

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断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 金兼 弘和（東京医科歯科大学大学院 寄附講座教授）
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、最新の知見、我が国における診療実態についての調査に基づき、診療ガイドラインを作成し、改訂を行っている。

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と考えられる。最新の知見、我が国における診療実態についての調査に基づき、診療ガイドラインを作成・改訂し、本疾患の診療指針を示すことを目的とする。

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。また、新規診断例について検討した。

（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。

C. 研究結果

これまで47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さまざまであり、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。膵外分泌不全あるいは画像での膵臓の

異常が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。6%の患者では白血病に進展した。最近では思春期・若年成人で診断される例も散見されるようになってきた。

新規関連遺伝子（*DNAJC21*、*EFL1*、*SRP54*）が報告されたため、診療ガイドラインを改訂し、名古屋大学で行われている先天性造血不全ターゲットシーケンスの解析対象に含めたが、今のところこれらの遺伝子変異は同定されていない。

*SRP54*は当初SDSの原因遺伝子として報告されたが、重症先天性好中球減少症（SCN）の原因遺伝子でもある。最近*SRP54*変異を有するSCNが我が国でも5例以上同定され、SCNの原因遺伝子として*ELANE*に次いで、2番目に多いと予想される。

D. 考察

SDSの新規診断例は、年間2～3例程度で増加している。思春期・若年成人の骨髄異形成症候群の中に未診断のSDSが含まれ、予後不良であることが報告され、成人血液内科領域でも注目されている（上村悠ほか、臨床血液2020、Shibata S, et al. Int J Hemaol 2022）。最近の研究によるとSDS患者の細胞では、ヘテロ接合性に*EIF6*、*TP53*変異を持つク

ローンが存在することが示されている。*EIF6*変異は、リボソーム異常を代償し、クローン造血を促進するが、白血化にはつながらない。*TP53*変異は、リボソーム異常を代償しないまま、癌抑制遺伝子としてのチェックポイント作用を抑制し、白血化につながる。Single cell解析で、*EIF6*変異と*TP53*変異は共存せず、AML細胞では、*TP53*の両アリルに異常があることが報告された (Kennedy AL, et al. Nat Commun. 2021)。

E. 結論

診療ガイドラインに基づいて、広く臨床医がSDSを認知されるようになり、成人例を含め、診断例が増加している。白血病発症予測因子が解明されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 上村悠, 平川経晃, 松縄学, 上月景弘, 齊木祐輔, 瀧本円, 佐野文明, 渡邊健一郎, 井上靖之, 新井文子. 急性骨髄性白血病を発症した成人期発症 Shwachman-Diamond 症候群に対する HLA 半合致移植. **臨床血液** 2022;63(2):94-98.
- 2) 渡邊健一郎. 【脾臓症候群 (第3版) - その他の脾臓疾患を含めて - 】先天性脾病変 Shwachman-Diamond 症候群. **日本臨床 別冊 (脾臓症候群)** 2021年, 65-68.
- 3) Hamabata T, Umeda K, Kouzuki K, Tanaka T, Daifu T, Nodomi S, Saida S, Kato I, Baba S, Hiramatsu H, Osawa M, Niwa A, Saito MK, Kamikubo Y, Adachi S, Hashii Y, Shimada A, Watanabe H, Osafune K, Okita K, Nakahata T, Watanabe K, Takita J, Heike T. Pluripotent stem cell model of Shwachman-Diamond syndrome reveals apoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors. **Sci Rep.** 2020 Sep 9;10(1):14859. doi: 10.1038/s41598-020-71844-8.
- 4) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond 症候群. **小児感染症学** 2020年, 708. 小児感染症学会編, 朝倉書店.

2. 学会発表

- 1) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond 症候群: 多臓器遺伝性疾患に対するアプローチ,

Shwachman-Diamond 症候群における骨髄不全と白血病発症. **第122回日本小児科学会学術集会** (2019年4月19日-21日, 金沢) .

- 2) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond 症候群に合併する MDS/AML. **第24回小児MDS治療研究会** (2019年6月2日, 名古屋) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし