

先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究

Shwachman-Diamond症候群の診療ガイドライン作成に関する研究

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し、造血細胞移植が行われる。稀少疾患であるため、臨床試験に基づき確立した治療、フォローアップの指針はないが、適切な経過観察と治療介入が患者のQOL向上、生命予後改善に重要である。本研究では、昨年度作成された診療ガイドラインに基づいた本邦における診療実態を調査した。

### 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、行動異常を伴うことが多く、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病発症のリスクが高い。適切な経過観察と治療介入が患者のQOL向上、生命予後改善に重要である。そのため、昨年度作成された診療ガイドラインに基づいて本邦における診療実態を明らかにすることを目的とする。

### B．研究方法

これまでに遺伝子解析に基づいてSDSと診断された患者の臨床情報をアンケート形式にて集計し、解析した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析はヘルシンキ宣言に基づいて、本人または家族から文書による同意を得た上で行った。実態調査は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて施行した。

### C．研究結果

計45例の患者が同定され、年間発症数は2.7例であった。男女比は2.2：1であった。最も多い変異は183-184TA>CT/258+2T>C変異が73%を占め、次に258+2T>C/258+2T>C変異が6.6%であった。初診時

の臨床所見は様々であり、血球減少、体重増加不良、脂肪便、肝機能障害、低身長、骨格異常などである。水外分泌不全あるいは画像での膵臓の異常はほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異常は貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。3例（6%）の患者では白血病に進展した。うち2例は18歳以上で白血病を発症していた。

### D．考察

SDSは、欧米では先天性骨髄不全症の中でFanconi貧血、Diamond-Blackfan貧血に次に多いとされているが、我が国における頻度は低いとされていた。しかしながら、本研究によって我が国においてもSDSは少なからず存在することが明らかとなった。

また、成人期となり白血病に移行する例があり、成人領域を含めた実態の把握が必要と考えられた。

### E．結論

診療ガイドラインに基づいて、広く臨床医がSDSを認知することによって、さらに多くの患者が同定され、早期治療介入によって予後の改善につながる可能性が示唆される。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakakuma H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M; for National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). **Am J Hematol.** 2017;92:1324-1232.
- 2) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. **Genet Med.** 2017;19:796-802.

### 2. 学会発表

- 1) Watanabe K, Kanegane H, Hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Ito M, Kojima S, Ito E.

Establishment of a nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **International Meeting on Childhood MDS and SAA**(2017年9月28-30日,イタリア・ローマ) .

- 2) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Suzuki K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Bone marrow transplantation for children with acquired bone marrow failure. **International Meeting on Childhood MDS and SAA**(2017年9月28-30日,イタリア・ローマ) .
- 3) 西村聡, 青木由貴, 石渡泰芳, 松本和明, 廣木遥, 小野真太郎, 岡野翼, 宮本智史, 足洗美穂, 星野顕宏, 田中真理, 宮脇零士, 小林千佳, 手束真理, 大川哲平, 満生紀子, 遠藤明史, 小野敏明, 磯田健志, 宮澤大輔, 長澤正之, 水谷修紀, 安原真人, 梶原道子, 柳町昌克, 高木正稔, 金兼弘和, 今井耕輔, 森尾友宏. 原発性免疫不全症に対するFluBUとFluMelによる前処置法に比較検討. **第40回日本造血細胞移植学会総会**(2018年2月1-3日, 札幌) .

## G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし