

図3 代表的自己炎症疾患の部位別症状

遺伝子診断を行う前に、個々に特徴的な臨床症状により疾患を絞り込む必要がある。各部位別の症状を示す。

(筆者作成)

#### IV. 遺伝子診断

##### 1. 遺伝子検査

前項で述べた臨床症状、検査をもとに候補となる自己炎症性疾患を絞り込む。ほとんどの自己炎症性疾患では臨床症状からの明確な診断基準はなく、また患者により症状の程度も大きな幅があるため、確定診断は遺伝子検査に依存する必要がある。自己炎症性疾患は2013年7月現在、図4で示すように、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「自己炎症性疾患およびその類縁疾患に対する診療基盤の確立」研究班(自己炎症性疾患研究班)に

おいて患者登録システム、遺伝子診断体制が整備されてきている。遺伝子検査手順の概要を図5に示す。原発性免疫不全研究班が管理する Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) というデータベースプラットフォームの Web ベースにより行っている。登録には登録医師 ID、および患者 ID が必要であるため、自己炎症性疾患研究班の PIDJ ご相談フォーム ([http://pidj.rcai.riken.jp/medical\\_soudan2.html](http://pidj.rcai.riken.jp/medical_soudan2.html)) から ID 取得し、患者登録を行う。自己炎症性検体の送付先は疾患によって異なるため、班会議施設と相談の上、患者検体および同意書の送付先、送付日を決

表3 特に診断的価値の高い症状

臨床症状	関連する疾患	特徴	備考
無菌性腹膜炎	FMF	発作的に激しい腹痛を生じ、1～3日程度で自然軽快する。 ステロイドに対する反応は不良で、 コルヒチンが著効する。	急性腹症との鑑別が困難であり、 開腹手術を受けることがある。
	TRAPS	発熱を伴い、3日～数週間と発作 期間が比較的長い。 ステロイドの対する反応が良好で ある。	その他、眼周囲浮腫、筋肉痛などを 伴う。
	HIDS	発熱発作に合併する。 ステロイドの対する反応が良好で ある。	本邦の症例は欧米に比較し腹痛症 状は軽く、また特徴とされる皮疹 の出現を認めない症例も存在する。
蕁麻疹様皮疹	CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)	掻痒を伴わない皮疹。 寒冷刺激により誘発されるが、ア イスキューブテストは陰性である。	ほぼ全例の患者が幼少期から発症 する。
苔癬様丘疹	ブラウ病	時に魚鱗癬様の乾燥性紅斑、結節 性紅斑様皮疹も認められる。	ぶどう膜炎、関節病変、皮疹の三主 徴の中で最初に認められることが 多い。
ぶどう膜炎	ブラウ病	ほとんどの症例が5歳未満で発症 する。 炎症は前眼部に留まらず、全眼性 であることが多い。	
化膿性無菌性関節炎	PAPA 症候群	主に3歳以下で発症する。	
脂肪筋肉萎縮	中條-西村症候群	顔面・上肢主体を主体とする。	
慢性反復性多発性骨髓炎	Majeed 症候群	生後数週から2歳で発症する。	先天性赤血球形成不全性貧血、一 過性皮膚炎を合併する。

自己炎症性疾患の中でも特に臨床的価値の高い症状についてまとめた。

(筆者作成)

定する。患者から文章による説明と同意の取得と行った上で、患者検体、同意書の送付を行う。結果は班会議施設を介して主治医に報告される。

## 2. 遺伝子検査結果の解釈

近年、次世代シーケンサーの普及により同時に複数の遺伝子を解析することが可能となった。このため、想定外の遺伝子について変異が見つかることがあり、その結果に関しては慎重な解釈が必要となる。また期待していた遺伝子に変異が見ら

れた場合にも病的意義があるかどうかを慎重に検討する必要がある。一般に遺伝子検査により「変異なし」、「既知の疾患関連変異」、「SNPとして登録された変異」、「未報告の変異」などの結果が得られる。この結果についての診断上の解釈は表4に示すように疾患ごとに異なる。「既知の疾患関連変異」の結果が得られた場合、CAPSやHIDS、ブラウ病などの浸透率の高い疾患においてはほぼ確定診断につながる。一方、FMFやTRAPSなど

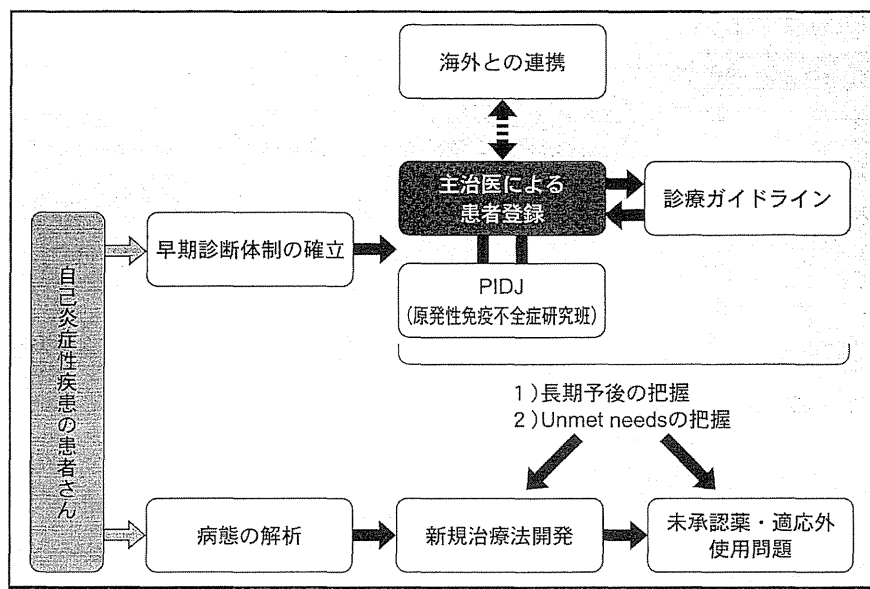


図4 患者登録システム

現在、厚生労働省難治性疾患克服研究事業・自己炎症性疾患研究班において、患者登録システムが整備されてきている。（厚生労働省難治性疾患克服研究事業・自己炎症性疾患研究班資料改変）

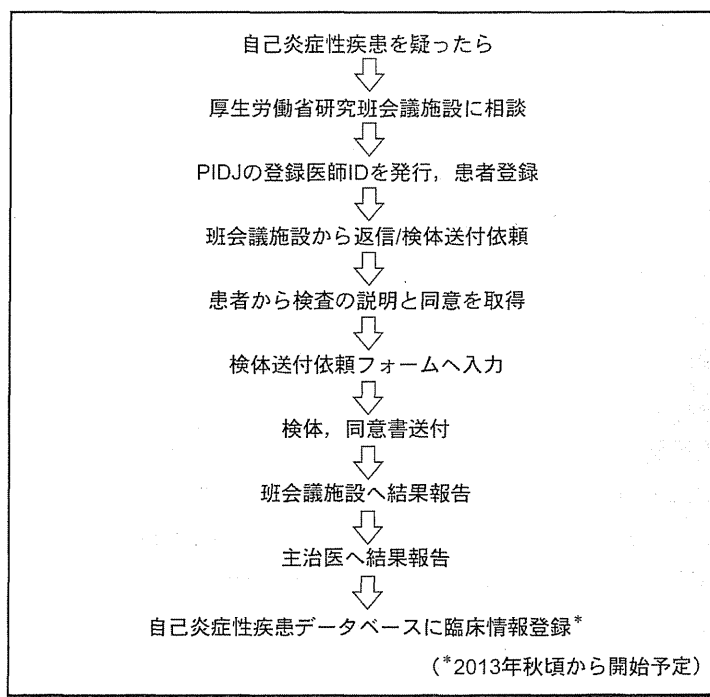


図5 自己炎症性疾患遺伝子診断手順

自己炎症性疾患を疑った場合、PIDJのホームページより登録を行い、検査を依頼する。（[http://pidj.rcai.riken.jp/medical\\_soudan.html](http://pidj.rcai.riken.jp/medical_soudan.html) より一部改変）

表4 遺伝子検査結果の解釈

疾患	遺伝子	特徴	診断
FMF	MEFV	ある程度疾患関連変異が知られているが、本邦に主に見られる変異は SNP が多く浸透率も低い。遺伝子変異の機能解析も確立していない。	遺伝子診断は補助的であり、臨床診断による確定診断が原則
CAPS	NLRP3	多くの変異の報告があるが、遺伝子変異の機能解析が可能。 体細胞モザイク症例がしばしば認められる。 似た症状を呈する NLRP12 変異の鑑別も必要。 患者の1～2割ではモザイクを含め変異を認めない。	新規報告変異に対しては機能解析が必要
TRAPS	TNFRSF1A	ある程度疾患関連変異が知られているが、SNP が多く浸透率も低い。 遺伝子変異の機能解析も確立していない。	遺伝子診断は補助的であり、臨床診断による確定診断が原則
HIDS	MVK	浸透率は高い。蛋白の活性測定も可能。	新規変異に対してはメバロン酸キナーゼ活性の測定による確定診断が可能
ブラウ病	NOD2	多くの変異の報告があるが、遺伝子変異の機能解析が可能。	新規報告変異に対しては機能解析が必要

遺伝子検査の結果の解釈については疾患ごとに異なる。

(筆者作成)

は浸透率が低く、また SNP も多いため、臨床診断や家族歴、家族の遺伝子型を含めて総合的に診断する必要がある。「SNP として登録された変異」の場合は CAPS や HIDS、ブラウ病などは疾患との関連は否定的であるが、FMF に関しては劣性遺伝形式であることとその疾患の頻度から SNP であっても臨床症状が合致していれば疾患関連変異と解釈することもある。このあたりについては専門としている班会議担当施設に相談して判断する必要がある。「未報告の変異」に関しては CAPS、ブラウ病に関しては遺伝子変異機能解析により、HIDS に関しては末梢単核球中のメバロン酸キナーゼ活性を直接測定により疾患関連変異として確定診断することが可能である。一方、FMF、TRAPS に関しては変異の機能解析が確立していないため、これらの疾患関連を評価するために、自己炎症性疾患データベースによる患者情報の

蓄積を行うことが、今後必要とされている課題である。

## V. 自己炎症性疾患データベース

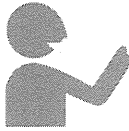
前項でふれたように希少疾患である自己炎症性疾患の診断の向上のためには患者情報データベースを構築し、患者の臨床情報や遺伝子検査結果を蓄積していくことが必要である。すでに欧州では Euroferver プロジェクトで見られるようなデータベースが整備されている。しかし欧米と日本では遺伝子変異の分布が異なっていること、自己炎症性疾患の病態には疾患関連遺伝子以外の多くの遺伝子が影響している可能性がある。このため、日本における自己炎症性疾患の患者情報を蓄積することが、自己炎症性疾患の診断のみならず、標準的治療法の確立、患者の unmet needs や予後の把握、さらには新規の治療法の開発につ

ながる。2013年7月現在自己炎症性疾患研究班を中心にPIDJデータベースの2階構造という形でWeb登録による自己炎症性疾患データベースを作成中であり、まず2013年秋頃から研究班施設を中心に患者登録を始める予定である。自己炎症性疾患患者の将来的なQOLの改善のため、自己炎症性疾患を診療されている先生方には是非とも患者を登録していただけることをお願いしたい。

### 参考文献

- 1) 原 寿郎 編：小児の発熱 A to Z - 診断・治療の Tips と Pitfalls - , 診断と治療社, 2012.
- 2) 近藤直実, 平家俊男 編：自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患, 診断と治療社, 2012.
- 3) Cassidy, Petty, Laxer, and Lindsley. Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th Edition. Elsevier Saunders.
- 4) 特集：自己炎症疾患の新しい知見. 日本臨床免疫学会雑誌 34 (5) : 327-419, 2011.
- 5) Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R: Monogenic autoinflammatory diseases : Concept and clinical manifestations. Clin Immunol 143 (3) : 155-174, 2013.
- 6) Park H et al : Lighting the fires within : the cell biology of autoinflammatory diseases. Nat Rev Immunol 12 (8) : 570-580, 2012.
- 7) Doherty TA, Brydges SD, Hofman HM et al : Autoinflammation : translating mechanism to therapy. J Leukoc Biol 90 (1) : 37-47, 2011.
- 8) Shohat M, Halpern GJ : Familial Mediterranean fever - a review. Genet Med 13 (6) : 487-498, 2011.
- 9) Yu JR, Leslie KS : Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome : An Update on Diagnosis and Treatment Response. Curr Allergy Asthma Rep 11 (1) : 12-20, 2011.
- 10) Cantarini L et al : Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) : state of the art and future perspectives. Autoimmun Rev 12 (1) : 38-43, 2012.
- 11) Stoffels M, Simon A : Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. Curr Opin Rheumatol 23 (5) : 419-423, 2011.
- 12) van der Hilst JC, Frenkel J : Hyperimmunoglobulin D syndrome in childhood. Curr Rheumatol Rep 12 (2) : 101-107, 2010.
- 13) Sfriso P et al : Blau syndrome, clinical and genetic aspects. Autoimmun Rev 12 (1) : 44-51, 2012.
- 14) Vigo G, Zulian F : Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). Autoimmun Rev 12 (1) : 52-55, 2012.
- 15) Smith EJ et al : Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome : A Review. Curr Genomics 11 (7) : 519-527, 2010.
- 16) Aksentijevich I et al : An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. N Engl J Med 360 (23) : 2436-2437, 2009.
- 17) Marrakchi S et al : Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. N Engl J Med 365 (7) : 620-628, 2011.
- 18) Arima K et al : Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 108 (36) : 14914-14919, 2011.
- 19) Ferguson PJ et al : Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). J Med Genet 42 (7) : 551-557, 2005.





## 話 題

# 新生児同種免疫性好中球減少症\*

中村和洋\* 小林正夫\*\*

Key Words : neonate, alloimmune neutropenia, antineutrophil antibody, neutrophil antigen

### はじめに

免疫性好中球減少症とは主として好中球特異抗原に対する抗好中球抗体により好中球減少を生じる病態である。新生児期にみられる免疫性好中球減少症は、①児の父由来好中球抗原に感作された母体が抗好中球抗体を産生し、経胎盤的に児に移行して好中球減少を生じる新生児同種免疫性好中球減少症 (alloimmune neonatal neutropenia)、②自己免疫性好中球減少を合併している母体から抗好中球抗体が児に移行して好中球減少を生じる新生児自己免疫性好中球減少症 (neonatal autoimmune neutropenia)、③ウイルス感染などを契機に児が産生した抗好中球抗体により好中球減少を生じる (乳幼児) 自己免疫性好中球減少症 (autoimmune neutropenia of infancy) に大別されるが、①の頻度が高い。本総説では、好中球特異抗原、抗好中球抗体ならびに新生児同種免疫性好中球減少症の病態について自験例を交えながら概説する。

### 好中球特異抗原と抗好中球抗体

#### 1. 好中球特異抗原

現在までに明らかになっているヒト好中球特異抗原を表 1 に示す<sup>1)</sup>。この中で本疾患への関与が大きく、解析が最も進んでいる抗原は HNA-1 抗原であり、FcγReceptor IIIb (FcγRIIIb) を locus とし、一部塩基配列の遺伝子多型により HNA-1a 抗

原、HNA-1b 抗原、HNA-1c 抗原の 3 つの isoform が存在する。表 1 に示すように欧米では HNA-1b 抗原が優位であるが、本邦では HNA-1a 抗原が優位である<sup>1)2)</sup>。FcγRIIIb 遺伝子の欠失のため好中球上に FcγRIIIb を持たない HNA-1 null の表現型も存在し、当施設の検討では 1,036 例中 1 例に認められた<sup>3)4)</sup>。HNA-1 null は易感染性などの臨床症状は認めないが、母体が感作された場合、新生児に重症同種免疫性好中球減少症を生じる可能性がある<sup>4)</sup>。HNA-2~5 抗原についても分子細胞学的解明が行われてきているが、これらに対する抗好中球抗体が原因となる免疫性好中球減少症の報告例は少ない。

#### 2. 抗好中球抗体検査

好中球特異抗原に反応する抗好中球抗体の同定法としては種々の方法が報告されているが、主に好中球免疫蛍光試験 (granulocyte immunofluorescence test : GIFT) が用いられている。GIFT には患者好中球を二次抗体と反応させて好中球付着抗体を検出する直接法と、患者血清を抗原既知のパネル好中球と反応させた後に二次抗体を加えて検出する間接法の 2 種類が存在するが、好中球は脆弱で凝集しやすい上に、患者においては十分量の好中球の確保が困難であることから間接法が頻用される。当施設では、GIFT にフローサイトメトリー (FACS) による解析を組み合わせることでより高感度かつ定量的な抗体の検出を実施している<sup>5)</sup>。

\* Alloimmune neonatal neutropenia.

\*\* Kazuhiro NAKAMURA, M.D. & Masao KOBAYASHI, M.D.: 広島大学大学院医歯薬学保健学総合研究院小児科学 [〒734-8553 広島県広島市南区霞1-2-3]; Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima 734-8553, JAPAN

表 1 ヒト好中球抗原の分類と頻度

Antigens	Location	CD	Polymorphism	Frequencies(%)	
				Japanese	Caucasian
HNA-1	FcγRIIIb	CD16b	HNA-1a/HNA-1a	49	12
			HNA-1a/HNA-1b	40	56
			HNA-1b/HNA-1b	11	32
			HNA-1c		5
			HNA-null	0.05~0.1	0.1
HNA-2	NB1 glycoprotein	CD177	HNA-2	88~99	97
HNA-3	unknown(GP 70-95)		HNA-3a		
HNA-4	MAC-1	CD11b	HNA-4a		
HNA-5	LFA-1	CD11a	HNA-5a		

(文献<sup>12)</sup>より引用改変)表 2 当施設で解析した新生児同種免疫性好中球減少症11例の臨床像<sup>①</sup>

症例	在胎週数(週)	出生体重(g)	性別	分娩歴	発症日(日)
1	40	3,000	男	第5子	0
2	34	2,400	男	第1子	10
3	34	1,954	男	第3子	0
4	34	1,978	女	第3子	0
5	38	2,638	女	第2子	9
6	38	2,326	女	第1子	4
7	39	2,322	女	第2子	0
8	39	3,042	男	第1子	30
9	39	2,570	女	第2子	30
10	38	3,026	女	第3子	26
11	41	3,290	女	第3子	28

表 3 当施設で解析した新生児同種免疫性好中球減少症11例の臨床像<sup>②</sup>

症例	WBC(/μl)	ANC(/μl)	合併感染症	抗体特異性	治療	回復日(日)
1	4,500	90	涙のう炎	FcγRIIIb	(-)	35
2	11,000	0	臍炎	HNA-1a	G-CSF	90
3	4,300	0	(-)	HNA-1b	予防的抗生剤	53
4	6,700	70	(-)	HNA-1b	予防的抗生剤	53
5	9,500	380	臍炎	HNA-1b	(-)	180
6	5,900	236	肛門周囲膿瘍	HNA-1b	G-CSF	30
7	4,600	250	(-)	FcγRIIIb	(-)	90
8	9,070	0	(-)	FcγRIIIb	(-)	90
9	2,700	100	発熱のみ	HNA-1a	(-)	120
10	5,500	500	発熱のみ	HNA-1b	(-)	37
11	4,000	100	発熱のみ	HNA-1b	予防的抗生剤	60

WBC:白血球数, ANC:好中球数

## 新生児同種免疫性好中球減少症

### 1. 頻 度

母子間の好中球不適合妊娠の頻度は一般に約20%存在するが、実際に感作され抗好中球抗体を産生する頻度は、その中で3~5%程度であり、新生児同種免疫性好中球減少症を発症する頻度

は0.1~0.2%と報告されている<sup>6)7)</sup>。実際の好中球減少の重症度については、母体の抗体価、児へ移行した抗体価、抗体のサブクラス、児の網内系の処理能、児の骨髄の代償性骨髄産生能などに影響される<sup>6)8)</sup>。

### 2. 臨 床 像

当施設で解析した新生児同種免疫性好中球減

表4 新生児好中球減少症の原因

	好中球産生の低下	消費・破壊の亢進
よくみられるもの	早産児 母体の妊娠高血圧	重症感染症
稀なもの	重症先天性好中球減少症 周期性好中球減少症 免疫不全症候群 (高IgM症候群など)	免疫性好中球減少症 ・新生児同種免疫性 ・新生児自己免疫性 ・乳幼児自己免疫性

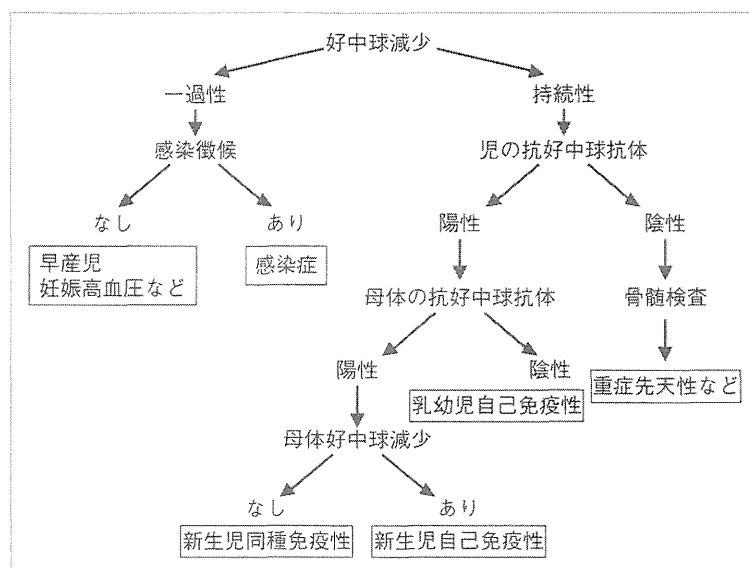
(文献<sup>13)</sup>より引用改変)

図1 新生児好中球減少症の診断アルゴリズム

少症11例の臨床像を表2,3に提示する。Rh不適合妊娠などと同様に、母体に感作を生じやすい第2子以降の例が多い印象を持つ。

全例生後1か月以内に好中球減少を発症しており、平均の発症日令は $8 \pm 12$ 日であった。発症時の白血球数は $6,200 \pm 2,600/\mu\text{l}$ あり、好中球数は全例 $500/\mu\text{l}$ 未満( $170 \pm 160/\mu\text{l}$ )と著明に低下している例が多い。重度の好中球減少にもかかわらず、合併感染症は臍炎など軽症のものがほとんどで、感染症の合併なく偶然検査で発見される例も多い。これまでの報告でも、多くは軽症の臍炎、皮膚炎などが多く、敗血症など重症な感染症は稀である<sup>8)</sup>。

骨髄検査では大部分の例では骨髄系細胞は正常～過形成であり、分葉核好中球の減少が認められる。後骨髄球以降の段階で好中球抗原が発現してくる

ため、骨髄前駆細胞の感作により骨髄球/後骨髄球段階での成熟停止所見がみられる例もあり、数%の症例では骨髄系細胞が低形成となる<sup>6)9)</sup>。

### 3. 抗好中球抗体

これまでの報告でも、抗体の特異性が同定された例ではHNA-1抗原系に対するものが大部分を占める。Buxらによる欧米の報告では、本疾患18例中HNA-1aに対する抗体が5例、1bに対する抗体が4例、2aに対する抗体が2例、同定困難なものが7例であった。本邦11例の検討では、表3のようにHNA-1b抗原に対するものが過半数であり、HNA-1a抗原陽性妊婦が多数を占める、日本人における抗原頻度によると思われる。HNA-5aなど他のHNA抗原に対する抗体<sup>10)</sup>や、抗HLA抗体<sup>11)</sup>の報告もあり、特に血小板減少も伴う例では抗HLA抗体のスクリーニングが必要である。



#### 4. 診断・鑑別診断

新生児の好中球数減少はほとんどが一過性であるが、10～20%では1週間以上持続する<sup>12)</sup>。新生児期に好中球減少を合併する病態を、①好中球産生低下、②消費・破壊の亢進に大別し頻度ごとに表4に示す<sup>13)</sup>。早産児(未熟児)の新生児早期における好中球数の基準値は1,800～6,000/ $\mu$ lとされており、正期産児(成熟児)の3,000～7,000/ $\mu$ lと比べて少なく、NICU入院児の約8%で好中球減少を合併すると報告されている<sup>9)12)</sup>。特に妊娠高血圧合併母体から出生した児では、40～80%で、一時的に好中球減少を合併することが知られている<sup>9)</sup>。これらの病態では通常生後1週以内に好中球減少は軽快する。新生児は骨髓増殖成熟プールが少ないため、重症感染時には、骨髓系細胞が消費・枯渇し容易に好中球減少を合併する。新生児敗血症の約1/3で好中球減少を合併することが知られている<sup>14)</sup>。好中球自体に原因がある内因性好中球減少症として重症先天性好中球減少症、周期性好中球減少症、免疫不全症候群などがある。重症先天性好中球減少症は新生児期、乳児期早期からの好中球減少、重症感染の反復、骨髓系前駆細胞の低形成、前骨髓球での成熟停止を特徴とする<sup>15)</sup>。以上の新生児好中球減少症の診断アルゴリズムを図1に示す。

#### 5. 治療、予後

新生児同種免疫性好中球減少症は自然軽快することや、感染症合併時には骨髓から好中球が動員されるため重症感染症の頻度は比較的に少ないことから、通常は感染症合併時の抗生剤投与で十分と思われる。細菌感染症を反復する場合はST合剤などの予防内服が、重症感染症合併時はG-CSFが有効である。免疫性好中球減少症では骨髓に骨髓系前駆細胞がリザーブされており、G-CSF投与後24～48時間以内に好中球数の増加を認める<sup>12)</sup>。当施設の検討では表3のように、11例中2例にG-CSFが、3例にST合剤予防内服が用いられていた。本疾患は移行抗体の消失に伴い、数週～数か月で好中球数が自然回復することが知られている<sup>9)</sup>。当施設の検討でも表3のように11例中9例は3か月以内に自然回復し、平均回復日齢は85±49日であった。図2に示すよ

