

遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

先天性好中球減少症の診療ガイドライン

研究分担者 小林 正夫（国立大学法人広島大学 名誉教授）

研究要旨：遺伝性骨髄不全症の一つである先天性好中球減少症の診療ガイドラインを作成し、症例の診断、臨床経過、重症度、予後等、血液専門医のみならず一般小児科医や内科医の日常診療の補助的役割になることを目的とする。先天性好中球減少症は3か月以上にわたって、ANCが500～1,000/ μ l以下の慢性好中球減少を認め、何らかの易感染性を呈することを特徴とする。末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）は年齢、人種間で差があり、特に乳児期のANCは低めであることの認識が重要である。遺伝子解析技術の進歩から、70%以上の症例で責任遺伝子が同定されており、現在までに20疾患が分類されている。これらの疾患について、疾患概念、診断基準、鑑別診断、重症度分類、疫学、臨床症状、治療法・治療指針、フォローアップについて記載した。

A. 研究目的

遺伝性骨髄不全症の一つである先天性好中球減少症の診療ガイドラインを作成し、本邦症例の診断、臨床経過、重症度、予後等、血液専門医のみならず一般小児科医や内科医の日常診療の補助的役割になることを目的とする。

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成のために、症例の集積と最近の知見の収集を行った。個別の症例については遺伝子検査を含め、確定診断のための検査を行った。

（倫理面への配慮）

先天性好中球減少症診断に必要な遺伝子検査を含め、すべての検査ならびに治療法は患者ならびにその保護者の同意のもとに行った。

C. 研究結果 D. 考察 E. 結論

以下に作成したガイドラインの一部を記す。

1. 緒言

先天性好中球減少症は3か月以上にわたって、ANCが500～1,000/ μ l以下の慢性好中球減少を認め、何らかの易感染性を呈することを特徴とする。末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）は年齢、人種間で差があり、特に乳児期のANCは低めであることの認識が重要である。先天性好中球減少症は遺伝性疾患であり、近年の遺伝子解析技術の進歩から、70%以上の症例で責任遺伝子が同

定されている。International Union of Immunological Societies Expert Committeeが2022年版で、先天性好中球減少症20疾患を分類している。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮しながら確定診断と治療法の選択を行う必要がある。

2. 疾患概念

先天性好中球減少症は多様な疾患群である。特に、重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）はANCが200/ μ l未満の重症慢性好中球減少、骨髄像で前骨髄球、骨髄球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。現在、SCNはSCN1～SCN5まで、それぞれの責任遺伝子から5疾患に分類されている。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990年代にgranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)、colony stimulating factor 3 (CSF3)の臨床応用が開始され、感染症による生命予後は劇的に改善した。しかし、国際重症慢性好中球減少症の登録事業（Severe chronic neutropenia international registry, SCNIR）によるフォローアップから、長期間のCSF3使用により骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病

(myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia, MDS/AML) に進展する症例の増加が報告されている。従って、感染症対策としての CSF3 の使用は有用ではあるが、MDS/AML への進展を考慮したフォローが重要となる。MDS/AML への進展例に対しては、造血幹細胞移植が唯一の治療となる。先天性好中球減少症の根治療法は造血幹細胞移植であるが、その適応、移植時期、移植方法等の判断は難しいのが現状である。

3. 診断基準

- ANC が 500~1,000/ μ l 以下の慢性好中球減少が 3 か月以上継続。
- SCN では慢性好中球減少に骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害。
- 周期性好中球減少は末梢血で約 21 日周期の好中球減少と相反する単球増加。
- 好中球減少以外の特徴的臨床所見。

4. 鑑別診断

慢性好中球減少を示す疾患はすべて鑑別診断の対象となる。慢性好中球減少は、1) 後天的好中球の破壊亢進、2) 後天性の造血不全症、3) 先天性好中球減少の 3 群に分類される。1) の代表的疾患である乳幼児期に好発する自己免疫性好中球減少症 (AIN) との鑑別が必要である。血清中の抗好中球抗体の有無だけで、SCN と AIN を鑑別することは不可能である。抗好中球抗体測定には偽 (疑) 陽性が存在するので、臨床経過、骨髓像を併せて鑑別診断することが重要である。2) に属する Shwachman-Diamond 症候群、先天性角化不全症などは疾患の特徴、代表的検査ならびに遺伝子解析から鑑別しなければならない。

5. 重症度分類

重症度分類は感染症に伴った重症度と造血系異常に伴うものに大別される。感染症の重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度ならびに罹患臓器に依存する。多くの感染症は、CSF3 投与と適切な抗菌薬使用により、コントロールが可能である。一部の CSF3 不応例の感染症は重症化する。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療あるいは口腔衛生管理が不十分な患者では歯牙の喪失につながる可能性があり、QOL 低下の要因となる点は重症とも考えられる。

造血系異常では MDS/AML への移行・進展は最重症であり、造血幹細胞移植が唯一の治療法となる。MDS/AML への移行は多段階であることから、骨髓検査による慎重な経過観察が必要である。最初に認められる変化は CSF3R の細胞内ドメインの切断変異や monosomy 7 を中心とした染色体異常である。この段階では白血病には至らないので、定期的な骨髓検査のもとに慎重な経過観察とともに造血幹細胞移植に向けたドナー検索などが準備期間である。MDS/AML への進展 (時に ALL もある) は最重症であり、造血幹細胞移植が唯一の治療法となる。しかし、通常の化学療法での治療成績は予後不良であることから、寛解導入療法を最小限に、強度を落とした白血病治療からすみやかに移植前処置、造血幹細胞を行うことが推奨される。

6. 疫学

発生頻度: 確定的な数字はないが、本邦例の集積から 100 万人に 1-2 人の発生頻度と推測される。本邦では現在までに 100 例近い患者数が集積されている。遺伝子解析が施行されている症例の集計から、本邦の SCN は主として *ELANE* 変異 (SCN1) と *HAXI* 変異 (SCN3) に限定されていたが、*G6PC3* 欠損症 (SCN4) の本邦例も報告された。常染色体性優性遺伝形式をとる SCN1 (*ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異) が最も頻度が高く、75~80% を占めている。*HAXI* 異常による SCN3 は Kostmann 病と呼ばれ、全例が *HAXI* 遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で、常染色体性劣性遺伝形式をとる。その頻度は約 15% である。その他の SCN2、SCN4、SCN5 の頻度は明らかではないが、非常に稀と思われる。2017 年に新たに同定された *SRP54* 変異による先天性好中球減少症はフランスでは SCN1 に続く頻度で存在していることが報告され、その後欧米、本邦でも報告が続いている。

7. 臨床症状

- 臨床症状、身体所見: 乳児期早期から易感染性を認める。特に皮膚化膿症、上下気道感染症を反復し、時に重症化あるいは感染症の遷延化がみられる。SCN のタイプによっては特徴的な合併所見があるので、それぞれに特有な合併症状は診断の参考となる。
- 検査所見: 末梢血血液検査では好中球減少、特に末梢血での ANC が 200/ μ l 以下が持続し、単

球増加、好酸球増加が認められることが多い。ただし、周期性好中球減少症の場合には3週間隔で好中球減少(ANCが150/ μ l以下)と単球増加が相反してみられるので、両者の鑑別は必要である。骨髓像では、骨髓顆粒球系細胞は正形成から低形成であり、前骨髓球あるいは骨髓球での成熟障害が特徴である。明らかな形態異常はみられない。赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。G-CSFの長期投与症例ではMDSへの進展への注意が必要であるので、形態異常、染色体検査、FISH法によるmonosomy 7の有無は経時的に検査する必要がある。MDS/AMLに移行する症例の多くはG-CSF受容体(CSF3R)の細胞内ドメインの切断変異が先行して認められる。

8. 治療法・治療指針

CSF3投与を含めた感染症対策と先天性疾患としての根治療法に分けて治療法を考える必要がある。

① 感染症対策

好中球減少に伴う一般的な感染症対策としてのSulfamethoxazole-trimethoprim(ST)合剤の定期的投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアは基盤である。CSF3投与により、90%以上の症例で好中球増加が認められており、感染症のコントロールが可能である。CSF3投与の長期フォローアップ効果について、1994年から2020年までにSCNIRに登録された先天性好中球減少症670例の解析が報告された。MDS/AML移行症例が76例(11.3%)、移行症例も含めた造血幹細胞移植症例が127例(19%)であった。総死亡例が92例(13.7%)で、死亡原因は以下の順である。感染症21例、移植関連11例、AML51例(移植あり35例、移植なし16例)、その他8例であった。CSF3の使用から感染症死亡は著減したが、MDS/AML進展が予後不良の最大原因と考えられる。CSF3投与に好中球増加が乏しい例や、高用量(8 μ g/kg以上)が必要な症例ほどMDS/AMLへの進展が高率に認められるので経時的な注意が必要である。周期性好中球減少症(266例)においても同様な解析が行われており、AML移行1例、移植症例4例、死亡24例(9%)で、死亡原因は以下である。感染症7例、移植関連2例AML2例(移植あり1例、移植なし1例)、その他(事故、悪性腫瘍など)14例であった。周期性好中球減少症においてもMDS/AML進展を含めた

フォローが必要である。

SCNでのG-CSF使用に基づいた白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。G-CSFの長期投与で後天的なCSF3Rの切断変異が入るが、そのまま長期間SCNのまま経過する症例と、一部に第2の変異が認められる症例に分けられる。後者がAMLに移行していくが、第2の変異としてはCSF3R-T618Iが共通して認められ、G-CSFに依存しない骨髓系細胞の自己増殖が認められるようになる。最終的にはRUNX1、ASXL1などの更なる遺伝子変異をみとめるAMLの発症に至ることが推測されている。従って、G-CSFの長期投与を行う症例では定期的な骨髓検査、染色体検査、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。ただし、どの時点で根治療法である造血細胞移植を行うか、確定したものはないが、近年は低年齢での移植が推奨されている。

② 根治療法

現段階での唯一の根治療法は造血幹細胞移植である。適切なドナーがいる場合には骨髓非破壊的前処置での移植が推奨されるが、生着不全には注意が必要である。MDS/AMLへ移行後は造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、予後は不良となる。SCNIRの最近の報告から、670例の先天性好中球減少症において、127例(19.0%)に造血幹細胞移植が施行されている。127例中AMLが58例、CMLが1例、好中球減少時が68例の割合である。MDS/AMLに進展した症例は77例(11.3%)で、化学療法だけで治療された18例は全例死亡。化学療法と移植を施行した59例では23例(39.0%)が生きているが、残りの36例は死亡している。この結果からもMDS/AML進展例は移植が必須であるが、予後は不良といえる。

EBMTが1990年から2012年までの、136例のSCNの移植成績を報告している。3年生存率は82%で、HLA一致の血縁と非血縁で10歳以下の年齢、2008年以降での移植が最も良い成績である。フランスのグループの解析においても、CSF3に反応の悪い例においては低年齢で早期に移植を行うことで良い成績が報告されている。我々の施設では免疫抑制を強化した前処置を用いることで、血縁、非血縁とも1抗原ミスマッチまで、100%の生存率を得ている(未発表データ)。これらの成績から、CSF3に反応しない例、感染症コントロールに高用量のCSF3を要する症例は早期の移植が推奨されるが、

CSF3 の長期投与を考慮すると、どの時期の移植が推奨されるか、その判断は難しいと思われる。

③ その他の治療戦略

SCN1 が好中球エラストラーゼの機能異常と考えられることから、低分子タンパク化合物の好中球エラストラーゼ阻害薬、sivelestat sodium hydrate の効果が細胞株で検討された。酵素活性を阻害することで、細胞死の抑制が顕著となり、好中球系の生存延長には有効であることが示された。その他、変異に特異的に作用するエラストラーゼ阻害薬が数種類、iPS 細胞を標的として検討され、一部の細胞膜通過性を有する阻害薬 (MK0339) の好中球生存の延長と分化障害の回復作用を認めていることから、将来治療薬として期待されている。

近年の遺伝子編集技術の進歩は目覚ましく、すでに *in vitro* では患者由来 iPS 細胞や *ELANE* 変異を有した iPS 細胞に対して CRISPR/Cas9 による遺伝子修復ならびに骨髄顆粒球系細胞の分化障害の回復が示されている。造血幹細胞レベルあるいは骨髄系の前駆細胞レベルでの遺伝子編集技術が臨床応用されるときには有望な治療技術であろう。

9. フォローアップ

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行が予後を左右する。G-CSF の投与で、感染症 (敗血症) での生命予後は格段に進歩している。G-CSF の投与期間が 10 年以上になる症例で、投与量を 8 μ g/kg 未満と以上に区分すると、前者での重症敗血症による死亡頻度は 4%、MDS/AML の発症頻度は 11%とされている。一方、後者の場合には重症敗血症による死亡頻度は 14%、MDS/AML の発症頻度は 40%になることが報告されている。SCN 症例が MDS/AML に移行した場合には化学療法を行うと、好中球の回復はほとんど認められないことから、造血細胞移植の継続が必要となるので、ドナー選択を用意しながらの治療開始が必要である。造血細胞移植が唯一の救命できる治療法となる。SCNIR からの長期フォローの成績からも化学療法のみでは生存例はなく、移植により 23 例 (39%) が救済されているが、MDS/AML 発症例の予後は不良といえる。

慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発の症状であるため、永久歯の維持が困難となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる場合があり、QOL

はかなり損なわれることとなる。現在、根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えているが、移植時期を小児期と成人に分けた成績の比較では有意に前者が良好である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). **Haemophilia**. 2022 Sep;28(5):745-759. doi: 10.1111/hae.14602. PMID: 35689832.
- 2) 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-g. **J Allergy Clin Immunol**. 2022 Jan;149(1):252-261.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.018. PMID: 34176646.
- 3) Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S, Csaba G, Tatematsu M, Łyszkiewicz M, Ziętara N, Jeske T, Hastreiter M, Rohlf s M, Liu Y, Grabowski P, Ahomaa K, Maier-Begandt D, Schwestka M, Pazhakh V, Isiaku AI, Briones Miranda B, Blombery P, Saito MK, Rusha E, Alizadeh Z, Pourpak Z, Kobayashi M, Rezaei N, Unal E, Hauck F, Drukker M, Walzog B, Rappsilber J, Zimmer R, Lieschke GJ, Klein C. Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes. **Blood**. 2023 Feb 9;141(6):645-658. doi: 10.1182/blood.2022016783. PMID: 36223592.

2. 学会発表

- 1) Mizoguchi Y, Tani C, Tomioka K, Shimomura M, Nishimura S, Matsubara Y, Kawaguchi H, Nakashima Y, Okada S, Kobayashi M. Consecutive

US examination revealed a significance of joint evaluation on preventing joint disease in pediatric patients with hemophilia. **第64回日本小児血液・がん学会学術集会**（2022年11月25日-27日，東京）。

- 2) 松村梨紗，望月慎史，今中雄介，下村麻衣子，唐川修平，土居岳彦，川口浩史，清水順也，梶俊策，嶋田明，小林正夫，岡田賢. 難治性 SLE を合併した補体C1q欠損症の同胞例に対する同種骨髄移植. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会**（2022年5月12日-14日，横浜（ハイブリッド開催））。
- 3) 望月慎史，松村梨紗，唐川修平，下村麻衣子，今中雄介，谷口真紀，小野大地，野間康輔，田村結実，玉浦萌，土居岳彦，川口浩史，小林正夫，岡田賢. クロファラビン併用化学療法を先行しHLA半合致移植を行った治療抵抗性小児急性リンパ性白血病6例の検討. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会**（2022年5月12日-14日，横浜（ハイブリッド開催））。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし