

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

重症先天性好中球減少症ならびに周期性好中球減少症

研究分担者 岡田 賢 (広島大学大学院医系科学研究科小児科学 教授)

研究協力者 溝口 洋子 (広島大学大学院医系科学研究科小児科学 助教)

研究要旨

重症先天性好中球減少症は、末梢血好中球絶対数低下に伴う感染症の反復・重症化と、MDS/AML への移行を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。近年 ELANE 異常症において、好中球特異抗体陽性率や全身性アミロイドーシスの合併頻度が高いことや、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血の合併例が報告されていることから、自己免疫/自己炎症性疾患の側面について注目されている。また HAX1 異常症において、特に女性において高率に性腺機能低下症を合併するとの報告があり、感染及び悪性転化以外の合併症についても注意深い観察が必要である。周期性好中球減少症は、末梢血好中球絶対数の周期的変動を示す疾患である。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、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慎重な経過観察が必要である。

A. 研究目的

36. 重症先天性好中球減少症、37. 周期性好中球減少症の以上 2 つの疾患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. 重症先天性好中球減少症

1章 疾患の解説

疾患背景

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia: SCN) は末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count, ANC) が $500/\mu\text{L}$ 未満 (多くは $200/\mu\text{L}$ 未満) の重症慢性好中球減少、骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。表 1 に 2022 年の

International Union of Immunological Society Experts Committee (IUIS) が提案した先天性好中球減少症の一覧を示す[1]。先天性好中球減少症の中で SCN に分類されているのは 5 種類の遺伝子 (*ELANE*, *GFI1*, *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*) 異常に起因する先天性好中球減少症である。その中で ELANE 異常症は、SCN と、ANC が正常レベルから重症好中球減少まで約 21 日周期で変動を示す周期性好中球減少症の 2 病型を示す。2018 年に SCN の新たな責任遺伝子として、*SRP54* が報告された[2]。SRP54 異常症は、今回 IUIS が提唱した分類では、先天性好中球減少症には分類されているものの、SCN には含まれていない。しかし SCN の原因として ELANE 異常症の次に頻度が多いとの報告もあり、本邦でも症例報告が挙がってきていることから、本ガイドラインでは SRP54 異常症も SCN に含めた。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990 年代に granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) が治療に使用されるようになり、感染症による生命予後は劇的に改善した。しかし、国際先天性好中球減少症の登録事業 (Severe chronic neutropenia international registry, SCNIR)からは、長期間の G-CSF 製剤使用に

より骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病 (myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML)に進展する症例の増加が報告されている。したがって、感染症対策として G-CSF の使用は有用であるが、MDS/AML への進展を考慮したフォローが必要となる。現段階での唯一の根治療法は造血幹細胞移植であるが、その適応、移植時期、移植方法等の判断は難しいのが現状である。

病因・病態

発生頻度：世界では 100 万人に 3～8.5 人と推定されている[3]。確定的な数字はないが、本邦ではこれまでの集積から 100 万人に 1-2 人の発生頻度と推測される。本邦では現在までに 100 例程度の患者数が集積されている。遺伝子解析が施行されている症例の集計から、本邦の SCN は主として ELANE 異常症 (SCN1)と HAX1 欠損症(SCN3)に限定されていたが、2016 年に G6PC3 欠損症(SCN4)の本邦第一例目が報告されている[4]。常染色体性優性遺伝形式をとる ELANE 異常症が最も頻度が高く約 75～80%を占めている。HAX1 欠損症は Kostmann 病と呼ばれ、その頻度は約 15%である。全例が HAX1 遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で、常染色体劣性遺伝形式をとる。その他の GFI1 欠損症 (SCN2)、G6PC3 欠損症、VPS45 欠損症(SCN5)の頻度は明らかではないが、非常に稀と考えられる。SRP54 異常症の頻度は不明であるが、フランスの先天性好中球減少症のレジストリーでは ELANE 異常症に次いで 2 番目に頻度が高いと報告されている[2]。

臨床症状と重症度分類

1) 臨床症状

感染症の反復・重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通した臨床所見と経過である。乳児期早期より皮膚感染症（皮下膿瘍、皮膚蜂巣炎）、細菌性肺炎、中耳炎、臍帯炎、口腔内感染症などの感染の反復と同時に重症化、慢性化が認められる。SCNIR（フランス）からの 143 例の ELANE 異常症患者の臨床症状をまとめた報告によると、病原菌は黄色ブドウ球菌（37.4%）、大腸菌(20%)、緑膿菌(16%)の順に多く認められ、真菌感染症は 1%であった[5]。また重症感染症の比率は 1 歳までが最も多く、6 歳以降は減少が認められている[5]。

2) 身体所見

表 1 に示すように、一部の SCN は特徴的な合併所見を呈する。HAX1 欠損症ではてんかんをはじめとした中枢神経系（神運動発達遅滞、高次脳機能障害など）の合併症の頻度が高く、変異の部位によっては必発の症状であることが報告されている。また SCNIR（ヨーロッパ）からの HAX1 異常症 72 例をまとめた報告によると、特に女性において高率に性腺機能低下症が認められる[6]。G6PC3 欠損症は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張が高率に認める。VPS45 欠損症では腎肥大と骨髄線維化が認められる。SRP54 遺伝子異常は、SCN だけでなく Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) でも同定されており、腓外分泌不全や神経症状、骨格異常の合併に注意が必要である[7]。近年、ELANE 異常症でアミロイドーシスや全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血の合併例が報告されていることから、自己免疫、自己炎症疾患の側面についても注目されている[8,9]。

3) 検査所見

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

4) 鑑別診断

乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。乳幼児自己免疫性好中球減少症 (autoimmune neutropenia, AIN)は、好中球特異抗原に対する自己抗体産生により、末梢での好中球破壊の亢進が起こり好中球減少症を呈する疾患である。現在施行されている抗好中球抗体の検査は感度、特異性において十分ではなく、検査としての限界がある。そのため、血清中の抗好中球抗体が陽性であってもそれだ

けで免疫性好中球減少症の確定診断にはいたらない点に留意し、臨床所見と経過、骨髓像を併せて診断することが重要である。ELANE 異常症では好中球抗体の陽性率が高いとの報告もあり、免疫性好中球減少症の患者の臨床経過に何らかの "異常" (重症感染症の反復や G-CSF 使用の必要性が高い) がある場合には、遺伝子検査を延期すべきではない[10]。血清中の G-CSF 濃度測定 (保険適用外) では SCN は著明な高値、AIN ではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。また、他の先天性骨髓不全症である SDS、先天性角化不全症などで好中球減少を示す疾患の除外が必要である。

5) 重症度分類

重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻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り、造血幹細胞移植以外に治療法はない。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。

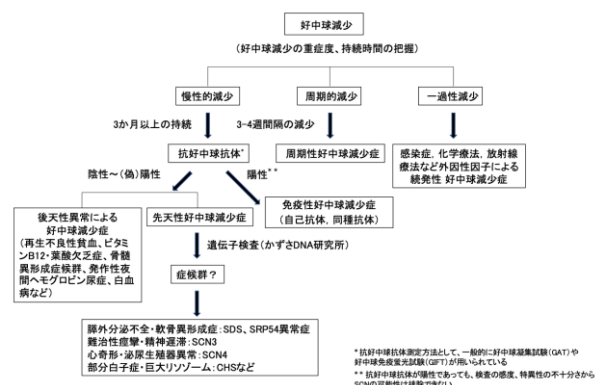
合併症

上記の身体所見の項目で記したように、責任遺伝子により特徴的な合併所見を呈する。感染症の反復、重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通して認められる。

診断

診断フローチャートを簡単に図に示す。3 か月以上にわたる慢性好中球減少を認めた場合、複数回の好中球数測定、周期性の有無、抗好中球抗体の存在などが診断の助けとなる。すべての好中球減少患者に対して一律に骨髓検査をする必要はない。感染症の重症度や反復性、感染症併発時の好中球の増加所見、自然治癒傾向の有無などの臨床経過を観察することが重要である。それでも乳幼児自己免疫性好中球減少症との鑑別が困難な場合、骨髓検査や遺伝子検査に進むべきである。

診断フローチャート (図)



治療

感染症対策が重要であり、Sulfamethoxazole-trimethoprim(ST) 合剤

(0.1g/kg/day、分 2) の連日投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアが必要である。ST 合剤の副作用として、発疹や血液障害があり、注意が必要である。G-CSF 投与で約 90% の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。フィルグラスチム (グラン®、フィルグラスチム®) は 50 µg/m²/日、レノグラスチム (ノイトロジン®) は 2-5 µg/kg/day の低用量かつ連日もしくは隔日皮下注から開始し、末梢血所見や臨床症状を考慮しながら増量していく。

ただし、長期間の G-CSF 投与、特に高用量 (8 µg/kg 以上) の場合に MDS/AML への進展が高率に認められるので注意が必要である [11]。ELANE 異常症、HAX1 欠損症、G6PC3 欠損症及び SRP54 異常症では MDS/AML 発症例が報告されている (表 1) [3,6,12]。

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、どの時点で造血細胞移植を行うか、確定したものはない。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 に移行した場合は、造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、その予後は不良である。MDS/AML 移行例では、抗がん剤による化学療法、寛解導入療法を行うと好中球の回復が認めないため注意が必要となる。

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 G-CSF の長期投与と MDS/AML の発症頻度の関連が報告されており、慎重な経過観察が必要である。近年、本症における白血病発症の機序の詳細が

A(8)別添 4

明らかにされつつある。第一段階として、G-CSF 受容体（*CSF3R*）に後天的な変異が発生する。それにより、C 末端を欠失した異常な G-CSF 受容体を持つ pre-leukemic 細胞となる。一部の症例では、これらの pre-leukemic 細胞に *RUNX1*、*ASXL1* などの遺伝子変異や、monosomy 7 などの染色体異常が加わり、AML へ進展すると考えられている[3][13]。従って、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髄検査、染色体検査、monosomy 7 の有無や、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。

診療上注意すべき点

SCN では、口腔所見の悪化を ST 合剤の投与で予防することは、多くの症例で不可能である。G-CSF は好中球増加のみならず、口腔所見を劇的に改善させるが、G-CSF の投与を継続する場合（特に G-CSF 投与量が多い場合）には、根治療法である造血細胞移植を念頭に入れた経過観察が重要である。

予後、成人期の課題

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行進展が予後を左右する。慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発で、永久歯の維持が困難となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる場合があり、QOL はかなり損なわれることとなる。

社会保障

● 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 5 原発性食細胞機能不全症および欠損症 細分類 35

● 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

表 1 先天性好中球減少症の分類

先天性好中球減少症	遺伝子変異、遺伝形式、合併所見	G-CSF への反応性	MDS/AML のリスク
1. 重症先天性好中球減少症 (SCN)			
SCN1 (ELANE 関連型)	ELANE AD	MDS/白血病、SCN もしくは高頻度好中球減少症	有り
SCN2 (GFI1 欠損症)	GFI1 AD	B/T リンパ球減少	報告無し
SCN3 (HAX1 欠損症, kostmann 病)	HAX1 AR	認知・神経学的障害、MDS/白血病	報告有り
SCN4 (G6PC3 欠損症)	G6PC3 AR	先天性心疾患、泌尿生殖器異常、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張	報告有り
SCN5 (VPS45 欠損症)	VPS45 AR	髄外造血、骨髄腫様化、早期大	無し
2. 播散性好中球減少症	G6PT1 AR	空襲時造血腫、生動アジールシス、高脂血症、肝腫大	報告有り
3. X 連鎖性好中球減少症	WAS XL GOF	好中球減少、骨髄球分化障害、歯肉減少、リンパ系異常	報告有り
4. P14/LAMTOR2 欠損症	LAMTOR2 AR	好中球減少、低ガンマグロブリン血症、CD8+T 細胞機能低下症、部分白血症、成長障害	報告無し
5. Barth 症候群	TAZ XL	心筋症、筋萎縮、成長障害、好中球減少	報告無し
6. Cohen 症候群	VPS13B AR	顔面形異常、精神発達遅滞、肥満、肥満、好中球減少	報告無し
7. 好中球減少に伴う多形皮膚膿瘍症	USO1 AR	膿瘍症、免疫不全、顔面形異常、多形皮膚膿瘍	報告有り
8. JAGN1 欠損症	JAGN1 AR	骨髄球分化障害、骨減少症	報告有り
9. 3-Methylcrotonic aciduria	CLPB AR	神経認知発達遅滞、小脳症、低血糖、低酸素血症、運動失調、低眼圧、白内障、子宮内感染	報告有り
10. G-CSF 受容体欠損症	CSF3R AR	ストレス反応性好中球産生障害	無し
11. SMARCD2 欠損症	SMARCD2 AR	好中球減少症、免疫障害、骨、造血幹細胞、骨髄形成	無し
12. Specific granule 欠損症	CEBPE AR	好中球減少、2 分葉核好中球	不明
13. Shwachman-Diamond 症候群	SBS1 AR	汎血球減少、腸外分泌不全、軟骨異形成	有り
	DNAH2 AR	汎血球減少、腸外分泌不全	報告有り
	EFL1 AR	汎血球減少、腸外分泌不全	報告無し
14. HYOU1 欠損症	HYOU1 AR	血球数、炎症性合併症	報告無し
15. SRPS4 関連症	SRPS4 AD	好中球減少、腸外分泌不全	報告有り
16. CXCR2 欠損症	CXCR2 AR	好中球減少、Myeloperoxidase 反発性肉芽腫、口腔内潰瘍、高ガンマグロブリン	報告無し

MDS: myelodysplastic syndrome, ER: endoplasmic reticulum

表 2 重症度分類

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

2章 推奨

CQ1 ST 合剤をはじめとした抗菌薬は感染症予防に有効か？

推奨

重症先天性好中球減少症の感染予防に ST 合剤投与は推奨される。

エビデンスの強さ Grade B 推奨 1

要約

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

解説

ST 合剤の有効性についてのランダム化比較試験の報告はない。しかし、白血病における好中球減少や、慢性肉芽腫症等の好中球機能異常を有する他疾患における ST 合剤の有効性を考慮すると、感染症の合併頻度や重症度に応じて推奨される治療法である。歯肉炎、口内炎には部分的にしか効果はない[14]。

CQ2 SCN の感染症予防・治療として G-CSF は有効か？

推奨

重症先天性好中球減少症の感染症予防・治療として G-CSF 投与は推奨される。

エビデンスの強さ Grade A 推奨 1

要約

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

解説

SCN に対する G-CSF 投与の有効性と安全性について検討した試験として、ランダム化比較試験と多施設共同観察研究の報告がある[15,16]。ランダム化比較試験では、G-CSF 投与を受けた 120 例中 108 例で好中球絶対数 (ANC) の増加 (1,500/ μ L 以上)、骨髄での成熟

好中球割合の増加を認めた。感染関連事象は50%減少、抗生剤投与は70%減少した[15]。多施設共同観察研究においては、G-CSF 投与により感染及び入院の頻度の減少を認めている[16]。G-CSF 投与の副作用として血小板減少、脾腫大、中等度の貧血、骨痛、皮疹等が報告されている。

G-CSF の投与量や投与頻度、定期投与とするか感染時のみの投与とするかは、G-CSF への反応性や感染症の合併頻度に応じて、個々に決定することが推奨される。長期間の G-CSF 投与と MDS/AML 発症の関連性を示す複数の報告があるため、その使用には十分な注意が必要である[11,17-20]。長期に G-CSF 投与を受けている SCN 患者 374 名について解析を行った SCINR の最新の報告では、15 年間 G-CSF 製剤の使用した患者における MDS/AML の累積発症率は 22%であった[11]。投与量を 8 μ g/kg 未満と以上に区別すると、前者での MDS/AML の発症頻度は 15%であり、後者の場合には MDS/AML の発症頻度は 34%であったことが報告されている[11]。

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

CQ3 造血細胞移植は根治治療として推奨されるか？

推奨

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

エビデンスの強さ Grade B 推奨 1

要約

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

解説

G-CSF が SCN 患者における感染症コントロールに有効であるため、欧米では造血細胞移植は必須の選択肢ではなく、G-CSF に無反応もしくは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者に限定されていることが多い[21-25]。造血細胞移植の適応があると考えられている G-CSF に無反応な患者においても、造血細胞移植はさまざまな合併症の危険性を有するため、移植の適切な時期についてのコンセンサスは得られていない。MDS/AML に進展した患者においては、造血細胞移植は生存のためにほぼ不可欠な選択肢となる。Choi ら[26]の報告では 1997-2001 年に MDS/AML に対して HSCT を施行された SCN 患者の内、MDS で移植された 2 例は生存しているが、4 例の AML 合併例では HSCT 前に全例寛解導入療法を施行され、全例死亡しており、より早期の骨髄移植を推奨している。

欧州 (EBMT) からの報告では、1999 年から 2012 年に欧州や中東で HSCT を施行した 136 名の SCN 患者について解析を行った結果、3 年 OS は 82%、3 年 EFS は 71%、TRM は 17%であった[25]。多変量解析の結果、10 歳以下、最近施行された HSCT、HLA 一致血縁もしくは非血縁ドナーにおいて、有意差をもって OS が高かった。生着不全が 10%、grade2-4 の急性 GVHD が 21%と報告されている。慢性 GVHD の 1 年累積発症率は 20%であった。中央値 4.6 年の観察期間で二次がんの発症は認めていない。このことから HLA 一致ドナーからの移植や、10 歳以下の低年齢での移植は考慮されてもよいと報告している。複数の症例報告においても良好な移植成績が得られている。また最近のフランスからの報告では、2005 年から SCN の移植適応を、それまでの G-CSF に無反応もしくは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者から、G-CSF を 15 μ g/kg/day 以上の定期投与を受けている患者まで拡大したところ、2005 年以降白血病の合併を認めなかった[27]。このことから HLA 一致率の高い本邦での移植対象については、悪性転化前に移植を行うという点から、適切なドナーがいる場合には、G-CSF に反応性がない患者や AML/MDS を合併した患者以外にも適応されうる。

参考文献

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, et al.: **Human Inborn Errors of Immunity: 2019**

- Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020, **40**:24-64.
2. Bellanné-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C, Fenneteau O, Callebaut I, Clauin S, Docet A, Damaj GL, Leblanc T, Pellier I, et al.: **Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome.** *Blood* 2018, **132**:1318-1331.
3. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K: **Severe congenital neutropenias.** *Nat Rev Dis Primers* 2017, **3**:17032.
4. 大矢 暁 友, 後藤幸子, 金山拓誉, 坂本謙一, 大曾根眞也, 今村俊彦, 小坂喜太郎: **G6PC3 遺伝子変異を認めた重症先天性好中球減少症の一例.** *日本小児血液・がん学会雑誌* 2016, **53** 巻 4 号:247.
5. Rotulo GA, Plat G, Beaupain B, Blanche S, Moushous D, Sicre de Fontbrune F, Leblanc T, Renard C, Barlogis V, Vigue MG, et al.: **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.
6. Pogozhykh D, Yilmaz Karapinar D, Klimiankou M, Gerschmann N, Ebetsberger-Dachs G, Palmblad J, Carlsson G, Masmans T, Kinsey S, Bartels M, et al.: **HAX1-related congenital neutropenia: Long-term observation in paediatric and adult patients enrolled in the European branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR).** *Br J Haematol* 2023.
7. Carapito R, Konantz M, Paillard C, Miao Z, Pichot A, Leduc MS, Yang Y, Bergstrom KL, Mahoney DH, Shardy DL, et al.: **Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features.** *J Clin Invest* 2017, **127**:4090-4103.
8. Krzyzanowski D, Oszer A, Madzio J, Zdunek M, Kolodrubiec J, Urbanski B, Mlynarski W, Janczar S: **The paradox of autoimmunity and autoinflammation in inherited neutrophil disorders - in search of common patterns.** *Front Immunol* 2023, **14**:1128581.
9. Zhang D, Su G, Hao S, Lai J, Feng S: **Paediatric autoimmune diseases with ELANE mutations associated with neutropenia.** *Pediatr Rheumatol Online J* 2023, **21**:41.
10. Dobrewa W, Madzio J, Babol-Pokora K, Lopacz P, Gierszon A, Guz K, Orzinska A, Uhrynowska M, Jasinska A, Zdunek M, et al.: **A high prevalence of neutrophil-specific antibodies in ELANE-mutated severe congenital neutropenia.** *Pediatr Blood Cancer* 2023, **70**:e30247.
11. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, Dror Y, Kinsey S, Link DC, Newburger PE, et al.: **Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy.** *Br J Haematol* 2010, **150**:196-199.
12. Sabulski A, Grier DD, Myers KC, Davies SM, Rubinstein JD: **Acute myeloid leukemia in SRP54-mutated congenital neutropenia.** *EJHaem* 2022, **3**:521-525.
13. Klimiankou M, Uenal M, Kandabarau S, Nustede R, Steiert I, Mellor-Heineke S, Zeidler C, Skokowa J, Welte K: **Ultra-Sensitive CSF3R Deep Sequencing in Patients With Severe Congenital Neutropenia.** *Front Immunol* 2019, **10**:116.
14. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB:

- Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management.** *Orphanet J Rare Dis* 2011, **6**:26.
15. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, Wang W, Jakubowski A, Winton E, Lalezari P, et al.: **A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia.** *Blood* 1993, **81**:2496-2502.
 16. Donadieu J, Boutard P, Bernatowska E, Tchernia G, Couillaud G, Philippe N, Le Gall E: **A European phase II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children.** *Lenograstim Study Group. Eur J Pediatr* 1997, **156**:693-700.
 17. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, Brown S, Cham B, Kannourakis G, Kinsey SE, et al.: **Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy.** *Blood* 2000, **96**:429-436.
 18. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillipe N, et al.: **Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group.** *Haematologica* 2005, **90**:45-53.
 19. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, et al.: **The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy.** *Blood* 2006, **107**:4628-4635.
 20. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vauray C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, et al.: **Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register.** *Blood* 2004, **103**:4119-4125.
 21. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, Pillon M, Martire B, Ghilardi R, Ramenghi U, et al.: **Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica).** *Am J Hematol* 2012, **87**:238-243.
 22. Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, Cornu G, Cowan MJ, Dale DC, Flood T, et al.: **Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation.** *Blood* 2000, **95**:1195-1198.
 23. Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, Kato K, Nagatoshi Y, Tabuchi K, Kato S: **Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases.** *Pediatr Transplant* 2010, **14**:657-663.
 24. Ferry C, Ouachee M, Leblanc T, Michel G, Notz-Carrere A, Tabrizi R, Flood T, Lutz P, Fischer A, Gluckman E, et al.: **Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register.** *Bone Marrow Transplant* 2005, **35**:45-50.
 25. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J,

- Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, et al.: **Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation.** *Blood* 2015, **126**:1885-1892; quiz 1970.
26. Choi SW, Boxer LA, Pulsipher MA, Roulston D, Hutchinson RJ, Yanik GA, Cooke KR, Ferrara JL, Levine JE: **Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia with evidence of leukemic transformation.** *Bone Marrow Transplant* 2005, **35**:473-477.
27. Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F, Paillard C, Nachit O, Galambrun C, Gandemer V, Bertrand Y, Neven B, Dore E, et al.: **HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry.** *Bone Marrow Transplant* 2020, **55**:1614-1622.

37. 周期性好中球減少症

1 章 疾患の解説

【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りと考えられる。

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、実際はより高頻度で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 では骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害を特徴とし、

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髓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。最近 ELANE 異常症では好中球抗体の陽性率が高いとの報告もあり、免疫性好中球減少症の患者の臨床経過に何らかの "異常" (重症感染症の反復や G-CSF 使用の必要性が高い) がある場合には、遺伝子検査を延期すべきではない[15]。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、骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病 (myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML) に進展する場合がある。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[16]。

5. 重症度分類

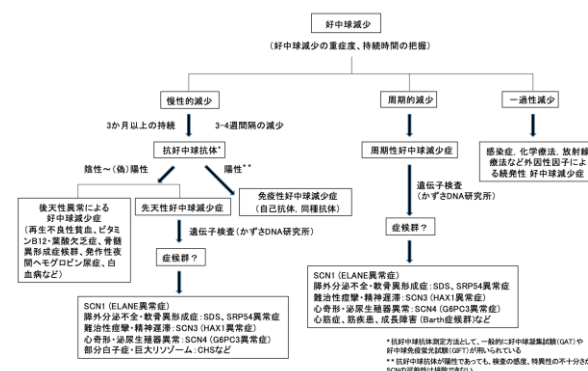
重症度は好中球減少期の感染症の重症度による。好中球減少期には必ず症状があるわけではないが、多くは全身倦怠感、発熱、口内炎、咽頭扁桃炎、皮膚感染症、蜂窩織炎、リンパ節炎、歯肉炎の悪化を伴うが、長くて数日間である。好中球の増加につれて、症状は軽快する。時に、高熱と強度の炎症所見を伴った敗血症様の症状を認める。また肺炎を合併することがあるので、早期の入院加療が必要となる (表)。慢性的には慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、口腔ケアが不十分な症例では歯牙の喪失につながる可能性があることから、健康関連 QOL 低下の要因となる。

表

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



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なので、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[17]。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。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[18]。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ぬので、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、定期的な骨髓検査と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. Aprikan, 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.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. Sauter, 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] A. Zeidler, N. Borbaran-Bravo, B. Dannenmann, M. Ritter, M. Nasri, M. Klimiankou, S. Kandabarau, A. Zahabi, J. Konig, C. Zeidler, J. Skokowa, K. Welte, Differential transcriptional control of hematopoiesis in congenital and cyclic neutropenia patients harboring ELANE mutations, *Haematologica* (2023).

[13] D. Krzyzanowski, A. Oszer, J. Madzio, M. Zdunek, J. Kolodrubiec, B. Urbanski, W. Mlynarski, S. Janczar, The paradox of autoimmunity and autoinflammation in inherited neutrophil disorders - in search of common patterns, *Front Immunol* 14 (2023) 1128581.

[14] D. Zhang, G. Su, S. Hao, J. Lai, S. Feng, Paediatric autoimmune diseases with ELANE mutations associated with neutropenia, *Pediatr Rheumatol Online J* 21(1) (2023) 41.

[15] W. Dobrewa, J. Madzio, K. Babol-Pokora, P. Lopacz, A. Gierszon, K. Guz, A. Orzinska, M. Uhrynowska, A. Jasinska, M. Zdunek, W. Mlynarski, S. Janczar, A high prevalence of neutrophil-specific antibodies in ELANE-mutated severe congenital neutropenia, *Pediatr Blood Cancer* 70(4)

(2023) e30247.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 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 推奨

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, Bolyard 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, Beaupain B, 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、定期的歯科健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.
3. Chen Y, Fang L, Yang X: Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. *J Clin Pediatr Dent* 37: 307-308, 2013.

D. 考察

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

療ガイドラインを改訂した。

E. 結論

重症先天性好中球減少症、周期性好中球減少症の以上 2 つの疾患についての診療ガイドライン改訂を担当した。

F. 研究発表**1. 論文発表**

1) Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, **Okada S**. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. *Clin Exp Immunol*. 2023; 212(2): 96-106.

2) Shitaoka K, Higashiura A, Kawano Y, Yamamoto A, Mizoguchi Y, Hashiguchi T, Nishimichi N, Huang S, Ito A, Ohki S, Kanda M, Taniguchi T, Yoshizato R, Azuma H, Kitajima Y, Yokosaki Y, **Okada S**, Sakaguchi T, Yasuda T. Structural basis of spike RBM-specific human antibodies counteracting broad SARS-CoV-2 variants. *Commun Biol*. 2023; 6(1): 395.

3) Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama TA, Makino Y, Hijikata A, Wen S, Ogata T, Okamoto N, **Okada S**, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H. Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality. *Front Immunol*. 2023; 14: 1121059.

4) Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, Tsumura M, Nihira H, Izawa K, Mitsui-Sekinaka K, Konno R, Kawashima Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Kawaguchi H, Imai K, Nonoyama S, Yasumi T, Ohnishi H, Kanegane H, Ohara O, **Okada S**. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. *PNAS Nexus*; 2(4): pgad104.

5) Nguyen T, Lau A, Bier J, Cooke KC, Lenthall H, Ruiz-Diaz S, Avery DT, Brigden H, Zahra D, Sewell WA, Droney L, **Okada S**, Asano T, Abolhassani H, Chavoshzadeh Z, Abraham RS, Rajapakse N, Klee EW, Church JA, Williams A, Wong M, Burkhart C, Uzel G, Croucher DR, James DE, Ma CS, Brink R, Tangye SG, Deenick EK. Human PIK3R1 mutations disrupt lymphocyte differentiation to cause activated PI3Kδ syndrome 2. *J Exp Med*. 2023; 220(6): e20221020.

6) Takasawa K, Mabe H, Nagamatsu F, Amano N, Miyakawa Y, Sutani A, Kagawa R, **Okada S**, Tanahashi Y, Suzuki S, Hiroshima S, Nagasaki K, Dateki S, Takishima S, Takahashi I, Kashimada K.

Growth Hormone Injection Log Analysis with Electronic Injection Device for Qualifying Adherence to Low-Irritant Formulation and Exploring Influential Factors on Adherence. Patient Prefer Adherence. 2023; 17: 1885-1894.

7) Kida Y, Doi T, Imanaka Y, Amatya VJ, Shime N, **Okada S**. Lethal Interstitial Lung Disease Associated with a Gain-of-Function Mutation in IFIH1. J Clin Immunol. 2023; 43(6): 1143-1146.

8) Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hbib M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, **Okada S**, Sasahara Y, Kure S. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. J Exp Med. 2023; 220(9): e20212276.

9) Kanegane H, Ishimura M, Kawai T, **Okada S**, Okamatsu N, Go M, Noto S. Patient-reported outcomes in patients with primary immunodeficiency diseases in Japan: baseline results from a prospective observational study. Front Immunol. 2023; 14: 1244250.

10) Mizoguchi Y, Tani C, Aizawa M, Tomioka K, Shimomura M, Nishimura S, Matsubara Y, Iwaki D, Tanaka K, Kawaguchi H, Nakashima Y, Mikami Y, **Okada S**, Kobayashi M. Age-specific incidence of joint disease in pediatric patients with hemophilia: A single-center real-world outcome based on consecutive US examination. Haemophilia. 2023; 29(5): 1359-1365.

11) Izumo H, Ishikawa N, Kobayashi Y, Doi T, **Okada S**. A Successful Infliximab Treatment of a Pediatric Case of Severe Polyarteritis Nodosa With a Cerebral Infarction and a Decreased Adenosine Deaminase 2 Activity. Cureus. 2023; 15(10): e47952.

12) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, **Okada S**. Newborn Screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency throughout Japan Has Revealed C12/C0 as an Index of Higher Sensitivity and Specificity. Int J Neonatal Screen. 2023; 9(4): 62.

13) Goda S, Karakawa S, **Okada S**, Kawaguchi H, Kurita E, Noma M, Yamaoka A, Komatsu M,

Yanai A, Kashiwara M, Fujii T, Onodera R, Taniguchi K, Aizawa M, Kobayashi M. Clinical significance of human neutrophil antigen-1 antibodies in children with neutropenia. Int J Hematol. 2023; 118(5): 627-635.

14) Staines-Boone AT, Vignesh P, Tsumura M, de la Garza Fernández G, Tyagi R, Rawat A, Das J, Tomomasa D, Asano T, Hijikata A, Salazar-Gálvez Y, Kanegane H, **Okada S**, Reyes SOL. Fatal COVID-19 infection in two children with STAT1 gain-of-function. J Clin Immunol. 2023; 44(1): 20.

15) Noma K, Tsumura M, Nguyen T, Asano T, Sakura F, Tamaura M, Imanaka Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Shoji T, Hosokawa J, Izawa K, Ling Y, Casanova JL, Puel A, Tangye SG, Ma CS, Ohara O, **Okada S**. Isolated chronic mucocutaneous candidiasis due to a novel duplication variant of IL17RC. J Clin Immunol. 2023; 44(1): 18.

16) Kobayashi Y, Ishikawa N, Tateishi Y, Izumo H, Eguchi Y, Fujii Y, Ono H, **Okada S**. Safety and tolerability of COVID-19 vaccination in adolescents and young adults with epilepsy: a multicenter questionnaire study. J Pediatr Epilepsy. 2023; 13(1): 1-5.

17) Bastard P, Gervais A, Taniguchi M, Saare L, Särekannu K, Le Voyer T, Philippot Q, Rosain J, Bizien L, Asano T, Garcia-Prat M, Parra-Martínez A, Migaud M, Tsumura M, Conti F, Belot A, Rivière JG, Morio T, Tanaka J, Javouhey E, Haerynck F, Duvlis S, Ozcelik T, Keles S, Tandjaoui-Lambiotte Y, Escoda S, Husain M, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Ahlajah G, Abi Haidar A, Soudee C, Arseguet V, Abolhassani H, Sahanic S, Tancevski I, Nukui Y, Hayakawa S, Chrousos GP, Michos A, Tatsi EB, Filippatos F, Rodriguez-Palmero A, Troya J, Tipu I, Meyts I, Roussel L, Ostrowski SR, Schidlowski L, Prando C, Condino-Neto A, Cheikh N, Bousfiha AA, El Bakkouri J; COVID Clinicians; GEN-COVID Study Group; COVID Human Genetic Effort; Peterson P, Pujol A, Lévy R, Quartier P, Vinh DC, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Borghesi A, Pession A, Andreacos E, Marr N, Mentis AA, Mogensen TH, Rodríguez-Gallego C, Soler-Palacin P, Colobran R, Tillmann V, Neven B, Trouillet-Assant S, Brodin P, Abel L, Jouanguy E, Zhang Q, Martínón-Torres F, Salas A, Gómez-Carballa A, Gonzalez-Granado LI, Kisand K, **Okada S**, Puel A, Cobat A, Casanova JL. J Exp Med. 2023; 221(2): e20231353.

18) Liquidano-Perez E, Maza-Ramos G, Perez Arias BA, Lugo Reyes SO, Barragan Arevalo T, Solorzano-Morales SA, Venegas Montoya E, Staines-Boone AT, Guzmán Cotaya R, **Okada S**, Picard C, Patin E, Ramirez-Urbe N, Bustamante-Ogando JC, Scheffler-Mendoza SC, Yamazaki-Nakashimada MA, Saez-de-Ocariz M, Espinosa Padilla SE, Gonzalez-Serrano ME. Clinical, immunological, and genetic description of a Mexican cohort of patients with DOCK8 deficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023; 35(2): e14073.

19) Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, **Okada S**. Using the C14:1/Medium-Chain Acylcarnitine Ratio Instead of C14:1 to Reduce False-Positive Results for Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen*. 2023; 10(1): 15.

20) Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, Karakawa S, **Okada S**. Human STAT1 gain-of-function with chronic mucocutaneous candidiasis; comprehensive review for bench-to-bedside in future. *Immunol Rev*. 2023; 322(1): 81-97.

21) Goto M, Takahashi H, Yoshida R, Itamiya T, Nakano M, Nagafuchi Y, Harada H, Shimizu T, Maeda M, Kubota A, Toda T, Hatano H, Sugimori Y, Kawahata K, Yamamoto K, Shoda H, Ishigaki K, Ota M, Okamura T, **Fujio K**. Age-associated CD4⁺ T cells with B cell-promoting functions are regulated by ZEB2 in autoimmunity. *Sci Immunol*. 2024 Feb 8;eadk1643.

22) Inoue M, Nagafuchi Y, Ota M, Tsuchiya H, Tateishi S, Kanda H, **Fujio K**. Carriers of HLA-DRB1*04:05 have a better clinical response to abatacept in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2023 Sep 14;13(1):15250.

23) Ota M, Nakano M, Nagafuchi Y, Kobayashi S, Hatano H, Yoshida R, Akutsu Y, Itamiya T, Ban N, Tsuchida Y, Shoda H, Yamamoto K, Ishigaki K, Okamura T, **Fujio K**. Multimodal repertoire analysis unveils B cell biology in immune-mediated diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Nov;82(11):1455-1463.

24) Nakajima S, Tsuchiya H, Ota M, Ogawa M, Yamada S, Yoshida R, Maeda J, Shirai H, Kasai T, Hirose J, Ninagawa K, Fujieda Y, Iwasaki T, Aizaki Y, Kajiyama H, Matsushita M, Kawakami E, Tamura N, Mimura T, Ohmura K, Morinobu A, Atsumi T, Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S,

Okamura T, **Fujio K**. Synovial Tissue Heterogeneity in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis Elucidated Using a Cell-Type Deconvolution Approach. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Dec;75(12):2130-2136.

25) Natsumoto B, Shoda H, Nagafuchi Y, Ota M, Okumura T, Horie Y, Okamura T, Yamamoto K, Tsuji M, Otsu M, Taniguchi H, **Fujio K**. Functional evaluation of rare OASL variants by analysis of SLE patient-derived iPSCs. *J Autoimmun*. 2023 Sep;139:103085.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) **Satoshi Okada**. Predisposition to Fungus Infections. APSID School. 2023/4/22. Hong Kong.

2) **Satoshi Okada**. The Mechanisms Underlie STAT1 Gain-of-Function. 2nd International Symposium on IEI in the Northern Atlantic. 2023/6/19. Faroe Island.

3) **Satoshi Okada**. Inborn errors of immunity due to GOF and LOF mutations. APSID Webinar. 2023/9/13. Web.

4) **Satoshi Okada**. Severe COVID-19 associate with impaired host immunity. Human Genetics Asia 2023. Tokyo.

5) **岡田 賢**. 小児がん経験者における内分泌障害とトランジション. 第 33 回 臨床内分泌代謝 Update. 2023/11/3. Web (教育講演).

6) **岡田 賢**. 宿主免疫異常による COVID-19 重症化. 第 55 回 日本小児感染症学会総会・学術集会. 2023. 名古屋.

7) **岡田 賢**. PIDJ の仕組みと遺伝子検査の出し方. JSIAD-APSID joint meeting. 2024/3/22. 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし