

平成17年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書
「小児慢性特定疾患の登録・評価・情報提供に関する研究」

先天性重症好中球減少症（Kostmann 症候群）の登録・評価・管理に関する調査研究

研究分担者：小池 健一 信州大学医学部 小児科教授

研究協力者：上條 岳彦 信州大学医学部 小児科講師

研究要旨

小児血液学会員を対象にアンケート調査を行い、小児慢性好中球減少症中の先天性重症好中球減少症（Kostmann 症候群）26例の登録・評価・管理に関する調査研究をおこなった。感染症時などには好中球数の増加の多様性、G-CSF 投与時の好中球増加の多様性が示され、本疾患の病因が単一ではない可能性が示された。治療については、26例中12例が移植を受けており、全例生存していた。本疾患の治療法として血液幹細胞移植が有効であることが示された。

背景：

我々はこれまでの報告で小児慢性特定疾患治療研究事業によって平成10年から14年に登録された小児期における代表的な好中球減少症：無顆粒球症、周期性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、先天性重症好中球減少症を解析した。新規登録者数は5年間でそれぞれ、409人、46人、12人、2人であった。

さらに前年度、小児好中球減少症患者を診断・管理していると推測される小児血液学会員が所属する施設に対してアンケートを行った。解析した患者総数は172例で、性別は男性80人、女性91人、性別未記入1人であった。先天性重症好中球減少症と診断されたのは29例（16.9%）、周期性好中球減少症と診断されたのは5例（2.9%）自己免疫性好中球減少症と診断されたのは69例（40.1%）、特発性好中球減少症と診断されたのは39例（22.7%）であった。上記4疾患以外の慢性好中球減少症と診断されたのは25例（14.5%）であった。この他に診断不明・未記入例が5例あった（2.9%）。

これらの疾患中、もっとも重症である先天性重症好中球減少症についてはこれまで全国的な疫学調査が成されておらず、管理・治療適応についてもわが国のデータに基づいた指針は報告されていない。そこで先天性重症好中球減少症症例を登録していただいた施設を対象に二次調査を行った。

目的：

全国規模の先天性重症好中球減少症の登録を実施し、わが国における先天性重症好中球減少症の実態を把握する。

方法：

1次アンケートとして小児血液学会員を対象に行った結果をもとに、2次アンケートとして先天性重症好中球減少症について以下の項目を調査した。

1. 診断時の細菌感染症：臍炎、皮膚化膿症、口内炎、中耳炎、頸部リンパ節炎、肺炎、細菌性髄膜炎、敗血症の頻度
2. 診断時検査項目：白血球数、白血球分画、診断後 G-CSF 未投与時の最低好中球数および最高好中球数、血算、骨髓有核細胞数、骨髓分画、骨髓細胞染色体分析
G-CSF receptor 遺伝子解析および好中球エラスターゼ遺伝子解析の有無
3. 現在の治療と経過
抗菌剤予防投与の有無、G-CSF 使用の有無、骨髓移植の有無。
治療後の細菌感染症：臍炎、皮膚化膿症、口内炎、中耳炎、頸部リンパ節炎、肺炎、細菌性髄膜炎、敗血症の頻度。
骨髓異形成症候群、急性骨髓性白血病への移行の有無。
4. 現在の QOL：就学状況または就労状況。

結果と考察：

1次アンケートで診断されていた 29 例に 2次アンケートを送付し、24 例から回答を得、5 例からは未返答であった。24 例中 2 例は不適格例と判断し、残る適格例 22 例に追加症例 4 症例を加え、26 例について解析を行った。

診断時（治療前）の末梢血は白血球数 $8589 \pm 4228 / \mu\text{l}$ 、好中球数の平均は $< 10 / \mu\text{l}$ であったが、G-CSF 未投与時でも $460 / \mu\text{l}$ まで増加しており、感染などを契機に好中球数は変動することが示唆された（図 1）。RBC (n=23): $3.97 \pm 0.73 \times 10^6 / \mu\text{l}$ 、Hb (n=26): $10.6 \pm 2.1 \text{ g/dl}$ 、Ht (n=26): $32.7 \pm 5.8 \%$ 、Plt (n=23): $456 \pm 173 \times 10^3 / \mu\text{l}$ と他の血球系には大きな異常は認められなかった。

診断時（治療前）の骨髓有核細胞数は $173500 \pm 138300 / \mu\text{l}$ 、本疾患の特徴である骨髓球の成熟障害：Maturation arrest は従来の報告と一致して Promyelocyte/Myelocyte での停止が最も多く認められた（図 2、20/26 例）。

治療前重症感染症の頻度では肺炎の既往が 11/26 例に認められ、敗血症は 2/26 例、細菌性髄膜炎は 0/26 例と発症頻度は低かった（図 3）。重症化する以前に診断・治療が成されている可能性が考えられた。

治療前の感染症の重症度（基準は図内に記載）と、治療前の好中球数（最低および最高値）について相関は認められなかった（図 4）。好中球数以外で重症細菌感染に影響する因子の存在が想定された。

治療に G-CSF を用いた例は 22 例、未投与 3 例、不明 1 例であった。G-CSF 投与を行っても好中球増加が認められない例 ($< 100 / \mu\text{l}$) から、良好に増加する例 ($> 1,000 / \mu\text{l}$) まで多様性が認められた（図 5）。この反応不良群 ($< 100 / \mu\text{l}$) と反応良好群 ($> 1,000 / \mu\text{l}$) の間

に骨髓細胞分画の差があるかを検討した(図6)。反応良好群で未熟な骨髓球: Myeloblastが増加する傾向が認められたが、反応不良群との間に有意差はなかった。

施行している治療法を検討したところ、無治療から骨髓移植まで多様であった(図7)。これは前述の好中球数の多様性、G-CSFに対する好中球数反応の多様性と一致していると思われる。無治療3例の治療前の最高好中球数の平均は1499/ μ lと全体平均の460/ μ lより高値であった。アンケート施行時点ではG-CSF投与者は8名であったが、既往を含めると26例中20例でG-CSF投与は行われていた。26例中MDS/AMLの発症は3例に認められ、全例の11.5%であった。欧米の報告では387例中35例にMDSまたはAMLが発症しており、全体の9.0%に発症していた。今回の解析例26例中12例が移植を受けており、8例がBMT(内1例がキメラ)、4例がCBT(Cord Blood Transplantation, 内1例が拒絶)であった。移植例は全例生存していた。

移植を受けた12例の移植施行理由について表1にまとめた。いずれも妥当な状況で移植が行われていたと思われるが、移植の適応などの基準について指針の作成などが望ましいと思われた。

治療後の感染症重症度の改善を検討した(図8)。治療前と比較して治療後は重症、中等症、軽症感染症例の頻度共に減少し、感染症の発症がほとんど見られなくなった例が12/26例に認められ、治療施行によって明らかに改善していた。

治療後の就学・就労状況については、就学不能の2例(重度てんかんで在宅1例、移植後RRTで在宅1例)を除いてはほぼ良好以上であった(図9)。

結語

先天性重症好中球減少症の26例を解析した。26例中には、感染症時などには好中球数の増加の多様性、G-CSF投与時の好中球増加の多様性が示され、本疾患の病因が単一ではない可能性が示された。本疾患群の原因遺伝子は好中球エラストラーゼを筆頭に近年数々の遺伝子が同定されており、わが国においても遺伝子解析の検討が望ましいと思われる。

特に治療については、26例中12例が移植を受けており、8例が骨髓移植: BMT(内1例がキメラ)、4例が臍帯血移植: CBT(内1例が拒絶)を受け、全例生存していた。本疾患の治療法として近年の技術・薬剤の改良に伴い、移植成績の向上が示された。本疾患の治療法として血液幹細胞移植が有効であることが示された。

図1. 治療前末梢血データ

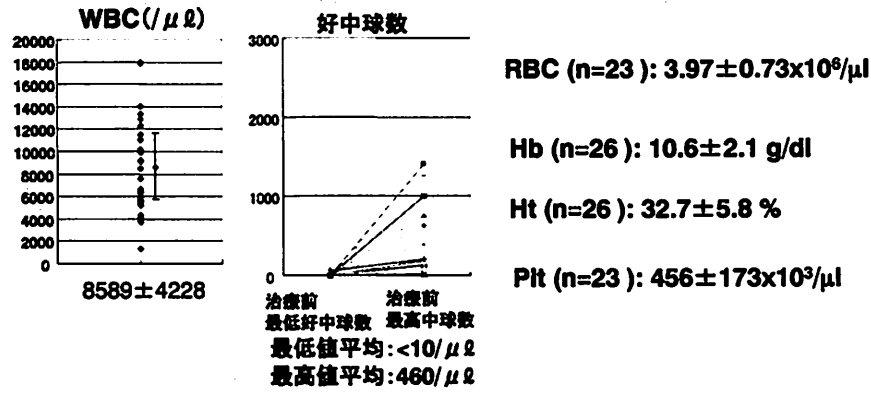


図2. 治療前骨髓血データ(n=26)

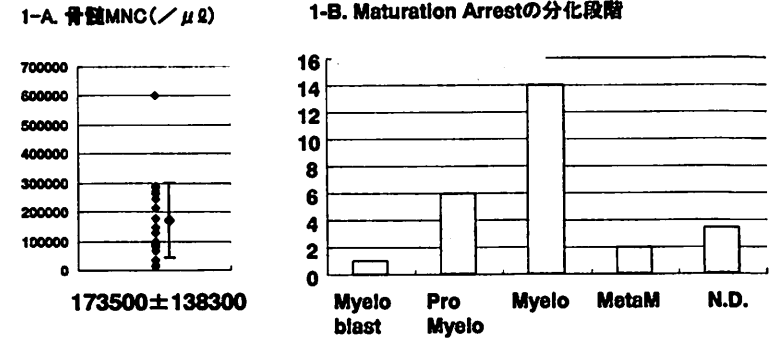


図3. 治療前重症感染症の頻度

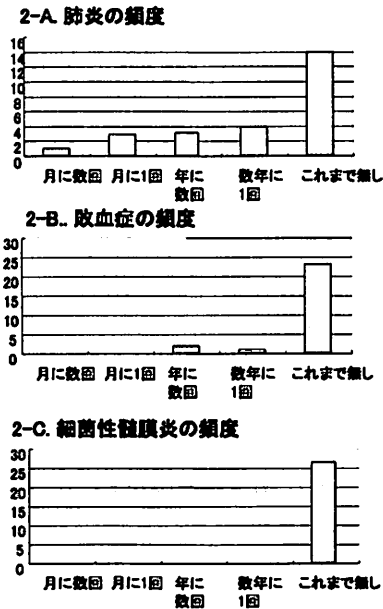


図4. 治療前好中球数(G-CSF未投与時、n=26)

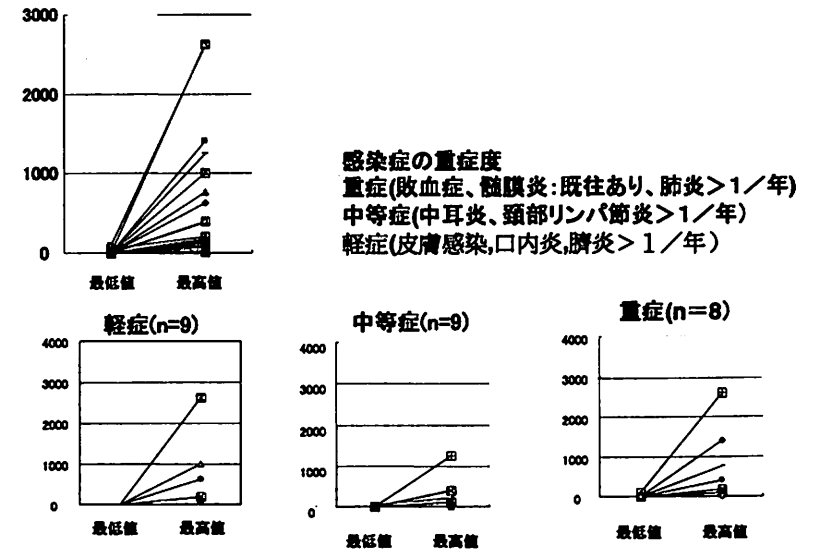


図5. G-CSF投与による好中球の反応

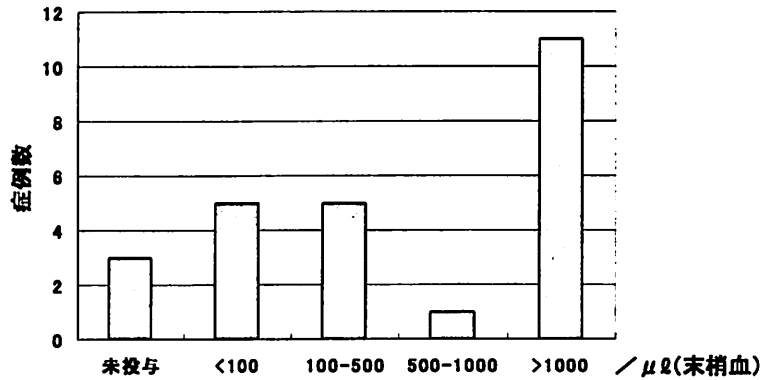


図6. G-CSFによる末梢好中球数の増加で分類した患者の骨髄分画

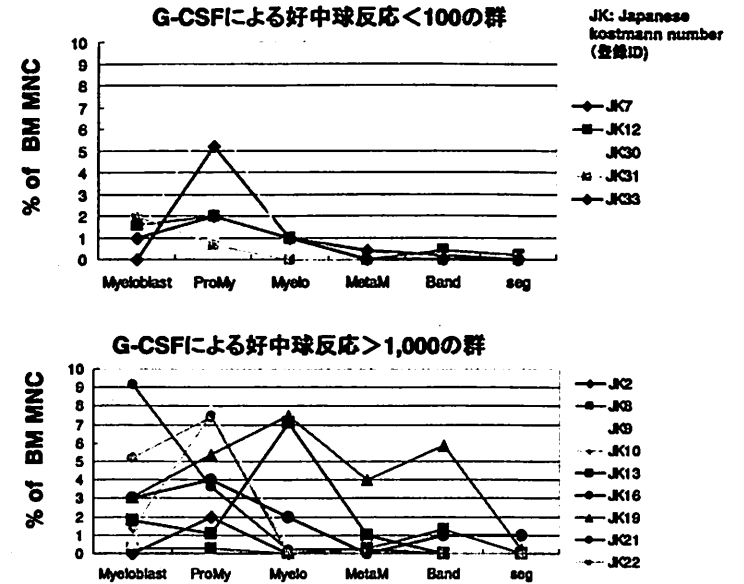


図7. Kostmann症候群患者の治療内容

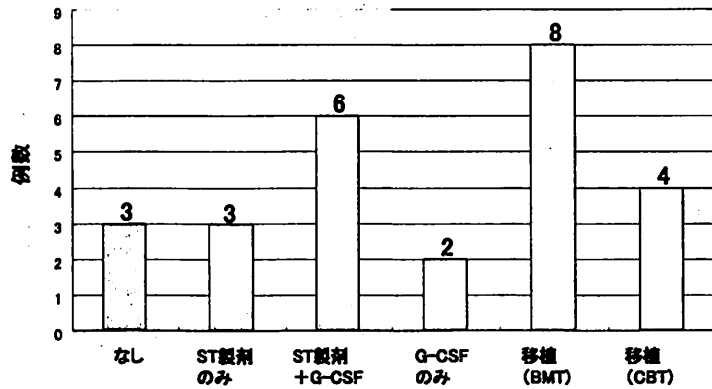


表1. 移植例の移植決定理由(12例)

G-CSFを投与したが無反応であったため	5例
G-CSFには反応したがMDS/AMLへの移行を防ぐため(兄弟ドナーがいた)	3例
G-CSFには反応したがMDS/AMLへ移行したため	3例
G-CSFには反応したが重症感染を反復するため	1例

図8. 治療による感染症重症度の軽減

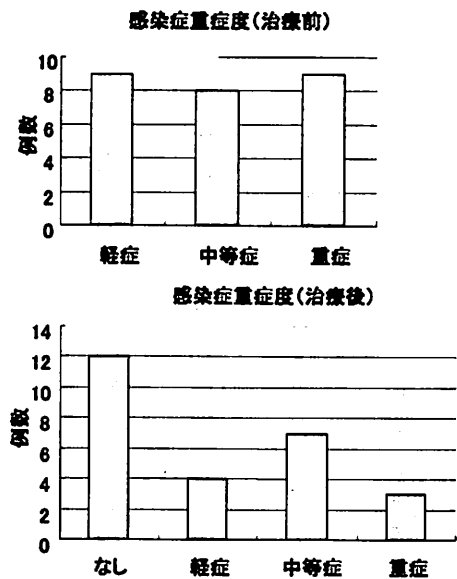
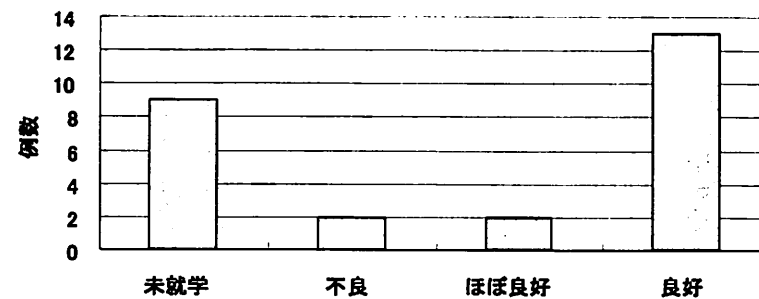


図9. 就学就労状況



ほぼ良好:欠席月数回。

不良:重度てんかんで在宅1例。移植後RRTで在宅1例。