

1. 緒言

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita; DC) は、爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を 3 徴とする先天性造血不全症候群である。DC 患者ではこれらの古典的症狀を併せ持つ典型例以外にも、多彩な全身症狀を呈する例から血球減少のみの例まで多彩な臨床像を示すため、しばしば臨床診断は困難である(1)。近年、低身長、小脳低形成、小頭症、網膜症などを伴い、独立した疾患と考えられてきた Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群において、DC と同じ遺伝子変異がみられる事が明らかとなった。さらに、近年の遺伝子変異のスクリーニングにより、特発性再生不良性貧血患者や特発性肺線維症と考えられていた患者のなかに、本症の不全型が含まれている事が明らかにされた(2-4)。

本症における死亡原因としては造血不全が最も高く、60-70%を占める(6, 7)。骨髄不全に対する治療として唯一治癒が期待できるのは造血幹細胞移植である。DC 患者では治療関連毒性が強く、従来の骨髄破壊的前処置を用いた治療成績は非常に不良であったが、近年の骨髄非破壊的前処置を用いた移植では、治療関連毒性を軽減しつつ良好な生着が得られたとする報告が相次いでいる。しかし、DC は極めてまれな疾患であり、治療研究として得られている情報はきわめて乏しい。

このような事から、海外のデータをもとに我が国の DC 患者に対し現時点で最も推奨されると思われる診療ガイドラインを作成した。

2. 診断

1) 疾患概念 (図 1)

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝性骨髄不全症候群である。DC は古典的な DC の他に図に示すような最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。これらの疾患は病像が異なるものの、共通してテロメア長の短縮や、テロメア関連遺伝子の変異がみられることから、一連の疾患と考えられている。

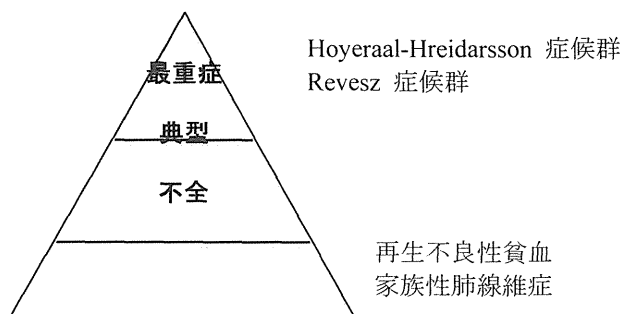


図1 先天性角化不全症の病型

2) 診断基準 (表1)

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着などの身体的特徴、汎血球減少がそろっている場合には臨床症状は比較的容易であろうと思われる。しかし、実際にはこれらの身体的特徴がそろわない場合も多く、また症状は多彩かつ重度のものから軽微なものまでであるため、そのような患者での診断は臨床症状のみからでは困難である。血球減少、悪性疾患、肺線維症、肝疾患、免疫不全、若年の白髪などの家族歴にも注意すべきである。現在提唱されている診断基準を表1に示す(8, 9)。診断のための検査として、末梢血を用いた flow-FISH またはサザンブロッティングによるテロメア長測定は、簡便で有用である。他の骨髄不全症候群でも時にテロメア長短縮をきたすことがあるため注意が必要であるが、DC 患者のテロメア長は他の骨髄不全症候群より特に短縮していることが特徴である(10, 11)。

表1 先天性角化不全症の診断基準 (案)

-
- A. 骨髄不全症
 - 一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める
 - B. 大症状 (皮膚、粘膜所見)
 - 1. 網状色素沈着
 - 2. 爪の萎縮
 - 3. 口腔粘膜白斑症
 - C. 小症状 (その他の身体所見)
 - 1. 頭髪の喪失、白髪
 - 2. 歯芽の異常
 - 3. 肺病変
 - 4. 低身長、発育遅延
 - 5. 肝障害
 - 6. 食道狭窄
 - 7. 悪性腫瘍
 - 8. 小頭症
 - 9. 小脳失調
 - 10. 骨粗鬆症
-

狭義な意味での先天性角化不全症は以下の場合に診断する。

1. 骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす

先天性角化不全症の亜型である Hoyeraal-Hreidarsson syndrome や Revesz syndrome、上記の大症状や小症状を伴わない再生不良性貧血、肺線維症は“テロメア病”として広義の意味では先天性角化不全症の類縁疾患であるが、上記の診断基準は適用されない。

3) 重症度基準 (表 2)

疾患の重症度としては、概念図を参照されたい。骨髄不全の重症度としては、再生不良性貧血の重症度分類 (表 2) に準じる。

表 2 重症度基準 (平成 16 年度修正)

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 好中球 500/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ μ l 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満

注1 定期的な赤血球輸血とは毎月 2 単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2 この基準は平成 10 (1998) 年度に設定された 5 段階基準を修正したものである。

注3 免疫グロブリンの低下、T 細胞(CD3、CD4、CD8)や NK 細胞の減少のいずれかを認め感染症を繰り返す場合は重症度を一つ上げること考慮する。

4) 診断のフローチャート (図 2)

特徴的な身体的異常、骨髄不全、家族歴などから DC が疑われる場合には、末梢血を用いて Flow-FISH またはサザンブロッティングを用いた血球テロメア長測定を行う。また、身体的特徴を有さない再生不良性貧血患者のなかにも、テロメア長の短縮とテロメア関連遺伝子の異常を有する患者がいることがあきらかになっているため、再生不良性貧血患者に対しては、診断時にテロメア長測定を行う事が望ましい。我が国では検査会社でこのような検査は行っていないため、検査が行える施設に問い合わせ検査を依頼する。特徴的な身体所見があり、テロメア長の著明な短縮が証明できれば診断が確定する。遺伝子診断は男性であれば

DKC1 の変異解析を行う。DKC1 に変異がない男性患者、または女性であればそれ以外の遺伝子変異について解析を進めるが、既知の遺伝子異常は約半数にしか見られない。

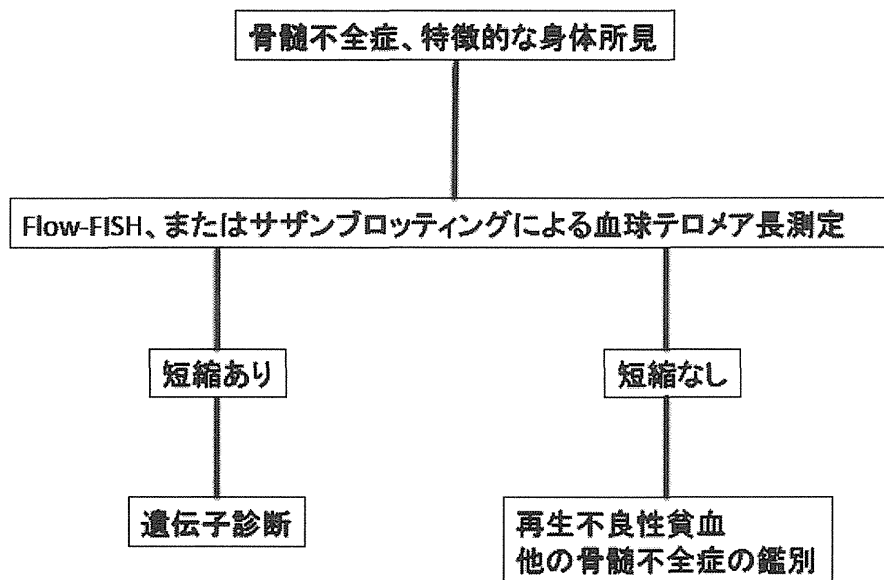


図2 診断のフローチャート

5) 鑑別診断

身体的異常を伴う骨髄不全症として、Fanconi 貧血、Schwachman-Diamond 症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、Pearson 症候群などの疾患を鑑別する必要がある。それぞれ特徴的な臨床像があるのでまず臨床像から鑑別していくが、疾患特異的な検査所見や、遺伝子診断もできるようになってきている。

3. 疫学

1) 発生頻度

我が国における患者数について publish されたものはないが、海外の登録事業からすると、発症頻度は 100 万人に 1 人とされる(12)。

2) 自然歴・予後

典型例では身体的異常は幼少期から出現する。爪の萎縮と皮膚色素沈着が 10 才までに出現し、20 才までに骨髄不全が出現し、30 才までには 90%の症例が骨髄不全を発症する(13)。しかし、症状の種類や、発症時期については患者間で異なり、骨髄不全が初発症状であったり、爪の変化や皮膚色素沈着が重度であっても骨髄不全をきたさないような症例もある。死因としては骨髄不全/免疫不全が 60-70%、肺線維症が 10-15%、悪性疾患が 10%とされている(14)。最近の報告では、生存年齢の中央値は 49 才とされている(1)。

4. 病因・病態 (図3、表3)

DC 患者細胞のテロメア長は著明に短縮しており、テロメア長の維持機能の障害が疾患の病因であると考えられている。テロメアは染色体末端の TTAGGG 繰り返し配列で、細胞分裂時に起こる染色体の融合や再構成を防いでいる。テロメアの摩耗した細胞では染色体の不安定性が惹起され、アポトーシスに陥る。そのために細胞増殖が盛んな皮膚、骨髄などの組織が高率に犯されるものと考えられている(15-18)。図3に示すように、テロメラーゼ複合体、shelterin という2つの重要なコンポーネントが、正常なテロメア長の維持の役割を担っている。テロメラーゼ複合体は RNA コンポーネントである TERC を鋳型とし、TERT の逆転写酵素活性によりテロメアを伸長する。shelterin は物理的にテロメアの安定性に関与していると考えられている。現在までにテロメラーゼ複合体をコードする遺伝子のうち、DKC1(19)、TERC(17)、TERT(8, 20, 21)、NOP10(22)、

NHP2(23)が、また shelterin の重要なコンポーネントである TIN2 をコードする *TINF2*(24, 25)、さらにはテロメラーゼ複合体の細胞内運搬に関わる Cajal body を構成する *TCAB1*(31)、テロメア t-loop のヘリカーゼを制御しテロメア安定性に関わる *RTEL1*(32, 33)などの遺伝子異常が明らかとなっている (図3 および表3)。

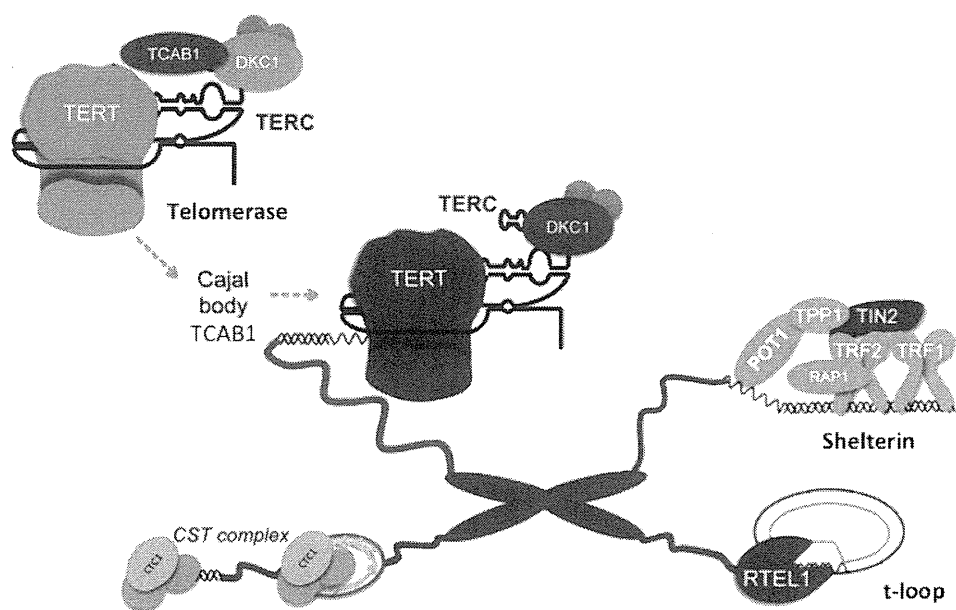


図3 テロメラーゼ複合体の構造 (文献 34 より一部改変し抜粋)

表3 先天性角化不全症の原因遺伝子

遺伝子名	染色体上の位置	機能	遺伝形式	頻度
<i>DKC1</i>	Xq28	rRNA の産生、修飾、pseudouridylation テロメラーゼ複合体の安定化	XR	30%
<i>TERC</i>	3q26.2	テロメア複製の鋳型	AD	<5%
<i>TERT</i>	5q15.33	テロメア配列の合成(逆転写活性)	AD, AR	<5%
<i>NHP2</i>	5q35.3	テロメラーゼ複合体の安定化	AR	稀
<i>NOP10</i>	15q14-q15	テロメラーゼ複合体の安定化	AR	稀
<i>TINF2</i>	14q12	テロメア末端の保護	AD	<11%
<i>TCAB1</i>	17p13.1	テロメア t-loop の安定化	AR	稀
<i>RTEL1</i>	20q13.3	テロメラーゼ複合体の運搬	AD, AR	稀

5. 臨床症状

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着が3徴である。本邦の DKC 症例においても爪の萎縮は 93.8%、皮膚の網状色素沈着は 87.5%、舌白斑症は 81.3%の症例に認められ、これら 3 つの身体的異常すべて認める症例は 68.8%であった(35)。その他にも診断基準に示すような全身性の異常をきたすが、この中でも低身長、発育遅延、歯芽の異常、肺病変、肝障害は約 15-20%の症例に認められ頻度が高い(9, 35)。これらの症状の出現時期は年齢に依存し、出現後は通常年齢をおって重症度が増していく。悪性疾患は通常 20-40 才台に出現する。DC 患者では健常人に比較して 11 倍の罹患率とされる(26)。扁平上皮癌、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病の頻度が高い。

6. 治療法・治療指針 (表 4)

DC に対する根本的な治療法はないため、合併症に対するサポートが中心となる。骨髄不全に対する治療としては、再生不良性貧血の重症度分類による中等症の症例に対してはダナゾールなどの蛋白同化ホルモンを投与する。蛋白同化ホルモンの投与により、約半数の患者で一時的な血液学的反応がみられることがある。血液学的反応がみられるまでに 2-3 ヶ月を要する事もある。副作用としては、肝障害、男性化、気分の変容などがあり、これらの症状が出ないように投与量を調節する。

重症と判断される場合には、現時点では造血幹細胞移植が唯一の治療である。しかしながら、DC は極めて稀な疾患であるため、過去の報告は極めて少ない。過去の報告から、骨髄破壊的前処置の治療成績は極めて不良で、21 例中 14 例が死亡しており、特に非血縁ドナーからの移植での生存者はない(14, 27)。Alter らの過去の文献を含めたすべての前処置を含む 65 症例の review によると、血縁者間移植では 5 年生存率 71%に対し、非血縁者間移植では 2 年生存率は 31%であった(26)。近年、骨髄非破壊的前処置が行われるようになってきており、少ない合併症で血液学的回復を得る事が可能となってきている(28-30)。表 4 に推奨する前処置を示す。移植ドナーは HLA 一致同胞が第一選択であるが、潜在的な患者である事を除外するため、家族内のテロメア長スクリーニングを行うべきである。

表 4 先天性角化不全症に対する治療方針 (案)

-
1. 軽症
経過観察
 2. 中等症
酢酸メテノロンまたはダナゾールの投与
 3. やや重症型、重症、最重症
 - ・ 40 歳未満で臓器障害 (肝臓、肺等) がなければ、HLA 一致血縁あるいは非血縁ドナーからの同種骨髄移植*
 - ・ 40 歳以上あるいは臓器障害があれば酢酸メテノロンまたはダナゾールの投与

移植前治療はリン酸フルダラビンを含む骨髄非破壊的前治療が望ましい。

- 例) ・ HLA 一致血縁ドナー Flu : 25mg/m²×4 日、CY : 750mg/m²×4 日
 ・ HLA 一産不一致血縁ドナー Flu : 25mg/m²×4 日、CY : 750mg/m²×4 日、ATG : 2.5mg/kg×4 日
 ・ HLA 一致非血縁ドナー TBI : 3 Gy

Flu : fludarabine、CY : cyclophosphamide、ATG : antithymocyteglobuline、TBI : Total body irradiation

7. 問題点・将来展望

我が国の DC 患者は、小児血液学会の再生不良性貧血委員会において患者数の把握や追跡調査がされている。しかし、DC は小児に特有の疾患ではなく、成人で診断される場合も多い。特に、悪性腫瘍、肺線維症の合併や、自然歴の把握のためには、皮膚科、呼吸器内科、消化器内科、耳鼻咽喉科などを含めた疾患登録システムが望まれる。臨床的に DC と診断された症例やテロメア短縮を認めた造血不全症の症例において、既知の DC の原因遺伝子が同定される割合は半分に満たず、これらの症例における次世代シーケンサーでの網羅的遺伝子解析は新規原因遺伝子の同定に有用である可能性がある。

骨髄非破壊的前処置を用いた移植により短期的な予後に関しては改善が見られているが、移植が DC の自然歴に及ぼす長期的な影響、予後に関しては不明であり、小児から成人への受け渡しなど、長期的なフォローアップシステムが必要である。

参考文献

1. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood reviews*. 2010 May;24(3):101-22.
2. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 2005 Apr 7;352(14):1413-24.
3. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, Chanock SJ, Nunez O, Sloand E, et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):916-8.
4. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2007 Mar 29;356(13):1317-26.
5. Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, Badiali M, Cao A, Dokal I. A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK- SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *British journal of haematology*. 2002 Dec;119(3):765-8.
6. Knight S, Vulliamy T, Coppstone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. *British journal of haematology*. 1998 Dec;103(4):990-6.
7. Dokal I. Dyskeratosis congenita: recent advances and future directions. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Sep-Oct;21(5):344-50.
8. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2680-5.
9. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *British journal of haematology*. 2000 Sep;110(4):768-79.
10. Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, Lansdorp PM. Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). *Nature protocols*. 2006;1(5):2365-76.
11. Savage SA, Dokal I, Armanios M, Aubert G, Cowen EW, Domingo DL, et al. Dyskeratosis congenita: The first NIH clinical research workshop. *Pediatric blood & cancer*. 2009 May 4.
12. Walne AJ, Marrone A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a disorder of defective telomere maintenance? *Int J Hematol*. 2005 Oct;82(3):184-9.
13. Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clinical genetics*. 2008 Feb;73(2):103-12.
14. Walne AJ, Dokal I. Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *British journal of haematology*. 2009 Feb 4.
15. Mitchell JR, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature*. 1999 Dec 2;402(6761):551-5.
16. Allsopp RC, Morin GB, DePinho R, Harley CB, Weissman IL. Telomerase is required to slow telomere shortening and extend replicative lifespan of HSCs during serial transplantation. *Blood*. 2003 Jul 15;102(2):517-20.
17. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nature genetics*. 2004 May;36(5):447-9.
18. Goldman FD, Aubert G, Klingelhutz AJ, Hills M, Cooper SR, Hamilton WS, et al. Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita. *Blood*. 2008 Feb 29.

19. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nature genetics*. 1998 May;19(1):32-8.
20. Marrone A, Walne A, Tamary H, Masunari Y, Kirwan M, Beswick R, et al. Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Blood*. 2007 Dec 15;110(13):4198-205.
21. Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005 Nov 1;102(44):15960-4.
22. Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, Beswick R, Kirwan M, Masunari Y, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. *Hum Mol Genet*. 2007 Jul 1;16(13):1619-29.
23. Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Marrone A, Digweed M, Walne A, et al. Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Jun 10;105(23):8073-8.
24. Walne AJ, Vulliamy TJ, Beswick R, Kirwan M, Dokal I. TINF2 mutations result in very short telomeres: Analysis of a large cohort of patients with dyskeratosis congenita and related bone marrow failure syndromes. *Blood*. 2008 Jul 30.
25. Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, Orr N, Lansdorp PM, Alter BP. TINF2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. *American journal of human genetics*. 2008 Feb;82(2):501-9.
26. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6549-57.
27. de la Fuente J, Dokal I. Dyskeratosis congenita: advances in the understanding of the telomerase defect and the role of stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007 Sep;11(6):584-94.
28. Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, et al. Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. *Bone marrow transplantation*. 2010 Apr 12.
29. Ostronoff F, Ostronoff M, Calixto R, Florencio R, Domingues MC, Souto Maior AP, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and antithymocyte globulin for a patient with dyskeratosis congenita and severe bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Mar;13(3):366-8.
30. Nobili B, Rossi G, De Stefano P, Zecca M, Giorgiani G, Perrotta S, et al. Successful umbilical cord blood transplantation in a child with dyskeratosis congenita after a fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. *British journal of haematology*. 2002 Nov;119(2):573-4.
31. Zhong F, Savage SA, Shkreli M, Giri N, Jessop L, Myers T, et al. Disruption of telomerase trafficking by TCAB1 mutation causes dyskeratosis congenita. *Genes Dev*. 2011 Jan 1;25(1):11-6.
32. Ballew BJ, Yeager M, Jacobs K, Giri N, Boland J, Burdett L, et al. Germline mutations of regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1, in Dyskeratosis congenita. *Hum Genet*. 2013 Apr;132(4):473-80.
33. Walne AJ, Vulliamy T, Kirwan M, Plagnol V, Dokal I. Constitutional mutations in RTEL1 cause severe dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet*. 2013 Mar 7;92(3):448-53.
34. Gramatges MM, Bertuch AA. Short telomeres: from dyskeratosis congenita to sporadic aplastic anemia and malignancy. *Transl Res*. 2013 Jun 1.
35. Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, et al. The clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. *Int J Hematol*. 2015 102:544-552.

Shwachman-Diamond 症候群の診療ガイドライン 平成 27 年度策定

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班
研究代表者 伊藤悦朗

Shwachman-Diamond 症候群

渡邊健一郎 (静岡県立こども病院 血液腫瘍科)
金兼弘和 (東京医科歯科大学 小児科)

平成 27 年 (2015 年) 12 月

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 重症度基準
 - 4) 診断のフローチャート
 - 5) 鑑別診断
3. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 自然症・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状
 - 1) 身体奇形
 - 2) 悪性腫瘍の合併
6. 診断及びフォローアップ時の検査
7. 治療法
8. 問題点・将来展望

参考文献

1. 緒言

Shwachman-Diamond 症候群は、1964 年に Shwachman らによって初めて記載された、膵外分泌不全、骨髄不全、骨格異常を主徴とする常染色体劣性の遺伝形式をとる先天性骨髄不全症候群である¹⁾。造血器異常の他、骨格異常、肝障害等多彩な合併症を伴うことも多く、骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病を発症しやすいことが知られている²⁾³⁾。

本邦では海外に比べ稀と考えられていたが、日本小児血液・がん学会中央診断事業の普及に伴い、本症候群に対する認知度が高まり、本邦でも診断例が増加する傾向にある。2004 年に Boocock らは 7 番染色体上の新規遺伝子が本症患者の約 90% で、両アレル変異を起こしていることを報告し、SDS の責任遺伝子として *SBDS* と命名した⁴⁾。*SBDS* はリボソーム生成に関与しており⁵⁾⁶⁾⁷⁾、Diamond-Blackfan 貧血など他の骨髄不全も、リボソーム関連遺伝子の異常によって起こることから、*SBDS* 変異によるリボソーム生成異常が病態に関与していると考えられている。

本症に伴う骨髄不全、骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病に対しては造血細胞移植が根治的な治療となるが、従来移植成績は不良であり、近年の移植法の進歩により成功例が報告されているが、最適な移植方法は未だ確立されていない。

Shwachman-Diamond 症候群は稀少疾患であるため、前方視的治療研究によるエビデンスはなく、本症の専門家のコンセンサスに基づく暫定的なガイドライン³⁾に基づいて、診療ガイドラインを作成した。

2. 診断

1) 疾患概念

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常染色体劣性遺伝先天性骨髄不全症である¹⁾。骨格異常、肝障害等造血器以外の臓器の異常を伴うことも多く、骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病を発症しやすい²⁾³⁾。本症候群と診断された患者の 90% に *SBDS* 遺伝子の両アレル変異が認められる⁴⁾。

2) 診断基準

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) の診断基準 (平成 26 年度作成)

1. 臨床所見としては、好中球を主体とした血球減少、慢性下痢、発育不良を認める。
2. 骨髄不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 1) 絶対数 1500/mL 未満の好中球減少 (間欠的あるいは慢性的; 少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回)
 - 2) 血球産生低下による血球減少 (貧血、血小板減少、汎血球減少; 少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回)
3. 膵外分泌不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 1) 膵外分泌酵素低値
 - 3 歳未満でトリプシノーゲン低値
 - かつ/または
 - 3 歳以上で膵型アミラーゼ低値
 - 2) 画像 (超音波、CT、MRI) で小型あるいは脂肪の多い膵を認める。
 - 3) 便中脂質の増加 (72 時間収集)
4. 膵外分泌不全と骨髄不全の原因となる他疾患を除外する。^{注1)}
5. 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 1) 一等親に本症候群と診断された家族がいる。
 - 2) 骨格異常
 - 3) 行動異常
 - 4) 年齢別正常値と比較した MCV 高値 (ただし溶血や栄養不良等による他の原因によらない)
 - 5) ヘモグロビン F 高値
 - 6) 骨髄検査で白血病、骨髄異形成症候群、染色体異常のうち一つ以上に該当する。
 - 7) *SBDS* 遺伝子変異を両アレルに認める。
6. 診断に際しては、1、2 および 3 によって本症を疑い、4 によって他の疾患を除外し、5 によって診断をさらに確実なものとする。

注 1) 膵外分泌不全と骨髄不全がみられる Pearson 症候群や Fanconi 貧血などの他の先天性骨髄不全症候群、嚢胞線維症といった膵外分泌不全の原因となる他の疾患を鑑別診断する。

3) 重症度分類 (表 1)

再生不良性貧血に関しては後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて評価する。

本症では脾外分泌不全による症状は年齢が上がるにつれ改善することが多く、生命予後に最も関連するのは、骨髄不全の程度と骨髄異形成症候群・白血病への移行である。骨髄不全の重症度については、再生不良性貧血の重症度分類(表 1)に準じる。また、骨髄異形成症候群から白血病に移行すると、非常に予後不良であるため、白血症を発症した場合、最も重症であるとする。

表 1. 重症度分類(平成 16 年度修正)

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 好中球 500/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ μ l 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満

注1 定期的な赤血球輸血とは毎月 2 単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2 この分類は平成 10(1998)年度に設定された 5 段階分類を修正したものである。

4) 診断のフローチャート (図 1)

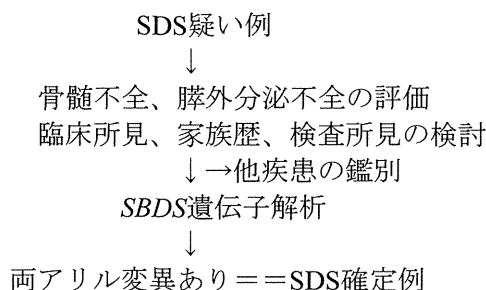


図 1 診断のフローチャート

5) 鑑別診断

先天性骨髄不全症候群として Fanconi 貧血、先天性角化不全症、ピアソン症候群などを鑑別する。最近、各疾患の原因遺伝子が同定されており、遺伝子診断が可能となっている。それぞれの疾患の概要を示す。

A. Fanconi貧血

DNA修復欠損を基盤とした染色体の脆弱性を背景に、進行性汎血球減少、MDSや白血病への移行、身体奇形、固形がんの合併を特徴とする血液疾患である。染色体不安定性（染色体脆弱）を示し、MMCなどのDNA鎖間架橋薬剤で処理をすると、染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察される。Fanconi貧血遺伝子の変異が認められる。

B. 先天性角化不全症：古典型では爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚の色素沈着をともなう。テロメア長を維持する機能の障害が考えられており、*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *NOP10*, *NHP2*, *TINF2*などの責任遺伝子が見つかっている。末梢血リンパ球のテロメア長を測定すると、著明な短縮が認められる。扁平上皮がん、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病のほか肺線維症などを合併しやすい。

C. ピアソン症候群：鉄芽球性貧血と膝外分泌不全を主徴とする。汎血球減少症をきたし、赤芽球系、骨髄芽球系前駆細胞内に特徴的な空胞を認め、環状鉄芽球が多数存在する。ミトコンドリアDNAの欠失を認める。

3. 疫学

1) 発生頻度

欧米ではFanconi貧血、Diamond-Blackfan貧血に次いで多い先天性骨髄不全症候群で、発症頻度は76,000人に1人と推定されている⁸⁾。我が国ではより稀とされているが、本症に対する認知度の高まりと共に診断される例が増加してきている。

2) 自然歴・予後

典型例では乳幼児期から慢性下痢、好中球減少で気づかれる。下痢は年齢が高くなると改善することが多い。白血病を発症した場合の予後は不良である。*SBDS*遺伝子変異の種類と臨床症状、重症度、予後との関連は明らかではない⁹⁾。特定の固形腫瘍の発症リスクの増加は報告されていない¹⁰⁾。

4. 病因・病態

*SBDS*蛋白はリボソームの生成やRNAの代謝に重要な役割をしている⁵⁾⁶⁾。造血異常の原因として*SBDS*遺伝子の変異により、正常な*SBDS*蛋白がつかられなくなり、リボソームの成熟が障害されることが病因の1つと考えられている。Diamond-Blackfan貧血など他の骨髄不全も、リボソーム関連遺伝子の異常によって起こることから、リボソームの異常が骨髄不全の主な原因となり得ることが知られている。

本症患者のCD34陽性骨髄細胞では、Fasを介したアポトーシスが亢進していることが報告され、造血前駆細胞の細胞死が血球減少の原因であることが示唆されている¹¹⁾。HeLa細胞でsiRNAを用い*SBDS*をノックダウンしても、細胞死が亢進することが報告されている¹²⁾¹³⁾。

また、*SBDS*蛋白が細胞分裂の際の紡錘糸に局在することが報告された。*SBDS*の欠失により、細胞分裂の異常や異数性が起こることが示され、紡錘糸の安定性の喪失が、SDS患者における骨髄不全や白血病発症の機構に寄与していることが示唆されている¹⁴⁾。

5. 臨床症状

乳幼児期から膝外分泌異常による脂肪便を伴う慢性下痢、体重増加不良があり、好中球が減少していることで気づかれることが多い。好中球減少により感染を繰り返し、貧血、血小板減少がみられ、輸血を要する場合もある。胸郭狭小などの骨格異常、低身長もよくみられる症状である。肝障害、精神発達遅滞、行動異常、歯牙の異常の頻度も高い²⁾³⁾。

15～30%の患者さんが骨髄異形成症候群、白血病を発症する。白血病発症のリスクは、男児が女児に比べ10倍高いことが知られている²⁾³⁾。

膝外分泌不全による、ビタミンD、ビタミンKといった脂溶性ビタミン不足がみられることがある²⁾³⁾。

6. 診断およびフォローアップ時の検査

1) 血液

診断時には、CBC、MCV、スメア、白血球分画、網状赤血球数、ヘモグロビンF、凝固能を検査する。また、骨髄穿刺、骨髄生検を行い、形態、染色体異常の有無を評価する。

フォローアップとしては、血球が安定している場合には、3-6か月毎にCBCを評価する。反復感染、出血斑、顔色不良といった症状がみられた場合にもCBCを検査する。

骨髓穿刺、骨髓生検は、診断時および血球が減少した場合に行う。血球が安定している状態での定期的な骨髓検査の意義は確立していないが、1〜3年に一度行ってもよい。G-CSF 投与時には、1年に1回骨髓検査を行う。

2) 膵臓

便中血清アミラーゼ（膵型アミラーゼ）、トリプシノーゲン、便中脂質測定、可能な膵外分泌機能検査を行う。腹部超音波検査、MRI を行い脂肪膵の有無を評価する。脂溶性ビタミンであるビタミン A, D, E を、また K の代替としてプロトロンビン時間を測定する。

3) 肝臓

血清トランスアミナーゼを含む肝酵素を測定する。

4) 成長・発育

SDS と診断される乳児は低栄養状態であることが多いため、身長、体重を含めた栄養状態の評価を行う。低身長、体重増加不良がしばしばみられるため、身長、体重を定期的に測定する。

5) 骨

診断時には、単純 X-P による骨、骨格異常の評価を行う。フォローアップは画像所見、症状に応じて行う。

6) 歯牙

定期的な歯科検診が勧められる。特に歯周病に経験豊富な歯科医による評価が望ましい。

7) 神経発達

SDS では学習障害、行動異常がよく認められる。発達検査を行い、必要な場合には専門家に紹介する。

7. 治療法

1) 血液学的合併症

① 血球減少

貧血、血小板減少に対しては必要に応じ輸血を行う。

G-CSF 投与は多くの場合必要ないが、細菌や真菌の感染を繰り返す場合には使用を考慮する。

G-CSF を長期に使用する場合は、好中球数の正常化ではなく、感染の予防を目的とする。

アンドロゲンの効果に関してはデータが乏しく、少数例で反応があったとする報告はあるが、もともと肝障害を合併することが多いため、第一選択薬として使用することは推奨されない。

② 骨髓異形成症候群 (MDS)、急性骨髄性白血病 (AML)

a. 診断

日本小児血液・がん学会再生不良性貧血・MDS 委員会中央診断では、WHO 分類 (2008 年) に基づいて小児 MDS の診断が行われている。MDS は、骨髓の異形成、芽球の割合、病理所見に基づいて診断する。一方、SDS 患者の骨髓では、軽度の異形成はしばしば認められ、異形成や染色体異常がみられながらも長期に渡り AML に移行しない場合がある。SDS 患者骨髓の染色体異常として i(7q)、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る¹⁵⁾¹⁶⁾。SDS における MDS の診断の臨床的意義についてはこのような点を考慮する。SDS では約 30% の症例が、白血病を発症すると考えられている。SDS では AML を発症する割合が多く、中でも M6 が多い。

b. 治療

MDS に対しては、造血細胞移植が行われる。移植前の AML 型化学療法の意味については確立されていない。

AML に対して化学療法は病勢のコントロールに有効な場合があるが、通常それだけで寛解を維持することはできず、長期に渡る重篤な骨髓抑制のリスクがあるため、早期に造血細胞移植を行う。

c. 造血細胞移植

造血細胞移植の適応は、骨髓不全による重篤な血球減少、MDS (RAEB)、AML である。SDS に対する造血細胞移植については、少数例での報告がほとんどのため、現在のところ前処置、GVHD 予防法を含む最適な移植方法を推奨するのは困難である。重篤な血球減少に対する移植で

は生存率約 80%、MDS/AML に対する移植では 30~40%と移植適応により成績は異なっている³⁾。SDS 患者では、重篤な骨髄抑制、感染、心毒性をはじめとする臓器障害¹⁷⁾、生着不全、GVHD といった化学療法や造血細胞移植による合併症がより起こりやすいとされている。そのため、近年 reduced intensity conditioning (RIC)を前処置として用いた移植が提唱されている¹⁸⁾¹⁹⁾。

2) 膵外分泌異常、栄養

SDS と診断され脂肪便が確認されれば、膵酵素補充療法を開始する。SDS 患者での膵酵素補充の効果は嚢胞線維症患者に比べ概ね良好である。SDS では、年齢と共に膵機能が徐々に改善し、膵酵素補充療法を中止することができることが多い。そのため経過をみながら膵外分泌機能の評価を行う。

血中脂溶性ビタミン値を 6~12 ヶ月毎に測定し、低値の場合には補充する。血中脂溶性ビタミン値は、脂肪吸収障害の間接的な指標であるため、膵酵素補充療法のコンプライアンスを確認することが重要である。

受診時には、身長、体重を測定し、栄養の評価を行う。食欲不振、食行動障害はよくみられ、この場合は心理的評価を行い、心理士によるサポートを依頼する。経口摂取が不十分な場合は、サプリメントの使用を考慮する。膵酵素補充療法が適切に行われているにも関わらず、体重増加不良が続く場合には、他の原因がないか検索する。

3) 骨異常

骨幹端軟骨異形成による骨変形は通常臀部、膝部に起こるが、整形外科に紹介し、手術が必要になることがある。骨粗鬆症を起こす可能性があり、十分な栄養、脂溶性ビタミンの摂取による予防を行い、栄養摂取が十分でなければビタミン D、カルシウムの補充を行う。

骨異形成は診断時に画像評価を行い、症状、所見に応じフォローアップする。骨変形や圧迫骨折は単純 X-P で評価する。骨粗鬆症は DXA による骨密度検査により思春期発来前、中、後と所見に応じて評価する。

血清 25-OH-ビタミン D、血漿副甲状腺ホルモンをモニターする。

4) 歯科的合併症

SDS 患者では歯科的合併症がよくみられる。口腔粘膜潰瘍、エナメル質欠損、石灰化の異常が認められる場合があるため、早期よりケアを行う。

5) 神経発達

SDS 患者では、発達遅滞、学習障害、行動異常が報告されている。

標準的な検査や臨床的な観察により認知、行動、社会、適応能力を評価し、必要な場合には、専門家へ紹介する。

8. 問題点・将来展望

我が国でも Shwachman-Diamond 症候群の認知度が上がり、日本小児血液・がん学会中央診断を通じ、診断に至る例が増加している。しかし、症状や重症度は多様であるため未診断例が存在していると考えられ、本邦での疫学、臨床像、予後を把握するためには、今後も症例の把握、登録を進めていく必要がある。また、本症の移植のタイミング、最適な移植法は未だ確立されておらず、今後の重要な検討課題である。

参考文献

1. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 65:645–663, 1964.
2. Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 23:233–248, 2009.
3. Dror Y, Donadieu J, Kogelmeier J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1242:40-55, 2011.
4. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 33:97–101, 2003.
5. Menne TF, Goyenechea B, Sanchez-Puig N, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein mediates translational activation of ribosomes in yeast. *Nat Genet* 39:486–495, 2007.
6. Wong CC, Traynor D, Basse N, et al. Defective ribosome assembly in Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 118:4305-12, 2011.
7. Ganapathi KA, Austin KM, Lee CS, et al. The human Shwachman-Diamond syndrome protein, SBDS, associates with ribosomal RNA. *Blood* 110:1458–1465, 2007.
8. Hashmi SK, Allen C, Klaassen R, et al. Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 79:448-58,2011.
9. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* 150:179-88, 2010.
10. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway. *Blood* 97:3011-6, 2001.
11. Watanabe K, Ambekar C, Wang H, et al. SBDS-deficiency results in specific hypersensitivity to Fas stimulation and accumulation of Fas at the plasma membrane. *Apoptosis* 14:77-89, 2009.
12. Rujkijyanont P, Watanabe K, Ambekar C, et al. SBDS-deficient cells undergo accelerated apoptosis through the Fas-pathway. *Haematologica* 93:363-71, 2008.
13. Austin KM, Gupta ML, Coats SA, et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. *J Clin Invest* 118:1511–1518, 2008.
14. Dror Y, Durie P, Ginzberg H, et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp Hematol* 30:659-69, 2002.
15. Smith A, Shaw PJ, Webster B, et al. Intermittent 20q- and consistent i(7q) in a patient with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 19:525-8, 2002.
16. Toiviainen-Salo S, Pitkanen O, Holmstrom M, et al. Myocardial function in patients with Shwachman-Diamond syndrome: aspects to consider before stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 51:461-7, 2008.
17. Sauer M, Zeidler C, Meissner B, et al. Substitution of cyclophosphamide and busulfan by fludarabine, treosulfan and melphalan in a preparative regimen for children and adolescents with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 39:143-7, 2007.
18. Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, et al. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 42:159-65, 2008.

21. (7)-5 先天性好中球減少症のガイドラインの策定

先天性好中球減少症の診療ガイドライン 平成 27 年度策定

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班

研究代表者 伊藤悦朗

先天性好中球減少症貧血担当

小林正夫 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院 小児科学)

平成 27 年 (2015 年) 12 月

目 次

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 診断のフローチャート
 - 4) 鑑別診断
 - 5) 重症度分類
3. 疫 学
4. 病因・病態からみた臨床症候
5. 治療法・治療指針

参考文献

1. 緒言

好中球減少は末梢血好中球の絶対数が 1,000~1,500/ μ l 以下に減少した状態を定義するが、臨床的に細菌を中心とした病原体に易感染性を呈するのは 500/ μ l 以下である。特に重症感染症の危険性が高くなるのは 200/ μ l 以下の場合である。小児期の好中球減少症の病因は多様であり、① 外因性因子による好中球破壊亢進によるもの、② 後天的骨髄系細胞/幹細胞の障害による産生障害、③ 内因性因子による骨髄系細胞の増殖・分化障害の3つに大別される。先天性好中球減少症は③の内因性因子により、先天的に骨髄系細胞の増殖・分化が障害に起因する好中球減少である。

先天性好中球減少症は、慢性好中球減少症、特に末梢血好中球絶対数が200/ μ l未滿、骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害、生後より反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。先天性好中球減少症は2015年のInternational Union of Immunological Societies Expert Committeeによる原発性免疫不全症 (PIU) の食細胞の数、機能の異常症の中で表のように分類されている。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見として、病因、病態、臨床症状は多様であり、すでに責任遺伝子は10種類以上が同定されている。それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990年代にG-CSFが治療に使用されるようになり、劇的に生命予後は改善したが、国際先天性好中球減少症の登録事業 (SCNIR) からは長期間のG-CSF使用により骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病 (MDS/AML) に進展する症例の増加が報告されている。従って、感染症対策としてのG-CSFの使用は有用ではあるが、MDS/AMLへの進展を考慮したフォローが必要となる。唯一の根治療法は造血幹細胞移植であるので、その適応、移植時期、移植方法等の判断は難しいのが現状である。移植経験に富む施設に相談することが望ましいと思われる。

2. 診断

1) 疾患概念

先天性好中球減少症は、慢性好中球減少症、特に末梢血好中球絶対数が 200/ μ l 未滿、骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害、生後より反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。

2) 診断基準 (表 1)

先天性好中球減少症の診断基準を表 1 に示す。

表 1. 先天性好中球減少症の診断基準 (平成 26 年度作成)

-
1. 臨床所見としては、易感染性を認める。生後早期から化膿性感染症を反復し、重症・遷延化を示す。
 2. 生後早期から好中球絶対数 (ANC) の減少 (500/ μ L 以下) が持続しているか、ANC の減少が 3 か月以上観察される。多くは ANC が 200/ μ L 以下であり、単球増加、好酸球増加が認められることがある。ただし、周期性の場合には 3 週間隔で好中球減少 (ANC 200/ μ L 以下) と単球増加がみられる。
 3. 好中球減少症を来たし得る他の疾患を否定できる。^{注1)}
 4. 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 1) 家族歴を有する。
 - 2) 骨髓像は、前骨髓球あるいは骨髓球での成熟障害が認められる。全体的に顆粒球系細胞は低形成で、赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。
 - 3) 先天性好中球減少症にみられる遺伝子変異を有する (表 2)。
 5. 診断に際しては、1 および 2 によって先天性好中球減少症を疑い、3 によって他の疾患を除外し、4 によって診断をさらに確実なものとする。
-

注 1)

- (i) 主として破壊の亢進によるもの：新生児同種免疫性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、脾機能亢進など
- (ii) 主として産生低下によるもの：薬剤または放射線障害、ビタミンB12・葉酸欠乏、再生不良性貧血、白血病、骨髓異形成症候群、癌の骨髓転移など
- (iii) 産生の低下と破壊の亢進がともに関与しているもの：重症感染症など
- (iv) 他の先天性骨髄不全症：Shwachman-Diamond 症候群、先天性角化不全症など

3) 診断のフローチャートと鑑別 (図1)

小児期の好中球減少における診断へのアルゴリズムを簡単に図に示す。慢性好中球減少を認めた場合、数回の好中球数測定、周期性の有無、抗好中球抗体の存在などが診断の助けとなる。乳児期に多い乳児自己免疫性好中球減少症では感染症併発時には軽度の好中球増加が認められる点、抗菌薬治療によく反応する点などから鑑別し、骨髓像(骨髓顆粒球系細胞の正から低形成、前骨髓球、骨髓球での成熟障害)で先天性好中球減少症を考慮し、遺伝子検査で確定診断することになる。SCN1が最も頻度が高いので、頻度順や特徴的な臨床症状を加味して、候補遺伝子の変異を解析することが望ましい。現在施行されている抗好中球抗体の検査は感度、特異性において十分ではなく、検査としての限界があること、血清中の抗好中球抗体が偽陽性、陽性であってもそれだけで免疫性好中球減少症の確定診断にはいたらない点を知っておく必要がある。

周期性好中球減少症では好中球減少が常に認められる所見ではないので、末梢血血算を週1回、6-8週間連続で行い、約21日周期の好中球減少を確認する必要がある。好中球周期と単球周期の逆相関も重要な所見である。

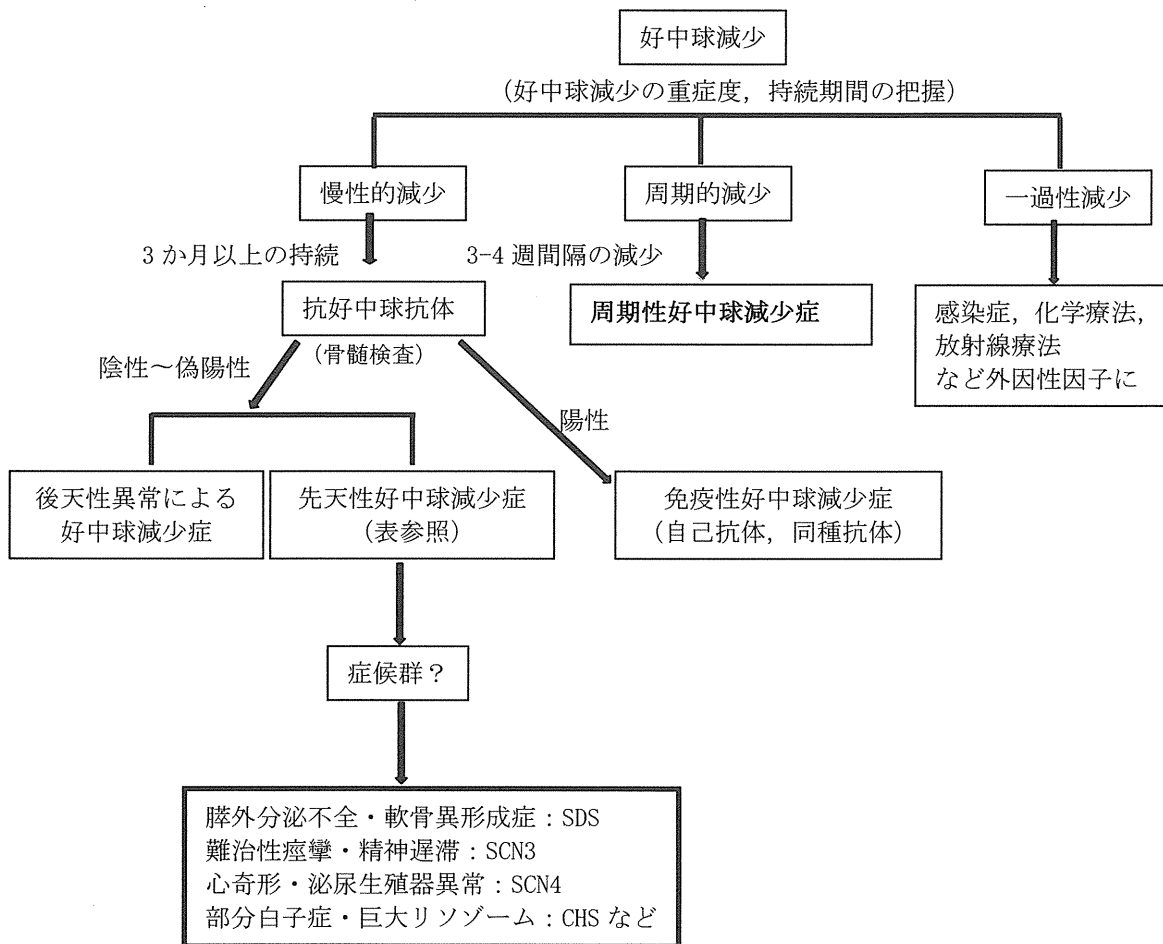


図1. 好中球減少症の診断のためのアルゴリズム (表2 参照)

4) 鑑別診断 (表2)

先天性好中球減少症の分類を表2に示す。