

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

重症先天性好中球減少症 - 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科小児科学 教授）

研究要旨： 重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）は、慢性好中球減少（末梢血好中球絶対数が 200/ μ l 以下）生後早期からの細菌感染症の反復、骨髄像での骨髄顆粒球系細胞の低～正形成と前骨髄球/骨髄球での成熟障害を特徴とする。International Union of Immunological Society, 2017 Primary Immunodeficiency Diseases (IUIS, 2017) 分類では、慢性好中球減少を示す、いわゆる先天性好中球減少症 12 疾患の中に SCN として 1～5 型が分類されている。SCN としては *ELANE* 変異によるものが 75-80%、*HAX1* 変異によるものが 20%弱であり、その他が数%と考えられる。また、SCN と全く同じ *ELANE* 変異を原因とする周期性好中球減少症は SCN とは表現型が異なるが、SCN1 の範疇に分類されている。その他、症候群としての慢性好中球減少を呈する疾患が多いことから、好中球減少以外の他の合併所見は診断、予後には重要となる。本邦での全体の患者数は 100 例程度と推測される。SCN の病因、病態、診断、重症度、治療、予後について概要をまとめる。

A．疾患概念と疫学

重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）は末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）が 200/ μ l 未満の重症慢性好中球減少、骨髄像での骨髄顆粒球系細胞の正形成から低形成と前骨髄球と骨髄球での成熟障害、生後早期から細菌感染症の反復を臨床的特徴とする。骨髄顆粒球系細胞の形態異常は明らかでなく、赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。図に先天性好中球減少症診断のためのアルゴリズムを示す。IUIS（2017）分類では、SCN は先天性好中球減少症の一部として SCN を 5 型に分類している（表）。SCN のタイプによってはそれぞれに特有な合併症状が存在するので診断の参考となる。

発症頻度の確定的な数字はないが、欧米と本邦では発症頻度が異なり、人種間での差が認められている。本邦では 100 万人に 1-2 人の発生頻度と推測され、現在までに 100 例近い患者数が集積されている。SCN で、遺伝子解析が施行されている症例からは、*ELANE* 変異（SCN1）と *HAX1* 変異（SCN3）に限定されていたが、最近 G6PC3 欠損症（SCN4）の本邦第一例目が報告されている。常染色体性優性遺伝形式をとる SCN1（*ELANE* 遺伝子

のヘテロ接合性変異）が最も頻度が高く、75～80% を占めている。*HAX1* 異常による SCN3 は Kostmann 病と呼ばれ、全例が *HAX1* 遺伝子のホモ接合性変異が複合ヘテロ接合性変異で常染色体性劣性遺伝形式をとる。その頻度は約 15%である。その他の SCN の頻度は明らかではないが、非常に稀と思われる。

B．病因・病態

SCN を含めた先天性好中球減少症において、多くの責任遺伝子が同定、報告されているので、それぞれその病態は異なってくる。細胞レベルで病因を考えると、細胞内小器官ごと（細胞膜受容体、核、小胞体、ミトコンドリア、エンドゾーム、ライソゾーム、リボゾーム、アズール顆粒、細胞骨格等）に責任遺伝子が分布し、分類されている。

1) SCN1：好中球エラスターゼ遺伝子（*ELANE*）変異

好中球エラスターゼ（NE）はセリンプロテアーゼに分類される 30kD の糖蛋白であり、成熟骨髄顆粒球系細胞で最も強く発現している。合成された活性型 NE は主に一次顆粒（アズール顆粒）に存在するが、細胞膜や核にも存在が知られている。*ELANE* 変異が好中球減少を引き起こす機序について種々の

説が挙げられているが、その病態の詳細は明らかでない。

2) SCN2 : GF1 欠損症

2003年に *GF1I* ヘテロ接合性変異 (DNA 結合に関与する zinc finger 部位) が同定され、好中球減少、単球増多、CD4 リンパ球の減少、ナイーブ T、B 細胞の減少が認められた。G-CSF に対する反応性の低下や好中球、単球の両方の性質を有する異常細胞の出現も認められた。T、B 細胞に関しては数と活性の低下は認められるものの機能は正常と推察されている。

3) SCN3 : HA1 異常症 (Kostmann 病)

hematopoietic cell-specific Lyn substrate 1 (HCLS1)-associated protein X-1 (HAX1) は、細胞内のシグナル伝達に関与する分子として 1997 年に見出されたが、その後、多くの細胞内蛋白質やウイルス蛋白質と相互作用し、細胞骨格形成やアポトーシスにも関与することが明らかにされている。スプライシングサイトの違いにより、2種類のアイソフォーム (アイソフォーム a, b) が存在する。HAX1 の欠失は骨髄前駆細胞内にチトクロム C を放出し、前駆細胞ならびに好中球でのアポトーシスを亢進させ、好中球減少が惹起されると考えられている。

現在までに 17 種類の HAX1 遺伝子変異が報告されているが、HAX1 異常症のうち、アイソフォーム a のみに影響する変異が認められる症例とアイソフォーム a と b の両方に影響する変異が認められる症例がおよそ半数ずつである。アイソフォーム a のみに影響する変異を有する群では神経症状はほとんど認められないのに対し、a、b 両方に影響する変異を有する群では 68% に中等度以上の精神発達遅滞、てんかんが認められている。

4) SCN4 : G6PC3 欠損症

グルコース-6-ホスファターゼ (Glucose-6-Phosphatase; G6Pase) の 1 つである Glucose-6-Phosphatase protein 3 (G6PC3) (または Glucose-6-Phosphatase-β; G6Pase-β) の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。

G6Pase は小胞体内の酵素で、グルコース-6-リン酸からリン酸を除去してグルコースを遊離する。ヒトでは G6Pase は *G6PC1*、*G6PC2*、*G6PC3* からなる遺伝子ファミリーによりコードされている。*G6PC1* の両アレル変異は糖原病 Ia 型を発症するが、グルコース-6-リン酸を細胞質から小胞体内に輸送するグルコース-6-リン酸トランスロカーゼ (glucose-6-phosphatase translocase; G6PT) をコードする *SLC37A4* (*G6PT1*) 変異では糖原病 Ib 型を引き起こす。ヒトでは *G6PC3* 遺伝子のホモ接合または複合ヘテロ接合の変異により G6PC3 欠損症

を発症する。また糖原病 b 型でも G6PC3 欠損症と同様に好中球数の減少と機能低下を伴うことが知られている。

5) SCN5 : VPS45 欠損症

VPS45 欠損症は、好中球減少、好中球機能異常、原発性骨髄線維症、腎腫大を特徴とする。エンドソーム系を介した膜輸送を制御するタンパクである VPS45 をコードする遺伝子の変異が原因であり、VPS45 タンパクの発現が低下に基づき、細胞運動能の低下、アポトーシスの増加が引き起こされる。これらが好中球機能低下や好中球減少の原因と考えられているが、病態の詳細は不明である。

C . 診断

1) 臨床症状

易感染性：皮膚化膿症、慢性歯肉炎、歯周病は高頻度で認められる。咽頭扁桃炎、上気道感染症、時に肺炎、肺膿瘍が認められる。

2) 検査所見

末梢血での慢性好中球減少症 (ほとんど好中球絶対数 200/μl 以下)、末梢血単球数増加、骨髄像：骨髄顆粒球系細胞の低形成～正形成と前骨髄球/骨髄球での成熟障害にあわせ、それぞれの責任遺伝子変異の同定

D . 重症度分類：重症

継続的な易感染性、慢性歯肉炎 (歯周病)、皮膚感染症、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病への進展。根治療法としての造血幹細胞移植が必要である。特に、G-CSF 使用例では長期の高用量使用での骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病への移行は 40% 以上に認められている。

CN の分類において特徴的な合併所見を呈するものがある。感染症を反復、重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通した臨床所見と経過である。SCN3、いわゆる Kostmann 病ではてんかんをはじめとした中枢神経系 (精神運動発達遅滞、高次脳機能障害など) の合併症の頻度が高く、変異の部位によっては必発の症状であることが報告されている。SCN4 は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張が高率に認められる。SCN5 では腎肥大と骨髄線維化が認められることから、好中球減少に特徴的な合併症から SCN の分類を推測することが可能である。重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。G-CSF の使用の有無にかかわらず、MDS/AML への移行・進展症例は最重症であり、造血幹細胞移植以外に治療法はない。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病

はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから QOL 低下の要因となる。

E . 治療の概要

感染症対策としての対症療法と根治療法に分けて治療法を考える必要がある。

1) 対症療法

感染症対策が重要であり、Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の定期的投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアが必要である。G-CSF 投与で約 90%の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。ただし、長期間の G-CSF 投与、特に高用量 (8 μ g/kg 以上) の場合に骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病 (MDS/AML) への進展が高率に認められるので経時的な注意が必要である。SCN での G-CSF 使用に基づいた白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。G-CSF の長期投与で後天的な CSF3R の切断変異が入るが、そのまま長期間 SCN のままで経過する症例と、一部に第 2 の変異が認められる症例に分けられる。後者が AML に移行していくが、第 2 の変異としては CSF3R-T618I が共通して認められ、G-CSF に依存しない骨髄系細胞の自己増殖が認められるようになる。最終的には RUNX1、ASXL1 などの更なる遺伝子変異を認める AML の発症に至ることが推測されている。従って、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髄検査、染色体検査、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。ただし、どの時点で根治療法である造血細胞移植を行うか確定したものはない。

2) 根治療法

根治療法は造血幹細胞移植である。適切なドナーがいる場合には骨髄非破壊の前処置での移植が推奨されるが、生着不全には注意が必要である。MDS/AML へ移行後は造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、予後は不良となる。

F . 予後

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行が予後を左右する。G-CSF の投与で、感染症 (敗血症) での生命予後は格段に進歩している。G-CSF の投与期間が 10 年以上になる症例で、投与量を 8 μ g/kg 未満と以上に区分すると、前者での重症敗血症による死亡頻度は 4%、MDS/AML の発症頻度は 11%とされている。一方、後者の場合には重症敗血症による死亡頻度は 14%、MDS/AML の発症頻度は 40% になることが報告されている。SCN 症例が

MDS/AML に移行した場合には化学療法を行うと、好中球の回復はほとんど認められないことから、造血細胞移植の継続が必要となるので、ドナー選択を用意しながらの治療開始が必要である。造血細胞移植が唯一の救命できる治療法となる。

慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発の症状であるため、永久歯の維持が困難となる。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場合があり、QOL はかなり損なわれることとなる。現在、根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えているが、移植時期を小児期と成人に分けた成績の比較では有意に前者が良好である。

G . 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 δ 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, Arpaci 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, Sumnik 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, Freiberger 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.
- 6) Onodera R, Kurita E, Taniguchi K, Karakawa S, Okada S, Kihara H, Fujii T, Kobayashi M. Anti-human neutrophil antigen-1a, -1b, and -2 antibodies in neonates and children with immune neutropenia analyzed by extracted granulocyte antigen immunofluorescence assay. **Transfusion** 2017;57:2586-2594. doi:10.1111/trf.14291.
- 7) Hayakawa S, Ohno N, Okada S, Kobayashi M. Significant augmentation of regulatory T cell numbers occurs during the early neonatal period. **Clin Exp Immunol.** 2017;190:268-279. doi:10.1111/cei.13008.
- 8) 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 Royden-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpaci 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. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.049.
- 9) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. **Genetics in Medicine** 2017;19:796-802.
- 10) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, El Baghdadi J, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Pue A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanovva JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M.

- Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2017;140:232-241.
- 11) Fujiki R, Hijikata A, Shirai T, Okada S, Kobayashi M, Ohara O. Molecular mechanism and structural basis of gain-of-function of STAT1 caused by pathogenic R274Q mutation. **Journal of Biological Chemistry** 2017;292:6240-6254.
 - 12) Hoshino a, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2017;140:223-231.
 - 13) Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Nishibuchi I, Kawaguchi H, Kolakshyapati M M, Onishi S, Saito T, Sugiyama K, Kobayashi M, Kurisu K. Development of cystic malacia after high-dose cranial irradiation of pediatric CNS tumors in long-term follow-up. **Child's Nervous System** 2017;33:957-964.
 - 14) Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase syndrome-like immunodeficiency. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2016 Dec;138(6):1672-1680.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.055. [Epub ahead of print]
 - 15) Vijayan D, Mohd Redzwan N, Avery DT, Wirasinha RC, Brink R, Walters G, Adelstein S, Kobayashi M, Gray P, Elliott M, Wong M, King C, Vinuesa CG, Ghilardi N, Ma CS, Tangye SG, Batten M. IL-27 directly enhances germinal center B cell activity and potentiates lupus sanroque mice. **Journal of Immunology** 2016;197:3008-3017.
 - 16) Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinçiogullari A, Dogu F, Asano T, Ohara O, Yun L, Della Mina E, Bronnimann D, Itan Y, Gothe F, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tahuil N, Aytekin C, Salhi A, Al Muhsen S, Kobayashi M, Toubiana J, Abel L, Li X, Camcioglu Y, Celmeli F, Klein C, AlKhater SA, Casanova JL, Puel A. Genetic immune and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. **Proc Natl Acad Sci USA** 2016;113:E8277-8285.
 - 17) Ma CS, Wong N, Rao G, Nguyen A, Avery DT, Payne K, Torpy J, O'Young P, Deenick E, Bustamante J, Puel A, Okada S, Kobayashi M, Martinez-Barricarte R, Elliott M, Sebnem Kilic S, El Baghdadi J, Minegishi Y, Bousfiha A, Robertson N, Hambleton S, Arkwright PD, French M, Blincoe AK, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Fulcher DA, Cook MC, Stepensky P, Boztug K, Beier R, Ikinçiogullari A, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Boisson-Dupuis S, Phan TG, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Tangye SG. Unique and shared signaling pathways cooperate to regulate the differentiation of human CD4+T cells into distinct effector subsets. **Journal of Experimental Medicine** 2016;213:1589-608.
 - 18) Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, Ouachée-Chardin M, Fouyssac F, Girisha KM, Etzioni A, Van Montfrans J, Camcioglu Y, Kerns LA, Belohradsky B, Blanche S,

- Bousfiha A, Rodriguez-Gallego C, Meyts I, Kisand K, Reichenbach J, Renner ED, Rosenzweig S, Grimbacher B, van de Veerdonk FL, Traidl-Hoffmann C, Picard C, Marodi L, Morio T, Kobayashi M, Lilic D, Milner JD, Holland S, Casanova JL, Puel A. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie and unexpectedly broad clinical phenotype. **Blood** 2016;127:3154-64.
- 19) Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, Imai K, Morio T, Ohara O, Chayama K, Kobayashi M. Predisposition to gastric cancer in a patient with autosomal dominant immune dysregulation syndrome associated with CTLA-4 haploinsufficiency. **Journal of Clinical Immunology** 2016;36:28-32.
- 20) Yasumura J, Wago M, Okada S, Nishikomori R, Takei S, Kobayashi M. A 2-year old Japanese girl with TNF receptor-associated periodic syndrome: A case report of the youngest diagnosed proband in Japan. **Mod Rheumatol.** 2016;26:798-801.
- 21) Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Kawaguchi H, Sugiyama K, Kobayashi M, Kurisu K. Cavernous angioma after chemotherapy for desmoplastic/nodular medulloblastoma associated with anhidrotic ectodermal dysplasia. **Child Nerv Syst.** 2016;32:395-8.
- 22) Mizoguchi Y, Furue A, Kagawa R, Chijimatsu I, Tomioka K, Shimomura M, Imanaka Y, Nishimura S, Saito S, Miki M, Ono A, Konishi N, Kawaguchi H, Kobayashi M. Early eradication of factor VIII inhibitor in patients with congenital hemophilia A by immune tolerance induction with a high dose of immune. **International Journal of Hematology** 2016;103:473-7.
- 23) Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Kobayashi M. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. **Brain & Development** 2016;38:109-12.
- immunosuppressive conditioning in patients with severe congenital neutropenia. **The 18th Biennial Meeting of 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 18th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies** (2018年10月24-27日, ポルトガル, リスボン).
- 3) Kobayashi M, Mizoguchi Y, Karakawa S, Miki M, Nishimura S, Okada S, Kawaguchi H. Long-Term Follow-up of Patients with Chronic Granulomatous Disease Receiving Bone Marrow Transplantation Using Immunosuppressive Conditioning Regimen. **The 59th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).
- 4) Nishimura S, Tomioka K, Shimomura M, Mizoguchi Y, Kobayashi M. Pharmacokinetics Using myPKFiTR for Personalized Prophylaxis in Children with Severe Hemophilia A. **The 59th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).
- 5) Okada S, Kagawa R, Fujiki R, Kato Z, Ohnishi H, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Kobayashi M. Loss-of-function and dominant negative STAT1 coiled-coil domain mutations in MSMD. **Congress of Asia Pacific Society for Immunodeficiencies** (2016年4月30日, 大阪).
- 6) Mizoguchi Y, Karakawa S, Doi T, Shimomura M, Tomioka K, Sakata S, Furue A, Chijimatsu I, Okada S, Miki M, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful hematopoietic stem cell transplantation in ten patients with severe congenital neutropenia using an intensive immunosuppressive conditioning regimen: The results of a single institute. **The 21st Congress of European Hematology Association** (2016年6月12日,
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

コペンハーゲン・デンマーク)。

- 7) Okada S, Fujiki R, Kagawa R, Tsumura M, Kong X, Sakata S, Nishimura S, Kato Z, Ohnishi H, Itan Y, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Kobayashi M. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate the loss-or gain-of-function nature of variants. **The 17th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies** (2016年9月22日, バルセロナ・スペイン)。
- 8) Asano T, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M. Flow cytometry based simple diagnosis of activated PI3K δ syndrome by evaluating pAKT in circulating B cells. **The 17th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies** (2016年9月22日, バル

セロナ・スペイン)。

- 9) Mizoguchi Y, Miki M, Furue A, Nishimura S, Shimomura M, Tomioka K, Sakata S, Chijimatsu I, Karakawa S, Okada S, Doi T, Nakamura K, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using an Immunosuppressive Conditioning Regimen in Ten Patients with Severe Congenital Neutropenia. A Single-Institute Experience. **The 58th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2016年12月3-6日, サンディエゴ)。

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

図 小児期好中球減少症の診断アルゴリズム

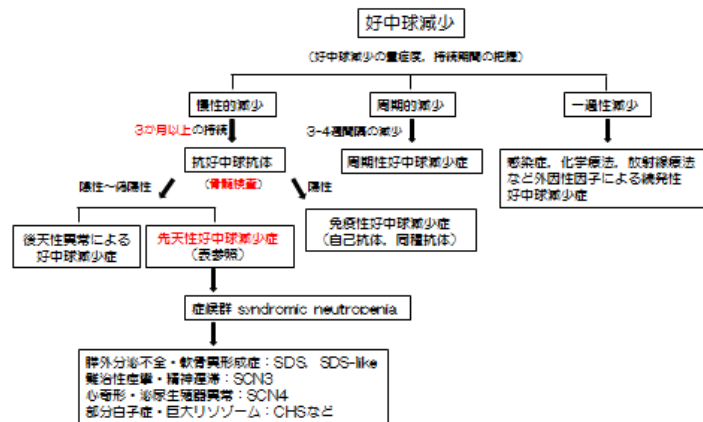


表 先天性好中球減少症の分類 (UIS, 2017)

| 症 名 | 変異遺伝子 | 合併所見 |
|------------------------------|----------------|--|
| 1. 重症先天性好中球減少症 (SCN1) | | |
| (a) SCN1 (ELANE異常症) | ELANE | MDS/白血病 |
| 周期性好中球減少症 | ELANE | MDS/白血病 |
| (b) SCN2 (GFI1欠損症) | GFI1 | B/Tリンパ球減少 |
| (c) SCN3 (Kostmann病) | HAXY | 高次脳機能・神経学的障害, MDS/白血病 |
| (d) SCN4 (G6PG3欠損症) | G6PG3 | 先天性心疾患, 泌尿生殖器奇形, 内耳性難聴, 体幹・四肢の神経根症 |
| (e) SCN5 (VPS45欠損症) | VPS45 | 髄外出血, 骨髄線維化, 腎肥大 |
| 2. 難原性1b型 | G6PT1 | 空腸肺血管, 異熟アンドロシス, 高脂血症, 肝肥大 |
| 3. X連鎖性好中球減少症 | MAS | 単球減少 |
| 4. P14/LAMTOR2欠損症 | ROBLD3/LAMTOR2 | 低ガンマグロブリン血症, CD8T細胞障害活性低下, 部分白血症, 成長障害 |
| 5. Barth症候群 | tefazzin(TAZ) | 心筋症, 筋萎縮, 成長遅延 |
| 6. Cohen症候群 | GCHI | 根拠症, 発達遅延, 顔面奇形 |
| 7. 好中球減少を伴う多形皮膚剥離症 | G16ORF57 | 皮膚剥離症, 白血球減少, MDS |
| 8. JAGN1変異 | JAGN1 | 骨格系異常 (低身長), 歯牙形成異常 |
| 9. 3-Methylglutanic aciduria | GLPB | 小脳症, 低血糖, 筋緊張低下, けいれん, 白内障, 子宮内発育遅滞 |
| 10. G-CSF受容体 (CSFR3) 異常症 | CSFR3 | G-CSFに反応なし |
| 11. SMARCD2 deficiency | SMARCD2 | 発達異常, 骨格異常, MDS |
| 12. HYDU1 deficiency | HYDU1 | 低血糖 |

(Picard CA, et al. J Clin Immunol. 2018; 38: 96.)