた。

II. 治療

1) G-CSF 投与、輸血

G-CSF 投与は 18 例中 1 例 (5.6%) で初診時から短期間使用されたのみであった。

輸血は 18 例中 4 例 (22.2%) で 1~6 回の赤

血球輸血が行われたが、他の症例では行われていなかった。

2) 免疫抑制療法

免疫抑制剤が使用された例はなかった。

3) 造血細胞移植

造血細胞移植は、急性骨髄性白血病を発症した 1 例に対して行われていた (5.6%)。

TBI/CY/ATG を前処置として非血縁者間骨髄移植が行われ、GVHD 予防としては FK506+sMTX が使用された。特に重篤な合併症を認めず、再発なく生存中である。

4) 膵酵素補充、脂溶性ビタミン補充

膵外分泌酵素補充は 18 例中 7 例 (38.9%) で施行された。また 18 例中 3 例 (16.7%) でビタミン D の補充が行われていた。

5) 成長ホルモンの使用

成長ホルモンは 18 例中 1 例にのみ使用されたが、効果がなく短期で終了されていた。

III. 予後

今回の調査で回答が得られた遺伝子解析で診断確定された SDS 症例 18 例は全例生存していた。

3. 日本小児血液学会中央診断

レビュー開始から 16 ヶ月間で 223 例がレビューされた。先天性骨髄不全症候群は 20 例であり、その中に SDS が 3 例含まれていた。この 3 例の骨髄所見はいずれも骨髄異形成症候群に合致する者であった。詳細は以下のとおりである。

症例 1: 2 歳女児。低身長、難治性下痢あり。WBC 1200/ μ l, RBC 208 万/ μ l, Hb 7.0g/dl, Ht 20.8%, MCV 100fl, Ret 11%, Plt 1.2 万/ μ l。骨髄像: 3 血球系統に異形成を認め、RCMD と診断された。骨髄染色体は正常核型。SBDS 変異あり。

症例 2: 8 歳男児。ペルテス病の既往歴あり。WBC 2600/ μ l, RBC 255 万/ μ l, Hb 8.6g/dl, Ht 25.4%, MCV 99.6fl, Ret 9.2%, Plt 8.7 万/ μ l。骨髓像: 低形成ではあるが、少数の芽球と 3 血球系統の異形成を認め、RCMD と診断された。骨髓染色体: 46,XY,-7,+r1, SBDS 変異あり。

症例 3: 3 歳男児。腺外分泌機能不全あり。WBC 4100/ μ l, RBC 354 万/ μ l, Hb 11.4g/dl, Ht 32.7%, MCV 92.4fl, Ret 13.1%, Plt 4.8 万/ μ l。骨髓像: 赤芽球系、顆粒球系に軽度の異形成を認め、RCC と診断された。骨髓染色体は正常核型。SBDS 変異あり。

尚、SBDS 蛋白免疫染色については、抗体を取得し、染色条件を検討している。

4. 遺伝子診断

金兼は、本年度 3 家系の SDS について遺伝子解析を行った。いずれの家系でも、SBDS 遺伝子変異が同定され、エキソン 2 の 183-184TA>CT と 258+T>C の複合ヘテロ接合体であった。

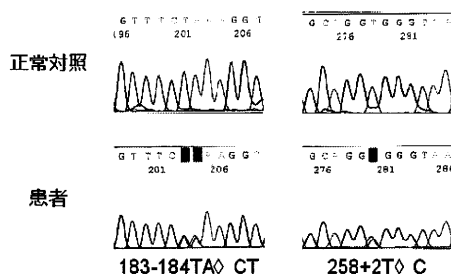


図 SBDS 遺伝子解析

D. 考察

1. 全国疫学調査: 一次調査

一次調査により、全国的に本邦 SDS 患者を把握することができ、それを基に二次調査を行うことができた。

2. 全国疫学調査: 二次調査

1) 患者分布

遺伝子診断例の報告施設の所在地を地方別に分けると、北海道 1 例、東北 2 例、関東 10 例、中部地方 2 例、関西 1 例、四国 1 例、九州 1 例であった。今回の調査で情報が得られなかったが過去に症例報告されている遺伝子診断例 9 例でも、東北が 3 例、関東が 3 例であった。あくまで患者を診療している施設の場所であり、関東は人口も多い地方なので、慎重に解釈する必要があると考えるが、SDS 症例は比較的東日本に多く存在するのかも知れない。しかし、現時点では、SDS 患者は稀ながら全国に存在しようとした方がよいと考えられる。

2) SBDS 遺伝子変異

SBDS 遺伝子変異は、多くが近傍に存在する pseudogene (SBDSP) との gene conversion によっておこるとされており、183-184TA と 258+2T>C の 2 つの common mutation が知られ、これらの compound heterozygote が最もよくみられる遺伝子変異である。今回の調査でも SBDS 遺伝子変異については、common mutation の compound heterozygote (183-184TA/258+2T>C) が最も多くみられた。他は 258+2T>C/258+2T>C、292-295delAAAG/258+2T>C、97A>G/258+2T>C と common mutation の homozygote あるいは common mutation と他の変異の heterozygote となっていた。SDS は常染色体劣性の疾患であり、SBDS の両アレルに変異がないと発症しないとされている。今後、SBDS 遺伝子解析未実施あるいは片方のアレルにしか変異を認めない臨床診断例や疑い例を解析することが、正確な診断や新たな遺伝子検索

に重要と考えられた。

3) 性別、在胎週数・出生体重、家族歴

男女比は 2.6:1 と男児の方が多かったが、これは欧米と同様の傾向である。

遺伝子診断例全員がほぼ満期出生であったが、半数が 2500g 未満で出生した低出生体重児であり、SDS 症例では出生時より体重が少ない傾向にあることが示唆された。

同胞例が 2 組あった他、SDS の家族歴、血液疾患や易発癌性を疑わせる家族歴はなく、本疾患が常染色体劣性遺伝形式をとる疾患であることが背景にあると考えられた。

4) 年齢、症候

SDS では乳児期に、発育不良、脂肪便、血球減少などに気づかれ、受診となる場合が多いことがわかった。本症を疑わせる症候が複数認められる場合には、比較的早期に SDS を疑われ、1 年以内に診断に至ることができていた。一方で診断に 5 年以上要している症例もあり、SDS の診断ガイドラインの作成、遺伝子解析の体制づくりが必要であることが再認識された。

初診時や診断時の症候をみると、SDS の診断に至る症候として重要なのは、発育不良、脂肪便、血球減少の他、骨格異常（胸郭狭小）、肝逸脱酵素の上昇、画像での脂肪臍所見、低身長であると考えられた。

5) 臍外分泌不全、肝機能異常

血中臍外分泌酵素低値は多数の症例で認められた。しかし、血清アマラーゼは乳幼児期では正常値自体が低いいため診断価値が低いと考えられており、欧米の診断基準では 3 歳未満ではトリプシノーゲン、3 歳以上でアマラーゼを評価することとなっている。しかし本邦では通常トリプシノーゲンを測定することができず、今回の調査でも

トリプシノーゲン値の記載がある例はなかった。この点は本邦での診断ガイドラインを作成する際、検討を要する項目と考える。一方、CT や MRI 等の画像で高頻度に脂肪臍あるいは臍萎縮が認められ、この所見をきっかけに診断がついた症例もあることから、臍臓の画像検査は診断に有用であると考えられた。また、脂肪便（便中脂肪陽性）は高率に認められ、簡便な検査であることからこれも有用な検査と考えられた。

脂溶性ビタミンが測定されている頻度は少なかったが、脂質の吸収不全がおこる可能性があり、また欧米の診断基準には副所見としてあがっているため、測定が推奨される。

従来報告通り、肝トランスアミナーゼの上昇が高率に認められた。SDS に特異的な所見ではないが、本疾患を疑った際に診断を支持する所見となり得るであろう。

6) 血液学的異常

従来言われているように、末梢血所見では、好中球減少の頻度が最も高かったが、貧血や血小板減少も半数以上の症例で認められた。半数以上の症例で好中球数最低値が 500 未満であり、予想よりも重篤な好中球減少を呈する例が多かった。初診時には、好中球減少を認めなかった症例もあり、SDS の診断においては、間隔をあけて複数回血液検査を行うのが重要であると考えられた。

骨髄所見では、低形成の他、しばしば形態異常が認められ、染色体異常を伴う例もあった。染色体異常は del(20q)が多く、この染色体異常は SDS でよくみとめられるものとして報告されている。必ずしも、骨髄異形成症候群、白血病に移行するとは限ら

ず、病的意義は不明とされているが、今回の調査では、遺伝子診断例では病型移行はみられなかったが、臨床診断例 1 例において急性骨髄性白血病(M4)に移行していた。骨髄染色体異常を認めた症例では、軽度の形態異常は認めるものの、白血化はしておらず、無治療で経過観察されていた。

SDS では約 30%で白血病を発症するとの報告があるが、今回の調査で骨髄異形成症候群白血化したのは 1 例のみであった。

SDS における骨髄染色体異常の意義や白血化の頻度や危険因子を知るためには、さらなる症例の蓄積、情報収集が必要と考えられた。

7) 骨格異常、奇形、低身長

骨格異常も SDS の主徴の一つとされているが、本調査においても高頻度に認められた。特に胸郭狭小は幼少期より認められ、外見からも同定しうるので、本症の診断の手掛かりとなる所見と考えられた。母指の異常は、Diamond-Blackfan 貧血や Fanconi 貧血等他の先天性骨髄不全症候群にもよく認められる所見であるが、今回の調査で母指異常を伴う骨髄不全では SDS も鑑別に挙げるべきであることが示唆された。

低身長も高頻度に認められ、重要な所見であることが再確認された。

8) 易感染性・免疫異常

易感染性ありと記載された症例は 40%程度あり、反復感染を契機に受診されている例もあった。

SDS ではリンパ球の機能異常があることが報告されているが、血清免疫グロブリン値は測定された症例では、明らかな異常を認めず、末梢血リンパ球サブセットは、3分の1で検査されていたが、1 例のみ

CD4/CD8 比の低下が認められていた。検査が未実施の症例も多かったため、今後の検討課題の一つと考えている。

9) 治療

G-CSF 投与はほとんど行われておらず、輸血も一部の症例で赤血球輸血が行われたのみであった。SDS では、少数の報告例を除いて、概して血球減少は重篤ではないことが示唆された。また、免疫抑制療法が行われた例はなく、血球減少に対しては、MDS、白血病への移行に留意しながら、経過観察可能な症例が多いと考えられた。

造血細胞移植は、急性骨髄性白血病を発症した 1 例に対して行われ、特に重篤な合併症を認めず、再発なく生存中である。重篤な骨髄不全に対し、造血細胞移植を必要とした症例はなかった。白血病移行例は化学療法に対する反応が不良で、造血細胞移植を要するが、SDS では従来心毒性を含む治療関連毒性が強くなるため、造血細胞移植の成績は不良であった。今回の症例のように前処置を工夫することで、良好な成績が得られる可能性があり、SDS に対する至適な移植方法の開発も検討すべき課題と考えられた。

10) 予後

今回の二次調査で回答が得られた SDS 症例は全例生存していた。重篤な骨髄不全、白血病への移行がなければ、適切な診断、治療を受けることで、多くの SDS 症例の短期的な生命予後は良好であることが示唆された。但し、長期予後については不明な点が多く、本症の自然歴を知るためにも、SDS 症例のデータベースを作成し、長期に渡ってフォローするシステムの構築が重要と考えられた。

3. 日本小児血液学会中央診断

日本中央診断事業により 3 例の SDS が把握された。3 例中 2 例は、中央診断登録以前に *SBDS* 遺伝子の変異が確認されていたが、1 例は診断がついていなかった。難治性下痢の存在から、腸外分泌機能不全の合併が疑われた。SDS が考えられたため、*SBDS* 遺伝子解析を施行したところ、変異が確認され、確定診断に至った。SDS ではほぼ 100% の症例で好中球減少をはじめとする何らかの血球減少がみられ、AA、MDS として発症する機会が多いため、AA、MDS および CBFS を包括的に診断するシステムは非常に有用であり、*SBDS* などの遺伝子解析を組み込むことにより、より確実な診断をつけることができると考えられる。今後は骨髓標本を用いた *SBDS* 蛋白免疫染色により、SDS の新規スクリーニング法を開発する。

4. 遺伝子診断

遺伝子変異が同定された 3 家系の SDS はすべてホットスポットの *SBDS* 遺伝子変異を認めた。これまでの解析例でも同様であり、わが国においても *SBDS* 遺伝子変異はホットスポットがほとんどであると考えられた。今後は、遺伝子解析未実施症例について遺伝子診断を進め、臨床診断基準を満たさない疑い例についても、遺伝子解析を行うことで、本疾患の臨床像をさらに明らかにすることができると思われる。また変異が認められない例については、*SBDS* 蛋白発現解析を行い、*SBDS* 遺伝子発現調節領域や他の遺伝子について検索を行うことで新たな分子病態の解明につながると考えられる。

E. 結論

本邦初の SDS に対する全国疫学調査を行い、報告例とあわせると遺伝子解析で診断が確定された症例が 29 例存在することが明らかとなった。二次調査では、詳細な臨床情報が得られ、本邦における SDS の臨床像が明らかとなった。今後、SDS のデータベースを構築し、本邦の実情にあった診断ガイドラインを作成し、新規症例も集積していきたいと考えている。また、臨床診断例や疑い例に対しては、遺伝子解析や *SBDS* 蛋白発現解析等を行い、より正確な診断、病態の把握を行う予定である。こうした研究の成果が、本邦における SDS 患者の診断率の向上、治療法の確立、さらに新規診断・治療の開発に寄与するものと期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morishima, T, Watanabe, K, Niwa, A, Fujino, H, Matsubara, H, Adachi, S, Suemori, H, Nakahata, T and Heike, T Neutrophil differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *J Cell Physiol* 266 1283-91, 2011

2. 学会発表

第 52 回日本小児血液学会総会 血液教育講演 Shwachman-Diamond 症候群 (渡邊) 平成 22 年 12 月 17 日 大阪国際会議場

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Shwachman-Diamond 症候群の診断に関する参考事項

Shwachman-Diamond 症候群は、非常に軽症なものから重症な例まで臨床像は様々であるため、診断が困難な場合があります。また *SBDS* 遺伝子変異と臨床像の相関はないとされています。

今回の調査では、以下の様な症例を対象といたしました。

1. 遺伝子診断例

両アレル *SBDS* 遺伝子変異が証明されている。臨床像は問わない。つまり、例えばほとんど無症状であったとしても、両アレルに *SBDS* 遺伝子変異が認められれば対象とする。

2. 臨床診断例

膵外分泌不全、骨髄不全の両方を認め、臨床的に本症候群と診断できる。ただし、両者を同時に認めなくてもよい。*SBDS* 遺伝子変異については、i) 遺伝子解析未施行、ii) 遺伝子解析が行われたが *SBDS* 遺伝子変異が認められなかった、iii) 遺伝子解析が行われたが一方のアレルにしか *SBDS* 遺伝子変異を認めなかった、の3つの場合が含まれる。

3. 疑い例：膵外分泌不全、骨髄不全のどちらか一方しか認めないが、骨格異常や家族歴といった本症候群を示唆する所見を認める。

膵外分泌不全、骨髄不全、その他の所見については、それぞれ以下を参考にしていたできれば幸いです。

I. 膵外分泌不全

以下の一つ以上を満たす

1. 膵外分泌酵素低値

3歳未満でトリプシノーゲン低値

かつ／または

3歳以上で膵型アミラーゼ低値

2. MRI、CT等の画像で小型あるいは脂肪の多い膵を認める

3. 72時間収集で便中脂質が増加しており、かつ腸生検で異常を認めない

4. 便中エラスターゼ-1が便1g中100 μ g以下である

*脂肪性下痢は年齢が上がるにつれて軽快、消失していきことが多い。

II. 骨髄不全

以下の一つ以上を満たす

1. 絶対数 1500 未満の好中球減少
2. 年齢別正常値と比較したヘモグロビン低値あるいは MCV 高値
3. 血小板数 15 万以下の血小板減少
4. 汎血球減少
5. 骨髄検査で形態異常、白血病、骨髄異形成症候群、低形成、染色体異常のうち一つ以上に該当する。

* いずれも、他に明らかな原因がある場合は除外される。好中球減少が認められることが多いが、しばしば軽度、間欠的であるため、経時的、複数回の検査が勧められる。

III. その他の所見

軟骨異形成、先天性胸郭変形と合致する先天性骨格異常

低身長

2つ以上の脂溶性ビタミン (A, 25-OHD, E) の不足

精神発達遅滞

歯牙異常

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服事業「Shwachman-Diamond 症候群の効果的診断法の確立に関する研究」班

事務局：京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 渡邊健一郎

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL: 075-751-3290, FAX: 075-752-2361

E-mail: wataken@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Schwachman-Diamond 症候群一次調査回答用紙

1. 遺伝子診断例

両アリルに SBDS 遺伝子変異が認められ、Shwachman-Diamond 症候群と遺伝子診断された症例を経験されたことはありますか？（臨床症状の有無は問いません。）
また、ありの場合、症例数を御教示下さい。

ある () 例

ない

2. 臨床診断例

遺伝子解析未施行か、または施行されたが両アリルには SBDS 遺伝子変異を認めなかった症例で、骨髄不全と腓外分泌不全の両方が認められ、Shwachman-Diamond 症候群と臨床診断された例を経験されたことはありますか？（片方のアリルのみ SBDS 遺伝子変異が認められた症例はここに含まれません。） また、ありの場合、症例数を御教示下さい。

ある () 例

ない

3. 疑い例

骨髄不全、腓外分泌不全のどちらか一方しか認めないが、下記のいずれかの項目に該当するような Schwachman-Diamond 症候群を疑う症例を経験されたことはありますか。

- i) 2 親等以内の血縁者に、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、白血病、原因不明の血球減少のいずれかの家族歴がある。
- ii) 軟骨異形成、先天性胸郭変形などの先天性骨格異常がある。
- iii) 他に明らかな原因がない 3 パーセントイル以下の低身長がある。
- iv) 脂溶性ビタミンの不足が認められる。

ある () 例

ない

4. 上記の症例をお持ちの場合、2 次調査にご協力いただけますでしょうか？

できる

できない

Shwachman-Diamond 症候群 2次調査 記入用紙(1)

記入年月日 2011年__月__日

この調査票は疾患の実態調査のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。
該当する項目を○印で選択、あるいは空欄にご記入下さい。

登録情報

貴施設名：_____ 貴診療科名：_____ 科

連絡責任医師名：_____

e-mail：_____

Tel：_____ FAX：_____

患者基本情報・周産期情報

患者ID：_____

性別：男・女 生年月日：西暦 _____ 年 ____ 月 ____ 日

在胎週数：_____ 週 _____ 日 出生時体重：_____ g

既往歴

なし / あり (_____)

家族歴

Shwachman-Diamond 症候群：なし / あり

ありの場合 ⇒ 続柄：_____ SBDS 遺伝子検査：実施 / 未実施

造血器疾患：なし / あり

ありの場合 ⇒ 続柄：_____ 診断名：_____

固形腫瘍：なし / あり

ありの場合 ⇒ 続柄：_____ 診断名：_____

近親婚：なし / あり / 不明

診断

初診時年齢： ____ 歳 ____ か月

初診時症候： _____

診断時年齢： ____ 歳 ____ か月

診断時症候： _____

経過： _____

SBDS 遺伝子解析：実施 / 未実施

実施の場合 ⇒ 遺伝子検査時年齢： ____ 歳 ____ か月

変異の有無： なし / あり

ありの場合 ⇒ 変異の内容： _____

未実施の場合 ⇒ 遺伝子解析を希望 する / しない

身体所見

測定時年齢： ____ 歳 ____ か月

身長： _____ cm (_____ S.D.)

体重： _____ kg (_____ S.D.)

奇形：なし / あり (_____)

骨髄不全

好中球減少 (ANC<1500)：なし / あり

ありの場合 ⇒ 慢性 / 間欠的

貧血：なし / あり

血小板減少：なし / あり

血液検査所見

診断時 (年齢： ____ 歳 ____ か月)

WBC： _____ / μ l Neutrophil： _____ / μ l

Hb： _____ g/dl MCV： _____ fl