

II 分担研究報告

細網異形成症の診療ガイドラインの作成について

研究分担者 村松秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 講師
研究協力者 片岡伸介 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 医員

研究要旨

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり、細網異形成症を担当した。細網異形成症はAK2欠損により発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる、好中球減少と難聴を伴う複合免疫不全症の1つである。診断基準作成にあたっては、これまでの文献知見をまとめた上で、欧州免疫不全症学会(ESID)における診断基準等を参考にした。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、細網異形成症の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

B. 研究方法

細網異形成症に関してこれまでに得られている臨床知見に基づいて、診断基準を策定した。

C. 研究結果

●診断基準

主要症状として、生後数週間以内の重症感染症（特に細菌感染症）、および好中球減少（骨髄球の分化障害）を認めた場合にはRDを疑う。検査所見では、末梢血T細胞は欠損または著減（ $<300/\mu\text{L}$ ）しており、PHA幼若化試験が正常の10%未満である。好中球も欠損または著減しており（ $<200/\mu\text{L}$ ）、骨髄では骨髄系細胞の分化障害を呈するのが特徴的である。RDを疑う臨床症状および検査所見について表1にまとめた。遺伝子検査でAK2に病的意義の報告がある変異またはnull variantを両アレルに検出する場合は、本疾患と確定診断する。病的意義の報告がある変異を片アレルのみ、あるいは変異は検出しないが臨床症状および検査所見からRDの疑いが強いものについては、専門家にコンサルトする。本疾患の診断のフローチャートを図1に示す。

●重症度分類

AK2遺伝子異常を有するRDの典型例は好中球減少を伴う複合免疫不全症を発症し、重症であるが、抗体産生不全が中心で好中球減少症やT細胞機能低下は伴わない症例も報告されている。

D. 考察

典型的な好中球減少を伴う重症複合免疫不全症では本疾患を疑うことが可能である。非典型例では再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、先天性造血不全症候群との鑑別が困難である。これらの疾患との鑑別および治療方針決定に遺伝子検査が必要である。本疾患は、免疫能を再構築出来なければ致命的であり、現時点では可及的速やかな造血幹細胞移植を施行することが望まれる。前処置なし、および強度減弱前処置を用いた造血幹細胞移植においては、生着不全や好中球減少再燃の頻度が高いと報告されている。リンパ球生着だけでなく、骨髄球の生着も確保するため、骨髄破壊の前処置を推奨する。推奨前処置レジメンは移植症例がまだ少ないため定まっておらず、今後の症例蓄積が望まれる。

E. 結論

細網異形成症の診断基準を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia. *Int J Hematol.* 2018 Sep;108(3):306-311.

2) Takagi M, Hoshino A, Yoshida K, Ueno H, Imai K, Piao J, Kanegane H, Yamashita M, Okano T, Muramatsu H, Okuno Y, Shirai shi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kojima S, Morio T. Genetic heterogeneity of uncharacterized childhood autoimmune diseases with lymphoproliferation. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Feb;65(2).

3) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica.* 2019 Feb 21;pill: haematol.2018.207241.

4) Muramatsu H. Inherited bone marrow failure syndrome: management and diagnostic advances utilizing next-generation sequencing. *Rinsho Ketsueki.* 2018;59(6):716-722.

2. 学会発表

1) 片岡伸介 村松秀城 若松学 三輪田俊介 成田幸太郎 濱田太立 村上典寛 谷口理恵子 市川大輔 北澤宏展 川島希 鈴木喬悟 西川英里 成田敦 奥野友介 西尾信博 小島勢二 深尾敏幸 大西秀典 高橋義行. 肺高血圧に対してトファンチニブが有効であった乳児発症インターフェロン関連疾患の1例. 第80回日本血液学会学術集会. 2018年10月12日. 大阪

2) 若松学 西尾信博 三輪田俊介 成田幸太郎 北澤宏展 片岡伸介 濱田太立 村

上典寛 市川大輔 谷口理恵子 鈴木喬悟 川島希 西川英里 奥野友介 成田敦 村松秀城 小島勢二 高橋義行. 蛋白同化ホルモンによる治療を約11年継続している先天性角化不全症の一例. 第60回日本小児血液・がん学会学術集会. 2018年11月15日. 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 臨床症状と検査所見

Table1. RD が疑われる臨床症状と検査所見

RD を疑うべき兆候:

- ・生後数週間以内の細菌感染症
- ・好中球数低値
- ・G-CSF 製剤不応性の好中球数低下
- ・リンパ球数低値
- ・骨髄所見: 前骨髄球レベルでの骨髄球分化停止
- ・感音性難聴/聴力障害

付加的所見 (RD に特異的ではない):

- ・母由来の血球生着 (maternal T cell の検出)
- ・早期産児
- ・Small for gestational age
- ・貧血、血小板減少
- ・血族婚の両親

図1. 診断フローチャート

