

Shwachman-Diamond 症候群

研究分担者	大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
研究協力者	石村 匡崇	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	白石 暁	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	江口 克秀	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	園田 素史	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	矢田裕太郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	長谷川一太	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

研究要旨

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) は、造血不全症、膵外分泌不全および骨格異常を特徴とし、常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患である。リボソーム合成異常を病態とし、原因遺伝子として、約 90%の症例で *SBDS* 遺伝子に変異を認めるが、近年 *DNAJC21* 遺伝子および *EFL1* 遺伝子も原因遺伝子として報告されている。膵外分泌不全症状は年齢とともに改善することが多く、臨床症状は年齢によりさまざまである。骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の発症リスクが高く、予後に影響する合併症である。血液学的異常に対する根治療法として造血細胞移植が挙げられるが、報告例も少なく、確立された移植法はまだ存在しない。その他の症状に対しては酵素補充や栄養療法など対症的に治療を行う。これまでの文献と Dror らの診断基準を参考に、診断基準および診断フローチャートを作成した。

A. 研究目的

本研究では、Shwachman-Diamond 症候群に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目標である。

B. 研究方法

文献検索システムを用いて、国内外でこれまでに集積された知見・論文をもとに、Shwachman-Diamond 症候群の診療ガイドライン案を策定した。

(倫理面への配慮)

本研究においては特に必要としない。

C. 研究結果

【疾患概要】

Shwachman-Diamond 症候群 (Shwachman-Diamond syndrome : SDS) は、造血不全症、膵外分泌不全および骨格異常を特徴とし、常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患で、1964 年に Shwachman らにより初めて報告された。

骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome : MDS) や急性骨髄性白血病 (Acute m

yeloid leukemia : AML) の発症リスクが高く、20歳までに18.8%、30歳までに36.1%の患者に発症すると報告され、これらが予後を左右する合併症である。発症頻度は、欧米では76,000人に1人と推定され、男女比は1.6 : 1と報告されている。わが国では稀とされているが、本疾患に対する認知度の高まりとともに診断例が増加してきおり、本邦でも24例のSDS患者が報告され、診断年齢の中央値は1.6歳 (0-17歳) である。

【病因・病態】

リボソーム合成異常を病態とし、原因遺伝子として、約90%の症例で*SBDS*遺伝子に変異を認めるが、近年*DNAJC21*遺伝子および*EFL1*遺伝子も原因遺伝子として報告されている。*SBDS*遺伝子のexon2における183-184T>A、258+2T>Cが高頻度に認められる変異である。*SBDS*、*DNAJC21*および*EFL1*はリボソームの60Sサブユニットと40Sサブユニットが結合し、80Sリボソームが形成される過程に必要な蛋白である。60Sサブユニットが40Sサブユニットと結合するためには、eIF6が60Sサブユニットから放出される必要があり、SDSではその過程の障害により80Sリボソームの生成が阻害されると考えられ

ている。*SBDS*遺伝子変異の種類と臨床症状、重症度および予後の関係は明らかではない。

【臨床像】

(1) 臨床症状

乳幼児期から膵外分泌不全による慢性下痢、体重増加不良を認め、好中球減少を契機に診断されることが多い。骨格異常としては、低身長、胸郭異常、骨幹端異形成などがみられる。肝障害、行動異常および歯牙異常も頻度が高い合併症である。約半数の*SDS*患者では膵外分泌機能が年長になるにつれ改善し、それに伴い症状が改善するため、年長児では診断が困難となる。

(2) 検査所見

本疾患では好中球減少はほぼ全例に認められるが、程度はさまざまであり、間欠的な場合もある。貧血は80%で認められ、大球性であることが多く、ヘモグロビンFが高値である。骨髄所見は、一般的に低形成であり、軽度の異形成がしばしば認められ、染色体異常として*i*(7q)および*del*(20q)がよく認められるが、これらは自然に消失することがあり、予後良好な染色体異常である。膵外分泌機能評価は必ずしも容易ではないが、膵型アミラーゼおよび血清リパーゼの低下、便中脂肪の存在および超音波検査、CT、MRIにおける脂肪膵の有無を評価する。血中の脂溶性ビタミン濃度低下も参考所見となる。

*SDS*が疑われる場合は遺伝子検査を行い、*SBDS*遺伝子、*DNAJC21*遺伝子および*EFLI*遺伝子の病的変異が同定できれば確定診断となる。

(3) 鑑別診断

Fanconi貧血、先天性角化不全症など他の先天性骨髄不全症が鑑別となる。また、膵外分泌不全症をきたしうる疾患としてPearson症候群および嚢胞性線維症も重要な鑑別疾患である。

上記の所見を参考に各疾患における診断基準・診断フローチャートを作成した(図1, 2)。

【重症度分類】

骨髄不全症の重症度に関しては、再生不良性貧血における*camitta*重症度分類に準じる(図3)。

*MDS*および*AML*への進展例も最重症と位置付ける。

【治療】

(1) 血液学的異常

貧血、血小板減少に対しては適宜輸血を行

う。重症細菌および真菌感染をきたす、もしくは反復する場合はG-CSF投与を考慮する。重度の骨髄不全および*MDS/AML*への進展例は造血細胞移植の適応となる。造血細胞移植後の生存率は、重度骨髄不全症で約80%、*MDS/AML*で30~40%と移植時の病態により異なる。*SDS*においては、生着不全、臓器障害などの合併症により移植成績は不良であったが、近年、強度減弱前処置を用いた移植法による成功例の報告がされている。至適前処置やGVHD予防法の推奨は現時点では困難である。

(2) 膵外分泌不全

パンクレアチン、パンクレリパーゼなどを用いた膵酵素補充療法が主体となる。*SDS*では年齢とともに膵機能の改善が得られ、治療を中止できることも多い。脂溶性ビタミンが低値である場合はビタミン補充も行う。

D. 考察

Shwachman-Diamond症候群は、臨床像として、血球減少(主に好中球減少)および膵外分泌不全症状を認めた際に、本疾患を強く疑い診断を進める。膵外分泌不全症の診断は容易ではなく、年長児になるにつれ改善する例もあるため注意が必要である。*MDS/AML*合併例は予後不良であり、本疾患における移植適応の位置づけや移植法など今後の検討が必要である。多臓器にわたる合併症を有する症例も多いため、多職種と連携をとりながら生涯にわたって診療していくことが重要である。

E. 結論

Shwachman-Diamond症候群について診断ガイドライン案を作成した。

F. 研究発表

当研究に直接関連した論文・学会発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

図1. 診断基準案

診断基準

I. 臨床診断: 血球減少(いずれか1系統)および膵外分泌機能不全のいずれも認める。

1. 血球減少

- a. 好中球減少(1500/μL未満)(少なくとも3か月以上に渡り2回以上)
- b. 血球産生能低下による血球減少(少なくとも3か月以上に渡り2回以上)

(参考所見)

- a. HbFの持続高値(少なくとも3か月以上に渡り2回以上)
- b. 赤血球のMCV上昇(少なくとも3か月以上に渡り2回以上、溶血や栄養不良など他の原因を除外)

2. 膵外分泌機能不全

- a. 年齢別基準値からの膵酵素低下(便中エラスターゼ、血清トリプシノーゲン、血清アミラーゼ、血清リパーゼ)

(参考所見)

- a. 便中脂質異常(72時間)
- b. 少なくとも2つ以上の脂溶性ビタミンの低下(ビタミンA, D, E, K)
- c. 膵臓の脂肪化(超音波、CT、MRIもしくは剖検による病理所見)

3. その他SDSを示唆する所見:

- a. 骨異常
- b. 行動異常
- c. 家族歴(2親等内にSDSと診断された)

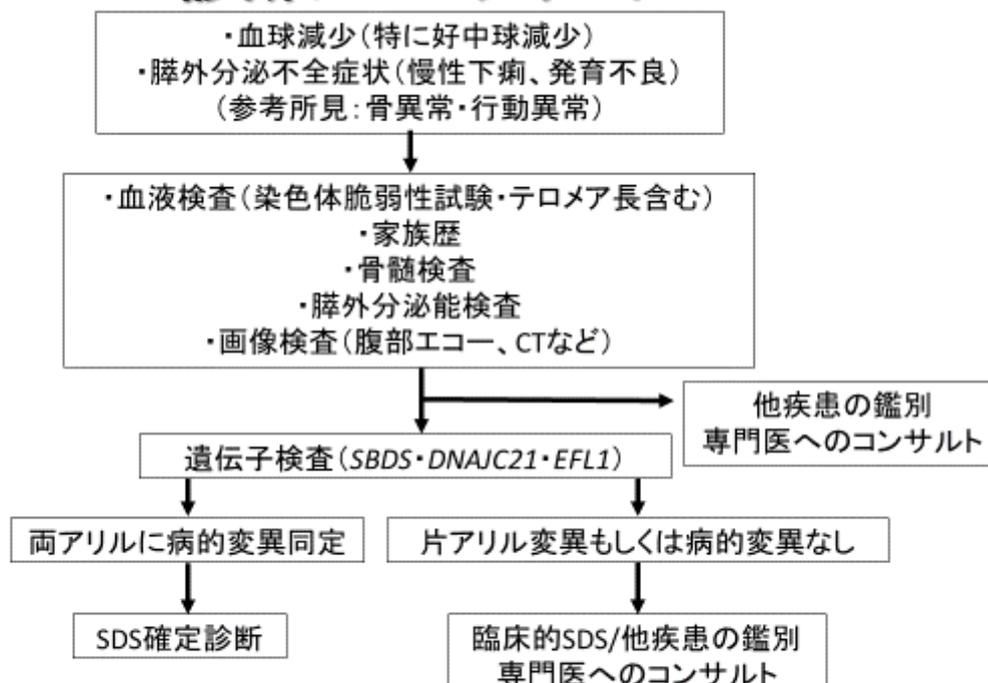
4. その他の膵外分泌不全の原因を除外(特に原因遺伝子に変異を認めない症例)

II. 遺伝子診断: SBDS, DNAJC21, EFL1遺伝子変異を両アリルに認める。

Iの臨床症状および検査所見を満たし、IIの遺伝子検査で病的変異が同定されたものを確定診断とする。

図2. 診断フローチャート案

診断フローチャート



【鑑別診断】Fanconi貧血、先天性角化不全症など先天性骨髄不全症候群、先天性好中球減少症、Pearson症候群および嚢胞性線維症

図3. 重症度分類

<camitta criteria>

重症 (severe);

骨髄細胞密度: 25%未満(もしくは25-50%で残存造血幹細胞が30%未満)

および以下の2項目以上:

好中球数 500 / μ L未満、血小板数 20,000 / μ L未満、網赤血球数 20,000 / μ L未満

最重症 (very severe);

重症基準と同様だが、好中球数 200 / μ L未満であるもの

非重症 (non-severe);

上記以外

脚注: 診断時年齢として新生児例の報告もあり、年齢に応じた好中球数の正常値を考慮する。