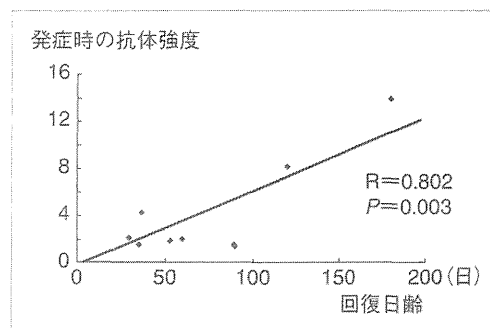


図2 発症時の抗体強度と好中球回復日齢の相関

うに発症時の抗体強度が高い例では、回復が遅延していた。

謝辞：抗好中球検査に際して、貴重な検体および臨床情報をご提供いただいている全国の先生方に深謝します。また、検体測定にご尽力いただいている当院輸血部の栗田恵美技師、平岡朝子技師に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Bux J. Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang* 2008; 94 : 277.
- 2) Ohto H, Matsuo Y. Neutrophil-specific antigen and gene frequencies in Japanese. *Transfusion* 1989; 29 : 654.
- 3) Satoh T, Kobayashi M, Kaneda M, et al. Genotypical classification of neutrophil Fc $\gamma$  receptor III by polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism. *Blood* 1994; 83 : 3312.
- 4) Fromont P, Bettaieb A, Skouri H, et al. Frequency of the polymorphonuclear neutrophil Fc gamma receptor III deficiency in the French population and its involvement in the development of neonatal alloimmune neutropenia. *Blood* 1992; 79 : 2131.
- 5) Kobayashi M, Nakamura K, Kawaguchi H, et al. Significance of the detection of antineutrophil antibodies in children with chronic neutropenia. *Blood* 2002; 99 : 3468.
- 6) Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Immune-mediated neutropenia in the neonate. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 438 : 98.
- 7) Zupnaska B, Uhrynowska M, Guz K, et al. The risk of antibody formation against HNA1a and HNA1b

- granulocyte antigens during pregnancy and its relation to neonatal neutropenia. *Transfus Med* 2001 ; 11 : 377.
- 8) Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Immune neutropenia in the neonate. *Adv Pediatr* 2002 ; 49 : 317.
- 9) Christeesen RD, Calhoun DA, Rimeza LM. A practical approach to evaluating and treating neutropenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000 ; 27 : 577.
- 10) Porelijin L, Abbink F, Hogen LO, et al. Neonatal alloimmune neutropenia due to immunoglobulin G antibodies against human neutrophil antigen-5a. *Transfusion* 2011 ; 51 : 574.
- 11) Gramatges MM, Fani P, Nadeau K, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia and neutropenia associated with maternal human leukocyte antigen antibodies. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 97.
- 12) Vecchio AD, Christensen RD. Neonatal neutropenia : what diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended. *Early Hum Dev* 2012 ; 88 Suppl 2 : S19
- 13) 中村和洋, 小林正夫. 新生児の好中球減少症. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 2009 ; 18 : 149.
- 14) Funke A, Berner R, Traichel B, et al. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics* 2000 ; 106 : 45.
- 15) 中村和洋, 川口浩史, 小林正夫. 好中球減少症の臨床と病因・病態解明の進歩. *小児科* 2005 ; 46 : 1488.

\* \* \*

## 慢性肉芽腫症における消化管病変

下村麻衣子・千々松郁枝・浅野 孝基  
古江 綾・三木 瑞香・川口 浩史  
中村 和洋・小林 正夫

説

慢性肉芽腫症における消化管病変

慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease : 以下 CGD) は原発性食細胞機能異常症の代表的疾患である。本症は酸素依存性殺菌機構の先天的障害により、乳幼児期から難治性細菌、真菌感染症の反復と諸臓器における肉芽腫形成を示し、その予後は極めて不良である。CGD の病型と病因を表 1、図 1 に示す<sup>1)</sup>。CGD では約 50% の症例で Crohn 病様の炎症性腸炎 (CGD colitis) を合併することが知られているが、消化管肉芽腫症については病態の解析は十分ではない。本図説では、当科で最近経験した CGD colitis の 3 症例を提示する。

表 1 慢性肉芽腫症の分類

CGD の原因遺伝子は複数あり、活性酸素産生に必須の NADPH oxidase の構成蛋白質 gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup> をコードする遺伝子、ならびに最近になって報告<sup>2)</sup>された p40<sup>phox</sup> をコードするいずれかの遺伝子異常によって発症する。遺伝子の種類によってその臨床症状は異なり、X 連鎖性の gp91<sup>phox</sup> 欠損型が最も重篤であり、本邦では約 80% を占める。

図 1 食細胞の酸素依存性殺菌機構 (NADPH oxidase の構成蛋白)

食細胞 (好中球) の定常状態 (resting) においては、NADPH oxidase の各蛋白成分は乖離した状態にあるが、貪食などにより活性化される (activated) と集合体を形成し、活性酸素を生成する。酸素を基質、NADPH を電子供与体として酸素分子を 1 電子還元することで活性酸素が産生される。

症例 1 (図 2a, b) 5 歳男児。10 カ月前から血便を認めており、大腸内視鏡施行。回腸末端、直腸～盲腸に白苔の付着したびらんを多数認める。びらん部分の生検では粘膜固有層に肉芽腫を認めた。メサラジン内服で血便は改善傾向である。

症例 2 (図 3a, b) 3 歳男児。2 カ月前から発熱、腹痛、下痢を認め CGD colitis と診断された。メラサジン、ステロイド、シクロスポリンの効果乏しく当科へ紹介。入院時の大腸内視鏡検査では、S 状結腸から直腸にかけてびらんを認める。入院後も腸管粘膜病変の改善はなく、サリドマイド治療を開始している。

表 1 慢性肉芽腫症の分類

欠損蛋白	遺伝子	遺伝子座	本邦頻度
gp91	CYBB	Xp 21	79.70%
p22	CYBA	16q24	8.10%
p47	NCF1	7q11	5.60%
p67	NCF2	1q25	6.60%
p40	NCF4	22q13	不明

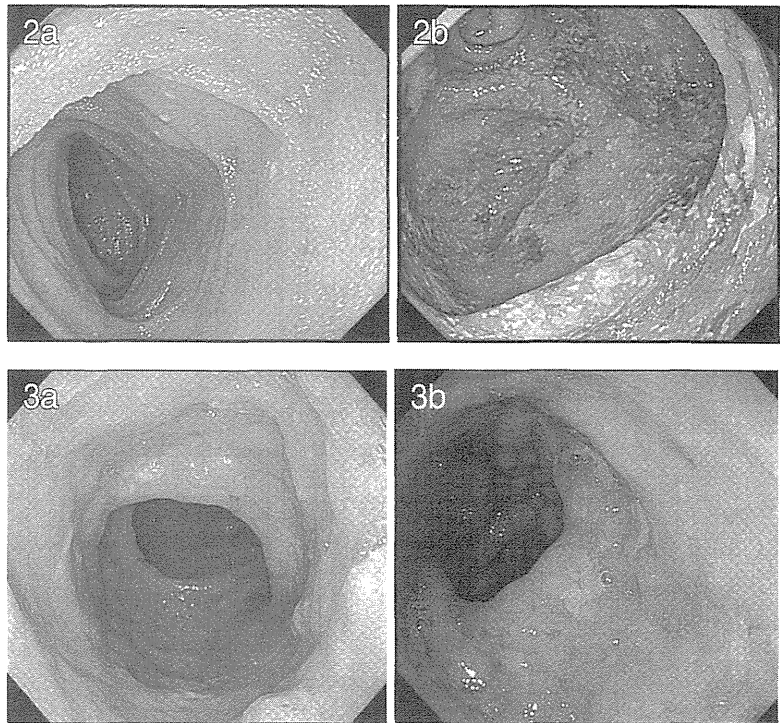
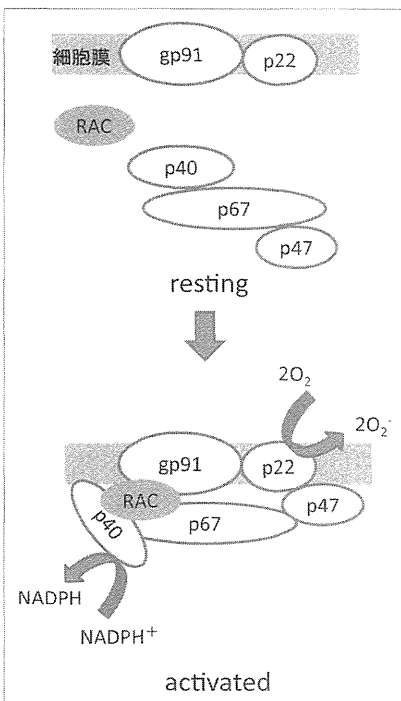


図 2 : a. 回腸末端 b. 盲腸

図 3 : a. 下行結腸 b. 直腸

図 1 食細胞の酸素依存性殺菌機構 (NADPH oxidase の構成蛋白)

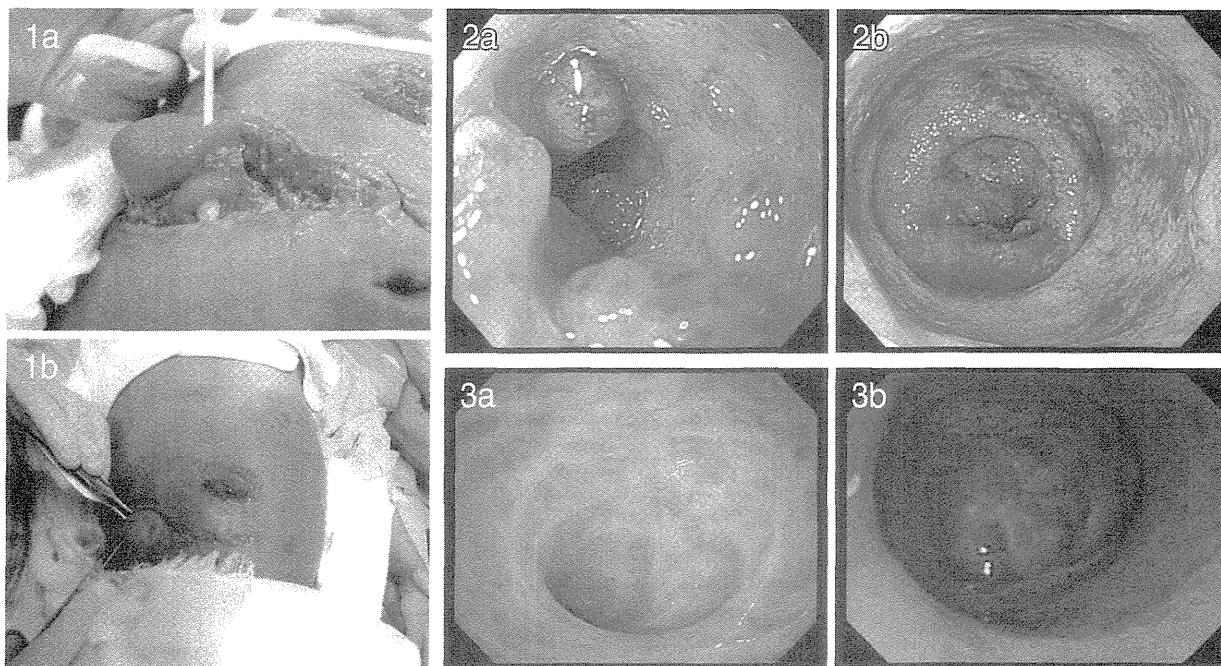


図 4 : 2a. S 状結腸 2b, 3a, 3b. 直腸

症例 3 (図 4) 6 歳男児。4 歳時に CGD colitis 発症し、以後メサラジン、ステロイド、シクロスポリンで治療開始されるも効果乏しく、5 歳時に閉塞性イレウスを合併。回腸瘻・人工肛門造設術を施行された。6 歳時に小腸閉塞・狭窄を認め再度口側小腸に人工肛門造設術を施行 (1a, 1b)。根治の骨髄移植を目的に当科紹介。入院時の大腸内視鏡検査では直腸 S 状部に肉芽が多発しており、内腔の狭小化を認める。スコープの挿入は困難であった (2a, 2b)。非血縁者間骨髄移植により、消化管病変は癒痕化し治癒した (3a, 3b)。

臨床症状は、炎症性腸疾患に類似しているが<sup>3)</sup>、その組織学所見は特異的であり、好中球よりも好酸球の浸潤や泡沫化組織球の浸潤を粘膜下から漿膜にかけて認める<sup>4)</sup>。エコーや CT では粘膜病変の把握は困難であり、診断には消化管内視鏡検査が有用である。CGD colitis の治療としてはメサラジン、ステロイドホルモン、シクロスポリン<sup>5), 6)</sup>、難治例ではインフリキシマブやサリドマイドが利用されているが完治は難しいとされている<sup>7)</sup>。症例 3 のように消化管閉塞にまで進展することがあり、造血幹細胞移植や遺伝子治療の根治療法が必要となる。  
 キーワード：慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease)、CGD 腸炎 (CGD colitis)

文献 1) 岡田 賢, 水上智之, 布井博之, ほか: 慢性肉芽腫症と他の好中球殺菌能異常—好中球減少を含む。小児内科: 40 (臨時増刊): 1336-1347, 2009.  
 2) Mature JD, Arias AA, Wright NA, et al: A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity, Blood: 114: 3309-3315, 2009.  
 3) Gopal L, Forbes J, Uzel G, et al: Gastrointestinal fistulae in chronic granulomatous disease, Am J Gastroenterol: 104: 2112-2113, 2009.  
 4) Levine S, Smith VV, Malone M, et al: Histopathological features of chronic granulomatous disease (CGD) in childhood, Histopathology: 47: 508-516, 2005.  
 5) Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al: Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease, Pediatrics: 114: 462-468, 2004.  
 6) Rosh JR, Tang HB, Mayerr L: Treatment of intractable gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease with cyclosporine, J Pediatr: 126: 143-144, 1995.  
 7) Sokol H, Suarez F, Meatchi T, et al: Thalidomide as a treatment for refractory CGD colitis, Am J Gastroenterol: 104: 1069, 2009.

広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 下村麻衣子, 千々松郁枝, 浅野 孝基  
 古江 綾, 三木 瑞香, 川口 浩史  
 中村 和洋, 小林 正夫

術および皮弁による再建術を施行した。組織では間質の高度の浮腫に加え、一部で乾酪壊死を伴わない小型の類上皮細胞性肉芽腫を認めた。術後1年の現在、再発を認めていない。自験例のように外科的切除を行った報告は珍しく、本疾患の治療につき過去の症例を含めて考察を加えた。

#### 異所性過誤腫性胸腺腫の1例

堀 郁子<sup>1</sup>, 森本謙一<sup>1</sup>, 松阪由紀<sup>3</sup>, 米原修治<sup>2</sup>, 壺井ひとみ<sup>4</sup>  
(1. JA尾道総合病院, 2. 同病理検査科, 3. 呉医療センター, 4. ひとみスキンクリニック)

76歳, 男性。20年前より右鎖骨上に自覚症状のない皮下腫瘍があった。MRIでは内部不均一で一部嚢胞成分を有していた。局所麻酔下に摘出した。術中, 皮下に被膜を有する腫瘍を認め, 下床は筋層と鎖骨に癒着していたが剥離可能であった。病理組織像は紡錘形細胞, 上皮細胞, 脂肪細胞の3成分から構成されており, 異所性過誤腫性胸腺腫と診断した。術後2年6カ月が経過するが, 再発はない。異所性過誤腫性胸腺腫は男性に多く, 鎖骨上窩で皮膚との連続性のない軟部組織に発生する。以前は胸腺由来と考えられていたが現在は鰓嚢由来と推論されている。臨床経過が長く, 自覚症状は伴わない。良性腫瘍であるため再発, 転移はないが, 画像検査上悪性腫瘍との鑑別が問題となるため, 本疾患に対する認識が必要である。

#### 弾性線維性仮性黄色腫症患者のABCC6遺伝子変異

岩永 聡<sup>1</sup>, 与崎マリ子<sup>1</sup>, 八木洋輔<sup>1</sup>, 前村浩二<sup>2</sup>, 北岡隆<sup>3</sup>, 谷岡未樹<sup>4</sup>, 田村 寛<sup>5</sup>, 山本洋介<sup>6</sup>, 服部友保<sup>7</sup>, 荻 朋男<sup>8</sup>, 宇谷厚志<sup>1</sup>(1. 長崎大, 2. 同循環器内科, 3. 同眼科, 4. 京都大, 5. 同眼科, 6. 同医療疫学分野, 7. 群馬大, 8. 長崎大分子診断学研究分野)

弾性線維性仮性黄色腫症(pseudoxanthomaelasticum; PXE)は, 弾性線維の変性や石灰化の沈着を特徴とする常染色体劣性遺伝性の疾患である。PXEでは皮膚や粘膜, 眼や血管などの弾性線維に富んだ組織が障害される。現在まで約20症例でPXEの原因遺伝子のABCC6の遺伝子シークエンスを行った。9つのExonに遺伝子変異を認め, 創始者効果の存在も疑われた。遺伝子変異と重症度には相関性は認められなかった。

#### Carney complexの1例

石川絵美子, 森上純子, 横井郁美, 細川洋一郎, 宗廣明日香, 窪田泰夫(香川大)

22歳, 女性。6歳時に硬口蓋, 右下眼瞼, 外陰部, 右耳後部の多発皮膚粘液腫の切除施行の既往あり。20歳時に近医乳腺外科で両側乳頭部結節を切除した。病理組織で両側ともに粘液腫と診断され, 皮膚粘液腫の既往よりCarney complex(CNC)を疑われ, 当院乳腺外科, 内科にて精査した。両側心房内粘液腫, 成長ホルモン分泌性下垂体腫瘍, 両側色素沈着性結節性副腎皮質過形成を各診療科で切除し, CNC診断基準よりCNCと診断された。入院中に3カ月前からの左鼻腔外縁の直径2mmの淡紅色有茎性丘疹と口腔内の直径8mmの扁平にドーム状隆起する紅色丘疹について当科にコンサルトあり, 左鼻腔外縁の丘疹を全摘生検し, 病理組織で真皮内に粘液基質と紡錘形の線維芽細胞を認め, 皮膚粘液腫と診断した。遺伝子検索は患者が希望しなかったため施行しておらず, 全身の皮膚に斑状色素沈着や多発青色母斑は認めなかった。

皮膚の毛細血管拡張と咽頭・喉頭癌の発生を特徴とする新しい症候群

田中暁生<sup>1</sup>, Weinel Sarah<sup>2</sup>, McGrath John<sup>3</sup>, 平郡真記子<sup>4</sup>, 柳瀬雄輝<sup>4</sup>, 秀 道広<sup>4</sup>(1. 中電病院, 2. University of Louisville School of Medicine, USA, 3. King's College London, UK, 4. 広島大)

細胞が受けたDNAの損傷はDNAチェックポイント機構を介して検出され, さまざまなDNA修復酵素により修復される。ATRタンパクはそのDNAチェックポイント機構に重要なキナーゼである。今回われわれは, 四世代に渡って出生直後から全身に毛細血管拡張を認め, 30代頃から咽頭・喉頭癌を生じる白人家系の原因遺伝子の検索を行った。遺伝様式は常染色体優性遺伝で, ATR遺伝子のヘテロ接合変異(c.6431A>G; p.Gln2144Arg)が罹患者のみに存在することを発見した。この変異はATRのいくつかのドメインのうち, p53の発現と活性化に重要なFATドメインに位置していた。実際, 患者の皮膚から採取した線維芽細胞は, DNA損傷を受けてもp53の発現量は上昇しなかった。今回の発見により, ATRの異常がヒトの癌化, 特に喉頭・咽頭癌の発生に影響することが示唆された。

#### Omenn症候群の1例

高坂卓馬<sup>1</sup>, 秀 道広<sup>1</sup>, 小林正夫<sup>2</sup>(1. 広島大, 2. 同小児科)

生後4カ月の男児。分娩時, 生下時は特に異常を指摘されていない。家族歴に特記すべきことはない。生後3週間頃より顔面に落屑性紅斑が出現し, 徐々に全身に拡大した。内服, 外用で加療していたが難治であった。また, 生下時より肺炎を繰り返し近医に入院加療した際, 好酸球増加, IgE高値, CD19陽性リンパ球低値を指摘された。免疫不全の疑いで当院小児科へ入院した。当科受診時, 全身に落屑性紅斑があり, 紅皮症状態だった。頸部, 腋窩, 鼠径のリンパ節腫脹を認めた。臨床所見および病理組織学的所見よりOmenn症候群と診断した。Omenn症候群は重症複合免疫不全, 紅皮症, 全身のリンパ節腫脹, 肝脾腫を特徴とする稀な疾患である。早期に骨髄移植を行わなければ予後は不良であるため, 早期診断が重要である。自験例は鑑別診断に皮膚生検が有用であったと考えられたため, 若干の文献的考察を加え報告した。

#### Mycobacterium marinum感染症におけるcathelin-related antimicrobial peptideの役割

佐藤絵美<sup>1,2</sup>, 石井一成<sup>2</sup>, 仇 斌<sup>2</sup>, 伊藤竜太<sup>2</sup>, 副島利紀<sup>2</sup>, 今福信一<sup>1</sup>, 中山樹一郎<sup>1</sup>, 廣松賢治<sup>2</sup>(1. 福岡大, 2. 同微生物・免疫学)

結核菌に対して抗菌ペプチドcathelicidinはヒト単球/マクロファージ内でautophagyを誘導し抗菌活性を促すことはよく知られている。以前私たちはcathelicidinの産生を亢進させたヒト単球様細胞(THP-1)に水槽肉芽腫の起炎菌であるM. marinum(Mm)を感染させると対照群と比較して細胞内の生菌数が減少したことを報告した。今回私たちはcathelin-related antimicrobial peptide(CRAMP)欠損マウスの骨髄由来マクロファージ(BMDM)にMmを感染させ細胞内の生菌数を指標に解析を行った。結果は野生型と比較してCRAMP欠損マウスのBMDM内では菌の増殖が抑えられた。さらにCRAMPのC末端(135-173アミノ酸残基)と共にMmをマウスのマクロファージ様細胞(Raw264.7)に取り込ませると, 感染後3時間より細胞内の生菌数は増加した。このためCRAMPはMmに

特集 クローズアップ 新しい子どもの病気

血液腫瘍疾患

<新しい診断技術で診断可能となった疾患>

好中球減少症—遺伝子変異と抗好中球抗体

唐川修平\* 中村和洋 小林正夫

I. 概念

好中球減少症は末梢血好中球絶対数が1,500/μL未満と定義されているが、臨床上で易感染性を呈することで問題となるのは500/μL以下の場合である。好中球減少症の原因としては、大きく内因性と外因性に分けられる。表に示すように、内因性には骨髓顆粒球系産生異常による重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia: SCN), 周期性好中球減少症 (cyclic neutropenia: CyN) などがあり、そのほか、免疫異常や代謝異常に伴う好中球減少症がある。一方、外因性には重症細菌感染症やウイルス感染症などの感染症に伴うもの、好中球抗体による自己免疫性好中球減少症 (autoimmune neutropenia: AIN), 薬剤による好中球減少症などがある。本稿では、ここ10年でその原因の解析が可能となったSCN, CyN, AINについて述べる。

II. 病因, 病態生理

1. SCN, CyN

SCNの原因遺伝子として現在わかっているものは、ELANE, HAX1, GFI-1, G6PC3, WASPなどである<sup>1-3)</sup>。約半分はELANEが原因遺伝子であるが、これらの遺伝子変異が同定されていない例も20%程度認められる。当施設で2009~2011年にSCNやCyNとして検討を行った20例では、ELANE変異が16例、HAX1変異が1例、変異不明が3例であった。ELANEの変異がSCNを惹起する病態は諸説あるがまだ不明である。

CyNの原因遺伝子で現在わかっているものはELANEのみである。ELANEの同部位の変異であっても表現型がSCNとCyNを呈する例もあり、病態解明に関して今後の解析が待たれるところである。

2. AIN

なんらかの原因で抗好中球抗体が産生され、好中球減

KARAKAWA Shuhei NAKAMURA Kazuhiro KOBAYASHI Masao

\* 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学

[〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3]

TEL 082-257-5212 FAX 082-257-5214

E-mail: karakawa1224@yahoo.co.jp

表 小児期好中球減少症の分類

1. 内因性障害による先天性好中球減少症
  - 1) 骨髓顆粒球系産生異常, リボゾーム機能障害, 顆粒球輸送障害による好中球減少症  
重症先天性好中球減少症, 周期性好中球減少症, 特発性好中球減少症, Schwachman-Diamond 症候群, dyskeratosis congenita, Hermansly-Pudlak syndrome type 2, Chediak-Higashi 症候群, Gricelli syndrome type 2
  - 2) 免疫異常に合併する好中球減少症  
高IgM症候群 (HIGM1, HIGM3), WHIM 症候群, WASP 変異に伴う重症先天性好中球減少症, reticular dysgenesis
  - 3) 代謝異常に合併する好中球減少症  
糖原病 1b 型, Barth 症候群, Pearson 症候群
2. 外因性障害による好中球減少症
  - ・ 感染性 (ウイルス性, 細菌性, 真菌性)
  - ・ 薬剤性
  - ・ 免疫性好中球減少症 (自己免疫性, 同種免疫性)
  - ・ 脾機能亢進症
  - ・ 化学療法・放射線後
  - ・ 無効な骨髓造血 (栄養失調, ビタミン欠乏など)
  - ・ 悪性腫瘍の骨髓浸潤

少をきたす。抗体が産生される機序は現在のところわかっていないが、大多数の症例が乳児期に発症することから、この時期特有の免疫機構の不成熟性が関与していることが推測されている<sup>4)</sup>。

III. 臨床所見

1. SCN, CyN

SCN の多くは好中球数が200/μL以下となり、幼少期から重症細菌感染症をくり返し発症する。慢性的な口内炎や難治性肛門周囲膿瘍、皮膚感染症を合併しやすいが、入院加療が必要な下気道感染症や敗血症を発症することも多い。HAX1 変異では、精神発達遅滞やてんかんなど神経疾患を合併しやすい。CyN は約3週間ごとに周期性に好中球が減少する疾患である。好中球が減少する時期に合わせ感染症を合併することが多い。

2. AIN

AIN の多くの症例は1歳までに診断される。多くの場合、好中球数は500/μL以下までに減少し細菌感染症を合併するが、骨髓での好中球産生は保たれており、感染症罹患時は骨髓からの動員により好中球が増加するため重症化することは少ないが早期の適切な治療は必要である。6か月から数年後に自己抗体の消失とともに自然軽快する特徴を有している。

IV. 検査所見

1. SCN, CyN

多くの症例で好中球は200/μL以下となる。CyNにお

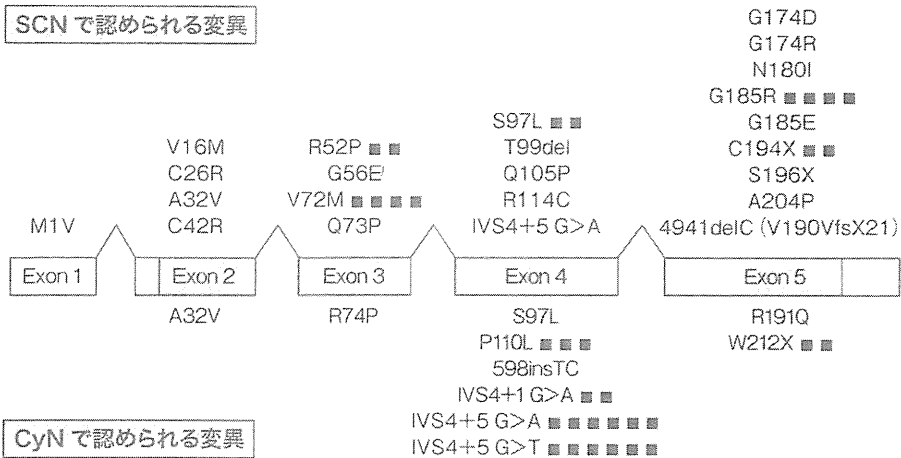


図 当科で同定した *ELANE* 変異

いては総WBC数が3000~4000/ $\mu$ Lと軽度の減少を示すことが多い。SCNでは骨髄検査で、前骨髄球以降の骨髄球系の分化が停止した maturation arrest を呈する。

## 2. AIN

多くの症例で好中球は500/ $\mu$ L以下となるが、感染発症時は増加することが多い。骨髄検査では、大部分の例では骨髄系細胞は正常~過形成であり、桿状核好中球までは存在するが分葉核好中球の減少が認められる。

## V. 診断, 鑑別診断

### 1. SCN, CyN

*ELANE*, *HAX1*, *GFI-1*, *G6PC3*, *WASP* の遺伝子解析により行われる。当科で解析した *ELANE* の変異部位を図に示す。

### 2. AIN

血清抗好中球抗体測定により行われる。当科では、抗好中球抗体の測定を granulocyte immunofluorescence test (GIFT) で行っている。好中球特異抗原のなかで AIN に最も関与しているのは *Fc $\gamma$ RIIIb* を locus とする HNA-1 抗原であり、HNA1a 抗原に対する抗体が最も多い。

抗好中球抗体検査および SCN や CyN における遺伝子検査については当施設で実施可能である。遺伝子解析に関しては唐川 (karakawa1224@yahoo.co.jp) まで、抗好中球抗体に関しては中村 (kazunaka@hiroshima-u.ac.jp) までご相談いただきたい。

## VI. 治療

### 1. SCN, CyN

SCN や CyN は症例によりその感染症の重症度や頻度が異なるため、治療もそれに応じて行うべきである。感染症罹患時は十分な抗菌薬投与が基本であるが、好中球が存在せず感染症が遷延する場合には顆粒球刺激因子 (G-CSF) を使用し好中球動員を促す。感染症非罹患時

は抗菌薬予防内服を行う。感染症を頻回に合併するときは G-CSF の予防的投与を行う。ただし G-CSF 製剤の定期的な使用は、MDS/AML のリスクファクターであり注意が必要である。SCN の根治療法は現在のところ造血幹細胞移植のみである。

## 2. AIN

AIN は自然軽快するうに重症感染症の合併はまれであることから、通常は感染症合併時の抗菌薬投与で十分であり、予防投与は必ずしも必要ではない。しかし、頻回に中耳炎などの細菌感染症を合併する場合は抗菌薬の予防投与は有効である。G-CSF の投与によりほぼ全例で好中球数の増加が認められることから、重症感染症合併時や外科手術前の G-CSF の投与は有効である。

## VII. 予後

### 1. SCN, CyN

SCN の予後は決して良好とはいえない。G-CSF の定期的投与により感染症による死亡は減少したが、MDS/AML を発症した症例の予後は極端に悪い。MDS/AML 発症前の造血幹細胞移植が望まれるが、適切な移植時期に関して一致した意見はない。CyN は致命的な感染症の合併は少なく予後は良好である。

### 2. AIN

本疾患は乳幼児期に発症した場合、年齢とともに自然軽快することが知られており、3歳までに約80%、5歳までにはほぼ全例で好中球の増加を認める。また、感染症

### Key Points

- ① 遺伝子解析や抗好中球抗体測定により、SCN, CyN, AIN の鑑別が可能となった。
- ② SCN では造血幹細胞移植が根治療法である。
- ③ AIN は自然軽快する疾患である。



罹患時は好中球数が増加するため、致命的となることは少なく予後は良好である。

#### 文献

- 1) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al : HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet 39 : 86-92, 2007
- 2) Horwitz M, Benson KF, Person RE, et al : Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. Nat Genet 23 : 433-436, 1999
- 3) Boxer LA, Newburger PE : A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. Pediatr Blood Cancer 49 : 609-614, 2007
- 4) Nakamura K, Miki M, Mizoguchi Y, et al : Deficiency of regulatory T cells in children with autoimmune neutropenia. Br J Haematol 145 : 642-647, 2009

## 「小児内科」投稿規定

❖ 小児内科に関連する論文で症例報告に限ります。他誌に発表されたもの、または投稿中のものは御遠慮下さい。

❖ 論文の採否は編集委員会にご一任いただきます。また編集方針に従って原稿の加筆、削除などをお願いすることがあります。

❖ 著者校正は原則として1回行います。共著の場合は校正者を指定して下さい。

#### ❖ 原稿枚数について

400字詰原稿用紙15枚以内、図・表6点以内  
超過分につきましては実費をいただきます。

#### ❖ 図・写真・表について

1. 図、写真、表は本文中に貼り付けずに、必ず1枚ずつ別紙に貼り付けて下さい。
2. 写真については手札以上の鮮明なものをお願いします。写真データはプリントアウトして下さい。写真も図として番号を付けて下さい。
3. カラー印刷をご希望の場合は実費を申し受けます。

#### ❖ 執筆について

1. 原稿用紙は400字詰横書きのものを使用して下さい。
2. パーソナルコンピュータの場合は、20字×20行に印字して下さい。
3. 楷書、新かなづかいで、句読点を正確に付けて下さい。
4. 外国語、外国人名、地名、薬品名は原語のまま用い、タイプまたは活字体でお願いします。また固有名詞以外は小文字にして下さい。一

般に日本語化しているものはカタカナにして下さい。

5. 度量衡の単位はmm, cm, m, mL, dL, L,  $\mu$ g, mg, g, kg, °Cなどと記して下さい。
6. 論文中たびたび繰り返される語は略語を用いて結構ですが、初出の際は正式の語を用いて“以下…と略”と断って下さい。

#### ❖ 文献について

1. 文献は主要なもののみ20点以内に限りま。
2. 著者3名以上の場合は、“…、他”“…、et al”として下さい。
3. 文献の引用番号は本文の引用順とし、本文中の引用個所には必ず右肩に番号をお付け下さい。

❖ 器械・薬剤論文につきましては、特別有料掲載制度をご利用下さい。

#### ❖ 別刷について

1. 掲載論文には別刷30部および掲載誌1部を無料進呈いたします。
2. それ以上の別刷をご入用の場合は、50部単位でお申し込み下さい。

#### ❖ 原稿送付について

1. 送付の際、原稿(図・表・写真を含む)を2通同封して下さい。
2. 簡易書留郵便もしくは宅配便でお送り下さい。

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目35-4

株東京医学社「小児内科」編集部

TEL 03-3811-4119 (代表)

<血液系機能検査>

# 好中球減少症の負荷試験

三木瑞香\* 小林正夫

## I. 適応

好中球動員能検査は好中球機能検査のひとつとして、好中球減少症の鑑別のために施行されてきた。好中球は図1に示すように、骨髄で、造血幹細胞から分化した骨髄顆粒球系前駆細胞が増殖・分化し、最終的に貯蔵と増員の過程を経て末梢血に流入する。骨髄血液像として、形態分類が可能な骨髄芽球、前骨髄球、骨髄球は細胞分裂が可能な前駆細胞であるが、後骨髄球、桿状核好中球、分葉核好中球は分裂能力のない成熟細胞である。末梢血中に主に存在するのはわずかな桿状核好中球と分葉核好中球であるが、重症感染症時などには後骨髄球骨髄球までもが末梢血に緊急動員される場合がある。

末梢血では、循環血液中に存在する好中球と血管壁に付着した好中球に分けられ、それぞれ cir-

culating granulocyte pool (CGP) と marginal granulocyte pool (MGP) とよばれている(図2)。これらの2つのプール間ではお互いに絶えず活発な交換が行われ、平衡状態が保たれている。正常な状態では、MGPとCGPのプールの割合は1:1といわれている。好中球減少症を診断、鑑別するために、骨髄予備プール能を知るための検査と、末梢血における好中球の分布を知るための2つがある。

小児期の好中球減少症は内因性と外因性に大別され、前者は主に産生の障害であり、後者は破壊の亢進と考えられる(表1)。骨髄予備プール能は内因性と外因性を簡単に鑑別する方法のひとつである。しかし、病期による反応の違いが存在するために、成績は必ずしも一定しないことから解釈には注意が必要である。

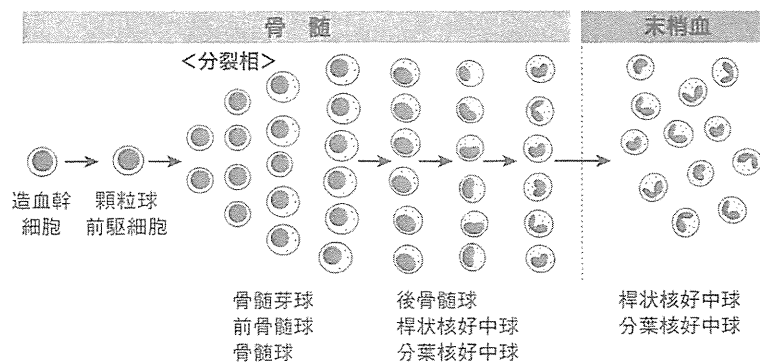


図1 好中球の産生

MIKI Mizuka KOBAYASHI Masao

\* 広島大学病院小児科学 [〒734-8551 広島市南区霞1-2-3]

TEL 082-257-5212 FAX 082-257-5214 E-mail: mimiki@hiroshima-u.ac.jp

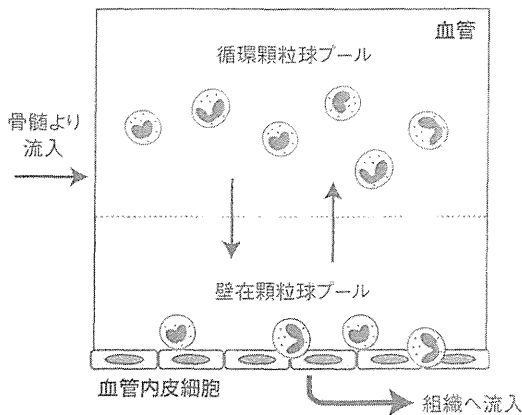


図 2 末梢血での顆粒球（好中球）分布

## II. 具体的方法と基準値

### 1. 骨髓予備プール試験

一般的には、グルココルチコイド負荷試験が利用されている。

#### 1) 投与方法と投与量

ハイドロコチゾン（サクシゾン）50～200 mg（5～10 mg/kg）を1回静注する。

採血は投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6時間と行い、白血球数と好中球数を算定する。

#### 2) 判定

一般的には、ハイドロコチゾン投与3～5時間で好中球数は最高値に達し、約50%以上の増加がみられる。3～5時間以内に少なくとも2000/ $\mu$ Lの好中球増加が認められれば、骨髓での予備プールからの流出能は正常と判断される（表2）。

### 2. 末梢血中における好中球分布のための試験

エピネフリン負荷試験が行われる。エピネフリン投与により、MGPよりCGPへと好中球が動員されるため、投与前と後の末梢血好中球の増加はMGPの大きさを示している。0.1 mgのエピネフリンを生理食塩水で希釈し、5分以上かけて点滴静注か、ゆっくり静注する。採血は投与前と投与後1, 3, 5, 15分に行い、白血球数と好中球数を算定する。

#### 判定

投与後5分後くらいで好中球は最高値に達し、

表 1 好中球減少症の分類

#### 内因性障害

- ・重症先天性好中球減少症  
ELANE 変異, HAX1 異常 (Kostmann 症候群), G6PC3 欠損, 糖原病 I b 型 など
- ・周期性好中球減少症
- ・特発性好中球減少症
- ・Shwachman-Diamond 症候群

#### 外因性障害

- ・免疫性好中球減少症  
自己免疫性  
同種免疫性
- ・薬剤性好中球減少症
- ・脾機能亢進症

表 2 負荷試験とその成績

負荷試験	成績（好中球数）
ハイドロコチゾン	
200 mg, iv	4,220±320/ $\mu$ L
100 mg, iv	2,000～3,000/ $\mu$ L
エピネフリン	
0.1 mg, iv	1,700 (700～3,100)/ $\mu$ L
1,000 倍液 0.5 mL, im	1,900 (300～4,200)/ $\mu$ L
iv: 静注 im: 筋注	

15分以内に投与前値に戻る。一般的に、投与前値の20～100%の増加が認められる（表2）。

## III. 診断と注意事項

本試験は、好中球減少症の鑑別のための一つの検査として施行されてきた。上述のように、小児期好中球減少症は外因性と内因性に大別され、内因性的場合には動員試験、分布ともに低下する。外因性的場合には骨髓での好中球系前駆細胞（骨髓系細胞）は過形成であることが多く、動員試験は正常反応を示すが、病期によっては抗体による破壊亢進が著明なために低下を示すことがある。このように外因性的場合には一定した成績が得られない可能性を考慮しなければならない。好中球減少症の鑑別診断のための動員試験は判定が一定でないことを含め、診断用としての有用性はすくないと思われる。また、エピネフリン負荷試験は副反応を含めた危険性も生じるので積極的に行う

必要はない。小児期好中球減少症では抗好中球抗体検査、骨髄顆粒球系細胞の増殖・分化能、遺伝子検査など、確定診断に有用な他の検査を検討すべきである。

#### Key Points

- ① 小児期好中球減少症は内因性と外因性に分類される。
- ② 好中球動員試験の結果の解釈は注意が必要である。
- ③ 好中球減少症の診断には動員試験よりも優先される検査があるので、総合的な判断が必要である。

#### 文献

- 1) Dale DC, Fauci AS, Guerry D, et al : Comparison of agents producing a neutrophilic leukocyte in man. *J Clin Invest* **56** : 808-818, 1975
- 2) Dinanuer MC : The phagocytic system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and childhood, Vol 1, WB Saunders, Philadelphia, pp923-1010, 2003
- 3) 小林正夫 : 小児好中球. *日小児会誌* **109** : 614-622, 2005
- 4) 溝口洋子 : 先天性好中球減少症発症機構解明の進展. *血液・腫瘍科* **60** : 118-124, 2010
- 5) 岡田 賢 : 先天性好中球減少症. *小児科* **50** : 146-1151, 2009

### 「小児内科」特集案内

第44巻	第2号	(2012年2月)	クローズアップ 腎・泌尿器(増大号)	(4,830円)
	第3号	(2012年3月)	クローズアップ 小児救急	(2,730円)
	第4号	(2012年4月)	クローズアップ 内分泌疾患	(2,730円)
	第5号	(2012年5月)	クローズアップ 発達障害	(2,730円)
	第6号	(2012年6月)	クローズアップ 栄養・消化器	(2,730円)
	第7号	(2012年7月)	クローズアップ 感染症(増大号)	(4,830円)
	第8号	(2012年8月)	クローズアップ 小児科医とヘルスプロモーション	(2,730円)
	第9号	(2012年9月)	クローズアップ 神経・筋	(2,730円)
	第10号	(2012年10月)	クローズアップ ここまで治せるようになった 先天代謝異常症	(2,730円)
	第11号	(2012年11月)	クローズアップ 育児	(2,730円)
	第12号	(2012年12月)	クローズアップ 食物アレルギー	(2,730円)
第45巻	第1号	(2013年1月)	クローズアップ 呼吸管理	(2,730円)
	第2号	(2013年2月)	クローズアップ 脳炎・脳症・髄膜炎(増大号)	(5,670円)
	第3号	(2013年3月)	クローズアップ 子どもの健診・検診	(2,730円)
	第4号	(2013年4月)	クローズアップ 図説 最新の小児科処置	(2,730円)

上記のご注文ならびに在庫照会は下記までご連絡下さい。価格は税込み価格です。  
 東京医学社(販売部)〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル  
 TEL 03-3265-3551(代) FAX 03-3265-2750 E-mail : hanbai@tokyo-igakusha.co.jp