

先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究

### 先天性好中球減少症：周期性好中球減少症 診断ガイドライン

研究分担者 小林正夫（広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 教授）

**研究要旨：** 重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）は、International Union of Immunological Societies の 2017 年の原発性免疫不全症分類では SCN は先天性好中球減少症、12 疾患の一部として SCN を 5 疾患に分類している。SCN の最も頻度の高い疾患は好中球エラストラーゼ遺伝子（*ELANE*）変異による SCN1 であるが、周期性好中球減少症（cyclic neutropenia, CyN）も同じ遺伝子変異が原因であり、SCN1 に包含されている。しかし、表現型、診断、予後等は SCN とは異なり、両疾患の病因・病態の差異は明らかとされていない。

発症頻度の確定的な数字はなく、本邦例の集積から 100 例近くが報告されている。しかし、臨床的には好中球減少が周期的（約 21 日周期）で自然に回復することから、臨床的に診断に至っていない症例が存在すると推測される。約 1/3 の症例で家族歴を有し、90%以上の症例で *ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異を認める。一部の症例では好中球減少期に敗血症などの重症、致死感染を経験するため欧米では G-CSF の継続的使用が推奨されているが、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML）に進展する場合がありますので、SCN 同様に注意が必要である。慢性歯肉炎、歯周病、口内炎は成人期にはほぼ必発の症状であり、成人期早期から総義歯となる例があり、QOL はかなり損なわれることなる。幼小児期からの口腔ケアの指導と持続が最も重要である。

#### A．疾患概念と疫学

周期性好中球減少症（cyclic neutropenia, CyN）は、末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）の周期的変動を示す疾患で、ANC は正常レベルから重症好中球減少（150/ $\mu$ l 未満）まで約 21 日周期で変動する。好中球の減少期間は 1 週間以内であり、好中球減少期に一致して発熱、全身倦怠感、口内炎、咽頭扁桃炎、副鼻腔炎、リンパ節炎などの症状を合併する。時に肺炎、敗血症などの生命を脅かす重症感染症を示す。慢性的には、ほとんどの症例で慢性歯肉炎、歯周病を伴い、年齢とともに悪化し、永久歯の脱落となると健康関連 QOL の著明な低下となる。末梢血血液検査所見では、好中球の周期的変動以外に好中球減少と相反した単球の周期的変動を認め、好中球減少時には軽度の白血球減少も認める。本症は好中球エラストラーゼをコードする遺

伝子、*ELANE* のヘテロ接合性変異に基づく常染色体優性遺伝形式をとる先天性疾患である。重症先天性好中球減少症（SCN）も同遺伝子変異で発症するが、両疾患の病因、病態からの差異は明らかとされていない。

発症頻度の確定的な数字はなく、本邦例の集積から 100 人くらいが報告されているが、臨床的には好中球減少が周期的（約 21 日周期）で自然に回復することから、臨床的に診断に至っていない症例が多数存在すると推測される。

約 1/3 の症例で家族歴を有し、90%以上の症例で *ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異を認める。好中球減少時に認める軽微な感染症は、好中球の増加に伴い数日で自然軽快するので、血液検査が施行されない場合には単なる感染症として放置されることが多い。発症者の約半数は小児期に診断されており、

早い例では乳幼児期に診断されるが、遅い例では妊娠や発端者からの家系内遺伝子解析などを契機に20代から成人にかけて初めて診断されることもある。

## B．合併症と重症度

上記の臨床症状としての感染症が合併症である。長期的なものとしては、G-CSFを治療として使用されている症例では重症好中球減少症（SCN）と同様に、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML）に進展する場合がある。ただし、その頻度は非常に稀であり、2012年までの報告では皆無であったが、2015年にG-CSF受容体（CSF3R）の細胞内ドメインの切断変異（SCNで認められる変異と同じ）を認めた2症例が報告され、1例がAMLを発症している。

重症度は好中球減少期の感染症の重症度による。好中球減少期には必ず症状があるわけではないが、多くは全身倦怠感、発熱、口内炎、咽頭扁桃炎、皮膚感染症、蜂窩織炎、リンパ節炎、歯肉炎の悪化を伴うが、長くて数日間である。好中球の増加につれて症状は軽快する。時に、高熱と強度の炎症所見を伴った敗血症様の症状を認める。また、肺炎を合併することがあるので早期の入院加療が必要となる。慢性的には慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、口腔ケアが不十分な症例では歯牙の喪失につながる可能性があることから、健康関連QOL低下の要因となる。

## C．治療

好中球減少期に認める症状のほとんどは、一時的で自然に軽快するが、時に重症な咽頭扁桃炎、肺炎、敗血症に進展することがあるので、感染予防に留意し感染症罹患時には適切な抗菌薬で速やかに治療を開始する必要がある。好中球が減少する時期をある程度推測できれば、ST合剤などの抗菌剤を好中球減少前から1週間予防内服も試みられているが、科学的根拠は証明されていない。学童期後半から成人にかけては多くの例が倦怠感等から好中球減少期を推測できるようであるので、この時期にあわせた内服は重症感染症の頻度を減少させることができる。ま

た、好中球減少時の低用量G-CSF（2～3 $\mu$ g/kg/日）投与は、好中球減少期間を短縮し、好中球減少時のANCを増加させるため感染症の頻度を減少させる。最近のSCNIRからの報告では、登録された約300症例で40症例は敗血症を経験し、17例が死亡している。この事実から、G-CSFを週に2-3回の投与を行うことを推奨しているが、MDS/AML進展例が報告されたことから、慎重な投与を考えなければならない。また、加齢とともに好中球減少の周期性がわかりにくくなる例や、好中球減少期のANCが増加していく例もあり、油断したときに重症感染症を併発する場合があるので、十分な教育・指導が必要である。

周期的に好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病は多くの症例で問題となる。歯科医と相談した幼小児期からの口腔ケアが長期管理の上では重要である。

## D．予後

確実な診断と重症感染症併発時の迅速な対応を行えば生命予後を心配する必要はないが、敗血症での死亡例も報告されている。G-CSFを定期的あるいは一時的に使用していく症例においては、非常に稀ではあるがMDS/AMLへの進展があることは念頭におくべきで、定期的な骨髄検査とCSF3Rの後天的変異の有無を確認する必要がある。

周期的な好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病、口内炎は成人期にはほぼ必発の症状となる。重症化すると歯槽骨の溶解から、永久歯の脱落に繋がる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる例があり、QOLはかなり損なわれることとなる。幼小児期からの口腔ケアの指導とケアの持続が最も重要である。

## E．診療上の注意点

乳幼児期に好中球減少を認める場合には、1回の末梢血検査では診断に至らないので、周期性を考慮した経過観察が重要である。特に周期的に口内炎、咽頭扁桃炎を認める場合や、幼小児で歯肉の腫脹や発赤がある場合には慢性的あるいは一時的な好中球減少を考えなければならないので、周期性好中球減少症を鑑別診断の一つとして考慮する必要がある。

また、感染症を併発しても好中球の増加とともに

自然軽快するため、成人期になって診断される症例や、児の診断から親を含めた親族の診断がなされる場合がある。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Asano T, Okada S, Tsumura M, Yeh TW, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, Imai K, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3K $\delta$  Syndrome. **Frontier in Immunology** 2018;9:568.
  - 2) Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, Okada S, Mandel H, Garcia P, Ciancanelli MJ, Biran A, Lafaille FG, Tsumura M, Cobat A, Luo J, Volpi S, Zimmer B, Sakata S, Dinis A, Ohara O, Garcia Reino EJ, Dobbs K, Hasek M, Holloway SP, McCammon K, Hussong SA, DeRosa N, Van Skike CE, Katolik A, Lorenzo L, Hyodo M, Faria E, Halwani R, Fukuhara R, Smith GA, Galvan V, Damha MJ, Al-Muhsen S, Itan Y, Boeke JD, Notarangelo LD, Studer L, Kobayashi M, Diogo L, Fairbrother WG, Abel L, Rosenberg BR, Hart PJ, Etzioni A, Casanova JL. Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. **Cell** 2018;172:952-965.
  - 3) Yabushita T, Hiramoto N, Ono Y, Yoshioka S, Karakawa S, Kobayashi M, Ishikawa T. Adult-onset primary cyclic autoimmune neutropenia: a case report. **Transfusion** 2018;58:884-890.
  - 4) Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovadia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Devlin LA, Christie S, Depner M, Fuchs S, van Royen-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpacı F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Aldave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Gennery AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2018;141:704-717.
  - 5) Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Dybedal I, Haddock JA, Sansom DM, Lucena JM, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Reiser V, Emmerich F, Frede N, Bulashevskaya A, Salzer U, Schubert D, Hayakawa S, Okada S, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzalkova L, Sunnik Z, Sediva A, Slatter M, Arkwright PD, Cant A, Lorenz HM, Giese T, Lougaris V, Plebani A, Price C, Sullivan KE, Moutschen M, Litzman J, Freiburger T, van de Veerdonk FL, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Speckmann C, Ehl S, Leichtner A, Blumberg R, Franke A, Snapper S, Zeissig S, Cunningham-Rundles C, Giulino-Roth L, Elemento O, Dückers G, Niehues T, Fronkova E, Kanderová V, Platt CD, Chou J, Chatila TA, Geha R, McDermott E, Bunn S, Kurzai M, Schulz A, Alsina L, Casals F, Deyà-Martinez A, Hambleton S, Kanegane H, Taskén K, Neth O, Grimbacher B. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2018;142:1932-1946.
- ### 2. 学会発表
- 1) Nishimura S, Mizoguchi Y, Asano T, Miki M,

Furue a, Kawaguchi H, Okada S, Mochizuki S, Doi T, Kobayashi M. Successful bone marrow transplantation using an immunosuppressive conditioning in patients with severe congenital neutropenia. **The 18<sup>th</sup> Biennial Meeting o the European Society for Immunodeficiencies** ( 2018 年 10 月 24-27 日 , ポルトガル , リスボン ).

- 2) Asano T, Nishimura S, Kobayashi Y, Tsumura M, Ishikawa N, Ohnishi H, Takeda H, Sancho-Shimizu V, Moriya K, Puel A, Picard C, Irani SR, J.L. Casanova JL, S. Okada S, Kobayashi M. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with IRAK4 deficiency. **The 18<sup>th</sup> Biennial Meeting o the European Society for Immunodeficiencies** ( 2018 年 10 月 24-27 日 , ポルトガル , リスボン ).

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし