

遺伝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・医歯学総合研究科 寄附講座教授）
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（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。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。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（AYA世代）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ている。*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。

SDSでMDS/AMLを発症するのは、AYA世代になってからが多く、治療の必要がない場合にも、定期的フォローアップ継続することが重要である。そこで、今年度のガイドライン改訂では、「特に、白血病発症はAYA世代に多くなる傾向があり、極めて予後不良なため、成人期になっても定期的なフォローアップの継続が必要である。」との記載を追加した。また、成人血液内科医が多く参加する「特発性造血障害に関する調査研究班」班会議において、成人領域を含めた全国的な疫学研究を提案した。

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、白血化につながりうる。Single cell解析で、EIF6変異とTP53変異は共存せず、AML細胞では、TP53の両アレルに異常があることが報告された(Kennedy AL, et al. Nat Commun 2021)。しかし、白血病発症を予測する鋭敏な方法は確立されていない。従って、AYA世代になっても、定期的な経過観察の継続が肝要である。

2023年4月にInternational Congress on Shwachman-Diamond Syndromeが英国ケンブリッジで開催され、世界中の臨床医、研究者が一堂に会した。その場で、白血化に関する国際共同研究が提案された。SDSは希少疾患であるため、このような取り組みが重要であり、我々も参加することとしている。

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) Yamaguchi M, Sera Y, Toga-Yamaguchi H, Kanegane H, Iguchi Y, Fujimura K. Knockdown of the Shwachman-Diamond syndrome gene, SBDS, induces galectin-1 expression and impairs cell growth. *Int J Hematol*. 2024 Apr;119(4):383-391. doi: 10.1007/s12185-024-03709-z. PMID: 38240987.
- 2) 金兼弘和. 成人における先天性免疫不全症の診察. *臨床血液* 2023;64(8):772-781.
- 3) 渡邊健一郎, 金兼弘和. Shwachman-Diamond 症候群. *遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023*. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p53-62.
- 4) 多田歩末, 金兼弘和. 細胞表面マーカー (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 など). *子どもの診断値の判断に困ったら*. 小児科編集委員会編, 金原出版(東京), 2023, 1609-1614.

- 5) 多田歩末, 金兼弘和. 細胞性免疫能検査 (リンパ球幼若化試験, NK 細胞活性, TREC). *子どもの診断値の判断に困ったら*. 小児科編集委員会編, 金原出版(東京), 2023, 1615-1618.
- 6) 星野頭宏, 金兼弘和. X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP). *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第2版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社(東京), 2023, 101-102.
- 7) 井上健斗, 金兼弘和. NFKBI 欠損症. *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第2版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社(東京), 2023, 86-89.
- 8) 金兼弘和, 今井耕輔. 分類不能型免疫不全症. *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第2版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社(東京), 2023, 68-72.
- 9) 谷田けい, 金兼弘和. X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA). *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第2版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社(東京), 2023, 64-67.
- 10) 金兼弘和. 150 章 抗体産生の主要な欠陥. *ネルソン小児科学 原書第21版 (日本語版)*. エルゼビアジャパン株式会社(東京), 2023.
- 11) 金兼弘和, 谷田けい. 第28章 生体防御と免疫不全症. *小児科学 第11版*. 加藤元博編, 文光堂(東京), 2023, 531-566.
- 12) 金兼弘和, 森尾友宏. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 分類不能型免疫不全症. *日本臨床別冊血液症候群II* 2023:237-240.
- 13) 友政弾, 金兼弘和. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 乳児一過性低ガンマグロブリン血症. *日本臨床別冊血液症候群II* 2023:229-232.
- 14) 友政弾, 金兼弘和. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 X 連鎖無ガンマグロブリン血症. *日本臨床別冊血液症候群II* 2023:233-236.
- 15) 友政弾, 金兼弘和. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 MHC クラス I/II欠損症. 日本

臨床 別冊血液症候群II 2023:289-292.

- 16) 渡邊健一郎, 金兼弘和. 【血液症候群(第3版)
- その他の血液疾患を含めて - 】造血幹細胞
異常 再生不良性貧血 遺伝性骨髄不全症候
群 Shwachman-Diamond 症候群. 日本臨床 別
冊血液症候群I 2023:22-26.

2. 学会発表
 - 1) Watanabe K, Boonyawat B, Wang H, Adams S, Li
H, Tabori U, Dror Y. The aplastic anemia and
leukemia-related protein SBDS interacts with the
dna repair protein Ku80. **10th International
Congress on Shwachman-Diamond Syndrome**
(2023年4月18日-21日, 英国・ケンブリッジ) .
 - 2) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群の調査
研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患
政策研究事業「特発性造血障害に関する調査
研究」班会議 令和5年度第1回(2023年7月28日).
第2回(2024年1月19日) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし