

重症先天性好中球減少症（SCN）

研究分担者 岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科小児科学 教授）
研究協力者 溝口 洋子（広島大学大学院医系科学研究科小児科学 助教）

研究要旨

重症先天性好中球減少症（SCN）の診療ガイドライン改訂を担当した。主な改訂項目として、SCNの新たな責任遺伝子として *SRP54* を追加した。2019年に発表された International Union of Immunological Societies (IUIS) 分類では *SRP54* 異常症は SCN に分類されていないが、SCNの原因として *ELANE* 異常症の次に頻度が多いとの報告があること、本邦でも症例報告が挙がってきていることから、本ガイドラインでは *SRP54* 異常症も SCN に含めた。診断フローチャートについて、検査の方法や信頼性についての記載を追加した。また移植の適応について、最新の論文結果を元に文章の改訂を行った。

A. 研究目的

重症先天性好中球減少症（SCN）の診療ガイドライン改訂を担当した。

B. 研究方法

前回のガイドライン作成から、新たに報告された論文を参考に、診断、治療を中心にした診療ガイドラインを改訂した。

（倫理面への配慮）
該当せず

C. 研究結果

1章 疾患の解説

疾患背景

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 $500/\mu\text{L}$ 未満（多くは $200/\mu\text{L}$ 未満）の重症慢性好中球減少、骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。表 1 に 2019 年の International Union of Immunological Society Experts Committee (IUIS) が提案した先天性好中球減少症の一覧を示す[1]。先天性好中球減少症の中で SCN に分類されているのは 5 種類の遺伝子（*ELANE*, *GF11*, *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*）異常に起因する先天性好中球減少症である。そ

の中で *ELANE* 異常症は、SCN と、ANC が正常レベルから重症好中球減少まで約 21 日周期で変動を示す周期性好中球減少症の 2 病型を示す。2018 年に SCN の新たな責任遺伝子として、*SRP54* が報告された[2]。*SRP54* 異常症は、今回 IUIS が提唱した分類では、先天性好中球減少症には分類されているものの、SCN には含まれていない。しかし SCN の原因として *ELANE* 異常症の次に頻度が多いとの報告があること、本邦でも症例報告が挙がってきていることから、本ガイドラインでは *SRP54* 異常症も SCN に含めた。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990 年代に granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) が治療に使用されるようになり、感染症による生命予後は劇的に改善した。しかし、国際先天性好中球減少症の登録事業（Severe chronic neutropenia international registry, SCNIR）からは、長期間の G-CSF 製剤使用により骨髓異形成症候群 / 急性骨髓性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML）に進展する症例の増加が報告されている。したがって、感染症対策として G-CSF の使用は有用であるが、MDS/AML への進展を考慮したフォローが必要となる。現段階での唯一の根治療法は

造血幹細胞移植であるが、その適応、移植時期、移植方法等の判断は難しいのが現状である。

病因・病態

発生頻度：世界では100万人に3～8.5人と推定されている[3]。確定的な数字はないが、本邦ではこれまでの集積から100万人に1-2人の発生頻度と推測される。本邦では現在までに100例程度の患者数が集積されている。遺伝子解析が施行されている症例の集計から、本邦のSCNはELANE異常症(SCN1)とHAX1欠損症(SCN3)に限定されていたが、2016年にG6PC3欠損症(SCN4)の本邦第一例目が報告された[4]。常染色体性優性遺伝形式をとるELANE異常症が最も頻度が高く約75～80%を占める。HAX1欠損症はKostmann病と呼ばれ、その頻度は約15%である。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、常染色体劣性遺伝形式をとる。その他のGF11欠損症(SCN2)、G6PC3欠損症、VPS45欠損症(SCN5)の頻度は明らかではないが、非常に稀と考えられる。SRP54異常症の頻度は不明であるが、フランスの先天性好中球減少症のレジストリーではELANE異常症に次いで2番目に頻度が高いと報告されている[2]。

臨床症状と重症度分類

1) 臨床症状

感染症の反復、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。乳児期早期より皮膚感染症(皮下膿瘍、皮膚蜂巣炎)、細菌性肺炎、中耳炎、臍帯炎、口腔内感染症などの感染の反復と同時に重症化、慢性化が認められる。

2) 身体所見

表1に示すように、一部のSCNは特徴的な合併所見を呈する。HAX1欠損症ではてんかんをはじめとした中枢神経系(神運動発達遅滞、高次脳機能障害など)の合併頻度が高く、変異の部位によっては必発の合併症であることが報告されている。G6PC3欠損症は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張を高率に認める。VPS45欠損症では腎肥大と骨髄線維

化を認める。SRP54遺伝子異常は、SCNだけでなくShwachman-Diamond症候群(SDS)でも同定されており、腓外分泌不全や神経症状、骨格異常の合併に注意が必要である[5]。

3) 検査所見

末梢血血液検査では好中球減少、特に末梢血でのANCが500/ μ L未満(多くは200/ μ L未満)が持続し、単球増加、好酸球増加が認められることが多い。周期性好中球減少症では、3週間隔で好中球減少(ANCが150/ μ L以下)と単球増加を相反して認め、SCNとの鑑別に有用な所見となる。骨髄像では、骨髄顆粒球系細胞は正形成から低形成であり、前骨髄球あるいは骨髄球での成熟障害が特徴である。明らかな形態異常はみられない。赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。骨髄像から先天性好中球減少症を考慮し、遺伝子検査で確定診断する。ELANE異常症が最も頻度が高いので、頻度順や特徴的な臨床症状を加味して、候補遺伝子を解析することが望ましい。表1に示す責任遺伝子の変異が同定される。

4) 鑑別診断

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。乳幼児自己免疫性好中球減少症(autoimmune neutropenia, AIN)は、好中球特異抗原に対する自己抗体産生により、末梢での好中球破壊の亢進が起こり好中球減少症を呈する疾患である。現在施行されている抗好中球抗体の検査は感度、特異性において十分ではなく、検査としての限界がある。そのため、血清中の抗好中球抗体が陽性であってもそれだけで免疫性好中球減少症の確定診断にはいたらない点に留意し、臨床所見と経過、骨髄像を併せて診断することが重要である。血清中のG-CSF濃度測定(保険適用外)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。また、他の先天性骨髄不全症であるSDS、先天性角化不全症など好中球減少を示す疾患の除外が必要である。

5) 重症度分類

重症度分類の概略を表2に示す。重症度はANCの程度とは関係なく、感染症の頻

移行進展が予後を左右する。慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発で、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。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
- 10 免疫疾患 大分類 5 原発性食細胞機能不全症および欠損症 細分類 35
- 指定難病
- 原発性免疫不全症候群 告知番号 65

表1 先天性好中球減少症の分類

先天性好中球減少症	責任遺伝子	遺伝形式	合併疾患
1. 重症先天性好中球減少症 (SCN)			
SCN1 (ELANE異常症)	ELANE	AD	MDS/白血病, SCN5L(は黒細胞好中球減少症)
SCN2 (GFI1欠損症)	GFI1	AD	B/Tリンパ球減少
SCN3 (HAX1欠損症, kestmann症候群)	HAX1	AR	認知・神経学的障害, MDS/白血病
SCN4 (G6PC3欠損症)	G6PC3	AR	先天性心疾患, 泌尿生殖器畸形, 内耳性難聴, 体幹・四肢の骨質低減
SCN5 (VPS45欠損症)	VPS45	AR	網膜出血, 骨髄線維化, 腎肥大
2. 難病前16型			
	G6PT1	AR	空襲時低血糖, 乳酸アシドーシス, 高尿酸血症, 肝腫大
3. X連鎖性好中球減少症	WAS	XL GOF	好中球減少, 骨髄球分化障害, 単球減少, リンパ球異常
4. P14/LAMTOR2欠損症	LAMTOR2	AR	好中球減少, 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	TAZ	XL	心疾患, 筋疾患, 成長障害, 好中球減少
6. Cohen症候群	VPS13B	AR	顔面骨形, 精神発達遅滞, 肥満, 難聴, 好中球減少
7. 好中球減少を伴う多形皮膚炎様病変	USP1	AR	網膜症, 発達遅滞, 顔面骨形, 多形皮膚炎様病変
8. JAGN1欠損症	JAGN1	AR	骨髄球分化障害, 骨減少症
9. 3-Methylglutaconic aciduria	CLPB	AR	神経認知発達遅滞, 小頭症, 低血糖, 筋緊張低, 運動失調, 痙攣, 白内障, 子宮内発育遅延
10. G-CSF受容体欠損症	CSF3R	AR	
11. SMARCD2欠損症	SMARCD2	AR	好中球減少症, 発達遅滞, 骨, 造血幹細胞, 骨髄異形成
12. Specific granule欠損症	CEBPE	AR	好中球減少, 分葉核好中球
13. Shwachman-Diamond症候群	SBDS	AR	乳血球減少, 腸外分泌不全, 軟骨異形成
	DNAJC21	AR	乳血球減少, 腸外分泌不全, 軟骨異形成
	EFL1	AR	
14. HYOU1欠損症	HYOU1	AR	低血糖, 炎症性合併症
15. SRPS4欠損症	SRPS4	AD	好中球減少, 腸外分泌不全

表2 重症度分類

表2 重症度分類	
軽症から中等症	咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、皮膚感染症、 蜂窩織炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍
重症	肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、 中枢神経系感染症（比較的稀）、MDS/AMLへの進展

2章 推奨

CQ1 ST 合剤をはじめとした抗菌薬は感染症予防に有効か？

推奨

重症先天性好中球減少症例の感染予防にST合剤投与は推奨される。

エビデンスの強さ Grade B 推奨 1

要約

有効性を示す強いエビデンスはないが、ST合剤が重症先天性好中球減少症の感染予防に推奨される。

解説

ST合剤の有効性についてのランダム化比較試験の報告はない。しかし、白血病における好中球減少や、慢性肉芽腫症等の好中球機能異常を有する他疾患におけるST合剤の有効性を考慮すると、感染症の合併頻度や重症度に応じて推奨される治療法である。歯肉炎、口内炎には部分的にしか効果はない[8]。

CQ2 SCNの感染症予防・治療としてG-CSFは有効か？

推奨

重症先天性好中球減少症の感染予防・治療としてG-CSF投与は推奨される。

エビデンスの強さ Grade A 推奨 1

要約

強いエビデンスにもとづき、G-CSF投与は重症先天性好中球減少症の感染予防・治療に推奨されている。

解説

SCNに対するG-CSF投与の有効性と安全性について検討した試験として、ランダム化比較試験と多施設共同観察研究の報告がある[9,10]。ランダム化比較試験では、G-CSF投与を受けた120例中108例で好中球絶対数(ANC)の増加(1,500/μL以上)、骨髄での成熟好中球割合の増加を認めた。感染関連事象は50%減少、抗生剤投与は70%減少した[9]。多施設共同観察研究においては、G-CSF投与により感染及び入院の頻度の減少を認めている[10]。G-CSF投与の副作用として血小板減少、脾腫大、中等度の貧血、骨痛、皮疹等が報告されている。

G-CSFの投与量や投与頻度、定期投与とするか感染時のみの投与とするかは、G-CSFへの反応性や感染症の合併頻度に応じて、個々に決定することが推奨される。長期間のG-CSF投与とMDS/AML発症の関連性を示す複数の報告があるため、その使用には十分な注意が必要である[6,11-14]。長期にG-CSF投与を受けているSCN患者374名について解析を行ったSCINRの最新の報告では、15年間G-CSF製剤の使用した患者にお

ける MDS/AML の累積発症率は 22%であった[6]。投与量を 8 μ g/kg 未満と以上に区別すると、前者での MDS/AML の発症頻度は 15%であり、後者の場合には MDS/AML の発症頻度は 34%であったことが報告されている[6]。

SCINR では、周期性好中球では 1-3 μ g/kg/day、重症先天性好中球減少症では 5 μ g/kg/day の低用量から投与を開始することを推奨している[3,8]。投与量を 10-14 日毎に徐々に増量し ANC が 1,000/ μ L 以上が維持できるように調整する。最小容量が決定したら投与回数の調整を行う。モニタリングは 4-6 か月毎が推奨される[8]。G-CSF 投与量が 25-50 μ g/kg/day 以上でも ANC が 500/ μ L 未満であれば、G-CSF 抵抗性として造血幹細胞移植が推奨されている[3]。

CQ3 造血細胞移植は根治治療として推奨されるか？

推奨

G-CSF に反応不良の SCN 患者や MDS/AML を発症した患者において推奨される。

エビデンスの強さ Grade B 推奨 1

要約

有効性を示す強いエビデンスはないが、SCN 患者が MDS/AML に移行した場合は、造血細胞移植が唯一の治療法となる。悪性転化前に移植を行うという点から、適切なドナーが存在し、G-CSF に反応不良の患者においても造血細胞移植は推奨される。

解説

G-CSF が SCN 患者における感染症コントロールに有効であるため、欧米では造血細胞移植は必須の選択肢ではなく、G-CSF に無反応もしくは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者に限定されていることが多い[15-19]。造血細胞移植の適応があると考えられている G-CSF に無反応な患者においても、造血細胞移植はさまざまな合併症の危険性を有するため、移植の適切な時期についてのコンセンサスは得られていない。MDS/AML に進展した患者においては、造血細胞移植は生存のためにほぼ

不可欠な選択肢となる。Choi ら[20]の報告では 1997-2001 年に MDS/AML に対して HSCT を施行された SCN 患者の内、MDS で移植された 2 例は生存しているが、4 例の AML 合併例では HSCT 前に全例寛解導入療法を施行され、全例死亡しており、より早期の骨髄移植を推奨している。

欧州 (EBMT) からの報告では、1999 年から 2012 年に欧州や中東で HSCT を施行した 136 名の SCN 患者について解析を行った結果、3 年 OS は 82%、3 年 EFS は 71%、TRM は 17%であった[19]。多変量解析の結果、10 歳以下、最近施行された HSCT、HLA 一致血縁もしくは非血縁ドナーにおいて、有意差をもって OS が高かった。生着不全が 10%、grade 2-4 の急性 GVHD が 21%と報告されている。慢性 GVHD の 1 年累積発症率は 20%であった。中央値 4.6 年の観察期間で二次がんの発症は認めていない。このことから HLA 一致ドナーからの移植や、10 歳以下の低年齢での移植は考慮されてもよいと報告している。複数の症例報告においても良好な移植成績が得られている。また最近のフランスからの報告では、2005 年から SCN の移植適応を、それまでの G-CSF に無反応もしくは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者から、G-CSF を 15 μ g/kg/day 以上の定期投与を受けている患者まで拡大したところ、2005 年以降白血病の合併を認めなかった[21]。このことから HLA 一致率の高い本邦での移植対象については、悪性転化前に移植を行うという点から、適切なドナーがいる場合には、G-CSF に反応性がない患者や AML/MDS を合併した患者以外にも適応されうる。

参考文献

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, et al.: **Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee.** *J Clin Immunol* 2020, 40:24-64.
2. Bellanné-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C, Fenneteau O,

- Callebaut I, Clauin S, Docet A, Damaj GL, Leblanc T, Pellier I, et al.: **Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome.** *Blood* 2018, **132**:1318-1331.
3. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K: **Severe congenital neutropenias.** *Nat Rev Dis Primers* 2017, **3**:17032.
 4. 大矢 暁 友, 後藤 幸子, 金山 拓 誉, 坂本 謙 一, 大曾 根 眞 也, 今 村 俊 彦, 小 坂 喜 太 郎: **G6PC3 遺 伝 子 変 異 を 認 め た 重 症 先 天 性 好 中 球 減 少 症 の 一 例.** *日 本 小 児 血 液 ・ が ん 学 会 雜 誌* 2016, **53** 卷 4 号:247.
 5. Carapito R, Konantz M, Paillard C, Miao Z, Pichot A, Leduc MS, Yang Y, Bergstrom KL, Mahoney DH, Shardy DL, et al.: **Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features.** *J Clin Invest* 2017, **127**:4090-4103.
 6. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, Dror Y, Kinsey S, Link DC, Newburger PE, et al.: **Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy.** *Br J Haematol* 2010, **150**:196-199.
 7. Klimiankou M, Uenalan M, Kandabarau S, Nustede R, Steiert I, Mellor-Heineke S, Zeidler C, Skokowa J, Welte K: **Ultra-Sensitive CSF3R Deep Sequencing in Patients With Severe Congenital Neutropenia.** *Front Immunol* 2019, **10**:116.
 8. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB: **Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management.** *Orphanet J Rare Dis* 2011, **6**:26.
 9. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, Wang W, Jakubowski A, Winton E, Lalezari P, et al.: **A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia.** *Blood* 1993, **81**:2496-2502.
 10. Donadieu J, Boutard P, Bernatowska E, Tchernia G, Couillaud G, Philippe N, Le Gall E: **A European phase II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children.** *Lenograstim Study Group.* *Eur J Pediatr* 1997, **156**:693-700.
 11. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, Brown S, Cham B, Kannourakis G, Kinsey SE, et al.: **Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy.** *Blood* 2000, **96**:429-436.
 12. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, et al.: **Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group.** *Haematologica* 2005, **90**:45-53.
 13. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, et al.: **The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy.** *Blood* 2006, **107**:4628-4635.
 14. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, et al.: **Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register.** *Blood* 2004,

- 103:4119-4125.
15. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, Pillon M, Martire B, Ghilardi R, Ramenghi U, et al.: **Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica).** *Am J Hematol* 2012, **87**:238-243.
 16. Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, Cornu G, Cowan MJ, Dale DC, Flood T, et al.: **Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation.** *Blood* 2000, **95**:1195-1198.
 17. Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, Kato K, Nagatoshi Y, Tabuchi K, Kato S: **Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases.** *Pediatr Transplant* 2010, **14**:657-663.
 18. Ferry C, Ouachee M, Leblanc T, Michel G, Notz-Carrere A, Tabrizi R, Flood T, Lutz P, Fischer A, Gluckman E, et al.: **Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register.** *Bone Marrow Transplant* 2005, **35**:45-50.
 19. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, et al.: **Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation.** *Blood* 2015, **126**:1885-1892; quiz 1970.
 20. Choi SW, Boxer LA, Pulsipher MA, Roulston D, Hutchinson RJ, Yanik GA, Cooke KR, Ferrara JL, Levine JE: **Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia with evidence of leukemic transformation.** *Bone Marrow Transplant* 2005, **35**:473-477.
 21. Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F, Paillard C, Nachit O, Galambrun C, Gandemer V, Bertrand Y, Neven B, Dore E, et al.: **H SCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry.** *Bone Marrow Transplant* 2020, **55**:1614-1622.
- D. 考察**
- 前回のガイドライン作成から、新たに報告された論文を参考に、診断、治療を中心にした診療ガイドラインを改訂した。
- E. 結論**
- 重症先天性好中球減少症 (SCN) の診療ガイドライン改訂を行った。
- F. 研究発表**
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他