

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）

研究分担者 金兼弘和（東京医科歯科大学大学院小児地域成育医療学講座 寄附講座教授）

**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と考えられる。本研究では、本疾患の本邦での診療ガイドラインを作成し、我が国における診療実態について調査を行った。

#### 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、行動異常を伴うことが多く、骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）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と考えられる。そのため、本邦における診療ガイドラインを作成し、それに基づき我が国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

本疾患の研究者により提案された国際的なコンセンサスガイドライン案（Dror, et al. Ann N Y Acad Sci, 2011）に基づき、内外の知見を加え、本邦での診療ガイドラインを作成した。

また、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

診療ガイドライン2017を作成した。疾患概念、診断基準、病態、治療の他、フォローアップの具体的な指針について示し、本症に特徴的な膵、骨の画像も掲載した。2018年にガイドライン改訂を行い、SDSでは成人期にMDS/AMLに移行することが多いこと、新たに同定された新規遺伝子について追記した。

調査では計47例のSBDS両アリル変異をもつ患者が同定され、年間発症数は2.6例、男女比は2.1：1であった。SBDS変異は183-184TA>CT/258+2T>C変異が72%を占め、次に258+2T>C/258+2T>C変異が6.4%であった。初診時の臨床所見はさまざまであり、血球減少、体重増加不良、脂便、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66%、68%、40%で認められた。4例（8.5%）がAMLを発症しており、うち3例の発症年齢は18歳以上であった。

#### D．考察

SDSは欧米では先天性骨髄不全症の中では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、臨床像、SBDS遺伝子変異のタイプは既報と同様であった。成人期になってAMLに移行する例があり、継続的なフォローアップ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、適切な治療、フォローアップによって、予後やQOLの改善につながる可能性が示唆された。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kanegane H. Inflammatory bowel diseases and primary immunodeficiency diseases. **Immunol Med.** 2019 Jan;11:1-8. doi: 10.1080/25785826.2018.1556025. [Epub ahead of print]
- 2) Mallick R, Jolles S, Kanegane H. Agbor-Tarh D, Rojavin M. Treatment Satisfaction with Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients with Primary Immunodeficiency: a Pooled Analysis of Six Hizentra® Studies. **J Clin Immunol.** 2018;38(8):886-897.
- 3) Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H. Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. **Int J Hematol.** 2018;107(5):610-614.
- 4) Okano T, Tsujita Y, Kanegane H. Mitsui-Sekinaka K, Tanita K, Miyamoto S, Yeh TW, Yamashita M, Terada N, Ogura Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T. Droplet Digital PCR-Based Chimerism Analysis for Primary Immunodeficiency Diseases. **J Clin Immunol.** 2018;38(3):300-306.
- 5) 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.
- 6) 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) 濱麻人, 真部淳, 長谷川大輔, 野沢和江, 成田敦, 村松秀城, 高橋義行, 渡邊健一郎, 小原明, 伊藤雅文, 小島勢二. 小児再生不良性貧血および低形成骨髄異形成症候群における臨床的予後の比較. **第78回日本血液学会学術集会**(2016年10月, 横浜).
  - 2) Kanegane H. Pancytopenia and primary immunodeficiency diseases. **第58回日本小児血液・がん学会学術集会**(2016年12月, 東京).
  - 3) Watanabe K., Kanegane H., Hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno, 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).

- 4) 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).
- 5) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Comparison of Clinical Outcomes Between Pediatric Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. **58<sup>th</sup> ASH Annual Meeting & Exposition** (2016年12月, 米国・サンディエゴ).
- 6) 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).
- 7) 濱麻人, 真部淳, 長谷川大輔, 野沢和江, 成田敦, 村松秀城, 高橋義行, 渡邊健一郎, 小原明, 伊藤雅文, 小島勢二. 小児再生不良貧血および骨髄異形成症候群の形態中央診断: 1500例のまとめ. **第58回日本小児血液・がん学会学術集会** (2016年12月, 東京).
- 8) Okamoto K, Shigemizu D, Okano T, Yeh TW, Takashima T, Yamashita M, Ono S, Mitsuiki N, Takagi M, Mori M, Kanegane H, Tsunoda T, Imai K, Morio T. Whole exome sequence analysis using the known and candidate genes for primary immunodeficiency diseases. **The 2nd APSID Scientific Congress** (2018 5月7日, 中国・重慶).

- 9) 渡邊健一郎, 金兼弘和, 濱端隆行, 上月景弘, 梅田雄嗣, 浜麻人, 奥野友介, 村松英城, 高橋義行, 上野浩生, 吉田健一, 長谷川大輔, 真部淳, 小野明, 伊藤雅文, 小川誠司, 小島勢二, 伊藤悦朗. 本邦におけるScwachman-Diamond症候群の臨床像. **第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会** (2019年2月2-3日, 東京).
- 10) Watanabe K, Kanegane H, hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Masafumi I, Kojima S, Ito E. Establishment of a nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **第80回日本血液学会学術集会** (2018年10月12-14日, 大阪).
- 11) Watanabe K, Kanegane H, hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Masafumi I, Kojima S, Ito E. EA nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **9<sup>th</sup> Internatioal Congress of Shwachman-Diamond Syndrome** (2018年4月8-11日, 米国・ヒューストン).

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし