

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

Shwachman-Diamond 症候群の診断基準作成に関する研究

研究分担者 渡邊健一郎（静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長）
金兼 弘和（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 准教授）

研究要旨：Shwachman-Diamond 症候群は、膵外分泌異常と造血不全による血球減少を主徴とする先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害、行動異常を伴うことが多く、15～30%で骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症する。90%で SBDS 遺伝子の両アリル変異を認める。症状、臨床所見は多様であり、重症度も症例により異なるため、診断は容易でない場合があり、本研究では診断基準・重症度分類の作成を行った。

A．研究目的

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) は、膵外分泌異常と造血不全による血球減少を主徴とする先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害、精神発達遅滞を伴うことが多く、15～30%で骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症する。90%で SBDS 遺伝子の両アリル変異を認めるため遺伝子診断が可能である。しかし、症状、臨床所見は多様であり、重症度も症例により異なるため、診断は必ずしも容易ではない。本症候群の正確な診断、適切な治療を行うため、診断基準・重症度分類の作成を本研究の目的とする。

B．研究方法

本症候群を対象として、コンセンサスガイドラインを中心とした文献、平成 22 年度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」の結果を参考として診断基準・重症度分類を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトを対象とするものではないため、倫理面の配慮は特に必要としない。

C．研究結果

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) の診断基準 （平成 26 年度作成）

1. 臨床所見としては、好中球を主体とした血球減少、慢性下痢、発育不良を認める。
2. 骨髄不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 1) 絶対数 1500/ μ L 未満の好中球減少（間欠的あるいは慢性的；少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回）
 - 2) 血球産生低下による血球減少（貧血、血小板減少、汎血球減少；少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回）
3. 膵外分泌不全を認め、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) 画像（超音波、CT、MRI）で小型あるいは脂肪の多い膵を認める。
 - 3) 便中脂質の増加（72 時間収集）
4. 膵外分泌不全と骨髄不全の原因となる他疾患を除外する。^{注1)}
5. 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 1) 一等親に本症候群と診断された家族がいる。
 - 2) 骨格異常
 - 3) 行動異常
 - 4) 年齢別正常値と比較した MCV 高値（ただし、溶血や栄養不良等による他の原因によらない）

- 5) ヘモグロビンF 高値
 - 6) 骨髄検査で白血病、骨髄異形成症候群、染色体異常のうち一つ以上に該当する。
 - 7) SBDS 遺伝子変異を両アリルに認める。
6. 診断に際しては、1、2 および 3 によって本症を疑い、4 によって他の疾患を除外し、5 によって診断をさらに確実なものとする。

注 1)

腭外分泌不全と骨髄不全がみられる Pearson 症候群や Fanconi 貧血などの他の先天性骨髄不全症候群、嚢胞線維症といった腭外分泌不全の原因となる他の疾患を鑑別診断する。

重症度分類（平成 26 年度作成）

SDS では腭外分泌不全による症状は年齢が上がるにつれ改善することが多く、生命予後に最も関連するのは、骨髄不全の程度と骨髄異形成症候群・白血病への移行である。骨髄不全の重症度については、再生不良性貧血の重症度分類(表)に準じる。また、骨髄異形成症候群から白血病に移行すると、非常に予後不良であるため、白血病を発症した場合、最も重症であるとする。

表．再生不良性貧血の重症度分類

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 < 2万/ μ L	血小板 < 5万/ μ L	血小板 < 5万/ μ L	
	網赤血球 < 2万/ μ L	網赤血球 < 6万/ μ L	網赤血球 < 6万/ 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

D．考察

臨床的に使用しやすい診断基準・重症度分類が作成できたと考えられる。この診断基準により、本邦での SDS の診断率が向上し、より多くの患者が正確な診断を受けることが期待される。

E．結論

SDS の診断基準・重症度分類を作成した。他の先天性骨髄不全症候群の診断基準とともに、稀少疾患症例の把握、実態の解明、治療の開発へ貢献できると考えられる。

F．研究発表

1. 論文発表
 - 1) 渡邊健一郎 IV Shwachman-Diamond 症候群．**別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群（第 2 版）** 2014 年 9 月 20 日発行，681-684.
 - 2) 渡邊健一郎，森嶋達也，金兼弘和．I Shwachman-Diamond 症候群．**別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.21 血液症候群（第 2 版）** 2013 年 1 月 20 日発行，24-27.
2. 学会発表

特になし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし
2. 実用新案登録

なし
3. その他

なし