

## その他白血球機能異常症

研究分担者	大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
研究協力者	石村 匡崇	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	白石 暁	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	江口 克秀	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	園田 素史	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	矢田裕太郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	長谷川一太	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

### 研究要旨

その他の白血球機能異常における疾患としては、GATA2 欠損症および *CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子を原因とし肺胞蛋白症を対象疾患とした。GATA2 欠損症は、造血幹細胞の発生や維持に関わる転写因子である *GATA2* 遺伝子異常を原因とする。患者は B 細胞、NK 細胞、単球および樹状細胞が減少し、抗酸菌やヒトパピローマウイルスに易感染性を示す。その他に骨髄異形成症候群 (MDS) / 急性骨髄性白血病 (AML)、リンパ管浮腫、肺胞蛋白症などもきたし、症状は多岐にわたる。本疾患群における肺胞蛋白症は、肺胞マクロファージの GM-CSF への反応性低下をきたし、肺サーファクタントのクリアランスが低下し、肺胞蛋白症をきたす。GATA2 欠損症においては、感染制御の状況と MDS/AML への進展リスクに応じて造血細胞移植が考慮される。肺胞蛋白症においては、全肺洗浄など対症療法が主となる。これまでの文献知見を参考に、診断基準および診断フローチャートを作成した。

### A. 研究目的

本研究では、その他の白血球機能異常症 (GATA2 欠損症、*CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子を原因とする肺胞蛋白症) に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目標である。

### B. 研究方法

文献検索システムを用いて、国内外でこれまでに集積された知見・論文をもとに、GATA2 欠損症、*CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子を原因とする肺胞蛋白症の診療ガイドライン案を策定した。

(倫理面への配慮)

本研究においては特に必要としない。

### C. 研究結果

#### 【疾患概要】

その他の白血球機能異常における疾患として、GATA2 欠損症および肺胞蛋白症

を対象疾患とした。GATA2 欠損症は、造血幹細胞の発生や維持に関わる転写因子である *GATA2* 遺伝子を原因とし、B 細胞、NK 細胞、単球および樹状細胞が減少し、抗酸菌やヒトパピローマウイルスに易感染性を示す。その他に骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome : MDS) / 急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia : AML)、リンパ管浮腫、肺胞蛋白症などもきたし、症状は多岐にわたる。本疾患群における肺胞蛋白症は、*CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子を原因とし、肺胞マクロファージの GM-CSF への反応性低下をきたし、肺サーファクタントのクリアランスが低下し、肺胞蛋白症をきたす。

#### 【病因・病態】

GATA2 欠損症は、*GATA2* 遺伝子のハプロ不全を原因とする常染色体優性遺伝病である。GATA2 は造血幹細胞から多リンパ系前駆細胞 (Multilymphoid progenitor :

MLP)への分化において必須の転写因子であり、MLPからB細胞、NK細胞、樹状細胞および単球が分化するため、GATA2欠損症ではこれらの細胞の欠損を認める。

偽常染色体領域であるX染色体Xp22.32とY染色体Yp11.3に位置するCSF2RA遺伝子および22番染色体22q12.3に位置するCSF2RB遺伝子を責任遺伝子とし、常染色体劣性遺伝形式をとる。いずれにおいても肺胞マクロファージのGM-CSFに対する反応が低下し、肺サーファクタントが効果的に除去されず肺胞内に貯留するため肺胞蛋白症をきたす。

## 【臨床像】

### (1) 臨床症状

GATA2欠損症では易感染性、骨髄異形成症/骨髄性白血病(MDS/AML)、リンパ管浮腫、感音性難聴、肺胞蛋白症など症状は多岐にわたる。易感染性を主要症状とする症例はDCML欠損症、あるいはMonoMAC症候群と呼ばれ、リンパ管浮腫とMDSを主要症状とする症例はEmberger症候群と呼ばれる。同一遺伝子変異でも表現型は異なる場合もある。

CSF2RAおよびCSF2RB遺伝子変異による肺胞蛋白症の多くは乳幼児期に発症し、発症年齢の中央値は3.5歳であるが、10歳以上の初発例も存在する。初発症状は、咳嗽、呼吸困難、低酸素血症などであり、重症呼吸器感染症を機に診断されることも多い。約半数以上に成長障害やばち指が認められるが、慢性肺障害に関連したもの以外には目立った臨床症状は呈さない。

### (2) 検査所見

GATA2欠損症では、一般採血で単球欠損を認めることから本疾患が疑われる。末梢血フローサイトメトリーでは、B細胞、NK細胞および樹状細胞の欠損を認める。骨髄は低形成を示すことが多く、線維化や染色体異常(モノソミー7、トリソミー8など)を認めることもある。

肺胞蛋白症では、呼吸機能検査で拘束性パターンを呈する。胸部高分解能CT検査では、両側肺に斑状病変が分布し、すりガラス様高吸収域の内部に肥厚した小葉間隔壁や小葉内網状影を認め、いわゆるcrazy-paving appearanceを呈する。気管支肺胞洗浄液は、米のとぎ汁様の白濁(milky appearance)が見られ、PAS染色陽性の沈着物を認める。肺胞腔内にはPAS染色陽性のリポ蛋白の貯留し、泡沫状の巨大肺胞マクロファージを認める。一方、他の肺胞蛋白症でしばしば認められる炎症細胞の浸潤が認められず、肺胞壁の構造も保たれる。

末梢血単核球のGM-CSF刺激に対するSTAT5リン酸化の低下が診断の参考になる。いずれの疾患においても疑い症例に対して遺伝子検査を行い、GATA2遺伝子、CSF2RA遺伝子、CSF2RB遺伝子の病的変異が同定できれば確定診断となる。

### (3) 鑑別診断

GATA2欠損症においては、非定型抗酸菌症合併が多いことからメンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症、NEMO異常症などの鑑別が必要である。単球欠損および非定型抗酸菌症を合併する有毛細胞性白血病も鑑別に重要である。その他、WHIM症候群、NK細胞欠損症、樹状細胞欠損症なども鑑別に挙がる。

肺胞蛋白症においては、他の先天性肺胞蛋白症(surfactant protein-B異常、surfactant protein-C異常、ABCA3 transporter異常)、抗GM-CSF抗体による自己免疫性肺胞蛋白症および続発性肺胞蛋白症(骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉じんやガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病などに合併する)との鑑別が必要である。

近年、同定されたOAS1欠損症も鑑別として重要である。

上記の所見を参考に各疾患における診断基準・診断フローチャートを作成した(図1,2,3,4)。

## 【重症度分類】

GATA2欠損症では、難病指定における原発性免疫不全症候群全体の重症度に準じる。重症感染症、MDS/AML、肺胞蛋白症、血球貪食性リンパ組織球症など重篤な合併症があるものは最重症とする。

CSF2RAおよびCSF2RB遺伝子を原因とする肺胞蛋白症では、難病指定における肺胞蛋白症の重症度に準じる。遺伝学的素因があり、基本的には重症例が多い。

## 【治療】

GATA2欠損症では、感染症予防が治療の主体となる。感音性難聴やリンパ管浮腫に対しては対症療法となる。重症ウイルス感染症/NTM感染症、MDS/AML発症、肺胞蛋白症、リンパ浮腫を発症した時点から生存率は低下することが報告されており、重症または最重症例に対しては造血細胞移植が推奨される。

肺胞蛋白症に対しては、全肺洗浄を行い、

肺胞内の貯留物を除去することで、呼吸機能の改善が得られる。現時点で、肺移植や造血細胞移植の位置づけは確率されていない。マウスにおいて肺胞マクロファージの移植や遺伝子治療が行われ、肺胞蛋白症の改善が得られており、今後臨床応用が期待される。

2. 実用新案登録  
該当なし。

3. その他  
該当なし。

#### D. 考察

GATA2欠損症は、臨床像として、ヒトパピローマウイルス感染症・疣贅、抗酸菌感染症、真菌感染症、水痘の重症化などの感染症、MDS/AML、肺胞蛋白症およびリンパ管浮腫など多岐にわたる臨床症状を呈する。これらの臨床像に単球欠損を認めた場合、本疾患を強く疑い診断を進めることが重要である。免疫不全による重症感染、MDS/AMLの合併を契機に診断されることが多く、現在の平均死亡時年齢は約30歳と予後不良である。今後の症例の蓄積により最良な治療選択、感染予防法の確立により予後の改善が期待される。

*CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子を原因とする肺胞蛋白症は、臨床像として肺胞蛋白症に伴う呼吸障害を呈する。自己免疫性および二次性肺胞蛋白症の鑑別を行いながら診断を進める。肺胞蛋白症に対しては全肺洗浄など対症療法を行うが、予後は不良であり、肺胞マクロファージ移植など新たな治療法の確立が望まれる。

#### E. 結論

その他の白血球機能異常症について診断ガイドライン案を作成した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S. Nontuberculous Mycobacteria-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in MonoMAC Syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65 (7): e27017.

##### 2. 学会発表

特になし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし。

図1. 診断基準案 (GATA2欠損症)

## 診断基準 (GATA2欠損症)

### I. 臨床診断

#### 1. 臨床症状

- ・ヒトパピローマウイルス感染症・疣贅、抗酸菌感染症、真菌感染症、水痘の重症化
- ・MDS/AML
- ・肺胞蛋白症(GM-CSF抗体陰性)
- ・感音性難聴
- ・リンパ管浮腫

#### 2. 一般検査

- ・血算: 単球減少(平均 $10/\mu\text{L}$ )
- ・リンパ球分画: B細胞ならびにNK細胞欠損
- ・免疫グロブリン値: 低～正常値
- ・骨髄所見: 巨核球系の異形成、骨髄正または低形成、骨髄線維化

#### 3. 参考所見

- ・血液検査: 樹状細胞欠損
- ・骨髄: 骨髄CD34陽性細胞中のMLP細胞分画欠損、GMP細胞分画の減少  
骨髄由来マクロファージ正常、CD56<sup>+</sup>形質細胞を認める。

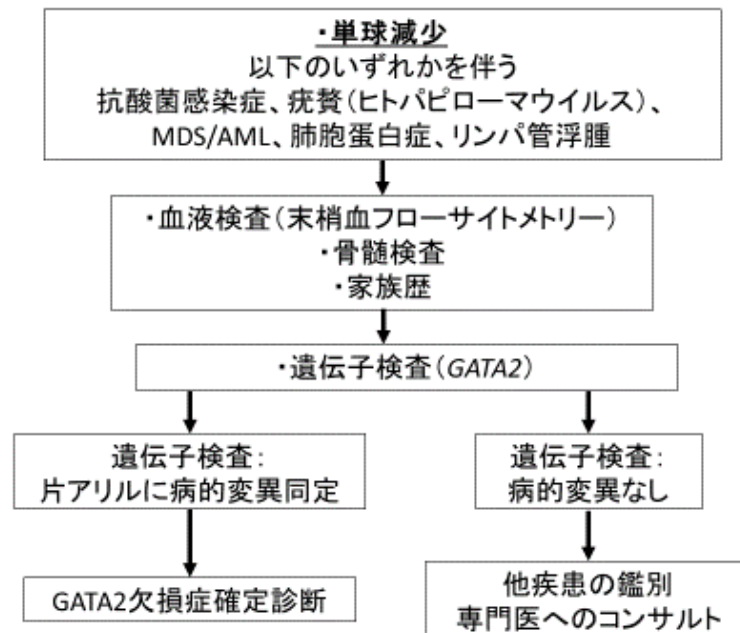
#### 4. 家族歴 (MDS/AML、肺胞蛋白症など)

### II. 遺伝子診断: GATA2遺伝子の病的変異を片アリルに認める。

I の臨床症状および検査所見を満たし、II の遺伝子検査で病的変異が同定されたものを確定診断とする。

図2. 診断フローチャート案 (GATA2欠損症)

## 診断フローチャート (GATA2欠損症)



【鑑別診断】メンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症、NEMO異常症、有毛細胞性白血病、WHIM症候群、NK細胞欠損症、樹状細胞欠損症など

図3. 診断基準案

(CSF2RAおよびCSF2RB遺伝子を原因とする肺胞蛋白症)

## 診断基準 (CSF2RAおよびCSF2RB遺伝子を原因とする肺胞蛋白症)

### I. 臨床診断

#### 1. 病歴

- ・咳嗽、呼吸困難
- ・低酸素血症
- ・成長障害
- ・同疾患の家族歴

#### 2. 一般検査

- ・血液検査: KL-6上昇、SP-A・SP-D上昇、LDH上昇、抗GM-CSF抗体陰性
- ・呼吸機能検査: 拘束性パターン
- ・胸部CT所見: すりガラス影、crazy-paving appearance
- ・気管支肺胞洗浄液: 米のとぎ汁様の白濁 (milky appearance)  
PAS染色陽性の沈着物

#### 3. その他の所見

- ・血液検査: 末梢血単核球のGM-CSF刺激に対するSTAT5リン酸化の低下

#### 4. その他の肺胞蛋白症をきたす疾患の除外

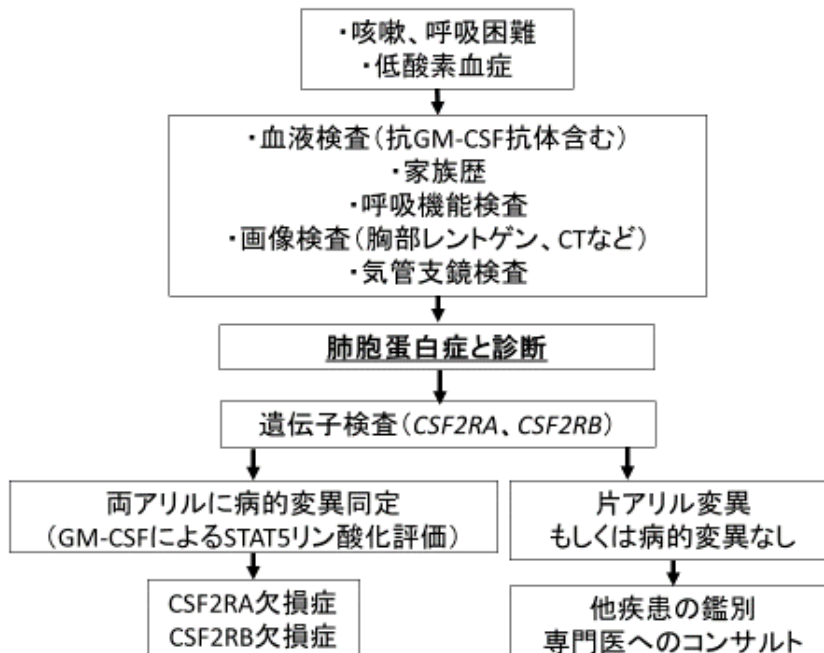
### II. 遺伝子診断: CSF2RAもしくはCSF2RB遺伝子の病的変異を両アレルに認める。

I の臨床症状および検査所見を満たし、II の遺伝子検査で病的変異が同定されたものを確定診断とする。

図4. 診断フローチャート案

(CSF2RAおよびCSF2RB遺伝子を原因とする肺胞蛋白症)

## 診断フローチャート



【鑑別診断】他の先天性肺胞蛋白症 (surfactant protein-B異常、surfactant protein-C異常、ABCA3 transporter異常)、抗GM-CSF抗体による自己免疫性肺胞蛋白症および続発性肺胞蛋白症 (骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉じんやガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、パーチェット病などに合併する)、OAS1欠損症