

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断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の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 小林正夫（国立大学法人広島大学 名誉教授）

研究要旨： International Union of Immunological Societies は 2019 年の原発性免疫不全症分類で、食細胞の数と機能異常として、先天性好中球減少症（Congenital neutropenia, CN）19 疾患を分類し、その中に重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）5 疾患を含めている^{1,2)}。SCN は重症慢性好中球減少症、骨髄増での成熟障害、生後早期から反復性細菌感染症を特徴としている。多くの症例で、G-CSF 投与により、好中球出現と感染症に対する有効性が認められるが、一部の症例では G-CSF に対する反応不良や好中球出現に高用量の G-CSF を必要とする。G-CSF の長期投与や高用量使用は、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の発症リスクであり、造血幹細胞移植が根治療法として選択されている。骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病を発症する前段階におけるリスク因子が少しずつ同定されつつあるので、造血幹細胞移植の適応を含め、ガイドラインの改訂が必要となる。

A. 研究目的

先天性好中球減少症（congenital neutropenia, CN）は末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）が $200/\mu\text{l}$ 未満の重症慢性好中球減少、骨髄像で前骨髄球、骨髄球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする。CNのタイプによっては特徴的な合併所見があるので、それぞれに特有な合併症状は診断の参考となる。末梢血血液検査では好中球減少、特に末梢血でのANCが $200/\mu\text{l}$ 以下が持続し、単球増加、好酸球増加が認められることが多い。

発症頻度の確定的な数字はないが、本邦例の集積から100万人に1-2人の発症頻度と推測される。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か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CNの頻度は明らかではないが、非常に稀と思われる。本研究では最新の知見を重症度の詳細をふまえた最新の知見と調査に基づき、診療ガイドラインを改訂することを目的とする。

B. 研究方法

これまでの本邦症例の臨床的解析と遺伝子解析を継続的に施行し、検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は所属施設の倫理委員会への承認のもと、主治医に患者本人もしくは保護者への説明・同意の取得がなされた上で行う。

C. 研究結果

1. 重症度

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、重症化と骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（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。MDS/AML移行を除いての重症度はANCの程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度に依存し、下記に大別される。

- ・軽症から中等症： 限局した皮膚感染症、咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍、蜂窩織炎、尿路感染症（まれ）
- ・重症： 肺炎、肺膿瘍、広範な蜂窩織炎、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、重度な歯周病、中枢神経系感染症（比較的まれ）

G-CSF 反応不良症例や長期投与症例では、定期

的な骨髄検査における形態異常、染色体異常、遺伝子異常の存在 (*CSF3R* 変異, monosomy 7, trisomy 21 など) はリスク因子となる。

・最重症：MDS/AML への進展であり、速やかな造血細胞移植が必須となる。

また、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。

2. 治療

1). 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 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。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的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。

3). 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くが、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。

D. 考察

乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。前述した AIN とは好発年齢が近いことから、両者を区別することは必要となる。しかし、すべての好中球減少患者で骨髄検査までは必要としない。感染症の重症度や反復性、感染症併発時の好中球の増加所見、自然治癒傾向の有無などの臨床経過を観察することが重要である。それでも AIN との鑑別が困難な場合のみ、骨髄検査や遺伝子検査に進むべきである。血清中の抗好中球抗体の有無は擬陽性、偽陰性があるために、この所見のみで鑑別することは危険である。血清中の G-CSF 濃度測定 (保険適応外) では SCN は著明な高値、AIN ではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。SCN では口腔所見の悪化は ST 合剤の投与で予防することは、多くの症例で不可能である。G-CSF の好中球増加のみならず、口腔所見を劇的に改善させるが、G-CSF の投与を継続する場合には、絶えず根治療法である造血細胞移植を考えた経過観察が重要である。

E. 結論

新たな症例を診断するとともに、臨床経過の解析から、重症度を中心に先天性骨髄不全症の診断ガイドラインにおける先天性好中球減少症の改訂を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. **Leukemia** 2020 Apr;34(4):1163-1168. doi: 10.1038/s41375-019-0626-2. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732719.
- 2) Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, Puel A. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. **J Clin Immunol.** 2020 Nov;40(8):1065-1081. doi: 10.1007/s10875-020-00847-x. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852681.
- 3) Nishimura S, Kobayashi Y, Ohnishi H, Moriya K, Tsumura M, Sakata S, Mizoguchi Y, Takada H, Kato Z, Sancho-Shimizu V, Picard C, Irani SR, Ohara O, Casanova JL, Puel A, Ishikawa N, Okada S, Kobayashi M. IRAK4 Deficiency Presenting with Anti-NMDAR Encephalitis and HHV6 Reactivation. **J Clin Immunol.** 2021 Jan;41(1):125-135. doi:10.1007/s10875-020-00885-5. PMID: 33083971.
- 4) Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, Sasaki K, Kiyotani C, Koh K, Koike T, Sano H, Shigemura T, Muramatsu H, Okada K, Inoue M, Tabuchi K, Nishimura T, Mizukami T, Nunoi H, Imai K, Kobayashi M, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan. **Front Immunol.** 2020 Jul 29;11:1617. doi:10.3389/fimmu.2020.01617. PMID: 32849547. PMCID: PMC7403177.
- 5) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-17 immunity in mice. **Int Immunol.** 2020 Apr 12;32(4):259-272. doi: 10.1093/intimm/dxz079. PMID:31867619.
- 6) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, Okano T, Naruto T, Mizoguchi Y, Kagawa R, Nishimura S, Imai K, Le Voyer T, Casanova JL, Bustamante J, Morio T, Ohara O, Kobayashi M, Okada S. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. **Int Immunol.** 2020 Sep 30;32(10):663-671. doi: 10.1093/intimm/dxaa043. PMID:32603428.
- 7) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwara M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol.** 2020 Jun;111(6):869-876. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052319.
- 8) Maemura R, Wakamatsu M, Sakaguchi H, Yoshida N, Karakawa S, Kobayashi M, Kamei K, Hama A. Disseminated *Aspergillus siamensis* infection following haploidentical bone marrow transplantation for chronic granulomatous disease. **Rinsho Ketsueki** 2020;61(4):327-333. doi: 10.11406/rinketsu.61.327.
- 9) Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M. Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus. **Int J Hematol.** 2020;113(2):302-307. doi: 10.1007/s12185-020-03004-7.
- 10) Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y,

Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood cell transfusiondependent pyruvate kinase deficiency anemia. **Hematol Rep.** 2020;12(1):8305. doi: 10.4081/hr.2020.8305.

- 11) Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1(ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils. **PLoS One** 2020;15(4):e0230665. doi: 10.1371/journal.pone.0230665.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし