

原発性食細胞機能不全症および欠損症
シュワッハマン・ダイヤモンド症候群の診断基準案作成

中畑龍俊(京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門)
斎藤潤(京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門)
渡邊健一郎(静岡県立こども病院血液腫瘍科)

研究要旨

シュワッハマン・ダイヤモンド(Shwachman-Diamond)症候群(SDS, OMIM: 260400)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常染色体劣性遺伝先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害を伴うことも多く、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。本症候群と診断された患者の90%にSBDS遺伝子の変異が認められる。本研究ではSDSに関する過去の文献的報告より臨床徴候をとりまとめ、過去の診断基準案との整合性を考慮しつつ、診断基準案を作成した。SDSの診断根拠として、好中球減少、血球減少、膵外分泌不全、SBDS遺伝子変異を考慮する必要があると考えられた。

A. 研究の目的

シュワッハマン・ダイヤモンド(Shwachman-Diamond)症候群(SDS, OMIM: 260400)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常染色体劣性遺伝先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害を伴うことも多く、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。本症候群と診断された患者の90%にSBDS遺伝子の変異が認められる。本研究では、SDSの診断基準案を作成することを目的とする。

B. 研究方法

SDSに関する過去の文献的報告より臨床徴候をとりまとめ、2012年に発表された Draft consensus guidelines for diagnosis

and treatment of Shwachman-Diamond syndrome(Dror et al., Ann. N.Y. Acad. Sci, 2011)及び厚生労働省「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(代表:弘前大学小児科・伊藤悦郎先生)において2014年に作製された診断基準案との整合性を考慮しつつ、診断基準案を作成した。

(倫理面への配慮)文献的考察であり、倫理的に重大な問題は生じない。

C. 研究結果

以下の様に診断基準案・フローチャートを策定した。除外すべき疾患や研究班での議論等を踏まえて今後作成していく予定である。

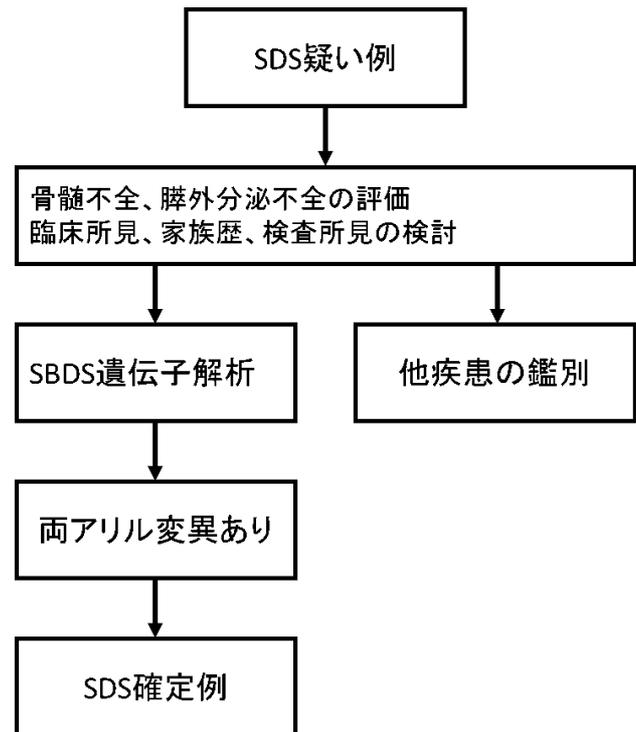
C-1.診断基準案

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。骨髄不全を認め、以下の一つ以上を満たす。

- 1) 絶対数 $1,500/\mu\text{L}$ 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) 骨髄検査で白血病あるいは骨髄異形成症候群と診断される、あるいは染色体異常を認める。
 - 7) SBDS 遺伝子変異を両アリルに認める。
 - 8) 好中球遊走能低下を認める。

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。

C-2.フローチャート



D. 考察

SDS については、原因遺伝子が SBDS と特定されており、遺伝子診断が有用であるが、一部(10%程度)の症例では遺伝子変異を認めない。SDS を疑う場合、造血不全から疑う場合と、膵外分泌障害に伴う症候から疑われる場合がある。前者の場合、造血不全疾患との鑑別が必要となり、後者では Pearson 症候群や嚢胞線維症などの先天性膵外分泌異常症との鑑別が必要となる。

今後、疾患発症メカニズムの解明とともに、新たなバイオマーカーなどが同定される可能性もあり、引き続き患者の集積を行

い、疾患解析研究との連携を深めていく必要がある。

E. 結論

上記結果で示したように、SDS の診断基準案を作成した。班会議での議論を継続し、最新の知見をフォローしつつ、改訂を進める予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。