別添 4

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

食細胞機能不全症および欠損症の診療ガイドライン作成について

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）
研究協力者　佐倉 文祥（広島大学大学院医系科学研究科小児科学　大学院生）
研究協力者　内海 孝法（広島大学大学院医系科学研究科小児科学　大学院生）
研究協力者　野間 康輔（広島大学大学院医系科学研究科小児科学　大学院生）

研究要旨
メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease; MSMD）及び、細胞骨格異常や好中球の遊走に関与する遺伝子群の異常による白血球機能異常，周期性好中球減少症に加えて、先天性好中球減少症の項目の中で、重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia: SCN）以外の 14 種類の疾患についてガイドラインを作成した。

A．研究目的

36. 周期性好中球減少症、37. 35及び36に掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症、43. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症、44. 36から43に掲げるもののほかの、白血球機能異常の診断基準の以上４つについて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

36. 周期性好中球減少症

1 章

【疾患背景】　周期性好中球減少症（cyclic neutropenia，CyN）は，末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count，ANC）の周期的変動を示す疾患で，ANC は正常レベルから重症好中球減少（150/μl 未満）まで約 21 日周期で変動する[1，2]。好中球の減少期間は１週間以内であり，好中球減少期に一致して発熱，全身倦怠感，口内炎，咽頭扁桃炎，副鼻腔炎，リンパ節炎などの症状を合併する。時に肺炎，敗血症などの生命を脅かす重症感染症を示す。慢性的には，ほとんどの症例で慢性歯肉炎，歯周病を伴い，年齢とともに悪化し，永久歯の脱落となると健康関連 QOL の著明な低下となる。末梢血血液検査所見では，好中球の周期的変動以外に好中球減少と相反した単球の周期的変動を認め，好中球減少時には軽度の白血球減少も認める。赤血球系，血小板系に大きな変化は認めない。本症の約 90%が好中球エラスターゼをコードする遺伝子，ELANE のヘテロ接合性変異に基づく常染色体優性遺伝形式をとる先天性疾患である[1]。重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia，SCN）も同遺伝子変異で発症するが，両疾患の病因，病態からの差異は明らかとされていない。ELANE 異常症以外にも、先天性好中球減少症に分類されている HAX1 異常症[3，4]、G6PC3 異常症[5]、Barth 症候群[6，7]や SRP54 異常症[8]、Shwachman–Diamond 症候群[9]においても CyN を呈する症例報告が挙がっており、遺伝子型に関わらず CyN の表現型を示す可能性はあると考えられる。

発症頻度について、確定的な数字はないが，100 万人に 1～2 人と推定されている。症状が軽微なために，診断に至っていない例が多数存在している可能性があり，実際はより高頻度に

存在すると考えられる。好中球減少時に認める軽微な感染症は，好中球の増加に伴い数日で自然軽快するので，血液検査が施行されない場合には単なる感染症として放置されることが多い。発端者の約半数は小児期に診断されており，早い例では乳幼児期に診断されるが，遅い例では妊娠や発端者からの家系内遺伝子解析などを契機に 20 代から成人にかけて初めて診断されることもある。

【病因・病態】

最も頻度が高い ELANE 異常症においても、周期的に好中球が減少する機序，特に ELANE 変異との関係についての詳細は明らかではない。ELANE 異常症においては、図 1 に示すように SCN および CyN のそれぞれにおいて ELANE 変異部位が報告されているが，両者に共通の変異も認められている。SCN では骨髄像で前骨髄球，骨髄球での成熟障害を特徴とし，小胞体ストレス（UPR）により，細胞死が誘導されることが病因として考えられているが，CyN での骨髄像には周期にもよるが，特徴的所見はなく，基本的に成熟障害は認められない［10］。CyN において，周期毎での細胞死の検討から，好中球減少前期での細胞死（アポトーシス）の亢進が認められることから，好中球寿命の短縮が推測される。また，好中球の細胞死にオートファジーの関与が考えられており，好中球一次顆粒に存在する変異好中球エラスターゼの関与が好中球寿命の短縮に影響していることが推測されている。2020 年 Mir らは、ELANE 変異をもつ CyN の患者では、特に Nadir 期に、変異好中球エラスターゼによる UPR 及び ROS 産生亢進により造血幹細胞や造血前駆細胞が障害されることを報告した［11］。彼らは、SCN と CyN の違いとして、CyN では細胞死を逃れたわずかな造血幹細胞や造血前駆細胞が G-CSF に反応し、ANC の peak から nadir にかけて増殖し好中球を産生するが、SCN では UPR がより重度であり、細胞死を逃れる造血幹細胞や造血前駆細胞がないことが両者の違いを生むとの仮説をたてている。また増殖速度の異なる 2 種類の幹細胞分画が存在することも、病態に関与している可能性を示唆している。

図 1

【臨床像】

1. 臨床症状，身体所見：

周期的に好中球減少期に一致した全身倦怠感，発熱，口内炎，咽頭扁桃炎，リンパ節炎，蜂窩織炎，中耳炎などがみられ，時には肺炎，敗血症が認められる。慢性歯肉炎，歯周病は年齢とともに顕著となる。

2. 検査所見：

末梢血血液検査では 21 日周期で，好中球減少（多くは ANC が 150/μl 未満）とそれと相反した単球増加，好酸球増加が特徴である。網状赤血球，血小板も好中球と同様の周期的変化をするが好中球ほど顕著ではない。全体的に白血球数は減少しており，特に好中球減少期には 2, 000～3, 000/μl の白血球数となることが多い。骨髄像では末梢血での変化に先行して周期的な変化を認め，好中球減少期の数日前の骨髄像では全体的な低形成とともに，骨髄系細胞全体の減少が認められ，回復前期ではほぼ正常な骨髄像が認められる。骨髄所見は周期に伴って変化することから，1 回の骨髄所見から診断をすることは困難である。

特殊検査：

周期性が明らかな症例では 90%以上で，ELANE 遺伝子のヘテロ接合性変異が認められるので，好中球数の周期的変動と遺伝子検査で診断が可能となる。周期性が曖昧で遺伝子検査で変異が同定されない場合には特発性好中球減少症として考えられている。

3. 鑑別診断：

前述のように ELANE 異常症以外にも、HAX1 異常症，G6PC3 異常症や、Barth 症候群、SRP54 異常症、Shwachman-Diamond 症候群で周期性好中球減少症を呈する症例報告がされているため、責任遺伝子の検索は重要である。好中球減少を示す先天性角化不全症など他の先天性骨髄不全症の除外も必要である。周期性が確認できれば鑑別は容易であるが，乳

幼児期には周期性が明らかでない場合もあるので，注意が必要である。また，乳幼児期に好発する自己免疫性好中球減少症（AIN）との鑑別も必要である。血清中の抗好中球抗体の有無だけで鑑別することは困難である。一般的には抗好中球抗体は陰性であるが，まれに偽陽性と判断される場合があるので注意が必要である。臨床経過を慎重に観察することが重要である。

4. 合併症

上記の臨床症状としての感染症が合併症である。長期的なものとしてはG-CSFを治療として使用されている症例ではSCNと同様に，骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia，MDS/AML）に進展する場合がある。ただしその頻度は非常に稀であり，2012年までの報告では皆無であったが，2016年にG-CSF受容体（CSF3R）の細胞内ドメインの切断変異（SCNで認められる変異と同じ）を認めた2症例が報告され，1例がAMLを発症している[12]。

5. 重症度分類

重症度は好中球減少期の感染症の重症度による。好中球減少期には必ず症状があるわけではないが，多くは全身倦怠感，発熱，口内炎，咽頭扁桃炎，皮膚感染症，蜂窩織炎，リンパ節炎，歯肉炎の悪化を伴うが，長くて数日間である。好中球の増加につれて，症状は軽快する。時に，高熱と強度の炎症所見を伴った敗血症様の症状を認める。また肺炎を合併することがあるので，早期の入院加療が必要となる（表）。慢性的には慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり，口腔ケアが不十分な症例では歯牙の喪失につながる可能性があることから，健康関連QOL低下の要因となる。

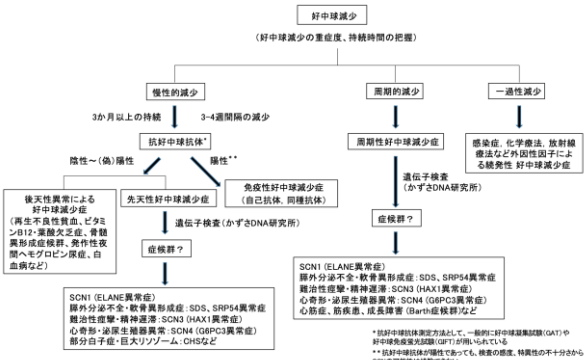
表

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

【診断】 小児期の好中球減少における診断へのアルゴリズムを簡単に図2に示す。周期性好中球減少症では好中球減少が常に認められる所見ではないので，末梢血血算を週1回，4-8週間連続で行い，約21日周期の好中球減少を確認する必要がある。好中球周期と単球周期の逆相関も重要な所見である。

図 2



【治療】 好中球減少期に認める症状のほとんどは，一時的で自然に軽快するが，時に重症な咽頭扁桃炎，肺炎，敗血症に進展することがあるので，感染予防に留意し感染症罹患時には適切な抗菌薬で速やかに治療を開始する必要がある。好中球が減少する時期をある程度推測できれば，ST合剤などの抗菌剤を好中球減少前から1週間予防内服も試みられているが，科学的根拠は証明されていない。学童期後半から成人にかけては多くの例が倦怠感等から好中球減少期を推測できるようであるので，この時期にあわせた内服は重症感染症の頻度を減少させることができる。また，好中球減少時の低用量G-CSF（2～3μg/kg/日）投与は，好中球減少期間を短縮し，好中球減少時のANCを増加させるため，感染症の頻度を減少させる。最近のSCNIR（Severe Chronic Neutropenia International Registry）からの報告では、登録されたCyN 239症例において、G-CSF定期的投与群では非投与群に比較して有意に敗血症発症の確率が低い（p = 0.02）ことが示された[13]。この事実から，G-CSFを週に2-3回の投与を行うことを推奨しているが，MDS/AML進展例が報告されたことからは，慎重な投与を考えなければならない。また，加齢とともに好中球減少の周期性がわかりにくくなる例や，好中球減少期のANCが増加していく例もあり，油断したときに重症感染症を併発する場合があるので，十分な指導は必要である。周期的に好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎，歯周病は多くの症例で問題となる[14]。歯科医と相談した幼小児期からの口腔ケアが長期管理の上では重要である。

【フォローアップ指針】

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。しかし本疾患においても稀ではあるがMDS/AMLの発症例が報告されており，慎重な経過観察が必要である。

【診療上注意すべき点】
乳幼児期に好中球減少を認める場合には，1 回の末梢血検査では診断に至らないので，周期性を考慮した経過観察が重要である。特に周期的に口内炎，咽頭扁桃炎を認める場合や，幼小児で歯肉の腫脹や発赤がある場合には慢性的あるいは一時的な好中球減少を考えなければならないので，周期性好中球減少症を鑑別診断の一つとして考慮する必要がある。また，感染症を併発しても好中球の増加とともに自然軽快するため，成人期になって診断される症例や，児の診断から親を含めた親族の診断がなされる場合がある。また、予防接種の禁忌はないので定期接種を怠らないことが重要である

【予後、成人期の課題】
確実な診断と，重症感染症併発時の迅速な対応を行えば生命予後を心配する必要はないが，敗血症での死亡例も報告されている。G-CSF を定期的あるいは一時的に使用していく症例においては，非常に稀ではあるが MDS/AML への進展があることは念頭におくべきで，定期的な骨髄検査と CSF3R の後天的変異の有無を確認する必要がある。

周期的な好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎，歯周病，口内炎は成人期にはほぼ必発の症状となる。重症化すると歯槽骨の溶解から，永久歯の脱落に繋がる。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例があり，QOLはかなり損なわれることなる。幼小児期からの口腔ケアの指導とケアの持続が最も重要である。

【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 36
● 指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

【文献】
1) M. Horwitz, K. F. Benson, R. E. Person, A. G. Aprikyan, D. C. Dale, Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis, Nat Genet 23(4) (1999) 433-6.
2) D. C. Dale, How I manage children with neutropenia, Br J Haematol 178(3) (2017) 351-363.
3) F. E. Cipe, M. H. Celiksoy, B. Erturk, Ç. Aydogmus, Cyclic manner of neutropenia in a patient with HAX-1 mutation, Pediatr Hematol Oncol 35(3) (2018) 181-185.
4) A. Tayal, J. P. Meena, R. Kaur, P. Tanwar, N. Gupta, M. Kabra, S. K. Kabra, A Novel Homozygous HAX1 Mutation in a Child With Cyclic Neutropenia: A Case Report and Review, J Pediatr Hematol Oncol (2021).
5) A. Alangari, A. Alsultan, M. E. Osman, S. Anazi, F. S. Alkuraya, A novel homozygous mutation in G6PC3 presenting as cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in the same family, J Clin Immunol 33(8) (2013) 1403-6.
6) A. A. Dinca, W. M. Chien, M. T. Chin, Identification of novel mitochondrial localization signals in human Tafazzin, the cause of the inherited cardiomyopathic disorder Barth syndrome, J Mol Cell Cardiol 114 (2018) 83-92.
7) H. N. Sabbah, Elamipretide for Barth syndrome cardiomyopathy: gradual rebuilding of a failed power grid, Heart Fail Rev (2021).
8) R. Carapito, M. Konantz, C. Paillard, Z. Miao, A. Pichot, M. S. Leduc, Y. Yang, K. L. Bergstrom, D. H. Mahoney, D. L. Shardy, G. Alsaleh, L. Naegely, A. Kolmer, N. Paul, A. Hanauer, V. Rolli, J. S. Muller, E. Alghisi, L. Sauteur, C. Macquin, A. Morlon, C. S. Sancho, P. Amati-Bonneau, V. Procaccio, A. L. Mosca-Boidron, N. Marle, N. Osmani, O. Lefebvre, J. G. Goetz, S. Unal, N. A. Akarsu, M. Radosavljevic, M. P. Chenard, F. Rialland, A. Grain, M. C. Bene, M. Eveillard, M. Vincent, J. Guy, L. Faivre, C. Thauvin-Robinet, J. Thevenon, K. Myers, M. D. Fleming, A. Shimamura, E. Bottollier-Lemallaz, E. Westhof, C. Lengerke, B. Isidor, S. Bahram, Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features, J Clin Invest 127(11) (2017) 4090-4103.
9) J. H. Lee, S. H. Bae, J. J. Yu, R. Lee, Y. M. Yun, E. Y. Song, A case of Shwachman-Diamond syndrome

confirmed with genetic analysis in a Korean child, J Korean Med Sci 23(1) (2008) 142-5.
10) I. Kollner, B. Sodeik, S. Schreek, H. Heyn, N. von Neuhoff, M. Germeshausen, C. Zeidler, M. Kruger, B. Schlegelberger, K. Welte, C. Beger, Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response, Blood 108(2) (2006) 493-500.
11) P. Mir, M. Klimiankou, B. Findik, K. Hahnel, S. Mellor-Heineke, C. Zeidler, J. Skokowa, K. Welte, New insights into the pathomechanism of cyclic neutropenia, Ann N Y Acad Sci 1466(1) (2020) 83-92.
12) M. Klimiankou, S. Mellor-Heineke, O. Klimenkova, E. Reinel, M. Uenalan, S. Kandabarau, J. Skokowa, K. Welte, C. Zeidler, Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML, Blood 127(21) (2016) 2638-41.
13) D. C. Dale, A. Bolyard, T. Marrero, V. Makaryan, M. Bonilla, D. C. Link, P. Newburger, A. Shimamura, L. A. Boxer, C. Spiekerman, Long-Term Effects of G-CSF Therapy in Cyclic Neutropenia, N Engl J Med 377(23) (2017) 2290-2292.
14) M. E. Peacock, R. M. Arce, C. W. Cutler, Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases, Oral Dis 23(7) (2017) 866-888.

2 章

CQ1　G-CSF の定期的投与は感染症予防に有効か

推奨

周期的に易感染性が認められることから, 週2-3回の定期的G-CSF投与は感染予防に用いることが推奨される。ただし，MDS/AMLへの進展には注意が必要である。

根拠の確かさ　B

要約

G-CSFの定期投与は感染予防に有効であるとの報告があり，推奨される。

解説

本疾患を前方視的にG-CSFの有効性を示した論文が、2017年にSCNIR より報告された。CyN 239例において，G-CSFを定期的に投与した群では非投与群に比較して有意に敗血症発症の確率が低い（p = 0.02）ことが示された[1]。しかし、フランスからの報告によると，49例のCyN患者について解析した結果，G-CSF定期投与は口腔内感染症の発症には有効であったが, 重症及び軽症感染症における有効性は認められなかった[2]。個々の症例に応じた判断が求められる。また，従来は本疾患でのG-CSF長期投与によるMDS/AMLへの進展例の報告されていなかったが, この2-3年でAMLが1例，CSF3R変異が1例報告された[3]。長期投与によるMDS/AML進展に対する経過観察は重要である。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

“cyclic neutropenia” AND “G-CSF”　124 件

参考文献

1) Dale DC, Bolyyard AA, Marrero V, Makaryan V, Bonilla MA, Link DC, Newburger P, Shimamura A, Boxer LA, Spiekerman C: Long-term effects of G-CSF therapy in cyclic neutropenia. N Engl J Med 2017; 377: 2290-2292.
2) Rotulo GA, Plat G, BeaupainB, Blanche S, Moushous D, Sicre de Fontbrune F, Leblanc T, Renard C, Barlogis V, Vigue MG, Freycon C, Piguet, C Pasquet M, Fieschi C, Abou-Chahla W, Gandemer V, Rialland F, Millot F, Marie-Cardine A, Paillard C, Levy P, Aladjidi N, Biosse-Duplan M, Bellanne-Chantelot C, Donadieu, J. French Severe Chronic Neutropenia, Registry. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with ELANE-related neutropenia: a French Severe Chronic Neutropenia Registry study. Br J Haematol. 2021; 194: 908-920
3) Klimiankou M, Mellor-Heineke S, Klimenkova O, Reinel E, Uenalan M,

Kandabarau S, Skokowa, J. Welte K, Zeidler, C. Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML. Blood. 2016; 127:2638-41

CQ2. 定期的歯科健診（口腔ケア）は必要か

推奨

慢性歯肉炎, 歯周病はほぼ必発の所見であることから, 定期的歯科検診での口腔ケアを行うことは推奨される。

根拠の確かさ　B

要約

本症における慢性歯肉炎, 歯周病は共通の臨床所見であり, 定期的な歯科による口腔ケアが望ましい。

解説[1-3]

本症の自然経過として慢性歯肉炎, 歯周病は早期から認められるが, 年齢とともに悪化し, 永久歯の脱落に繋がることが報告されている。歯槽骨の融解も認められるのでインプラントも困難であるため, 幼少期からの定期的（最低でも月1回程度）な歯科健診と口腔ケアが推奨されている。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

“cyclic neutropenia ″ AND “periodontitis” 28 件

参考文献

1) Lu RF, Meng HX: Severe periodontitis in a patient with cyclic neutropenia: a case report of long-term follow-up. J Dental Res 15: 159-163, 2012.
2) Chen Y, Fang L, Yang X: Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. J Clin Pediatr Dent 37: 307-308, 2013.

37. 35 及び 36 に掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症

1章 疾患の解説

重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia: SCN）以外に先天性好中球減少症に分類された疾患について概説する。

1. 糖原病 1b 型

【疾患背景】

糖原病 1b 型は、glucose-6-phosphatase translocase（G6PT）の欠損を背景に、グルコース産生障害とグリコーゲン蓄積による低血糖、肝腫大、好中球の減少と機能障害による易感染性、炎症性腸疾患を呈する常染色体劣性遺伝性疾患である。糖原病 1b 型の罹患率は、50 万出生に 1 人と推計されている[1]。

【病因・病態】

糖原病 1b 型は、責任遺伝子 G6PT1 の機能喪失型変異により発症する。G6PT は、glucose-6-phosphate（G6P）の小胞体内への輸送を担う他、好中球を含む非糖新生組織においては glucose-6-phosphatase-β（G6Pase-β）と複合体を形成し、エネルギー恒常性と機能維持に寄与している。G6PT 欠損によるエネルギー恒常性の破綻が、好中球減少と機能障害を引き起こす原因と考えられる[2]。

【臨床像】

① 臨床症状　通常、生後 3～6 か月頃に肝腫大、空腹時の低血糖症状、成長障害、人形様顔貌で発症する。患者のおよそ半数に反復性細菌感染症を認める[3]。
② 身体所見　肝腫大、腹部膨満、低身長、筋緊張低下、人形様顔貌
③ 検査所見　低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症（高トリグリセリド血症）、高尿酸血症などの代謝異常を呈する。栄養不足や合併症などの影響から貧血を伴うことがある。患者の多くに断続的ないしは持続的な好中球減少を認める[4]。

【診断】

臨床症状、検査所見から糖原病 1 型の診断は可能である。糖原病 1b 型の確定診断のためには、

遺伝子検査で G6PT1 遺伝子の機能喪失型変異を確認する必要がある。

【治療】
食事療法を中心に低血糖の治療と予防を行う。G-CSF への反応は良好であり、感染症罹患回数の減少、炎症性腸疾患の重症度軽減の効果が認められる[5]。また少数例の検討ではあるが、ビタミン E 補充により G-CSF の減量が可能であったことが報告されている[6]。骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）への進展例が報告されている[5]。

【合併症】
炎症性腸疾患、肝腫瘍、腎障害、骨粗鬆症、甲状腺機能低下症、MDS/AML

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
8　先天性代謝異常
大分類 5 糖質代謝異常症
細分類 66　糖原病Ⅰ型
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65
肝型糖原病　告知番号 257

2. X 連鎖性好中球減少症

【疾患背景】
X 連鎖性先天性好中球減少症（XLN: X-linked neutropenia）は、X 染色体上に存在する WAS 遺伝子の機能獲得型変異により発症し、好中球減少症による再発性細菌感染症と骨髄分化の停止を特徴とする疾患である[7, 8]。

【病因・病態】
WAS タンパク（WASP）は、造血細胞の細胞質に発現するアクチン細胞骨格の調節因子であり、細胞内シグナル伝達および細胞遊走、細胞分裂、細胞間相互作用において重要な役割を果たしている。XLN では、WASP の自己抑制ドメインをコードする領域の変異により、WASP が恒常的に活性化し、アクチン重合制御の破綻をきたすことが細胞増殖減少、アポトーシス増加、ゲノム不安定性を引き起こすと考えられている[9]。

【臨床像】[7, 8, 10, 11]
① 臨床症状　反復性細菌感染症
② 身体所見　本疾患に特異的といえる身体的特徴の報告はない。
③ 検査所見　血液：好中球減少、単球減少、NK 細胞減少、CD4/CD8 比低下、血清 IgA 値低下、$IgA^{+}B$ 細胞およびメモリ―B 細胞サブセットの減少、メモリーB 細胞減少。
骨髄：前骨髄球から骨髄球への分化停止。

【診断】遺伝子検査で WAS 遺伝子変異を確認する。

【治療】感染症に対しては、罹患時の適切な抗菌薬治療と予防的抗菌薬投与が行われる。好中球減少に対する G-CSF は有効であるが、好中球数と感染症罹患率に関連が乏しいことや、骨髄異形成症候群合併時の急性骨髄性白血病転化への懸念から、乳児期あるいは重症感染症時の使用が推奨されている。

【合併症】
骨髄異形成症候群

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

3. P14/LAMTOR2 欠損症

【疾患背景】

p14 欠損症は、p14（LAMTOR2）遺伝子のホモ接合性変異によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。2007 年に Bohn らが 1 家系 4 人の p14 欠損症患者を報告しており、重度の好中球減少、皮膚色素脱失、低身長を特徴とする[12]。

【病因・病態】[12-14]

p14 は後期エンドソーム/リソソームに局在するアダプタータンパクで、LAMTOR2 または MAPBPIP としても知られる。p14 は、p18（LAMTOR1）、MP1（LAMTOR3）、C7ORF59（LAMTOR4）、HBXIP（LAMTOR5）と共に LAMTOR 複合体を形成している。LAMTOR 複合体は、後期エンドソームに局在した足場タンパクとして機能しており、ERK-MAPK や mTOR シグナル伝達カスケードを介したエンドソーム輸送、細胞増殖に関与している。本疾患の病態は、p14 欠損による好中球、B 細胞、細胞傷害性 T 細胞、メラノサイトにおけるリソソームの動態と機能の障害に起因すると考えられるが、詳細な機序は不明である。

【臨床像】[12]

① 臨床症状　肺炎レンサ球菌による反復性呼吸器感染症
② 身体所見　低身長、皮膚色素低下、粗造な顔貌
③ 検査所見　血液：好中球減少（500/μL 未満）、細胞傷害性 T 細胞活性低下、メモリーB 細胞サブセットの減少、血清 IgM 低値、血清 IgG 低値。骨髄：好中球成熟正常。

【診断】

遺伝子検査で p14 遺伝子変異を確認する。

【治療】

好中球減少症に対しては G-CSF 投与が行われる。低用量の G-CSF で好中球数の正常化が期待できる。

【合併症】

特記事項なし

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

4. Barth 症候群

【疾患背景】

Barth 症候群（BTHS）は、Xq28 に存在する TAZ 遺伝子の機能喪失型変異によって生じる X 連鎖性遺伝性疾患であり、心筋症、好中球減少症、骨格筋ミオパチー、成長障害、有機酸尿症を特徴とする。未診断例が多く存在すると考えられ、罹患率は 14～40 万出生に 1 人程度と幅がある[15]。

【病因・病態】

TAZ 遺伝子は、ミトコンドリア内膜に局在する Tafazzin をコードしている。Tafazzin はミトコンドリア固有のリン脂質であるカルジオリピン（CL）の代謝に関わるトランスアシラーゼであり、未熟な CL から成熟した tetralinoleoyl cardiolipin（L4-CL）へのリモデリングを触媒している。心筋や骨格筋のようにエネルギー需要の高い組織の CL は約 70～80%が L4-CL で構成されているが、BTHS では L4-CL が減少し、前駆物質 monolyso CL（ML-CL）が蓄積している。この CL 組成の変化が、ミトコンドリアの構造と機能を障害し、ATP の産生低下をきたすことが本疾患の病態と考えられている[15, 16]。

【臨床像】[15, 16]

① 臨床症状　拡張型心筋症、心内膜線維弾性症、左室緻密化障害、肥大型心筋症などの心筋症を呈する。好中球減少症の影響は、持続的な口腔内感染症など軽微なものが多いが、時に重症感染症を発症することがある。
② 身体所見　多くの症例で思春期前の低身長と骨年齢遅延を認めるが、思春期以降の成長は良好である。また小児期には筋緊張低下に伴う運動発達遅滞、特徴的顔貌を呈するが、成長に伴い目立たなくなる。
③ 検査所見　血液：好中球減少の程度は、正常から重度の減少を示すものまで様々であり、経時的な変動を認める。骨髄：骨髄球の分化停止。

【診断】

臨床症状、尿中 3-メチルグルタコン酸高値、遺伝子検査から診断されるが、典型的症状が揃わないこともあり注意を要する。液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）等を用いた ML-CL/L4-CL 比測定の有用性が報告されている[17]。

【治療】

治療は対症療法が基本である。好中球減少症に対しては、G-CSF と予防的抗菌薬の投与を行う。好中球数の経時的変動が大きいため、投与タイミングによっては好中球増多を呈すことがある。好中球数の恒常的な正常化を目指すのではなく、平均を押し上げることを目標とする。G-CSF 投与を受けた多くの患者で、アフタ性潰瘍や歯肉痛の予防、細菌感染症の減少、倦怠感の改善が認められる[15]。

【合併症】

不整脈による突然死のリスクがある。

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

5. Cohen 症候群

【疾患背景】

Cohen 症候群は、成長障害、体幹部肥満、筋緊張低下、関節過伸展、精神運動発達遅滞、知的障害、小頭症を伴う特徴的顔貌、脈絡網膜ジストロフィーや高度近視、間欠性好中球減少症を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。1973 年の Cohen らによる初報以降約 200 例の報告があるが、未診断例が多く存在すると考えられ、正確な有病率・罹患率は不明である。特定地域に症例が集簇する創始者効果が認められる。

【病因・病態】

Cohen 症候群は、VPS13B 遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。VPS13B は、ゴルジ体におけるタンパク質への糖鎖付加の他、エンドソーム-リソソーム輸送、細胞内小胞の輸送・選別に重要な役割を果たしている。VPS13B 欠損による糖鎖合成障害が、Cohen 症候群の多彩な臨床症状をもたらす一因と考えられるが、詳細な機序は不明である[18, 19]。

【臨床像】

① 臨床症状　幼児期から進行する高度近視、脈絡網膜ジストロフィーを認める。再発性口内炎、歯肉炎、中耳炎、皮膚感染症を反復するが、通常は軽症であり重症感染症は少ない。様々な程度の精神運動発達遅滞、知的障害を示すが、性格は明るく友好的で社会性は保たれる。
② 身体所見　小頭症、短い人中、突出した上顎および上顎切歯などの特徴的顔貌を示す[20]。出生時から乳幼児期にかけては成長障害を示すが、10 歳代にかけて急激な体重増加をきたし体幹部肥満となる。乳幼児

期早期からの筋緊張低下に付随した哺乳障害、摂食障害、呼吸障害、関節過伸展などの筋骨格系症状を認める。

③ 検査所見　血液：軽度から中等度の好中球減少を示すが、周期性はない、好中球接着能の増加を認める[21]。骨髄：正常ないし過形成。

【診断】

網膜ジストロフィーと高度近視、小頭症、発達遅滞、関節過伸展、特徴的顔貌、細い四肢と体幹部肥満、社交的な性格、好中球減少症の 8 つの主要な特徴のうち少なくとも 6 つの特徴を認めるか、遺伝子検査で VPS13B 遺伝子の機能喪失型変異を認めた場合に確定診断する。

【治療】

治療は対症療法が基本である。感染症に対しては適切な抗菌薬治療を行う。G-CSF に対する反応は良好であり、状況に応じて使用を検討する。

【合併症】

特記事項なし

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

6. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症（Clericuzio 症候群）

【疾患背景】

Clericuzio 症候群は、好中球減少症を伴う多型皮膚萎縮症とも呼ばれ、炎症性湿疹に続発する多型皮膚萎縮症と慢性好中球減少症に伴う反復性気道感染症を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である[22]。1991 年に Clericuzio らによるアメリカ南西部の先住民族 Navajo 族における 14 例の報告以降 100 例程の文献報告があるが、正確な有病率・罹患率は不明である。

【病因・病態】

Clericuzio 症候群は、USB1 遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。USB1 は、RNA の核酸配列を末端から逐次的に切断するエクソリボヌクレアーゼの一つである。特に、スプライソソーム複合体を構成する snRNA U6 の転写後修飾に関わっており、同分子の細胞内安定化に寄与している。USB1 欠損による U6 活性低下と、それに伴うスプライシング異常が、本疾患の病態と考えられている[23]。

【臨床像】[22]

① 臨床症状　小児期より反復する呼吸器感染症、副鼻腔炎、中耳炎を認め、気管支拡張症を伴うことが多い。

② 身体所見　出生時の皮膚は正常である。生後 6～12 か月頃から四肢末端を中心とした炎症性湿疹を生じ、その後全身へと拡大する。炎症性湿疹は徐々に改善するが、色素沈着、色素脱失、萎縮、毛細血管拡張などを伴う多型皮膚萎縮症へと移行する。通常、掌蹠の過角化と爪甲肥厚を認める。

③ 検査所見　血液：中等度から重度の好中球減少を示す。骨髄：幼若細胞数の増加や骨髄球分化障害を含む前骨髄異形成様の像を呈すことがある。

【診断】

特徴的な皮膚症状と好中球減少症の合併を認めるか、遺伝子検査で USB1 遺伝子の機能喪失型変異を認めた場合に確定診断する。

【治療】

感染症に対しては、罹患時の適切な抗菌薬治療と予防的抗菌薬投与を行う。好中球減少に対する G-CSF は必ずしも有効ではなく、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病発症への懸念もあることから、重度の好中球減少を伴う重症

感染症罹患時など限定的な使用が推奨される[24]。

【合併症】
骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病の合併報告がある。

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

7. JAGN1 欠損症
【疾患背景】
2014 年 Boztug らにより、9 家族 14 人の患者において重症先天性好中球減少症の責任遺伝子として、jagunal homolog 1 をコードする JAGN1 遺伝子が同定された[25]。常染色体劣性遺伝形式をとり、他の SCN と同様に好中球減少による易感染性を示す。

【病因・病態】
JAGN1 は小胞体に常駐し、初期分泌経路で機能するタンパク質である。JAGN1 変異体の好中球は、小胞体の超微細構造の欠損、顆粒の欠如、複数のタンパク質の N-グリコシル化の異常、アポトーシスの増加などの特徴をもつ。また JAGN1 は顆粒球コロニー刺激因子（G-SCF）受容体を介したシグナル伝達に必要であることが示されている。これらより JAGN1 は、好中球の分化と維持に重要な因子として考えられている。

【臨床像】[25]
① 臨床症状 好中球減少による呼吸器感染症、敗血症、皮膚膿瘍などの細菌感染症を繰り返す。
② 身体所見　骨や歯牙形成に異常をきたす症例が多く、逆三角形の顔などの特異顔貌を示す

例もある。

③ 検査所見 骨髄では前骨髄球から骨髄球期での maturation arrest を示し、全例で好中球減少症を呈する。また低ガンマグロブリン血症を呈した症例も報告されている。

【診断】
好中球減少を認める患者に対し、責任遺伝子（JAGN1）の解析を行うことで確定診断にいたる。
【治療】
G-CSF がほとんどの症例で投与されているが、反応性は不良であり、好中球数の有意な改善が得られない例が多い。予後は比較的良好であるが、感染症コントロール不良例や急性骨髄性白血病に移行した例では造血幹細胞移植が施行されている。

【合併症】
造血器外症状として、低身長、幽門狭窄症、脊柱管狭窄症、痙攣、股関節形成不全、骨粗鬆症、骨形成異常、膵臓機能不全、エナメル形成不全、大動脈縮窄症、泌尿器系奇形、甲状腺機能低下などの合併が報告されている。骨関連の合併症が多く、本疾患の特徴かもしれない。

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

8. 3-Methylglutaconic aciduria

【疾患背景】

3-メチルグルタコン酸尿症（3-metylglutaconic aciduria：MGCA）はロイシン異化過程の代謝産物である 3-メチルグルタコン酸（MGA）の尿中排泄を認める疾患群の総称であり、現在 I 型からⅦ型に分類されている。2015 年 Wortmann らにより、神経学的症状と好中球減少を伴う 3-MGCA の 9 家族 14 人の患者において、CLPB 遺伝子のホモ接合変異もしくはヘテロ接合複合変異が同定された[26]。本症は MGCA Ⅶ型に分類され、常染色体劣性遺伝形式をとる。また 2021 年 Warren らにより、MGCA がない先天性重症好中球減少症の 5 人の患者から、CLPB 遺伝子のヘテロ接合性ドミナントネガティブ変異が責任遺伝子として同定されている[5]。

【病因・病態】

CLPB 遺伝子は、ATP 結合部位を持つ AAA+タンパク質ファミリーに属する ClpB caseinolytic peptidase B homolog をコードする[27, 28]。CLPB タンパク質はミトコンドリアに局在し、ヒトの組織に広く発現しており、成人の脳では高発現、顆粒球では低発現であることが示されている[26, 27]。CLPB 遺伝子異常による 3MGA の尿中排泄増加の詳細な機序は不明であるが、ロイシン生合成に関与するリンゴ酸脱水素酵素の可溶化とリフォールディングに ClpB タンパクが重要なことから、ロイシン生合成に関与している可能性が考えられている[26]。また好中球減少の詳細な機序も不明であるが、CLPB タンパク質は ATPase 活性を持ち、HAX1 などの重要なタンパク質と相互作用することから、過剰なアポトーシスが関連していると考えられている。

【臨床像】

① 臨床症状　表現型は非常に多様であるが、ほとんどの患者は幼児期に発症し、さまざまな運動異常や精神運動発達遅滞を伴う進行性の脳症を示す。重症度も様々で、生後早期から重度の神経障害を認める例から神経発達が正常な例まで報告されている。好中球減少も程度はさまざまであるが、その重症度は神経学的な表現型の重症度と一致する。また急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群/骨髄単球性前白血病に進行した例も報告されている[26]。
② 身体所見　ほとんどの症例で錐体路に病変がみられ、生後数ヶ月から重度の筋緊張低下を認め、その後重度の両側性痙縮へ進行する。最重症例では出生時から全身の筋緊張が高まった「stiff baby」として生まれた。約半数の例で小頭症を示し、顔面奇形を認める例もある。
③ 検査所見　全例で尿中 3-MGA の増加を認める。骨髄検査では、前骨髄球の段階での maturation arrest を示す。

【診断】

特徴的な臨床症状や尿中 3-MGS の増加を認める患者に対し、責任遺伝子（CLPB）の解析を行うことで確定診断にいたる。ただし、先天性好中球減少症の患者に対しても CLPB 遺伝子変異は考慮されるべきである。

【治療】

現在のところ特異的治療はなく、対症療法のみ行われている。

【合併症】

白内障を 14 例中 5 例に認めた他、痙攣や心筋症、甲状腺機能低下、注意欠陥多動性障害、失読症、書字障害などが報告されている。

【社会保障】

・小児慢性特定疾患
8 有機酸代謝異常症　大分類 2 メチルグルタコン尿症 細分類 28
・指定難病

メチルグルタコン酸尿症　告知番号 324

9. G-CSF 受容体欠損症

【疾患背景】

2014 年 Triot らにより、2 家族 4 人の患者において重症先天性好中球減少症の責任遺伝子として、顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-colony stimulation factor: G-CSF)受容体をコードする CSF3R 遺伝子が同定された[29]。常染色体劣性遺伝形式をとり、乳児期より好中球減少による感染を繰り返す。

【病因・病態】

G-CSF は単球・マクロファージ、血管内皮細胞、骨髄間質細胞、線維芽細胞などで産生される造血系サイトカインの一つであり、顆粒球・好中球系前駆細胞や顆粒球･マクロファージ系前駆細胞に作用して、細胞の分裂を促し、成熟好中球への分化を誘導する。このような細胞の分化増殖作用は、G-CSF 受容体との結合に強く依存する。本疾患は、G-CSF 受容体の細胞外ドメインをコードする CSF3R 遺伝子の変異が原因である。報告されている変異の機能解析では、G-CSF と G-CSF 受容体との結合能は正常だが、WSXWS モチーフが不安定となることで、活性タンパク質の適切なフォールディングが阻害され細胞膜への輸送が障害される。そのため好中球減少が起こるとされるが、詳細な病態は不明である。

【臨床像】[29]

① 臨床症状　乳児期より重症細菌感染症を繰り返す。
② 身体所見　特記すべき身体所見は認めない。
③ 検査所見　骨髄では ELANE や HAX1 遺伝子異常とは異なり、好中球の成熟障害はみられない。

【診断】

好中球減少を認める患者に対し、責任遺伝子（CSF3R）の解析を行うことで確定診断にいたる。

【治療】

G-CSF 製剤に対して反応不良である。GM-CSF の投与により好中球数が回復した症例も報告されている[30]。

【合併症】

これまでに 13 名の患者が報告されているが、MDS/AML の発症は報告されていない[29-31]。また、その他の疾患の合併の報告もない。

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

10. SMARCD2 欠損症

【疾患背景】

2017 年 Witzel らにより、好中球減少症、特異的顆粒欠乏症、芽球増加を伴う骨髄異形成、および様々な発生異常を特徴とする 3 家族 4 人の患者から、SMARCD2 遺伝子のホモ接合性機能喪失変異が同定された[32]。常染色体劣性遺伝形式をとり、好中球二次顆粒欠損症（neutrophil-specifiv granule deficiency: SGD）の 2 型に分類される。

【病因・病態】

SMARCD2 遺伝子は、SWI/SNF(SWItch/Surose Non-Fermenting)クロマチンリモデリング複合体のサブユニットである SMARCD2 をコードする。SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体は、骨髄系細胞に特異的な転写因子である CCAAT/Enhancer Binding Protein-ε（CEBP ε）を好中球の二次顆粒遺伝子のプロ

モーターに誘導し、顆粒球の分化に必要である。本疾患では SMARDCD2 タンパクの欠損により、二次顆粒遺伝子の発現が障害される。二次顆粒の産生は、前骨髄球から骨髄球の分化に重要であり、また二次顆粒欠損により機能的にも異常をきたす。

【臨床像】

① 臨床症状　新生児期に臍帯脱落遅延を呈し、その後、肺炎、敗血症、慢性下痢などの重篤な再発性細菌感染症や真菌感染症を発症する。
② 身体所見　耳介低位や特異顔貌、歯牙形成不全などが報告されている。
③ 検査所見　血液学的検査では、ミエロペルオキシダーゼやラクトフェリンなどの二次顆粒の発現低下または欠如を伴う好中球減少を認める。骨髄では好中球顆粒球の減少、好中球の成熟停止、異形巨核球などを伴う過形成像を認め、進行性の骨髄異形成を呈する。4 名中 2 名は貧血を呈し、1 名は血小板減少症を呈していた。

【診断】

好中球減少、二次顆粒欠損を認める患者に対し、責任遺伝子（SMARCD2）の解析を行うことで確定診断にいたる。

【治療】

これまで報告されている 6 例のうち、4 例で造血幹細胞移植が行われたいずれも生存している。一方、移植が行われなかった 2 例はともに幼児期に死亡している。症例数は限られるが、造血幹細胞移植が有効な可能性がある。G-CSF 製剤に対する反応は不良と考えられる。

【合併症】

軽度から中等度の発達遅滞や学習障害、特異顔貌や骨粗鬆症、股関節形成不全など骨の異常、歯牙形成不全などが報告されている。

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

11. Specific granule 欠損症

【疾患背景】

好中球特異的顆粒欠損症（SGD）1 型は、好中球の機能障害、好中球核の両葉化、好中球特異的顆粒の欠如を特徴とするまれな常染色体劣性の原発性免疫不全症である。SGD の責任遺伝子として CCAAT/Enhancer Binding Protein-ε をコードする CEBPE 遺伝子が同定されており、これまでに 3 例が報告されている[33-35]。

【病因・病態】

C/EBP ε は、広く発現する転写因子である CEBP ファミリーのメンバーであり、顆粒球の分化に必須である。また C/EBP ε は、ラクトフェリンやディフェンシンなどの二次顆粒タンパク質をコードする遺伝子の発現に不可欠である。C/EBP ε 異常症の患者の好中球は、非典型的な両葉状の核を示し、すべての二次および三次顆粒タンパク質の発現を欠き、走化性、凝集性、受容体のアップレギュレーション、および殺菌活性などの機能にも欠陥があるため、再発性の重篤な細菌感染症を引き起こす。

【臨床像】

① 臨床症状　好中球の機能異常により、生後早期から特に皮膚、耳、肺、リンパ節などの重篤な細菌感染症を繰り返す。
② 身体所見　明らかな身体的異常は報告されていない。

③ 検査所見　末梢血塗末標本で好中球に特徴的な両葉状の核と細胞質顆粒の欠如を認める。

【診断】

重症細菌感染症を繰り返し、二次顆粒欠損を認める患者に対し、責任遺伝子（CEBPE）の解析を行うことで確定診断にいたる。

【治療】

感染症治療を中心とした対症療法を行う。これまでに造血幹細胞移植を試行した報告はない。また G-CSF を使用した報告はなく、その有効性は不明である。

【合併症】

SGD2 型のような神経、骨の合併症はこれまでに報告されていない。MDS/AML を発症した報告もない。

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

12. Scwachmann-Diamond 症候群

【疾患背景】

Scwachmann-Diamond 症候群（SDS）は、膵外分泌不全、骨髄不全、骨格異常を主徴とする先天性骨髄不全症候群である。1964 年に Shwachman らによって初めて報告された。常染色体劣性遺伝形式をとり、これまでに責任遺伝子として SBDS、DNAJC21、EFL1 が報告されている[36-38]。SDS のほとんどは SBDS 遺伝子異常により、DNAJC21 遺伝子異常、EFL1 遺伝子異常はそれぞれ 1%未満と稀である。

【病因・病態】

SBDS、DNAJC21、EFL1 タンパクはいずれもリボソーム生成、特に 60S サブユニットの成熟に重要な役割を果たす。これらのタンパクの異常により、成熟したリボソームの形成が阻害されることで骨髄不全などの症状をきたすと考えられている[38, 39]。特に SDS 患者の CD34 陽性骨髄細胞では、Fas を介したアポトーシスが亢進していることが報告されている[40]。

【臨床像】

① 臨床症状

血液学的異常：ほとんどの症例で好中球減少を認め、幼少期からの再発性細菌感染症をきたす。貧血、血小板減少も大部分に認められ、多くは断続的であったり、臨床的に無症状であったりするが、一部の患者では重症再生不良性貧血の診断基準を満たす。また SDS では骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の発症リスクが高く、これらの予後は不良である。

膵外分泌不全：乳児期より脂肪性下痢、発育不全をきたす。重症度は軽症から重症までさまざまであるが、多くの患者で年齢とともに症状が改善し、4 歳までに脂肪吸収が正常となり、半数の患者で膵酵素補充を中止することができる。

② 身体所見　胸郭異常や骨幹端形成異常証などの骨格異常を高率に認め、約半数で低身長を認

める。

③ 検査所見

血液学的検査：末梢血では上記のような血球減少を認め、MCV、HbF の高値がしばしば認められる。骨髄では、軽度の異形成がしばしば認められる。また MDS/AML を発症していないにもかかわらず del(20)(q11)や i(7)(q10)などの染色体異常を起こすことが知られている。これらは自然に消失する場合が多く、解釈には注意が必要である。また、好中球の遊走能異常が報告されており、細菌感染症の重要な要因と考えられる。

膵外分泌不全：血清トリプシノーゲン、膵型ア

ミラーゼの低値、便中脂肪定量検査の異常、腹部画像検査で膵臓脂肪腫症などを認める。病理学的には腺房が広範に脂肪に置換されている。骨異常：低回転性の骨粗鬆症が報告されている。

【診断】
膵外分泌不全および血液学的異常を認める症例について、責任遺伝子（DNAJC21、EFL1、SBDS）の解析を行い、両アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

【治療】
膵外分泌性不全に対しては、膵酵素の経口投与と脂溶性ビタミンの補給が行われる。貧血や血小板減少に対しては、赤血球や血小板の輸血が考慮される。重症感染症や、好中球数が500/mm3 以下の状態が続く場合には、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）が使用される。重度の汎血球減少症、MDS/AML の治療には造血幹細胞移植（HSCT）を考慮すべきである。

【合併症】
血清アミノトランスフェラーゼの上昇を伴う肝腫大および肝機能障害がしばしば認められ、特に DNAJC21 異常症で多い。そのほか認知障害、行動障害、皮膚の異常、歯牙の異常、先天性下垂機能低下症、糖尿病、成長ホルモン欠乏症、心疾患などが報告されている。

【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 39：シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

13. HYOU1 欠損症
【疾患背景】
2017 年に好中球減少、複合免疫不全、糖代謝異常を示す 45 歳の女性の症例においてHYOU1 遺伝子異常が同定された[41]。現時点でこの一例の報告のみである。

【病因・病態】
HYOU1 は小胞体やミトコンドリアに局在するシャペロンであり、酸化ストレスや小胞体ストレス反応等の細胞ストレス反応に関与する分子である。HYOU1 の ATPase domain の変異によりシャペロン機能に必要な構造変化が障害され、小胞体ストレス反応やミトコンドリア機能障害から細胞死が誘導されると考えられている[41]。

【臨床像】
① 臨床症状　出生時より発育不全、複合免疫不全、糖代謝異常（ストレス誘導性低血糖）や、重症の細菌ヘルペス歯肉口内炎、成人期にヘルペス脳炎、外陰部疣贅を発症する。免疫調節障害の症状として、思春期に化膿性汗腺炎、成人期に高安病を発症する。HPV 感染様々な程度の好中球減少を認め、生後より細菌感染症を反復する。また遅発月経を認める。
② 身体所見　成長障害、顔面形成異常（瓜実顔、傾斜の大きい前額，毛髪線高位、耳介低位、高口蓋など）鳩胸、長管骨の骨幹端の拡大が認められる。
③ 検査所見　好中球減少症、樹状細胞、B 細胞欠損の他、小球性低色素性貧血や変動性の血小板減少症を認める。好中球遊走能の軽度低下、活性酸素産生能の亢進も合併する。骨髄所見では顆粒球の成熟障害を認める。

【診断】
好中球減少及び複合免疫不全、成長障害や糖代謝異常を認める症例において、責任遺伝子（HYOU1）の解析を行い、両アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

【治療】
1 症例のみの報告であるが、G-CSF 製剤の投与により骨髄でみられた顆粒球成熟障害は改善されている。またガンマグロブリン製剤の投与により細菌感染症の頻度が低下している。悪性転化は認められていない。

【合併症】
成長障害、顔面形成異常、複合免疫不全、糖代謝異常

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

14. SRP54 欠損症
【疾患背景】
2017 年に Shwachman-Diamond 症候群（SDS）において SRP54 遺伝子異常が同定された[42]。その後 2018 年に SCN においても新たな責任遺伝子として、SRP54 が報告された[43]。SCN の原因として ELANE 異常症の次に頻度が多いとの報告もあり、本邦でも症例報告が挙がってきている。

【病因・病態】
SRP（Signal Recognition Particle）は一つの RNA 分子と 6 つの蛋白質（SRP54, SRP19, SRP68, SRP72, SRP9, SRP14）より構成されているリボ核蛋白質複合体であり、リボソームで翻訳が始まった新生蛋白質の小胞体内への輸送に関与する。GTPase 蛋白である SRP54 遺伝子異常により、小胞体ストレス及びオートファジーが誘導され細胞死に至ると考えられている[43]。SRP54 の G1 ドメインの変異は血液学的異常のみ呈し、G4, G5 ドメインの変異は血液学的異常に加えて神経発達遅滞や膵外分泌不全と関連がある推定されている。参考までに SRP72 遺伝子異常は再生不良性貧血及び MDS を呈した 2 家系で同定されている。また、最近 SRP68 のホモ接合性変異が好中球減少症において同定されている[44]。

【臨床像と重症度分類】
① 臨床症状　多くの患者において ANC 500/μl 未満の好中球減少を認め、生後より細菌感染症を反復する。周期性好中球減少症を呈する症例報告もある。一部の患者に膵外分泌不全や神経症状（神経発達遅滞、学習障害、てんかん、自閉症など）、骨症状がみられる。
② 身体所見　神経発達遅滞や骨格異常を合併することがある。骨異常を呈する症例では、胸郭異常や骨幹端形成異常証などの骨格異常を認める。
③ 検査所見　好中球減少症が認められる。便中エラスターゼ、血清リパーゼ、血清トリプシノーゲン、膵型アミラーゼの低値、便中脂肪定量検査の異常があれば膵外分泌不全を疑う。通常骨髄では前骨髄球の段階での成熟障害を認めるが、成熟障害が間欠的にみられる場合も報告されている[45]。

【診断】
生後より好中球減少症を呈する症例について、責任遺伝子（SRP54）の解析を行い、片アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

【治療】
多くの患者においてG-CSF投与で好中球増加が認められているが、約40%の患者はG-CSF抵抗性もしくは高用量を必要としている[45]。膵外分泌不全に対しては、膵酵素の経口投与と脂溶性ビタミンの補給が行われる。歯肉口内炎も多くの患者で認められており、幼小児期からの口腔ケアの指導とケアの持続が最も重要である。

【合併症】
膵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。悪性転化の報告は現時点で認めていない。

【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 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

【診断】
好中球減少を認めた場合の診断フローチャートを示す。

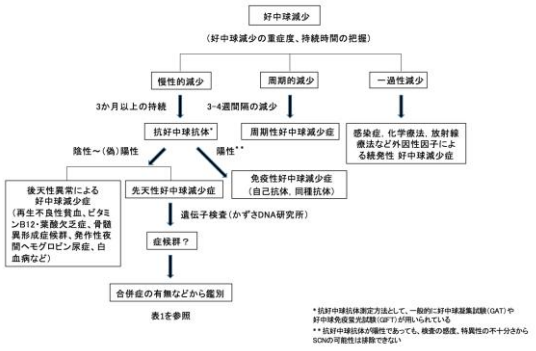


表 1

先天性好中球減少症	責任遺伝子	遺伝形式	合併所見	G-CSFへの反応性	MDS/AMLのリスク
1. 糖原病1b型	G6PT1	AR	空腹時低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症、肝腫大	有り	報告有り
2. 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	有り	報告有り
3. 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、部分白子症、成長障害	有り	報告無し
4. Barth症候群	TAZ	XL	心筋症、筋疾患、成長障害、好中球減少	有り	報告無し
5. Cohen症候群	VPS13B	AR	顔面奇形、精神発達遅滞、肥満、難聴、好中球減少	有り	報告無し
6. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	USB1	AR	網膜症、発達遅滞、顔面奇形、多形皮膚萎縮	有り	報告有り
7. JAGN1 欠損症	JAGN1	AR	骨髄球分化障害、骨減少症	無し	報告有り
8. 3-Methylglutaconic aciduria	CLPB	AR	神経認知発達異常、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	有り	報告有り
9. G-CSF受容体欠損症	CSF3R	AR	ストレス応答性好中球産生障害	無し	報告無し
10. SMARCD2欠損症	SMARCD2	AR	好中球減少症、発達障害、骨、造血幹細胞、骨髄異形成	無し	報告有り
11. Specific granule欠損症	CEBPE	AR	好中球減少、分葉核好中球	不明	報告無し
12. Shwachman-Diamond症候群	SBDS	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成	有り	報告有り
	DNAJC21	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成		報告有り
	EFL1	AR			報告無し
13. HYOU1欠損症	HYOU1	AR	低血糖、炎症性合併症	有り	報告無し
14. SRP54欠損症	SRP54	AD	好中球減少、膵外分泌不全、骨形成不全	有り	報告無し

【重症度分類】
好中球減少症における重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は 好中球絶対数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る。

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

【フォローアップ指針】
好中球減少症のみならず、合併症に応じたフォローアップが必要である。一部の疾患で MDS/AML へ進展が報告されており、慎重な経過観察が必要である。

【診療上注意すべき点】
好中球減少症に伴う感染症のコントロールが重要である。疾患によって G-CSF 製剤に不応であるため、遺伝子型による疾患に応じた治療管理が求められる。MDS/AML 合併例が報告されている疾患については特に注意深いフォローが必要である。

【予後、成人期の課題】
各疾患において、好中球減少症及び他の身体症状、合併症に応じた治療及びフォローアップが望まれる。

【文献】

1) A. M. Li, S. Thyagu, D. Maze, R. Schreiber, S. Sirrs, S. Stockler-Ipsiroglu, H. Sutherland, S. Vercauteren, K. R. Schultz, Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length, Pediatr Hematol Oncol 35(1) (2018) 45-51.
2) J. Y. Chou, H. S. Jun, B. C. Mansfield, Neutropenia in type Ib glycogen storage disease, Curr Opin Hematol 17(1) (2010) 36-42.
3) J. P. Rake, G. Visser, P. Labrune, J. V. Leonard, K. Ullrich, G. P. Smit, Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I), Eur J Pediatr 161 Suppl 1 (2002) S20-34.
4) G. Visser, J. P. Rake, J. Fernandes, P. Labrune, J. V. Leonard, S. Moses, K. Ullrich, G. P. Smit, Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I, J Pediatr 137(2) (2000) 187-91.
5) D. C. Dale, A. A. Bolyard, T. Marrero,

M. L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L. A. Boxer, P. S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I. A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D. A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, Curr Opin Hematol 26(1) (2019) 16-21.

6) D. Melis, G. Minopoli, F. Balivo, P. Marcolongo, R. Parini, S. Paci, C. Dionisi-Vici, R. Della Casa, A. Benedetti, G. Andria, G. Parenti, Vitamin E Improves Clinical Outcome of Patients Affected by Glycogen Storage Disease Type Ib, JIMD Rep 25 (2016) 39-45.
7) K. Devriendt, A. S. Kim, G. Mathijs, S. G. Frints, M. Schwartz, J. J. Van Den Oord, G. E. Verhoef, M. A. Boogaerts, J. P. Fryns, D. You, M. K. Rosen, P. Vandenberghe, Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia, Nat Genet 27(3) (2001) 313-7.
8) P. J. Ancliff, M. P. Blundell, G. O. Cory, Y. Calle, A. Worth, H. Kempski, S. Burns, G. E. Jones, J. Sinclair, C. Kinnon, I. M. Hann, R. E. Gale, D. C. Linch, A. J. Thrasher, Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia, Blood 108(7) (2006) 2182-9.
9) D. A. Moulding, M. P. Blundell, D. G. Spiller, M. R. White, G. O. Cory, Y. Calle, H. Kempski, J. Sinclair, P. J. Ancliff, C. Kinnon, G. E. Jones, A. J. Thrasher, Unregulated actin polymerization by WASp causes defects of mitosis and cytokinesis in X-linked neutropenia, J Exp Med 204(9) (2007) 2213-24.
10) K. Beel, M. M. Cotter, J. Blatny, J. Bond, G. Lucas, F. Green, V. Vanduppen, D. W. Leung, S. Rooney, O. P. Smith, M. K. Rosen, P. Vandenberghe, A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene, Br J Haematol 144(1) (2009) 120-6.
11) M. He, M. B. Saeed, J. Record, M. Keszei, L. Goncalves Pinho, L. Vasconcelos-Fontes, R. D'Aulerio, R. Vieira, M. M. S. Oliveira, C. Geyer, L. Bohaumilitzky, M. Thiemann, E. Deordieva, L. Buedts, J. P. Matias Lopes, D. Pershin, L. Hammarstrom, Y. Xia, X. Zhao, C. Cunningham-Rundles, A. J. Thrasher, S. O. Burns, V. Cotta-de-Almeida, C. Liu, A. Shcherbina, P. Vandenberghe, L. S. Westerberg, Overactive WASp in X-linked neutropenia leads to aberrant B-cell division and accelerated plasma cell generation, J Allergy Clin Immunol (2021).
12) G. Bohn, A. Allroth, G. Brandes, J. Thiel, E. Glocker, A. A. Schaffer, C. Rathinam, N. Taub, D. Teis, C. Zeidler, R. A. Dewey, R. Geffers, J. Buer, L. A. Huber, K. Welte, B. Grimbacher, C. Klein, A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14, Nat Med 13(1) (2007) 38-45.
13) D. Teis, N. Taub, R. Kurzbauer, D. Hilber, M. E. de Araujo, M. Erlacher, M. Offterdinger, A. Villunger, S. Geley, G. Bohn, C. Klein, M. W. Hess, L. A. Huber, p14-MP1-MEK1 signaling regulates endosomal traffic and cellular proliferation during tissue homeostasis, J Cell Biol 175(6) (2006) 861-8.
14) F. Sparber, J. M. Scheffler, N. Amberg, C. H. Tripp, V. Heib, M. Hermann, S. P. Zahner, B. E. Clausen, B. Reizis, L. A. Huber, P. Stoitzner, N. Romani, The late endosomal adaptor molecule p14 (LAMTOR2) represents a novel regulator of Langerhans cell homeostasis, Blood 123(2) (2014) 217-27.
15) S. L. Clarke, A. Bowron, I. L. Gonzalez, S. J. Groves, R. Newbury-Ecob, N. Clayton, R. P. Martin, B. Tsai-Goodman, V. Garratt, M. Ashworth, V. M. Bowen, K. R. McCurdy, M. K. Damin, C. T. Spencer, M. J. Toth, R. I. Kelley, C. G. Steward, Barth syndrome, Orphanet J Rare Dis 8 (2013) 23.

16) C. Ferreira, G. Pierre, R. Thompson, H. Vernon, Barth Syndrome, in: M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa, A. Amemiya (Eds.), GeneReviews(®), University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), 1993.
17) A. Bowron, R. Frost, V. E. Powers, P. H. Thomas, S. J. Heales, C. G. Steward, Diagnosis of Barth syndrome using a novel LC-MS/MS method for leukocyte cardiolipin analysis, J Inherit Metab Dis 36(5) (2013) 741-6.
18) L. Duplomb, S. Duvet, D. Picot, G. Jego, S. El Chehadeh-Djebbar, N. Marle, N. Gigot, B. Aral, V. Carmignac, J. Thevenon, E. Lopez, J. B. Riviere, A. Klein, C. Philippe, N. Droin, E. Blair, F. Girodon, J. Donadieu, C. Bellanne-Chantelot, L. Delva, J. C. Michalski, E. Solary, L. Faivre, F. Foulquier, C. Thauvin-Robinet, Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects, Hum Mol Genet 23(9) (2014) 2391-9.
19) S. Koike, R. Jahn, SNAREs define targeting specificity of trafficking vesicles by combinatorial interaction with tethering factors, Nat Commun 10(1) (2019) 1608.
20) [20] K. Hurmerinta, S. Pirinen, O. Kovero, S. Kivitie-Kallio, Craniofacial features in Cohen syndrome: an anthropometric and cephalometric analysis of 14 patients, Clin Genet 62(2) (2002) 157-64.
21) O. Olivieri, S. Lombardi, C. Russo, R. Corrocher, Increased neutrophil adhesive capability in Cohen syndrome, an autosomal recessive disorder associated with granulocytopenia, Haematologica 83(9) (1998) 778-82.
22) L. Wang, C. Clericuzio, L. Larizza, Poikiloderma with Neutropenia, in: M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa, A. Amemiya (Eds.), GeneReviews(®), University of Washington, Seattle
23) Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), 1993.
24) H. Vahidnezhad, L. Youssefian, A. H. Saeidian, L. M. Boyden, A. Touati, N. Harvey, M. Naji, M. Zabihi, M. Barzegar, S. Sotoudeh, L. Liu, A. Guy, A. Kariminejad, S. Zeinali, K. A. Choate, J. A. McGrath, J. Uitto, Kindler epidermolysis bullosa-like skin phenotype and downregulated basement membrane zone gene expression in poikiloderma with neutropenia and a homozygous USB1 mutation, Matrix Biol 99 (2021) 43-57.
25) S. Bilgic Eltan, A. P. Sefer, I. S. Karakus, A. Ozen, E. Karakoc-Aydiner, S. Baris, Lymphopenia with Low T and NK Cells in a Patient with USB1 Mutation, Rare Findings in Clericuzio-Type Poikiloderma with Neutropenia, J Clin Immunol 41(5) (2021) 1106-1111.
26) K. Boztug, P. M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, A. Antonopoulos, S. M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J. W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C. D. Conde, M. H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J. M. Penninger, K. L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, Nat Genet 46(9) (2014) 1021-7.
27) S. B. Wortmann, S. Zietkiewicz, M. Kousi, R. Szklarczyk, T. B. Haack, S. W. Gersting, A. C. Muntau, A. Rakovic, G. H. Renkema, R. J. Rodenburg, T. M. Strom, T. Meitinger, M. E. Rubio-Gozalbo, E. Chrusciel, F. Distelmaier, C. Golzio, J. H. Jansen, C.

van Karnebeek, Y. Lillquist, T. Lucke, K. Ounap, R. Zordania, J. Yaplito-Lee, H. van Bokhoven, J. N. Spelbrink, F. M. Vaz, M. Pras-Raves, R. Ploski, E. Pronicka, C. Klein, M. A. Willemsen, A. P. de Brouwer, H. Prokisch, N. Katsanis, R. A. Wevers, CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder, Am J Hum Genet 96(2) (2015) 245-57.

28) C. Saunders, L. Smith, F. Wibrand, K. Ravn, P. Bross, I. Thiffault, M. Christensen, A. Atherton, E. Farrow, N. Miller, S. F. Kingsmore, E. Ostergaard, CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria, Am J Hum Genet 96(2) (2015) 258-65.

29) J. M. Capo-Chichi, S. Boissel, E. Brustein, S. Pickles, C. Fallet-Bianco, C. Nassif, L. Patry, S. Dobrzeniecka, M. Liao, D. Labuda, M. E. Samuels, F. F. Hamdan, C. Vande Velde, G. A. Rouleau, P. Drapeau, J. L. Michaud, Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria, J Med Genet 52(5) (2015) 303-11.

30) A. Triot, P. M. Jarvinen, J. I. Arostegui, D. Murugan, N. Kohistani, J. L. Dapena Diaz, T. Racek, J. Puchalka, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, D. Kotlarz, D. Pfeifer, C. Diaz de Heredia Rubio, M. A. Ozdemir, T. Patiroglu, M. Karakukcu, J. Sanchez de Toledo Codina, J. Yague, I. P. Touw, E. Unal, C. Klein, Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia, Blood 123(24) (2014) 3811-7.

31) M. Klimiankou, O. Klimenkova, M. Uenalan, A. Zeidler, S. Mellor-Heineke, S. Kandabarau, J. Skokowa, C. Zeidler, K. Welte, GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations, Blood 126(15) (2015) 1865-7.

32) E. G. G. Sprenkeler, A. T. J. Tool, I. C. Kreft, F. P. J. van Alphen, S. L. Seneviratne, J. Maimaris, A. Luqmani, K. van Leeuwen, R. van Bruggen, S. O. Burns, T. W. Kuijpers, Loss-of-function mutations in CSF3R cause moderate neutropenia with fully mature neutrophils: two novel pedigrees, Br J Haematol 191(5) (2020) 930-934.

33) [32] M. Witzel, D. Petersheim, Y. Fan, E. Bahrami, T. Racek, M. Rohlfs, J. Puchalka, C. Mertes, J. Gagneur, C. Ziegenhain, W. Enard, A. Stray-Pedersen, P. D. Arkwright, M. R. Abboud, V. Pazhakh, G. J. Lieschke, P. M. Krawitz, M. Dahlhoff, M. R. Schneider, E. Wolf, H. P. Horny, H. Schmidt, A. A. Schaffer, C. Klein, Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes, Nat Genet 49(5) (2017) 742-752.

34) J. A. Lekstrom-Himes, S. E. Dorman, P. Kopar, S. M. Holland, J. I. Gallin, Neutrophil-specific granule deficiency results from a novel mutation with loss of function of the transcription factor CCAAT/enhancer binding protein epsilon, J Exp Med 189(11) (1999) 1847-52.

35) A. F. Gombart, M. Shiohara, S. H. Kwok, K. Agematsu, A. Komiyama, H. P. Koeffler, Neutrophil-specific granule deficiency: homozygous recessive inheritance of a frameshift mutation in the gene encoding transcription factor CCAAT/enhancer binding protein--epsilon, Blood 97(9) (2001) 2561-7.

36) T. Wada, T. Akagi, M. Muraoka, T. Toma, K. Kaji, K. Agematsu, H. P. Koeffler, T. Yokota, A. Yachie, A Novel In-Frame Deletion in the Leucine Zipper Domain of C/EBPepsilon Leads to Neutrophil-Specific Granule Deficiency, J Immunol 195(1) (2015) 80-6.

37) J. R. Woloszynek, R. J. Rothbaum, A. S.

Rawls, P. J. Minx, R. K. Wilson, P. J. Mason, M. Bessler, D. C. Link, Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman–Diamond syndrome, Blood 104(12) (2004) 3588–90.
38) S. Dhanraj, A. Matveev, H. Li, S. Lauhasurayotin, L. Jardine, M. Cada, B. Zlateska, C. S. Tailor, J. Zhou, R. Mendoza–Londono, A. Vincent, P. R. Durie, S. W. Scherer, J. M. Rommens, E. Heon, Y. Dror, Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman–Diamond syndrome, Blood 129(11) (2017) 1557–1562.
39) S. Tan, L. Kermasson, A. Hoslin, P. Jaako, A. Faille, A. Acevedo–Arozena, E. Lengline, D. Ranta, M. Poirée, O. Fenneteau, H. Ducou le Pointe, S. Fumagalli, B. Beaupain, P. Nitschké, C. Bôle–Feysot, J. P. de Villartay, C. Bellanné–Chantelot, J. Donadieu, C. Kannengiesser, A. J. Warren, P. Revy, EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman–Diamond syndrome, Blood 134(3) (2019) 277–290.
40) C. C. Wong, D. Traynor, N. Basse, R. R. Kay, A. J. Warren, Defective ribosome assembly in Shwachman–Diamond syndrome, Blood 118(16) (2011) 4305–12.
41) Y. Dror, M. H. Freedman, Shwachman–Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway, Blood 97(10) (2001) 3011–6.
42) E. M. Haapaniemi, C. L. Fogarty, S. Keskitalo, S. Katayama, H. Vihinen, M. Ilander, S. Mustjoki, K. Krjutskov, M. Lehto, T. Hautala, O. Eriksson, E. Jokitalo, V. Velagapudi, M. Varjosalo, M. Seppanen, J. Kere, Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1, J Allergy Clin Immunol 139(4) (2017) 1391–1393 e11.
43) R. Carapito, M. Konantz, C. Paillard, Z. Miao, A. Pichot, M. S. Leduc, Y. Yang, K. L. Bergstrom, D. H. Mahoney, D. L. Shardy, G. Alsaleh, L. Naegely, A. Kolmer, N. Paul, A. Hanauer, V. Rolli, J. S. Muller, E. Alghisi, L. Sauteur, C. Macquin, A. Morlon, C. S. Sancho, P. Amati–Bonneau, V. Procaccio, A. L. Mosca–Boidron, N. Marle, N. Osmani, O. Lefebvre, J. G. Goetz, S. Unal, N. A. Akarsu, M. Radosavljevic, M. P. Chenard, F. Rialland, A. Grain, M. C. Bene, M. Eveillard, M. Vincent, J. Guy, L. Faivre, C. Thauvin–Robinet, J. Thevenon, K. Myers, M. D. Fleming, A. Shimamura, E. Bottollier–Lemallaz, E. Westhof, C. Lengerke, B. Isidor, S. Bahram, Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman–Diamond–like features, J Clin Invest 127(11) (2017) 4090–4103.
44) C. Bellanné–Chantelot, B. Schmaltz–Panneau, C. Marty, O. Fenneteau, I. Callebaut, S. Clauin, A. Docet, G. L. Damaj, T. Leblanc, I. Pellier, C. Stoven, S. Souquere, I. Antony–Debré, B. Beaupain, N. Aladjidi, V. Barlogis, F. Bauduer, P. Bensaid, O. Boespflug–Tanguy, C. Berger, Y. Bertrand, L. Carausu, C. Fieschi, C. Galambrun, A. Schmidt, H. Journel, F. Mazingue, B. Nelken, T. C. Quah, E. Oksenhendler, M. Ouachée, M. Pasquet, V. Saada, F. Suarez, G. Pierron, W. Vainchenker, I. Plo, J. Donadieu, Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman–Diamond–like syndrome, Blood 132(12) (2018) 1318–1331.
45) B. Schmaltz–Panneau, A. Pagnier, S. Clauin, J. Buratti, C. Marty, O. Fenneteau, K. Dieterich, B. Beaupain, J. Donadieu, I. Plo, C. Bellanné–Chantelot, Identification of biallelic germline variants of SRP68 in a sporadic case with severe congenital neutropenia, Haematologica 106(4) (2021) 1216–1219.
46) F. Saettini, A. Cattoni, M. D' Angio, P. Corti, S. Maitz, F. Pagni, D. Seminati, L. Pezzoli, M. Iascone, A. Biondi, S. Bonanomi, Intermittent granulocyte maturation arrest, hypocellular bone marrow, and episodic

normal neutrophil count can be associated with SRP54 mutations causing Shwachman-Diamond-like syndrome, Br J Haematol 189(4) (2020) e171-e174.

2章

【CQ１】先天性好中球減少症を呈する疾患において造血幹細胞移植が必要か？

推奨：G-CSF に不応で重症感染症を繰り返す場合や、MDS/AML の発症あるいはそのリスクが高い疾患では、根治療法として造血幹細胞移植が有用である

根拠の確かさ：C

【要約】

感染症管理が困難な場合や MDS/AML の発症あるいはハイリスクである場合に、造血幹細胞移植は根治療法として考慮される。

【解説】

多くの疾患で、G-CSF により好中球の上昇が認められ、抗菌薬との併用により、感染症管理が可能である。一方、糖原病 1b 型[1]や JAGN1 欠損症[2]、SMARCD2 欠損症[3]、Scwachmann-Diamond 症候群[4]などでは造血幹細胞移植の有効性が報告されており、特に G-CSF に不応で重症感染症を繰り返す場合や、MDS/AML の発症あるいはそのリスクが高い場合に検討される。ただし、合併症などが存在する場合には総合的な判断が必要である。

検索式 Pubmed で以下の通り検索を行なったが、heterogenous な稀少疾患群のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。

“congenital neutropenia” and “hematopoietic stem cell transplantation”
77 件

1) D. C. Dale, A. A. Bolyard, T. Marrero, M. L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L. A. Boxer, P. S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I. A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D. A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, Curr Opin Hematol 26(1) (2019) 16-21.
2) K. Boztug, P. M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, A. Antonopoulos, S. M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J. W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C. D. Conde, M. H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J. M. Penninger, 根 K. L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, Nat Genet 46(9) (2014) 1021-7.
3) E. Yucel, I. S. Karakus, A. Krolo, A. Kiykim, R. J. Heredia, Z. Tamay, F. E. Cipe, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen, S. Karaman, K. Boztug, S. Baris, Novel Frameshift Autosomal Recessive Loss-of-Function Mutation in SMARCD2 Encoding a Chromatin Remodeling Factor Mediates Granulopoiesis, J Clin Immunol 41(1) (2021) 59-65.
4) Y. Dror, J. Donadieu, J. Koglmeier, J. Dodge, S. Toiviainen-Salo, O. Makitie, E. Kerr, C. Zeidler, A. Shimamura, N. Shah, M. Cipolli, T. Kuijpers, P. Durie, J. Rommens, L. Siderius, J. M. Liu, Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome, Ann N Y Acad Sci 1242 (2011) 40-55.

【CQ2】先天性好中球減少症を呈する疾患において G-CSF の投与は有用か？

推奨：G-CSF 製剤への反応性は疾患毎に異なる。G-CSF の有効性が報告されている疾患においては、患者の臨床症状に応じた G-CSF 投与が推奨される。ただし、MDS/AML の発症リスクが報告されている疾患においては、G-CSF 投与の利点とリスクを考慮した慎重な判断が求められる。

根拠の確かさ：C

【要約】

多くの疾患でG-CSFに対する反応は良好であるが、一部の疾患で臨床的効果が乏しいことが報告されている。またMDS/AMLの素因がある疾患については、定期的なモニタリングと共に、重症感染症罹患時に使用を限定するなどの配慮が必要である。

【解説】

糖原病1b型[1]、P14/LAMTOR2欠損症[2]、Barth症候群（[3]、Cohen症候群[4]、3-メチルグルタコン酸尿症[5]は、G-CSFに対する反応は良好であり、好中球数の増加と共に感染症罹患頻度の減少など臨床的有用性が報告されている。一方、JAGN1欠損症[6]やG-CSF受容体欠損症[7]、SMARCD2欠損症[8, 9]については、G-CSFに対する反応は不良とされる。X連鎖性好中球減少症[10, 11]とClericuzio症候群[12]に関しては、好中球数の増加作用はあるものの臨床的に必ずしも有効とはいえないため、重症化リスクの高い乳児期、重度の好中球減少を伴う重症感染症罹患時などに限定した使用が推奨される。また、MDS/AMLの発症あるいはその素因が報告されている糖原病1b型[1]、X連鎖性好中球減少症[10]、Clericuzio症候群[12]、JAGN1欠損症[6]、3-メチルグルタコン酸尿症[5]、SMARCD2欠損症[8]、Scwachmann-Diamond症候群[13]では、G-CSFの漫然とした投与を避け、定期的な骨髄検査を考慮する必要がある。

検索式 Pubmedで以下の通り検索を行なったが、heterogenousな稀少疾患群のため本QC作成に参考となる文献は挙げられなかった。

“congenital neutropenia” and “G-CSF”
358件

1) D. C. Dale, A. A. Bolyard, T. Marrero, M. L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L. A. Boxer, P. S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I. A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D. A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, Curr Opin Hematol 26(1) (2019) 16-21.
2) G. Bohn, A. Allroth, G. Brandes, J. Thiel, E. Glocker, A. A. Schaffer, C. Rathinam, N. Taub, D. Teis, C. Zeidler, R. A. Dewey, R. Geffers, J. Buer, L. A. Huber, K. Welte, B. Grimbacher, C. Klein, A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14, Nat Med 13(1) (2007) 38-45.
3) S. L. Clarke, A. Bowron, I. L. Gonzalez, S. J. Groves, R. Newbury-Ecob, N. Clayton, R. P. Martin, B. Tsai-Goodman, V. Garratt, M. Ashworth, V. M. Bowen, K. R. McCurdy, M. K. Damin, C. T. Spencer, M. J. Toth, R. I. Kelley, C. G. Steward, Barth syndrome, Orphanet J Rare Dis 8 (2013) 23.
4) S. Kivitie-Kallio, J. Rajantie, E. Juvonen, R. Norio, Granulocytopenia in Cohen syndrome, Br J Haematol 98(2) (1997) 308-11.
5) S. B. Wortmann, S. Zietkiewicz, M. Kousi, R. Szklarczyk, T. B. Haack, S. W. Gersting, A. C. Muntau, A. Rakovic, G. H. Renkema, R. J. Rodenburg, T. M. Strom, T. Meitinger, M. E. Rubio-Gozalbo, E. Chrusciel, F. Distelmaier, C. Golzio, J. H. Jansen, C. van Karnebeek, Y. Lillquist, T. Lucke, K. Ounap, R. Zordania, J. Yaplito-Lee, H. van Bokhoven, J. N. Spelbrink, F. M. Vaz, M. Pras-Raves, R. Ploski, E. Pronicka, C. Klein, M. A. Willemsen, A. P. de Brouwer, H. Prokisch, N. Katsanis, R. A. Wevers, CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder, Am J Hum Genet 96(2) (2015) 245-57.
6) K. Boztug, P. M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, A. Antonopoulos, S. M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J. W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C. D. Conde, M. H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R.

Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J. M. Penninger, K. L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, Nat Genet 46(9) (2014) 1021-7.
7) A. Triot, P. M. Jarvinen, J. I. Arostegui, D. Murugan, N. Kohistani, J. L. Dapena Diaz, T. Racek, J. Puchalka, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, D. Kotlarz, D. Pfeifer, C. Diaz de Heredia Rubio, M. A. Ozdemir, T. Patiroglu, M. Karakukcu, J. Sanchez de Toledo Codina, J. Yague, I. P. Touw, E. Unal, C. Klein, Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia, Blood 123(24) (2014) 3811-7.
8) M. Witzel, D. Petersheim, Y. Fan, E. Bahrami, T. Racek, M. Rohlfs, J. Puchalka, C. Mertes, J. Gagneur, C. Ziegenhain, W. Enard, A. Stray-Pedersen, P. D. Arkwright, M. R. Abboud, V. Pazhakh, G. J. Lieschke, P. M. Krawitz, M. Dahlhoff, M. R. Schneider, E. Wolf, H. P. Horny, H. Schmidt, A. A. Schaffer, C. Klein, Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes, Nat Genet 49(5) (2017) 742-752.
9) E. Yucel, I. S. Karakus, A. Krolo, A. Kiykim, R. J. Heredia, Z. Tamay, F. E. Cipe, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen, S. Karaman, K. Boztug, S. Baris, Novel Frameshift Autosomal Recessive Loss-of-Function Mutation in SMARCD2 Encoding a Chromatin Remodeling Factor Mediates Granulopoiesis, J Clin Immunol 41(1) (2021) 59-65.
10) P. J. Ancliff, M. P. Blundell, G. O. Cory, Y. Calle, A. Worth, H. Kempski, S. Burns, G. E. Jones, J. Sinclair, C. Kinnon, I. M. Hann, R. E. Gale, D. C. Linch, A. J. Thrasher, Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia, Blood 108(7) (2006) 2182-9.
11) K. Beel, M. M. Cotter, J. Blatny, J. Bond, G. Lucas, F. Green, V. Vanduppen, D. W. Leung, S. Rooney, O. P. Smith, M. K. Rosen, P. Vandenberghe, A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene, Br J Haematol 144(1) (2009) 120-6.
12) S. Bilgic Eltan, A. P. Sefer, I. S. Karakus, A. Ozen, E. Karakoc-Aydiner, S. Baris, Lymphopenia with Low T and NK Cells in a Patient with USB1 Mutation, Rare Findings in Clericuzio-Type Poikiloderma with Neutropenia, J Clin Immunol 41(5) (2021) 1106-1111.
13) Y. Dror, J. Donadieu, J. Koglmeier, J. Dodge, S. Toiviainen-Salo, O. Makitie, E. Kerr, C. Zeidler, A. Shimamura, N. Shah, M. Cipolli, T. Kuijpers, P. Durie, J. Rommens, L. Siderius, J. M. Liu, Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome, Ann N Y Acad Sci 1242 (2011) 40-55.

43. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

1 章　疾患の解説

【疾患背景】

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease; MSMD）は、マイコバクテリア、サルモネラなどの細胞内寄生菌に対する易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。細胞内寄生菌の排除に IFN-γ が重要で、患者の多くは基本病態として IFN-γ 産生障害、ないしは IFN-γ 作用障害を持つ。本症の最初の報告は 1996 年で、重篤なマイコバクテリア感染を示した 4 症例において、IFN-γ の受容体の一つである IFN-γR1 の欠損が同定さている(1)。その後の検討で、現在までに 18 の遺伝子（IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB,

IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1）が MSMD の責任遺伝子として報告されている(2-4)。これらのうち、CYBB, IKBKG は X 連鎖の遺伝形式により、IFNGR1, STAT1, IRF8 は常染色体顕性（優性）遺伝（AD）と常染色体潜性（劣性）遺伝（AR）の双方の遺伝形式により MSMD を発症する。残りの 13 遺伝子は、AR の遺伝形式を示す。このように数多くの責任遺伝子が報告されている一方で、約半数の MSMD 患者は発症原因が不明である。

【病因・病態】

細胞内寄生菌を貪食した食細胞は IL-12 を産生する。IL-12 は T 細胞、NK 細胞に作用し、その結果 IFN-γ が産生される。IFN-γ により食細胞は活性化され、貪食した細胞内寄生菌の殺菌、さらなる IL-12 の産生が行われる。この IFN-γ/IL-12 の共同作業の障害により MSMD が発症する。なかでも、細胞内寄生菌の排除の鍵となるのは IFN-γ であり、MSMD 患者の多くは、IFN-γ 産生障害（IL12RB1, IL12B, IFNG, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, IKBKG, ISG15, SPPL2A）、ないしは IFN-γ 作用障害（IFNGR1, IFNGR2, STAT1）を発症分子基盤とする(5, 6)。

MSMD は非常に稀な原発性免疫不全症であり、本邦では AD IFN-γR1 異常症（6 家系 7 例）、AR IFN-γR2 異常症（1 例）、AR IL-12Rβ1 異常症（1 例）、AD STAT1 異常症（4 家系 11 症例）、AR STAT1 異常症（1 例）、X 連鎖 NEMO（IKBKG）異常症（1 例）の報告がある(7-15)。一方、海外では AR IL-12Rβ1（IL12RB1）異常症の頻度が高く（44%）、AD IFN-γR1（IFNGR1）異常症（17%）、AR IL-12p40（IL12B）異常症（12%）がそれに続く(5)。AD STAT1 異常症や AR IL-12Rβ1 異常症に代表される一部の MSMD は不完全浸透が知られており、遺伝子変異を有する無症状保因者が存在する(16)。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

結核菌、非結核性抗酸菌（NTM）、BCG による感染症（皮膚病変、リンパ節炎、播種性感染症）を発症する。AR IL-12Rβ1 異常症などの一部の MSMD では、重篤なサルモネラ感染症も認める。半数以上の患者は BCG ワクチン後の副反応を示し、接種部位のびらん・潰瘍、所属リンパ節腫大、播種性 BCG 感染症などを発症する。マイコバクテリア感染に伴う多発性骨髄炎は本症に特徴的な症状であり、特に IFN-γ 作用障害（IFNGR1, IFNGR2, STAT1）を持つ患者で頻繁に認められる。細胞内寄生菌による一連の感染症は、難治性・反復性の経過をたどる。

一部の遺伝子異常では、細胞内寄生菌以外の病原体にも易感染性を示す。AR IL-12Rβ1 異常症、AR IL-12p40 異常症、RORγT（RORC）異常症では、慢性皮膚粘膜カンジダ感染を合併する。AR STAT1 異常症では、ヘルペス族に代表されるウイルスにも易感染性を示す。

2）所見身体

NEMO 異常症では、外胚葉形成不全を合併する。ISG15 異常症では、頭蓋内石灰化を合併する。

3）検査所見

a) 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。

b) 遺伝子検査（IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1）が診断に有用。これらの責任遺伝子群のうち、IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, RORC, JAK1, IKBKG は、かずさ DNA 研究所において医療保険にて検査可能（メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症遺伝子検査：8,000 点）。遺伝子検査提出にあたり、実施施設とかずさ DNA 研究所との間で直接契約が必要であり、詳細はリンクを参照されたい（https://www.kazusa.or.jp/genetest/initial.html）。ただし、約半数の症例で既知の責任遺伝子に変異を認めないことに留意が必要である。

c) 遺伝子検査にて未知の変異が同定された場合、FACS による IFN-γR1 の発現低下（AD IFN-γR1 異常症では IFN-γR1 発現亢進）、IL-12Rβ1 の発現低下、IFN-γ 刺激に対する STAT1 のリン酸化低下などの機能検査による変異の質的評価が診断確定に有用である(10, 17)。

4）鑑別診断

a） T 細胞障害を伴う既知の原発性免疫不全症、慢性肉芽腫症が主要な鑑別疾患となる。

b） 多発性骨髄炎をきたしランゲルハンス細胞組織球症との鑑別が必要なことがある(18)。

c） IFN-γ に対する自己抗体が原因で、本症に類似した臨床像を呈することがある(19)。

5）重症度分類

a） 重症 : BCG、NTM による難治性・重症感染症を起こす場合。欠損分子の機能障害の程度により重症度は異なり、一部の完全欠損症（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8）は最重症で、造血細胞移植が唯一の根治療法となる。

b） 中等症 : BCG、NTM による感染症に対して継続した治療や予防法を行う場合。

c） 軽症 : 症状が軽微で有り、継続した治療や予防法を要しない場合。不完全浸透が知られており、遺伝子異常を持つ無症状保因者の存在も知られている。

【診断】

以下に示す①あるいは②のいずれかを満たした場合、MSMD と確定診断する。約半数の症例は既知の責任遺伝子に病的変異を認めず、発症原因が不明であることに留意が必要である。

① i)，ii)の主要症状のうち 1 つ以上を満たし、かつ T 細胞障害を伴う既知の原発性免疫不全症、慢性肉芽腫症が否定される。

i) BCG、非定型抗酸菌（NTM）感染による播種性感染症や多発性骨髄炎をきたす。

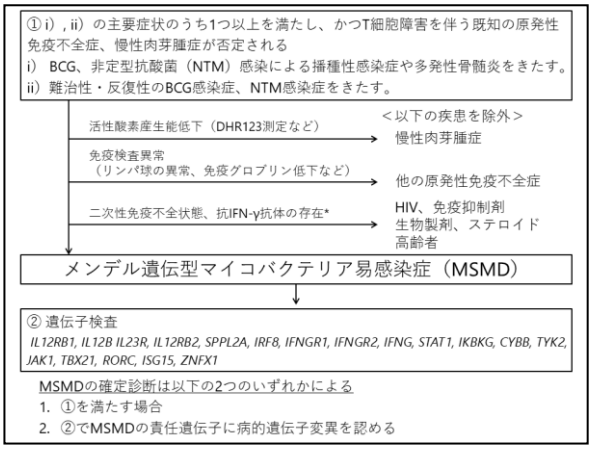
ii）難治性・反復性の BCG 感染症、NTM 感染症をきたす。

② 遺伝子検査で MSMD の既知遺伝子（IL12RB1, IL12B IL23R, IL12RB2, SPPL2A, IRF8, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, IKBKG, CYBB, TYK2, JAK1, TBX21, RORC, ISG15, ZNFX1）に病的変異を認める。

診断フローシート

図 1 : MSMD 診断のフローチャート

*クオンティフェロンで陽性コントロールの結果が測定感度以下になる場合、抗 IFN-γ 抗体の測定を考慮する



【治療】

播種性 BCG 感染症では、イソニアジド（INH）、リファンピシン（REF）、ストレプトマイシン（SM）が投与される。12 か月以上の治療が必要な場合が多い。M. bovis BCG はピナジナミド（PZA）に耐性を示すため注意が必要である。NTM に対しては、クラリスロマイシン（CAM）、エタンブトール（EB）、REF、SM、カナマイシン（KM）が用いられることが多く、少なくとも 1 年程度の治療が必要となる。同定される菌により感受性が異なるため、至適な抗菌薬の選択が重要になる(20-22)。IFN-γ 産生障害がある場合は IFN-γ の投与が治療に有効である。IFN-γ に対する反応性が低下する AD IFNGR1 部分欠損症でも IFN-γ 投与は有効と報告されており、そのような症例では 125-200 万単位/m²/week（週 1-2 回で投与）の大量投与が行われている(23, 24)。一部の完全欠損症（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8）は最重症で、造血細胞移植が唯一の根治療法となる(5, 25, 26)。

【フォローアップ指針】

マイコバクテリアによる感染症は難治・再発性であり、長期間にわたる抗菌薬治療が必要になることが多い。無症状期の予防的な抗菌薬投与について定まった基準はないが、特に無投薬の場合は、骨痛、慢性炎症（CRP 陽性、IgG 高値）の出現に注意をして経過観察を行う必要がある。BCG は禁忌であるが、多くの MSMD 患者において他の予防接種は可能である。他方で、ウイルス対する易感染性を併発する AR STAT1 異常症などでは、生ワクチンの接種は禁忌となる。

【診療上注意すべき点】

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫大、貧血等を主症状とし、細胞内寄生菌感染の診断が困難な症例があるので注意が必要である。
2. 多発性骨髄炎をきたすものの、生検組織から抗酸菌の検出が困難な症例があるので注意が必要である。
3. 播種性 BCG 感染症や NTM 感染症で発症する症例が多いが、サルモネラなどそれ以外の細胞内寄生菌感染症で発症する症例も存在する。多くは、細胞内寄生菌以外の菌に対しては易感染性を認めないが、STAT1 や TYK2 遺伝子異常によるものではヘルペス属を中心としたウイルスに対する易感染性を、IL12RB1、IL12B や RORC 遺伝子異常によるものではカンジダに対する易感染性（慢性皮膚粘膜感染）を合併する(6, 16, 27-29)。ISG15 遺伝子異常では、てんかん、大脳基底核の石灰化を合併する(30)。

【予後、成人期の課題】

抗酸菌感染のコントロールが可能な症例の予後は比較的良好である。一部の完全欠損症（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8）は重症で、長期生存には造血細胞移植が必要となる。AD STAT1 異常症、AD IFN-γR1 異常症では、児の家族解析から両親の罹患状態が判明することがある。そのような罹患者において、慢性の多発性骨髄炎の影響で骨痛、骨変形を合併する場合があり注意が必要である。

【社会保障】

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患　大分類 5　食細胞機能不全症および欠損症　細分類 43

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

【文献】

1) Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Engl J Med. 1996;335(26):1941-9.
2) Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. Hum Genet. 2020;139(6-7):993-1000.
3) Le Voyer T, Neehus AL, Yang R, Ogishi M, Rosain J, Alroqi F, et al. Inherited deficiency of stress granule ZNFX1 in patients with monocytosis and mycobacterial disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(15).
4) Yang R, Mele F, Worley L, Langlais D, Rosain J, Benhsaien I, et al. Human T-bet Governs Innate and Innate-like Adaptive IFN-gamma Immunity against Mycobacteria. Cell. 2020;183(7):1826-47 e31.
5) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. Semin Immunol. 2014;26(6):454-70.
6) Okada S, Markle JG, Deenick EK, Mele F, Averbuch D, Lagos M, et al. IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. Science. 2015;349(6248):606-13.
7) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31(3):309-14.
8) Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kawaguchi H, Tsumura M, Ohno Y, et al. The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-gamma receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-gamma signal transduction. J Med Genet. 2007;44(8):485-91.
9) Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. Hum Mutat. 2012;33(9):1377-87.
10) Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, et

al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. Haematologica. 2013;98(10):1641-9.
11) Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. J Clin Immunol. 2011;31(5):802-10.
12) Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, et al. A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. Clin Immunol. 2017;174:24-31.
13) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, et al. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. Int Immunol. 2020;32(10):663-71.
14) Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor beta1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against Mycobacterium avium complex infection. Blood. 2001;97(9):2688-94.
15) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, et al. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(1):232-41.
16) de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. Medicine (Baltimore). 2010;89(6):381-402.
17) Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondaneche MC, Dupuis S, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. Nat Genet. 1999;21(4):370-8.
18) Edgar JD, Smyth AE, Pritchard J, Lammas D, Jouanguy E, Hague R, et al. Interferon-gamma receptor deficiency mimicking Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr. 2001;139(4):600-3.
19) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med. 2012;367(8):725-34.
20) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416.
21) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Jr., Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):e1-e36.
22) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):905-13.
23) Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, Komuro H, Shoji K, Morita K, et al. Augmentation of antitubercular therapy with IFNgamma in a patient with dominant partial IFNgamma receptor 1 deficiency. Clin Immunol. 2014;151(1):25-8.
24) Sharma VK, Pai G, Deswarte C, Lodha R, Singh S, Kang LW, et al. Disseminated Mycobacterium avium complex infection in a child with partial dominant interferon gamma receptor 1 deficiency in India. J Clin Immunol. 2015;35(5):459-62.
25) Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. N Engl J Med. 2011;365(2):127-38.

26) Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, et al. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. J Clin Immunol. 2020;40(8):1065-81.
27) Prando C, Samarina A, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Cobat A, Picard C, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. Medicine (Baltimore). 2013;92(2):109-22.
28) Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, Ramirez-Alejo N, Kilic SS, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. J Exp Med. 2015;212(10):1641-62.
29) Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity. 2006;25(5):745-55.
30) Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, Francois-Newton V, Speer SD, Yuan C, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. Nature. 2015;517(7532):89-93.

2 章　推奨

【CQ1】BCG 接種後に接種側腋窩リンパ節腫大を発症した症例で、直ちに MSMD を疑った精査が必要か

推奨

BCG 接種後に接種側腋窩リンパ腫大を発症した症例のうち、無治療で接種後 6 か月までに自然軽快した症例では、ルーチンに精査を行う必要性は低い。

根拠の確かさ　C

【要約】

1 歳未満で BCG 接種を受けた児のうち、接種部位の有害事象、リンパ節炎を認める頻度は、100 万人当たりそれぞれ 61. 8 件、64. 1 件と報告されている [126]。それに基づき計算すると、本邦では年間約 80 万回の BCG 接種が行われることから、100 件程度の接種部位の有害事象ないしはリンパ節炎の発生が予測される。実際、厚生労働省の平成 25 年度の予防接種後副反応報告書集計報告書では、BCG 接種後の副反応は 174 件（平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日まで）あり、内訳は化膿性リンパ節炎（74 件）、皮膚結核様病変（40 件）、BCG 骨炎（10 件）、全身播種性 BCG 感染症（2 件）、アナフィラキシー（1 件）、その他（45 件）と報告されている。報告漏れも考えると、実臨床での BCG 接種後の有害事象の頻度はさらに高いと予想される。一方、MSMD は稀少疾患であり、本邦での報告例は 20 例程度に限られている [105-113]。

【解説】

MSMD 患者の多くは、BCG による有害事象を経験するが、その病変は局所に留まらず、多発性骨髄炎のような全身的な有害事象に進展することが多い [105]。そのため、BCG 接種後に接種側腋窩リンパ腫大を発症した症例のうち、無治療で接種後 6 か月までに自然軽快した症例では MSMD の可能性は低いと考えられる。一方で、治療反応性の悪い症例や、所属リンパ節に留まらず播種性 BCG 感染症を呈した場合、またサルモネラなど他の病原体に対しても易感染性を合併する場合は、慢性肉芽腫症や MSMD の鑑別が必要となる。

検索式

PubMed で 2021 年 10 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考論文にした。さらに、重要論文と考えられる 4 件を参考文献として追加した。

“BCG” AND “adverse” AND “frequency” 254 件

“mendelian susceptibility to mycobacterial diseases” AND “Japan” 17 件

【参考文献】

1) Huang W, Chiu NC, Chi H, Huang FY, Huang CY. Inoculation Age of Bacillus Calmette-Guerin Tokyo-172 Strain and Vaccine-related Adverse Reactions in

Taiwan Birth Cohort of 2012-2017. Clin Infect Dis. 2021;73(7):e1554-e9.
2) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31(3):309-14.
3) Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kawaguchi H, Tsumura M, Ohno Y, et al. The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-gamma receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-gamma signal transduction. J Med Genet. 2007;44(8):485-91.
4) Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. Hum Mutat. 2012;33(9):1377-87.
5) Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. Haematologica. 2013;98(10):1641-9.
6) Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. J Clin Immunol. 2011;31(5):802-10.
7) Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, et al. A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. Clin Immunol. 2017;174:24-31.
8) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, et al. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. Int Immunol. 2020;32(10):663-71.
9) Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor beta1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against Mycobacterium avium complex infection. Blood. 2001;97(9):2688-94.
10) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, et al. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(1):232-41.

【CQ2】重篤な症状を示す MSMD において造血細胞移植は必要か？

【推奨】
AR STAT1、AR IFN-γR1、AR IFN-γR2、AR IRF8 完全欠損症では、重篤な症状に対して造血細胞移植が必要となる。

根拠の確かさ　B

【要約】

MSMD 患者は、難治性・反復性のマイコバクテリア感染症を示すものの、抗菌薬によりコントロール可能であることが多く、通常は移植適応とならない。一方、IFN-γ シグナル伝達が完全に欠如した AR STAT1 欠損症、AR IFN-γR1 欠損症、AR IFN-γR2 欠損症では、抗菌薬によるマイコバクテリア感染症の制御ができないため造血細胞移植が必要となる。また AR IRF8 異常症では、マイコバクテリア以外の病原体にも易感染性を示し、重篤な経過をたどるために造血細胞移植が行われる。マイコバクテリアに選択的に易感染性を示す一部の NEMO 患者は MSMD に含まれるが、その移植適応については他の項目で議論されるため本項では言及しない。

【解説】

生体は肉芽腫を形成することで、マイコバクテリアの増殖を阻害する微小環境を構築する。IFN-γ のシグナル伝達が完全に欠如した患者は、肉芽腫の形成が著しく障害されており、マイコバクテリア感染は非常に重篤となる。これまでの報告では、AR IFN-γR1 完全欠損症の 12 例で造血細胞移植が報告されており、うち 4 例で長期生存が得られている [127]。これらの患者は、IFN-γ 不応状態により二次的に血清中の IFN-γ が高値となり、それがドナー細胞に有害に働くため移植成績が悪いと考えられていた。一方、同様の機序で発症する AR IFN-γR2 完全欠損症では、造血細胞移植が行われた 6 例中 5 例で長期生存が得られている [127]。そのため、IFN-γ シグナルが完全に欠損した患者に対する移植成績は、症例の蓄積に基づく再検証が必要である。AR STAT1 完全欠損症は、IFN-γ に加えて IFN-α/β にも不応を示す。そのため細胞内寄生菌に加えて、ウイルスに対しても易感染性を示す。本症は非常に重篤で、過去に報告されている 24 例のうち長期生存例は 7 例に限られており、全例が造血細胞移植により骨髄再構築が得られた症例である（造血細胞移植は 24 例中 12 例で施行）[128]。AR IRF8 欠損は、これまで 2 例が報告されているが、いずれの症例も乳児期に造血細胞移植を受け、致死的経過を免れている [129]。

検索式

PubMed で 2021 年 10 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 1 件を参考文献とした。さらに、重要論文と考えられる 4 件を参考文献として追加した。

“mendelian susceptibility to mycobacterial disease″ AND “transplantation” 23 件

【参考文献】

1) Tovo PA, Garazzino S, Saglio F, Scolfaro C, Bustamante J, Badolato R, et al. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Complete IFN-gamma Receptor 2 Deficiency: a Case Report and Literature Review. J Clin Immunol. 2020;40(8):1191-5.
2) Le Voyer T, Sakata S, Tsumura M, Khan T, Esteve-Sole A, Al-Saud BK, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. J Immunol. 2021.
3) Radwan N, Nademi Z, Lum SH, Flood T, Abinun M, Owens S, et al. Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases. J Clin Immunol. 2021.

44. 36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常

1 章　疾患の解説

1. Beta-Actin deficiency

【疾患背景】

b-actin 欠損症はアクチン重合経路の機能障害による好中球遊走能異常を来す先天性免疫異常症で、遺伝様式は常染色体顕性を示し、責任遺伝子は ACTB である。b-actin の機能障害に関連する疾患は 2 病型（Baraitser-Winter syndrome：BWS, juvenile-onset dystonia：DJO）が報告されている。DJO 及び BWS は奇形を伴う神経症状を呈する疾患として報告されており、易感染性は主要症状として記載されていない。好中球機能障害を主要症状として報告したのは、Nunoi らによる本邦の 1 例のみである[1]。従って本項では、Nunoi らの報告例を参考に記載する。

【病因・病態】

アクチン重合経路の中心的役割を担う b-actin をコードする ACTB のヘテロ接合性変異により発症する。変異アリルの優性阻害効果により profilin などのアクチン関連タンパク質の結合が障害され、アクチン重合が阻害されることにより遊走能異常をきたすと考えられている[2]。好中球や神経細胞の遊走能異常により種々の症状を発症する。

【臨床像】

① 臨床症状：好中球機能障害に基づく感染症状と精神発達遅滞を主とする神経症状を呈する。報告例では、再発性口内炎、再発

性中耳炎、虹彩炎、多発性毛嚢炎を認め、中等度の精神発達遅滞、甲状腺機能低下症も認めていた[1]。
② 身体所見：低身長、精神発達遅滞、光線過敏症
③ 検査所見：好中球分画の異常を伴わない白血球減少、血小板減少、血清 IgG 上昇、IgE 上昇などを呈する。

【診断】
再発性口内炎や中耳炎など易感染性および、精神発達遅滞や多系統の外表奇形を認める症例では本疾患を考慮する。ACTB の病的変異が同定された場合に診断を確定する。

【治療】
予防的抗菌薬・抗真菌薬投与が必要で、根治療法は造血幹細胞移植である。

2. Localized juvenile periodontitis

【疾患背景】
若年性歯周炎（juvenile periodontitis）は、10～30 歳代の若年で発症し、家族性集積を認める侵襲性の歯周炎である。病変が第一臼歯や切歯周囲に限局するものを、限局性若年性歯周炎（Localized juvenile periodontitis）と呼ぶ。アフリカ系人種で有病率が高く、約３％と見積もられている[3, 4]。Fc ガンマ受容体やインターロイキンに関連する様々な遺伝子の遺伝子多型（single nucleotide polymorphism：SNP）が本症の発症に関連すると考えられているが[3]、本項では好中球遊走能に関わる遺伝子である FPR1（Formyl Peptide Receptor 1）に着目する。

【病因・病態】
FPR1 は G タンパク質共役型受容体に属し、好中球に高発現する。好中球走化性誘因物質である N ホルミルペプチドに結合し、炎症巣へ好中球を誘導する役割を担う。HapMap 計画を用いた解析により、FPR1 c. 348C<T の SNP が疾患高リスクと考えられており[5]、ホモ接合性変異では好中球遊走能低下が示唆されているが詳細なメカニズムは明らかになっていない[6]。

【臨床像】
① 臨床症状：10～30 歳台の若年層に発症し、急速に進行する歯周炎と炎症に伴う歯牙欠損を認める。病変は第一臼歯や切歯に限局し、全身症状は伴わない。
② 身体所見：歯肉炎、歯牙欠損。
③ 検査所見：本疾患に特徴的な検査所見はない。

【診断】
若年で臼歯や切歯に限局した歯周炎を認めた場合に診断する。疾患高リスクとなる SNP は数多く同定されているが、本疾患は単一遺伝子疾患とは考えられていないため遺伝子診断の重要性はそれほど高くない。

【治療】
本疾患に特異的な治療は存在せず、歯科的治療を行う。予防的抗菌薬投与は行われていない。

3. Papillon-Lefèvre syndrome

【疾患背景】
Papillon-Lefèvre syndrome（PLS）は若年発症の重症歯周炎と掌蹠角化症を特徴とし、常染色体不顕性の遺伝様式を示す[7, 8]。有病率は 100 万人あたり 1～4 人とされており[9]、本邦では 3 家系 3 症例の報告を認めるのみの稀少疾患である[10, 11]。責任遺伝子は cathepsin C（CTSC）をコードする CTSC である。

【病因・病態】
CTSC は好中球アズール顆粒に含まれるエラスターゼやカテプシン G、プロテアーゼ 3 などのセリンプロテアーゼの活性化を行い、免疫・炎症反応に関与する。CTSC の機能障害により成熟好中球による NETs 形成が阻害されるという報告もあるが[12]、歯周炎に関しては細菌増殖よりも前炎症性サイトカインやケモカインの分解が阻害される影響が大きいと

考えられている[8]。また、表皮細胞の分化や落屑にも CTSC の活性化が関与しており、皮膚症状の病因と考えられている[13]。

【臨床像】

① 臨床症状：幼少期から歯周炎を発症し、乳歯および永久歯の欠損を来す。乳歯の萌出後、間もなく高度の歯肉炎を発症し歯周病を引き起こす。歯周病は口臭とリンパ節腫脹を伴う。歯牙脱落後あるいは抜歯後、速やかに炎症は沈静化するが新たな乳歯の萌出により再燃するのが特徴である。歯周炎と同時期に掌蹠角化症も発症し、徐々に範囲が拡大していく。多発毛嚢炎や腹部膿瘍などの細菌感染症も発症する。頭蓋内石灰化や精神発達遅滞の報告もある[14]。
② 身体所見：角化症（手掌、足底、踵、肘など）、歯周炎、精神発達遅滞、毛嚢炎
③ 検査所見：好中球機能障害を認めるが好中球減少は認めない。本疾患に特徴的な血液生化学的検査所見はない。

【診断】

幼少期に再発する歯周炎と掌蹠角化症を認めた場合、本疾患を疑い遺伝子検査を行う。CTSC に病的変異を認めた場合診断を確定する。

【治療】

歯周炎に対する歯科的治療と抗菌薬内服、皮膚症状に対する皮膚軟化剤や角栓溶解剤などの対症療法が主である。レチノイン酸内服が治療的あるいは予防的効果があるとする報告もある。近年では、リコンビナント CTSC による酵素補充療法が新たな治療法として期待されている。

4. WDR1 deficiency

【疾患背景】

WDR1 欠損症は白血球細胞骨格の異常により軽度好中球減少症、易感染性、創傷治癒遅延、難治性口内炎などを示す。actin-interacting-protein 1（AIP1）をコードする WDR1（WD repeat protein 1）の病的変異により発症し、遺伝様式は常染色体不顕性遺伝を示す。これまで 7 家系 12 症例の報告のみで、本邦における本症例の報告はない[15-17]。

【病因・病態】

AIP1 は cofilin、F-actin と 3 量体を形成し F-actin の重合を解体することにより、白血球遊走能を制御する[15]。AIP1 の機能障害によりアクチン重合が解体されず、細胞質内の細胞骨格形成が阻害されることで遊走障害や細胞分裂障害を来す。さらに本症では、T 細胞活性化障害と B 細胞分化障害も来すと考えられている[17]。

【臨床像】

① 臨床症状：再発性口内炎はほぼ必発で、繰り返す感染症を発症し、軽度好中球減少症を認める。自己炎症性疾患を示す症例では、周期性発熱や血小板減少症を認める。低ガンマグロブリン血症や軽度精神発達遅滞、外表奇形を呈する症例も認められる[16]。
② 身体所見：難治性口内炎、精神発達遅滞、前額突出、眼間解離
③ 検査所見：軽度好中球減少、低ガンマグロブリン血症、血小板減少などを認める。自己炎症性疾患像を示す症例では高フェリチン血症、高 IgA 血症などが認められる。

【診断】

難治性口内炎、好中球減少症、自己炎症性疾患などから本疾患を疑う。WDR1 の病的変異が認められた場合診断を確定する。

【治療】

症例報告レベルの根拠しかないが、予防的抗菌薬投与や免疫グロブリン補充など対症療法が主である。報告例のうち 1 例は播種性水痘感染症により死亡している。感染症コントロールに

難渋する症例では造血幹細胞移植も考慮される。

5. Cystic fibrosis

【疾患背景】

嚢胞性線維症（Cystic fibrosis: CF）は膵外分泌機能不全による脂肪吸収障害と細菌のコロニー形成による肺閉塞性疾患を主症状とし、多臓器に渡る幅広い臨床像を示す。責任遺伝子は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）をコードする CFTR で、遺伝様式は常染色体不顕性遺伝を示す。欧米人で有病率が高く 2,500 人に 1 人であるが[18]、本邦においては約 200 万人に 1 人と稀な疾患である[19]。

【病因・病態】

CFTR は管腔臓器の主要な陰イオンチャンネルで、以下に示す 3 つの機能が嚢胞性線維症の病態に大きく関わっている：1）上皮細胞インフラマソームとの相互作用による炎症の制御、2）Cl^-、HCO_3^-による管腔内 pH 調整、3）上皮 Na チャンネルとの相互作用における管腔内水分調整。嚢胞性線維症ではこれらの機能障害によりインフラマソームを介する炎症反応の惹起、管腔内殺菌能の低下と外分泌酵素活性の低下、管腔クリアランスの低下を来す[20]。特に肺病変では、気道粘膜内における好中球を中心とする炎症細胞の集積と細菌増殖が病態の悪循環をもたらすと考えられている[18]。具体的には、増殖した細菌と気道粘膜の相互作用により IL-8 が過剰分泌され好中球が動員集積されるが、CF の好中球は食作用が障害されているため細菌増殖を抑制することができない。その結果、過剰に分泌される NETs、プロテアーゼと活性酸素種が粘液の粘性増加や更なる粘膜障害を引き起こすと考えられている[21]。

【臨床像】

① 臨床症状：多臓器に渡る種々の症状を認めるが、年齢毎に各臓器における表現型が異な

る。

生後～10 歳：生後早期より膵外分泌機能障害、胎便性イレウス、肝機能障害、先天性精管欠損症などを発症する。気道粘膜栓や気管支拡張症などの胚病変も学童期までにほぼ全例で発症する。気道感染症の起炎菌の多くは黄色ブドウ球菌である。

10～20 歳：気管支拡張症はさらに進行し、緑膿菌による気道感染症も認められる。頻度は少ないが肝硬変を発症する場合もある。

20～35 歳：気管支拡張症は重症化し肺出血や気胸を合併する。気道感染症の起炎菌はアスペルギルスや種々のグラム陰性菌まで幅広いスペクトラムを示す。膵内分泌機能障害に伴う糖尿病を発症し、肝硬変は門脈圧亢進症を合併する。一部の症例では骨粗鬆症や関節炎を発症する。

35 歳以上：肺病変や肝硬変の進行により臓器移植が必要となる場合もある。

② 身体所見：精管欠損症、胎便性イレウス、気管支拡張症、肺出血、肝硬変

③ 検査所見：汗中 Cl 濃度上昇、便中エラスターゼ低下が本疾患に特徴的な所見である。

【診断】

本疾患に特徴的な所見である、汗中 Cl 濃度上昇と便中エラスターゼ低下を用いた診断アルゴリズムが提唱されている[19]。その概要は、1. 膵外分泌不全、2. 呼吸器症状、3. 胎便性イレウス、4. 家族歴から本疾患を疑い、汗中 Cl 濃度＞60 mmol/L かつ便中エラスターゼ＜200mg/g であれば確定診断とするものである。汗中 Cl 濃度が 40~60 mmol/L の境界領域を示す場合は遺伝子検査を行い CFTR に病的変異を認めた場合は診断を確定する。

【治療】

肺病変の治療管理は気道クリアランスの確保と抗菌薬による感染コントロールが基本である。近年ではトブラマイシン吸入療法も抗緑膿菌療法として行われる。予防的抗菌薬投与も試みられているが、治療的エビデンスに乏しい。また、ドルナーゼアルファ吸入療法は肺病変進行予防、および呼吸機能改善効果が認められている。

膵外分泌機能障害に対してはパンクレアチン製剤による膵酵素補充療法を行う。酵素投与量と摂取カロリーの厳密な管理が必要であり、本疾患に精通した栄養管理チームとの連携が望ましい。

肝硬変、インスリン分泌低下による糖尿病、骨粗鬆症などを発症した場合はそれぞれに応じた治療を行う。肺病変や肝硬変が進行した場合には臓器移植も検討される。

最近、CFTR に直接作用し機能是正する薬物として Ivacaftor と Lumacaftor、およびこれらの合剤が開発され、呼吸機能を改善する事が示された[22]。Ivacaftor は商品名 Kalydeco として、合剤は商品名 Orkambi として FDA に認可されている。さらに、遺伝子治療も試みられており新たな治療法として期待される[20]。

6. Neutropenia with combined immune deficiency due to MKL1 deficiency

【疾患背景】

MKL1 欠損症は細胞骨格異常による好中球の遊走能障害を主病態とする原発性免疫不全症候群で、常染色体不顕性遺伝の様式を示す。責任遺伝子は Megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1) をコードする MKL1 である[23]。2015 年に発見された新しい疾患で、これまで 2 家系 3 症例の報告があるのみであり[24, 25]、本邦における本疾患の報告はない。

【病因・病態】

MKL1 は MKL2、myocardin と共にミオカルディン関連転写因子ファミリーに属し、serum response factor（SRF）と共活性化することで ACTB、WIPF1、WDR1、MSN などのアクチン重合を調整する遺伝子の転写を制御する[23]。MKL1 の機能障害によりアクチン重合に関わる遺伝子群の発現量が低下し、アクチン重合が阻害されることで好中球遊走能が障害される。

【臨床像】

① 臨床症状：生後早期から重症細菌感染症を繰り返す。これまでの報告例では新生児期に ECMO 管理を要する重症肺炎を発症した例[24]、緑膿菌による敗血症と髄膜炎、多発性の皮膚膿瘍などを発症した例が報告されている[25]。
② 身体所見：重症皮下膿瘍、BCG 接種後皮下膿瘍
③ 検査所見：末梢血好中球数は正常であり、本疾患に特徴的な血液生化学的検査所見はない。

【診断】

難治再発性の細菌感染症や重症皮下膿瘍などを認め、好中球減少症を認めない場合、本疾患を考慮する。MKL1 に病的変異を認めた場合に診断を確定する。

【治療】

症例報告レベルのエビデンスしか存在しないが、予防的投与を含めた抗菌薬投与や免疫グロブリン補充などによる感染症コントロールが主である。

全体を通して

【診断】

好中球減少がないにも関わらず、再発性口内炎や若年発症の侵襲性歯周炎を呈する症例は、これらの疾患群を疑い、遺伝子検査を考慮する。それぞれの疾患でみられる特徴的な臨床症状は診断の一助となる。

【フォローアップ指針】

細胞骨格異常による好中球の遊走能障害によ

る歯肉口内炎については、歯科医による早期の治療介入が必要である。

【診療上注意すべき点】

再発性口内炎や若年発症の侵襲性歯周炎を呈する場合は、好中球遊走障害による疾患を念頭におき、診断のための遺伝子検査を考慮する必要がある。

【予後、成人期の課題】

各疾患において、白血球機能異常以外の他の身体症状、合併症に応じた治療及びフォローアップが望まれる。

【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 44
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

【文献】

1) H. Nunoi, T. Yamazaki, H. Tsuchiya, S. Kato, H. L. Malech, I. Matsuda, S. Kanegasaki, A heterozygous mutation of beta-actin associated with neutrophil dysfunction and recurrent infection, Proc Natl Acad Sci U S A 96(15) (1999) 8693-8.
2) H. Nunoi, T. Yamazaki, S. Kanegasaki, Neutrophil cytoskeletal disease, Int J Hematol 74(2) (2001) 119-24.
3) P. F. Goncalves, T. H. Harris, T. Elmariah, I. Aukhil, M. R. Wallace, L. M. Shaddox, Genetic polymorphisms and periodontal disease in populations of African descent: A review, J Periodontal Res 53(2) (2018) 164-173.
4) J. M. Albandar, E. M. Tinoco, Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons, Periodontol 2000 29 (2002) 153-76.
5) P. Maney, P. Emecen, J. S. Mills, J. D. Walters, Neutrophil formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C in aggressive periodontitis, J Periodontol 80(3) (2009) 492-8.
6) P. Maney, J. D. Walters, Formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C and its relationship to polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in aggressive periodontitis, J Periodontol 80(9) (2009) 1498-505.
7) R. A. Machado, F. J. M. Cuadra-Zelaya, H. Martelli-Junior, R. T. Miranda, R. C. V. Casarin, M. G. Correa, F. Nociti, R. D. Coletta, Clinical and molecular analysis in Papillon-Lefevre syndrome, Am J Med Genet A 179(10) (2019) 2124-2131.
8) S. Jung, V. Gies, A. S. Korganow, A. Guffroy, Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations, Front Immunol 11 (2020) 1065.
9) N. Nagy, P. Valyi, Z. Csoma, A. Sulak, K. Tripolszki, K. Farkas, E. Paschali, F. Papp, L. Toth, B. Fabos, L. Kemeny, K. Nagy, M. Szell, CTSC and Papillon-Lefevre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update, Mol Genet Genomic Med 2(3) (2014) 217-28.
10) A. Nakano, K. Nomura, H. Nakano, Y. Ono, S. LaForgia, L. Pulkkinen, I. Hashimoto, J. Uitto, Papillon-Lefevre syndrome: mutations and polymorphisms in the cathepsin C gene, J Invest Dermatol 116(2) (2001) 339-43.
11) M. Hayashi, H. Nakano, D. Sawamura, T. Suzuki, Japanese case of Papillon-Lefèvre syndrome with novel compound heterozygous mutations, J Dermatol 47(8) (2020) e293-e295.
12) O. E. Sorensen, S. N. Clemmensen, S. L. Dahl, O. Ostergaard, N. H. Heegaard, A. Glenthoj, F. C. Nielsen, N. Borregaard, Papillon-Lefevre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses, J Clin Invest 124(10) (2014) 4539-48.
13) C. Toomes, J. James, A. J. Wood, C. L. Wu, D. McCormick, N. Lench, C. Hewitt, L. Moynihan, E. Roberts, C. G.

Woods, A. Markham, M. Wong, R. Widmer, K. A. Ghaffar, M. Pemberton, I. R. Hussein, S. A. Temtamy, R. Davies, A. P. Read, P. Sloan, M. J. Dixon, N. S. Thakker, Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis, Nat Genet 23(4) (1999) 421-4.

14) E. Haneke, The Papillon-Lefèvre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature, Hum Genet 51(1) (1979) 1-35.

15) D. B. Kuhns, D. L. Fink, U. Choi, C. Sweeney, K. Lau, D. L. Priel, D. Riva, L. Mendez, G. Uzel, A. F. Freeman, K. N. Olivier, V. L. Anderson, R. Currens, V. Mackley, A. Kang, M. Al-Adeli, E. Mace, J. S. Orange, E. Kang, S. J. Lockett, Chen, P. J. Steinbach, A. P. Hsu, K. A. Zarember, H. L. Malech, J. I. Gallin, S. M. Holland, Cytoskeletal abnormalities and neutrophil dysfunction in WDR1 deficiency, Blood 128(17) (2016) 2135-2143.

16) [16] L. Pfajfer, N. K. Mair, R. Jimenez-Heredia, F. Genel, N. Gulez, O. Ardeniz, B. Hoeger, S. K. Bal, C. Madritsch, A. Kalinichenko, R. Chandra Ardy, B. Gerceker, J. Rey-Barroso, H. Ijspeert, S. G. Tangye, I. Simonitsch-Klupp, J. B. Huppa, M. van der Burg, L. Dupre, K. Boztug, Mutations affecting the actin regulator WD repeat-containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity, J Allergy Clin Immunol 142(5) (2018) 1589-1604 e11.

17) A. S. Standing, D. Malinova, Y. Hong, J. Record, D. Moulding, M. P. Blundell, K. Nowak, H. Jones, E. Omoyinmi, K. C. Gilmour, A. Medlar, H. Stanescu, R. Kleta, G. Anderson, S. Nanthapisal, S. M. Gomes, N. Klein, D. Eleftheriou, A. J. Thrasher, P. A. Brogan, Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1, J Exp Med 214(1) (2017) 59-71.

18) S. C. Bell, M. A. Mall, H. Gutierrez, M. Macek, S. Madge, J. C. Davies, P. R. Burgel, E. Tullis, C. Castaños, C. Castellani, C. A. Byrnes, F. Cathcart, S. H. Chotirmall, R. Cosgriff, I. Eichler, I. Fajac, C. H. Goss, P. Drevinek, P. M. Farrell, A. M. Gravelle, T. Havermans, N. Mayer-Hamblett, N. Kashirskaya, E. Kerem, J. L. Mathew, E. F. McKone, L. Naehrlich, S. Z. Nasr, G. R. Oates, C. O' Neill, U. Pypops, K. S. Raraigh, S. M. Rowe, K. W. Southern, S. Sivam, A. L. Stephenson, M. Zampoli, F. Ratjen, The future of cystic fibrosis care: a global perspective, Lancet Respir Med 8(1) (2020) 65-124.

19) 竹 宜典, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 嚢胞性繊維症の診療の手引き改訂 2 版.

20) J. S. Elborn, Cystic fibrosis, Lancet 388(10059) (2016) 2519-2531.

21) G. Cabrini, A. Rimessi, M. Borgatti, I. Lampronti, A. Finotti, P. Pinton, R. Gambari, Role of Cystic Fibrosis Bronchial Epithelium in Neutrophil Chemotaxis, Front Immunol 11 (2020) 1438.

22) K. H. Harwood, R. M. McQuade, A. Jarnicki, E. K. Schneider-Futschik, Anti-Inflammatory Influences of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Drugs on Lung Inflammation in Cystic Fibrosis, Int J Mol Sci 22(14) (2021).

23) E. G. G. Sprenkeler, C. Guenther, I. Faisal, T. W. Kuijpers, S. C. Fagerholm, Molecular Mechanisms of Leukocyte Migration and Its Potential Targeting-Lessons Learned From MKL1/SRF-Related Primary Immunodeficiency Diseases, Front Immunol 12 (2021) 615477.

24) J. Record, D. Malinova, H. L. Zenner, V. Plagnol, K. Nowak, F. Syed, G. Bouma, J. Curtis, K. Gilmour, C. Cale, S. Hackett, G. Charras, D. Moulding, S. Nejentsev, A. J. Thrasher, S. O. Burns, Immunodeficiency and severe susceptibility to bacterial infection associated with a loss-of-function homozygous mutation of MKL1, Blood

126(13) (2015) 1527-35.
25) E. G. G. Sprenkeler, S. S. V. Henriet, A. T. J. Tool, I. C. Kreft, I. van der Bijl, C. E. M. Aarts, M. van Houdt, P. Verkuijlen, K. van Aerde, G. Jaspers, A. van Heijst, W. Koole, T. Gardeitchik, J. Geissler, M. de Boer, S. Tol, C. W. Bruggeman, F. P. J. van Alphen, H. Verhagen, E. van den Akker, H. Janssen, R. van Bruggen, T. K. van den Berg, K. D. Liem, T. W. Kuijpers, MKL1 deficiency results in a severe neutrophil motility defect due to impaired actin polymerization, Blood 135(24) (2020) 2171-2181.

2 章　推奨

【CQ１】好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎に対し、予防的抗菌薬投与は必要か？

【推奨】好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎に対し、予防的抗菌薬投与を実施することを提案する（Grade C、推奨 2）

【要約】

好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎は、過剰な炎症反応と細菌増殖の双方の要因により発症する。本項に挙げた疾患群においても細菌増殖抑制のため予防的抗菌薬投与が行われている。使用される抗菌薬はテトラサイクリン、アモキシシリンとメトロニダゾールの併用、エリスロマイシン、クラブラン酸などである。全身性の細菌感染症状を伴う疾患においては ST 合剤も投与されている。

【解説】

本項に挙げた疾患の中で再発性口内炎、歯周炎を発症し得る疾患は Beta-actin deficiency、Localized juvenile periodontitis (LJP)、Papillon-Lefèvre syndrome (PLS)、WDR1 deficiency であるが、LJP においては治療的投与しか行われていないため予防的投与の意義は不明である[1]。いずれの疾患も非常に稀な疾患のため症例報告レベルのエビデンスしか存在せず、提案に留めている。PLS においては口腔内衛生保持のため長期的な抗菌薬投与が行われており、歯科的ケアと併用することでその治療効果は認められている[2]。しかし、抗菌薬投与にも関わらず永久歯欠損を来す報告が多い[3]。WDR1 deficiency は全身性細菌感染症を伴う疾患であり、予防的抗菌薬投与は行われるべきであるが、口腔内病変に対する治療効果は不明である。好中球遊走能異常による口内炎と歯周炎の発症には細菌増殖と過剰炎症の双方が関与しており[3, 4]、細菌増殖抑制という観点において予防的抗菌薬投与は提案されるべきと考えられる。

検索式　Pubmed で以下の通り検索を行なったが、希少疾患のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。

1. “neutrophil chemotaxis” and “periodontitis” 74 件
2. “neutrophil chemotaxis” and “stomatitis” 4 件

1) K. Jepsen, S. Jepsen, Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis, Periodontol 2000 71(1) (2016) 82-112.
2) K. Nickles, B. Schacher, P. Ratka-Kruger, M. Krebs, P. Eickholz, Long-term results after treatment of periodontitis in patients with Papillon-Lefevre syndrome: success and failure, J Clin Periodontol 40(8) (2013) 789-98.
3) S. Jung, V. Gies, A. S. Korganow, A. Guffroy, Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations, Front Immunol 11 (2020) 1065.
4) L. Pfajfer, N. K. Mair, R. Jimenez-Heredia, F. Genel, N. Gulez, O. Ardeniz, B. Hoeger, S. K. Bal, C. Madritsch, A. Kalinichenko, R. Chandra Ardy, B. Gerceker, J. Rey-Barroso, H. Ijspeert, S. G. Tangye, I. Simonitsch-Klupp, J. B. Huppa, M. van der Burg, L. Dupre, K. Boztug, Mutations affecting the actin regulator

WD repeat-containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity, J Allergy Clin Immunol 142(5) (2018) 1589-1604 e11.

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

36. 周期性好中球減少症、37. 35及び36に掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症、43. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症、44. 36から43に掲げるもののほかの、白血球機能異常の診断基準の以上４つについての診療ガイドラインの改訂を行った。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Goda S, Hayakawa S, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Possible involvement of regulatory T cell abnormalities and variational usage of TCR repertoire in children with autoimmune neutropenia. Clin Exp Immunol. 2021 Apr;204(1):1-13. 10. 1111/cei. 13559.（Epub 2020 Dec 27）

2) Karakawa S, Shimomura M, Sakata S, Matsubayashi T, Okada S. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autosomal Recessive STAT1 Complete Deficiency. J Clin Immunol. 2021 Apr;41(3):684-687. 10. 1007/s10875-020-00948-7.（Epub 2021 Jan 4）

3) Tanita Kay, Sakura F, Nambu R, Tsumura M, Imanaka Y, Ohnishi H, Kato Z, Pan Jie, Hoshino A, Suzuki K, Yasutomi M, Umetsu S, Okada C, Takagi M, Imai K, Ohara O, Muise Alexo M, Okada S, Morio T, Kanegane H. Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3. J Clin Immunol. 2021 May;41(4):780-790. 10. 1007/s10875-021-00975-y.（Epub 2021 Jan 26）

4) Uehara T, Morino S, Oishi K, Nakamura Y, Togashi N, Imaizumi M, Nishimura S, Okada S, Yara A, Fukushima H, Imagawa K, Takada H. Pneumococcal Serotype-specific Opsonophagocytic Activity in Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4-deficient Patients. . Pediatr Infect Dis J. 2021 May 1;40(5):460-463.

5) Tanita K, Sakura F, Nambu R, Tsumura M, Imanaka Y, Ohnishi H, Kato Z, Pan J, Hoshino A, Suzuki K, Yasutomi M, Umetsu S, Okada C, Takagi M, Imai K, Ohara O, Muise AM, Okada S, Morio T, Kanegane H. Correction to: Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3. J Clin Immunol. 2021 May;41(4):791-794. 10. 1007/s10875-021-01014-6.

6) Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S. Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant. Int J Neonatal Screen. 2021 Jun 28;7(3):35. 10. 3390/ijns7030035.

7) Imanaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, Morio T, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K, Kobayashi M, Okada S. Inherited CARD9 Deficiency in a Child with Invasive Disease Due to Exophiala dermatitidis and Two Older but Asymptomatic Siblings. J Clin Immunol. 2021 Jul;41(5):975-986.

10. 1007/s10875-021-00988-7. (Epub 2021 Feb 8)

8) Le Voyer Tom, Sakata S, Tsumura, M, Khan Taushif, Esteve-Sole Ana, Al-Saud Bandar K Gungor Hatice Eke, Taur Prasad, Jeanne-Julien Valentine, Christiansen Mette, Koehler Lisa-Maria, ElGhazali Gehad Eltayeb, Rosain Jeremie, Nishimura S, Sakura F, Bouaziz Matthieu, Oleaga-Quintas Carmen, Nieto-Patlan Alejandro, Deya-Martinez Angela；Torun Yasemin Altuner, Neehus Anna-Lena, Roynard Manon, Bozdemir Sefika Elmas, Al Kaabi Nawal, Al Hassani Moza, Mersiyanova Irina, Rozenberg Flore, Speckmann Carsten, Hainmann Ina, Hauck Fabian, Alzahrani Mohammed Hamdan, Alhajjar Sami Hussain, Al-Muhsen Saleh, Cole Theresa, Fuleihan Ramsay, Arkwright Peter D, Badolato Raffaele, Alsina Laia, Abel Laurent, Desai Mukesh, Al-Mousa Hamoud, Shcherbina Anna, Marr Nico, Boisson-Dupuis Stephanie, Casanova Jean-Laurent, Okada S, Bustamante Jacinta. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. J Immunol. 2021 Jul 1；207(1)：133-152. 10. 4049/jimmunol. 2001451. (Epub 2021 Jun 28)

9) Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S. Pilot Study on Neonatal Screening for Methylmalonic Acidemia Caused by Defects in the Adenosylcobalamin Synthesis Pathway and Homocystinuria Caused by Defects in Homocysteine Remethylation. Int J Neonatal Screen. 2021 Jul 7；7(3)：39. 10. 3390/ijns7030039.

10) Yamashita M, Kuehn Hye Sun, Okuyama K, Okada S, Inoue Y, Mitsuiki N, Imai K, Takagi M, Kanegane H, Takeuchi M, Shimojo N, Tsumura M, Padhi Aditya K, Zhang Kam Y. J, Boisson Bertrand, Casanova Jean-Laurent, Ohara Osamu, Rosenzweig Sergio D, Taniuchi I, Morio T. A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. Nat Immunol. 2021 Jul；22(7)：893-903. 10. 1038/s41590-021-00951-z. (Epub 2021 Jun 21)

11) Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen LB, Shaw E, Morio T, Tanaka J, Dalmau D, Tharaux PL, Sene D, Stepanian A, Megarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath JR, Franco JL, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P, Castagnoli R, Delmonte OM, Zhang Y, Snow AL, Holland SM, Biggs C, Moncada-Vélez M, Arias AA, Lorenzo L, Boucherit S, Coulibaly B, Anglicheau D, Planas AM, Haerynck F, Duvlis S, Nussbaum RL, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha AA, El Bakkouri J, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Dupont A, Kurolap A, Metz CN, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros LA, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D,

Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye SG, Burrel S, Duffy D, Quintana-Murci L, Klocperk A, Kann NY, Shcherbina A, Lau YL, Leung D, Coulongeat M, Marlet J, Koning R, Reyes LF, Chauvineau-Grenier A, Venet F, Monneret G, Nussenzweig MC, Arrestier R, Boudhabhay I, Baris-Feldman H, Hagin D, Wauters J, Meyts I, Dyer AH, Kennelly SP, Bourke NM, Halwani R, Sharif-Askari NS, Dorgham K, Sallette J, Sedkaoui SM, AlKhater S, Rigo-Bonnin R, Morandeira F, Roussel L, Vinh DC, Ostrowski SR, Condino-Neto A, Prando C, Bonradenko A, Spaan AN, Gilardin L, Fellay J, Lyonnet S, Bilguvar K, Lifton RP, Mane S; HGID Lab; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; NIAID Immune Response to COVID Group; NH-COVAIR Study Group; Danish CHGE; Danish Blood Donor Study; St. James's Hospital; SARS CoV2 Interest group; French COVID Cohort Study Group; Imagine COVID-Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19; Biobank Investigators; COVID Human Genetic Effort; CONSTANCES cohort; 3C-Dijon Study; Cerba Health-Care; Etablissement du Sang study group, Anderson MS, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Vandreakos E, Hermine O, Pujol A, Peterson P, Mogensen TH, Rowen L, Mond J, Debette S, de Lamballerie X, Duval X, Mentré F, Zins M, Soler-Palacin P, Colobran R, Gorochov G, Solanich X, Susen S, Martinez-Picado J, Raoult D, Vasse M, Gregersen PK, Piemonti L, Rodríguez-Gallego C, Notarangelo LD, Su HC, Kisand K, Okada S, Puel A, Jouanguy E, Rice CM, Tiberghien P, Zhang Q, Cobat A, Abel L, Casanova JL. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in similar to 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for similar to 20% of COVID-19 deaths. SCIENCE IMMUNOLOGY. 2021 Aug 19;6(62):eabl4340. 10. 1126/sciimmunol. abl4340.

12) Erdos Melinda, Tsumura M, Kallai Judit, Lanyi Arpad, Nyul Zoltan, Balazs Gyorgy, Okada S, Marodi Laszlo. Novel STAT-3 gain-of-function variant with hypogammaglobulinemia and recurrent infection phenotype. Clin Exp Immunol. 2021 Sep;205(3):354-362. 10. 1111/cei. 13625. (Epub 2021 Jun 24)

13) Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu Silvia Natsuko, Yanagihara H, Fujita K, Royba, Ekaterina, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. Sci Rep. 2021 Oct 4;11(1):19661. 10. 1038/s41598-021-98673-7.

14) Keller Baerbel, Strohmeier Valentina, Harder Ina, Unger Susanne, Payne Kathryn J., Andrieux Geoffroy, Boerries Melanie, Felixberger Peter Tobias, Landry Jonathan J. M., Nieters Alexandra, Rensing-Ehl Anne, Salzer Ulrich, Frede Natalie, Usadel Susanne, Elling Roland, Speckmann Carsten, Hainmann Ina, Ralph Elizabeth, Gilmour Kimberly, Wentink Marjolein W. J., van der Burg Mirjam, Kuehn Hye Sun, Rosenzweig Sergio D., Kolsch Uwe, von Bernuth Horst, Kaiser-Labusch Petra, Gothe Florian, Hambleton Sophie, Daniel Vlagea Alexandru, Garcia Garcia Ana, Alsina Laia, Markelj Gasper, Avcin Tadej, Vasconcelos Julia, Guedes Margarida, Ding Jing-Ya, Ku Cheng-Lung, Shadur Bella, Avery Danielle T., Venhoff Nils,

Thiel Jens, Becker, Heiko, Erazo-Borras Lucia, Milena Trujillo-Vargas Claudia, Luis Franco Jose, Fieschi Claire, Okada S, Gray Paul E., Uzel Gulbu, Casanova Jean-Laurent, Fliegauf Manfred, Grimbacher Bodo, Eibel Hermann, Ehl Stephan, Voll Reinhard E., Rizzi Marta, Stepensky Polina, Benes Vladimir, Ma Cindy S., Bossen Claudia, Tangye Stuart G., Warnatz Klaus. The expansion of human T-bet(high) CD21(low) B cells is T cell dependent. Sci Immunol. 2021 Oct 15;6(64):eabh0891.
10. 1126/sciimmunol. abh0891. (Epub 2021 Oct 8)

15) Mizoguchi Y, Okada S. Inborn errors of STAT1 immunity. Curr Opin Immunol. 2021 Oct;72:59-64.
10. 1016/j. coi. 2021. 02. 009. (Epub 2021 Apr 8).

16) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori Ryuta, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura K, Kaisho T,. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun. 2021 Nov 24;12(1):6819.
10. 1038/s41467-021-27085-y.

17) Bayrak Cigdem Sevim, Stein David, Jain Aayushee, Chaudhary Kumardeep, Nadkarni Girish N., Van Vleck Tielman T., Puel Anne, Boisson-Dupuis Stephanie, Okada S, Stenson Peter D., Cooper David N., Schlessinger Avner, Itan Yuval. I Identification of discriminative gene-level and protein-level features associated with pathogenic gain-of-function and loss-of-function variants. Am J Hum Genet. 2021 Dec 2;108(12):2301-2318.
10. 1016/j. ajhg. 2021. 10. 007. (Epub 2021 Nov 10)

18) Tsumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Hirata O, Nishimura S, Tamaura M, Kagawa R, Hayakawa S, Kobayashi M, Okada S. Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN-gamma. J Allergy Clin Immunol. 2022 Jan;149(1):252-261. e6.
10. 1016/j. jaci. 2021. 05. 018. (Epub 2021 Jun 24).

19) Yamoto K, Okada S, Kato F, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, Ogata T. A novel intronic PORCN variant creating an alternative splice acceptor site in a mother and her daughter with focal dermal hypoplasia. Am J Med Genet A. 2022 Jan 10.
10. 1002/ajmg. a. 62649. (Online ahead of print)

20) Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, Rojas-Restrepo J, Maccari ME, Schwab C, Gabrysch A, Warnatz K, Goldacker S, Patiño V, Wolff D, Okada S, Hayakawa S, Shikama Y, Kanda K, Imai K, Sotomatsu M, Kuwashima M, Kamiya T, Morio T, Matsumoto K, Mori T, Yoshimoto Y, Dybedal I, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzelkova L, Lorenz HM, Sullivan KE, Heimall J, Moutschen M, Litzman J, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Snapper S, Giulino-Roth L, Svaton M, Platt CD, Hambleton S, Neth O, Gosse G, Reinsch S, Holzinger D, Kim YJ, Bakhtiar S, Atschekzei F, Schmidt R, Sogkas G, Chandrakasan S, Rae W, Derfalvi B, Marquart HV, Ozen A, Kiykim A, Karakoc-Aydiner E, Králíčková P, de Bree G, Kiritsi D, Seidel MG, Kobbe R, Dantzer J, Alsina L, Armangue T, Lougaris V, Agyeman P, Nyström S, Buchbinder D, Arkwright PD, Grimbacher B. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. J Allergy Clin Immunol. 2022 Feb;149(2):736-746.
10. 1016/j. jaci. 2021. 04. 039. (Epub 2021 Jun 7)

21) Tomomasa D, Tanita K, Higashi S, Tasaka Y, Shimamura T, Sakurai U, Matsubara T, Okada S, Morio T, Kanegane H. Early diagnosis of partial interferon-γ receptor 1 deficiency prevents the development of Bacille de Calmette et Guérin osteomyelitis. Clin Immunol. 2022 Feb;235:108933. 10.1016/j.clim.2022.108933. (Epub 2022 Jan 21)
22) Ishikawa N, Eguchi Y, Izumo H, Tateishi Y, Tani H, Kobayashi Y, Okada S. Clinical impact of the dose and blood concentration of lacosamide in Japanese pediatric patients with epilepsy: A cohort study. Epilepsy Behav. 2022 Feb 21;129:108614. 10.1016/j.yebeh.2022.108614. (Online ahead of print)
23) Seyama R, Tsuchida N, Okada Y, Sakata S, Hamada K, Azuma Y, Hamanaka K, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, Okada S, Okamoto N, Ogata K, Uchiyama Y, Matsumoto N. Two families with TET3-related disorder showing neurodevelopmental delay with craniofacial dysmorphisms. A cohort study. J Hum Genet. 2022 Mar;67(3):157-164. 10.1038/s10038-021-00986-y. (Epub 2021 Nov 1)
24) 香川 礼子, 但馬 剛, 佐倉 文祥, 原 圭一, 田中 広美, 藤原 紗季, 吉井 千代子, 岡田 賢. 新生児マス・スクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の 3 例. 日本マス・スクリーニング学会誌 31 巻 1 号. Page33-39(2021.05). 原著論文/症例報告
25) 郷田 聡, 川口 浩史, **岡田 賢**. 小児で経験する「血液の異常」-血液疾患の鑑別とトピックス】各論:白血球の異常 好中球減少症(自己免疫性好中球減少症、重症先天性好中球減少症). 小児内科. 53 巻 7 号 Page1094-1098(2021.07). 解説/特集
26) 佐々木 夏澄, 石川 暢恒, 下田 浩子, 福田 裕美, 水口 剛, 松本 直通, **岡田 賢**. 低身長と精神運動発達遅滞を呈し、全エクソーム解析で診断された Alazami 症候群. 日本小児科学会雑誌. 125 巻 8 号 Page1199-1204(2021.08). 原著論文/症例報告

2. 学会発表
1) 佐倉 文祥, 香川 礼子, 宇都宮 朱里, 原 圭一, 但馬 剛, **岡田 賢**. MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の予後調査第 124 回日本小児科学会学術集会(ハイブリッド(京都)). 2021/04/16-18, 国内, ポスター
2) 香川 礼子, 但馬 剛, 佐倉 文祥, 宇都宮 朱里, 原 圭一, 湯浅 光織, 重松 陽介, 笹井 英雄, **岡田 賢**. 心筋症・QT 延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査 リンパ増殖性疾患と原発性免疫不全. 第 124 回 日本小児科学会学術集会(ハイブリッド(京都)). 2021/04/16-18, 国内, 口頭
3) 武内 香菜子, 下村 麻衣子, 松村 梨紗, 唐川 修平, 土居 岳彦, 望月 慎史, 川口 浩史, **岡田 賢**. ワクチン株による水痘を発症した肝芽腫の女児例. 第 124 回 日本小児科学会学術集会(ハイブリッド(京都)). 2021/04/16-18, 国内, 口頭
4) 森谷 邦彦, 中野 智太, 本田 吉孝, 園田 素史, 津村 弥来, 内田 崇, 石村 匡崇, 井澤 和司, 角田 文彦, 虻川 大樹, 八角 高裕, **岡田 賢**, 大賀 正一, 笹原 洋二, 呉 繁夫. RelA の優性阻害変異により, 自己炎症や自己免疫疾患をきたす. 第 124 回 日本小児科学会学術集会(ハイブリッド(京都)). 2021/04/16-18, 国内, 口頭
5) 香川 礼子, 坂田 園子, 川口 浩史, **岡田 賢**. 小児がん経験者(CCS)長期フォローアップ外来を初診した一成人例. 第 94 回日本内分泌学会学術総会分泌学会(Web 開催). 2021/04/22-24, 国内, ポスター
6) **岡田 賢**. 免疫不全症. 日本小児血液がん学会・教育セミナー(Web 開催). 2021/06/14, 国内, 口頭
7) 香川 礼子, 内海 孝法, 坂田 園子, 安達 伸生, 川端 秀彦, **岡田 賢**. ビタミン D 欠乏を伴った XLH の 2 例. 第 20 回 日本内分泌学会中国四国支部学術集会(Web 開催). 2021/09/04 国内, 口頭
8) 石川 暢恒, 立石 裕一, 谷 博雄, 小林 良行, **岡田 賢**. 小児てんかんにおける lacosamide の有効性について 用量と血中濃度の検討. 第 54 回 日本てんかん学会学術集会(ハイブリッド(名古屋)).

2021/09/23-25．国内、口頭

9) 立石 裕一，石川 暢恒，小林 良行，谷 博雄，**岡田 賢**．West 症候群の発症を契機に COL4A1 遺伝子変異の診断に至った女児例．第 54 回 日本てんかん学会学術集会（ハイブリッド（名古屋））．2021/09/23-25．国内、ポスター

10) Tumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Kagawa R, Hayakawa S, Okada S. Augmentation of osteoclast formation and its function in patients with MSMD due to impaired response to IFN-g. ESID meeting（Web 開催）2021. 2021/09/27-29. 国際、ポスター

11) 土居 岳彦，藤川 皓基，乾 あやの，**岡田賢**．自己免疫性肝炎の発症にサイトメガロウイルスによる伝染性単核症の関与が考えられた一例．第 48 回 日本小児栄養消化器肝臓学会(ハイブリッド(名古屋))．2021/10/01-3．国内、口頭

12) **岡田 賢**．新型コロナウイルス感染症の重症化と宿主因子．第 53 回 日本小児感染症学会総会・学術集会（Web 開催）．2021/10/09-10．国内、口頭

13) 坂田園子，壷井史奈，西美和，香川礼子，坂本正宗，三宅紀子，松本直通，**岡田賢**．遺伝子検査で確定診断に至った RASopathies の 3 例．第 54 回 日本小児内分泌学会学術集会（Web 開催）．2021/10/28-30．国内、ポスター

14) 香川礼子，郷田聡，内海孝法，坂田園子，江藤昌平，宇都宮朱里，宮河真一郎，田口慧，野津寛大，**岡田 賢**．頭蓋咽頭腫治療による汎下垂体機能低下の加療中に診断した Gitelman 症候群の 1 例．第 54 回 日本小児内分泌学会学術集会（Web 開催）．2021/10/28-30．国内、ポスター

15) **岡田 賢**．内分泌障害を合併する原発性免疫不全症．第 54 回 日本小児内分泌学会学術集会(Web 開催)．2021/10/28-30. 国内、シンポジウム、口頭

16) 下村 麻衣子，土居 岳彦，三反田 史絵，山田 英忠，唐川 修平，岡崎 貴仁，丸山 博文，川口 浩史，**岡田 賢**．類もやもや病を伴う脳梗塞と自己免疫性溶血性貧血を発症した Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation の男児例．第 49 回 日本臨床免疫学会総会. 2021/10/28-30（Web 開催）．国内、ポスター

17) **岡田 賢**．感染症と戦う宿主免疫．第 73 回 中国四国小児科学会第 73 回 中国四国小児科学会（米子）．2021/11/06-07．国内、口頭

18) Taniguchi M, Doi T, Shimomura M, Matsumura R, Karakawa S, Mochizuki S, Kawaguchi H, Okada S. SETBP1 体細胞変異とモノソミー7 をもつ小児骨髄異形成症候群に対して骨髄移植を行った 1 例．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会．2021/11/25-27.（Web 開催）．国内、口頭

19) Kurihara S, Kojima M, Saeki I, Imanaka Y, Shimomura M, Matsumura R, Karakawa S, Okada S, Hiyama E. 小児膀胱内悪性腫瘍 2 例の経験．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会（Web 開催）．2021/11/25-27. 国内、口頭

20) Shimomura M, Karakawa S, Taniguchi M, Imanaka Y, Matsumura R, Doi T, Takasaki T, Kawaguchi H, Takahashi S, Okada S. 骨肉腫による心血管転移病変を認めた 2 例．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会（Web 開催）．2021/11/25-27. 国内、口頭

21) Karakawa S, Goda S, Shimomura M, Imanaka Y, Matsumura R, Mizoguchi Y, Doi T, Kawaguchi H, Kobayashi M, Okada S.　.抗好中球抗体測定による小児好中球減少症の解析とその臨床経過．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会（Web 開催）．2021/11/25-27. 国内、口頭

22) 松村 梨紗，谷口 真紀，望月 慎史，村上 未希子，今中 雄介，高野 元気，山崎 文之，アマティア V. J.，川口 浩史，**岡田賢**．非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍の 13 歳男児例．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会（Web 開催）．2021/11/25-27. 国内、ポスター

23) 香川 礼子，内海 孝法，坂田 園子，宇都宮 朱里，木下 康之，沖 健司，宮河 真一郎，川口 浩史，**岡田 賢**. 当科における小児がん経験者の成人 GHD の治療状況．第 31 回 臨床内分泌代謝 Update. 2021/11/26-27（Web 開催）．国内、ポスター

24) **岡田 賢**. 宿主免疫の異常と内分泌障害. 第第 31 回 臨床内分泌代謝 Update. 2021/11/26-27（Web 開催）．国内、シ

ンポジウム・ワークショップ パネル、口頭

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