

症 例

父親にも好中球異常が認められた
Congenital Neutropenia の1女兒例

八木 芳雄 斎藤 寛治 野呂瀬 昇 小池 健一
諸沢 博徳 小宮山 淳 赤羽 太郎
信州大学医学部小児科学教室

A CASE REPORT OF A GIRL WITH CONGENITAL
NEUTROPENIA WHOSE FATHER SUFFERED
FROM NEUTROPHIL ABNORMALITIES

Yoshio YAGI, Hiroharu SAITOH, Noboru NOROSE, Kenichi KOIKE,
Hironori MOROSAWA, Atsushi KOMIYAMA and Taro AKABANE
Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

YAGI, Y., SAITOH, H., NOROSE, N., KOIKE, K., MOROSAWA, H., KOMIYAMA, A.
and AKABANE, T. *A case report of a girl with congenital neutropenia whose father suffered from
neutrophil abnormalities.* Shinshu Med. J., 28 : 292-298, 1980

An 1 2/12-year-old girl was reported with special reference to her hematologic findings and those of her father with recurrent osteomyelitis more than 10 times.

The peripheral neutrophil counts were persistently less than 200/cmm. The bone marrow showed maturation arrest at the promyelocyte to myelocyte stages. In her father, neutropenia was not found and the bone marrow picture was normal.

The neutrophils of the patient had decreased numbers of primary and secondary granules at the electron microscopic level, suggesting abnormal granulogenesis. Such a decrease of secondary granules was also demonstrated in her father's neutrophils. In the patient, number of colony forming unit in culture (CFU-C) were normal; neutrophil colonies were found *in vitro* in a normal manner. The levels of colony stimulating activity (CSA) were normal. In her father, however, both number of CFU-C and levels of CSA were decreased. Their neutrophils were impaired in chemotaxis.

These results provide further information as to the pathogenesis of congenital neutropenia.

(Received for publication; February 6, 1980)

Key words ; 先天性好中球減少症 (congenital neutropenia, CN)

顆粒球系幹細胞 (colony forming unit in culture, CFU-C)

コロニー刺激活性 (colony stimulating activity, CSA)

好中球走化性 (neutrophil chemotaxis)

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤 (SMX-TMP 合剤)

父親に好中球異常を認めたCNの1女兒例

I 緒 言

先天性好中球減少症 Congenital Neutropenia (以下CNと略す)は、生後間もなくより著明な好中球減少を呈し、重症化膿性感染症を反復する疾患である。本症では、末梢血の好中球が著減し、単球の著明な増加と好酸球の増加を伴うことが多い。骨髓では前骨髓球から骨髓球での成熟停止 (maturation arrest) があり、成熟好中球は殆ど認められない。非特異的な高ガンマグロブリン血症を伴っていることが多い。CNとして報告されているものなかには、常染色体性劣性遺伝を示すもの¹⁻⁴⁾、常染色体性優性遺伝を示すもの⁵⁾、はっきりした遺伝形式の見出されないもの⁶⁻¹⁰⁾、染色体異常のみられるもの³⁾ などがあり、これら疾患が同一のものかどうかについては不明の点が多い。

最近、我々は父親にも好中球異常が認められたCNの一女兒例を経験し、その両者につき、好中球の形態学的、機能的検索ならびに造血能の検討を行い興味ある知見を得たので報告する。

II 症 例

1才2カ月女兒

主訴：化膿性感染症の反復とその遷延化。

家族歴：血族結婚なし。父親は子供の頃より股関節部の骨髓炎のため、十数回の排膿手術を受けたが末梢好中球の減少は指摘されていない。その他家族に、易感染性のみられるものはない。

臨床経過：妊娠分娩経過は異常なく、分娩時第1度仮死を認めた。生下時体重2,950g、黄疸は軽度であった。生後7日目より化膿性臍炎が出現し、抗生剤投与にもかかわらず遷延化した。生後3カ月時、発熱、咳嗽があり、胸部X-Pで肺門に異常陰影を指摘され、某病院に入院した。入院時、末梢白血球数 5,000/cmm、好中球2%、単球8%で好中球減少を指摘された。その後、図1の如く、中耳炎、皮膚の膿瘍、上気道感染症等の化膿性感染症を頻回に繰り返し、抗生剤の投与を受けていた。生後9カ月時には、発熱、咳嗽が出現し、重症肺炎の診断のもとに同病院に2回目の入院となった。抗生剤療法を約3週間受けた。1才1カ月時、水痘に罹患し、水痘は普通に経過したが、

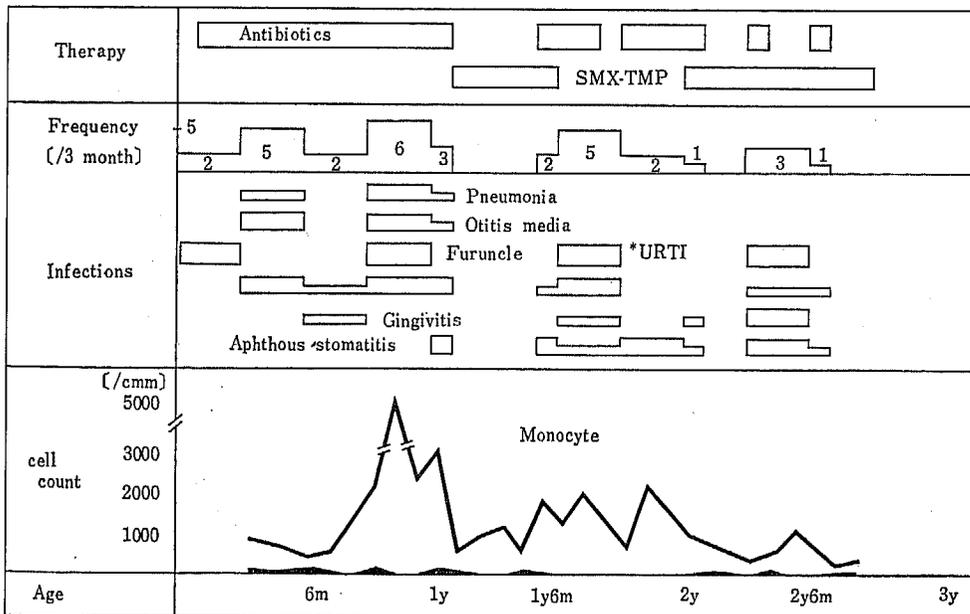


図1 臨床経過

* URTI: upper respiratory tract infections

2次感染による皮膚化膿症が悪化し、遷延したため、3回目の入院となった。退院後CNを疑われ、1才2カ月時、精査のため当科を受診した。生後3カ月時に好中球減少を指摘されて以来、当科外来受診まで、末梢白血球数は正常範囲にあったが、図1の如く、好中球数は常に200/cmm以下と著減していた。単球は感

染に際し増加し、5,000/cmm以上に増加したこともあった。また感染時には正色素性貧血がみられ、血沈は中等度～高度亢進し、CRPも強陽性を呈していた。皮膚化膿巣より得た膿や咽頭などの細菌培養では、クレブシエラ菌、プロテウス菌、大腸菌、インフルエンザ菌、 α -溶連菌などが検出された。

表1 検査所見

	Patient	Father
1) Peripheral Blood		
W. B. C.	7,400/cmm	7,500/cmm
Basophil	2 (%)	(+)
Eosinophil	8	1 (%)
Neutrophil		
Band form	(+)	8
Segment form	(+)	47
Lymphocyte	77	42
Monocyte	13	2
2) Bone Marrow		
Cell counts	247×10^3 /cmm	119×10^3 /cmm
Megakaryocyte	420/cmm	45/cmm
Differential count		
Neutrophils		
Myeloblast	1.4 (%)	2 (%)
Promyelocyte	11.4	9
Myelocyte	4.0	15
Metamyelocyte	0.2	2
Band form	(+)	17
Segment form	(+)	18
Eosinophil	4.8	1
Monocyte	10.6	1
Lymphocyte	32.4	14
Plasma cell	2.8	(+)
Reticulum cell	5.4	(+)
Erythroblasts	27.0	23
3) Immunologic data		
Total Protein	7.2g/dl	8.1g/dl
Albumin	50.1 (%)	69.9 (%)
α_1 -Globulin	4.9	1.4
α_2 -Globulin	11.5	6.5
β -Globulin	13.5	11.3
γ -Globulin	20.8	11.1
IgG	1650 (mg/dl)	1270 (mg/dl)
IgA	360	284
IgM	240	107
C3	126	78
4) Bone marrow culture and neutrophil function		
Number of CFU-C	Normal	Decreased
CSA	Normal	Decreased
Neutrophil		
Chemotaxis	Decreased	Decreased

III 血液学的ならびに免疫学的検索

前述の如く、父親にも易感染性がみられたため、本例(1才2カ月～2才8カ月)とその父親(38才)の両者につき比較検討した。

末梢血液像：表1の如く、末梢白血球数は、両者とも正常であったが、患児において好中球0%、単球13%と好中球の著明な減少と単球の増加がみられ、好酸球は8%と増加していた。父親では好中球51%と減少はなかった。

骨髄像：有核細胞数は両者とも正常であった。骨髄像では、患児で前骨髄球から骨髄球での成熟停止を認め、成熟好中球を殆ど認めなかった。単球10.4%、好酸球4.8%と増加していた。また reticulum cell 5.4%、plasma cell 2.8%と増加していた。赤芽球系細胞、巨核球は正常で血小板産生も良かった。前骨髄球は核小体が大きく2～4コ存在し、細胞質に空胞を有するものが多かった。また、核に切れ込みが認められるものもあった。父親では、骨髄の成熟停止はなく、各成分も正常に存在していた。患児の成熟好中球は細胞質が灰青色を帯び、空胞をもつものが存在していた。父親の成熟好中球は細胞質が灰青色を帯び、ときに空胞がみられ、核の過分葉を呈すものがあった。

好中球の電顕像：骨髄穿刺液ならびに末梢血中の好中球を2.5%グルタルアルデヒド、1%オスミウム酸で固定し、二重染色にて検鏡した。患児の成熟好中球は、一次・二次顆粒ともに減少しており、一次顆粒はしばしばミエリン像を呈していた。また、細胞質には空胞が認められた(写真1)。父親の成熟好中球は、二次顆粒が著減し、一次顆粒は増加していたが、low density のものが多く、顆粒内に空胞が存在するものが認められた。また、nuclear pocket が高頻度に認められた(写真2)。以上、両者に顆粒産生障害を含む形態異常が認められた。

骨髄培養：Robinson と Pike の方法¹¹⁾ に準じて行った。患児では、顆粒球系幹細胞 colony forming unit in culture (以下 CFU-C と略す) の数は正常で、形成されたコロニーの多くは好中球系細胞で構成されていた。父親では、CFU-C の数の減少がみられた。コロニー刺激活性 colony stimulating activity (以下 CSA と略す) は、患児では正常であったが、父親では低下していた。

免疫学的所見：患児において高ガンマグロブリン血症を認めたが、父親では正常であった。

好中球の走化性：患児では低下し、父親では軽度低下していた。

IV 受診後の経過

1才2カ月より、sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤(以下 SMX-TMP 合剤と略す)を、感染の予防あるいは治療の目的で投与した。本剤投与開始後、現在までの約2年間、化膿性感染症の罹患頻度は著減し、その遷延化はみられていない。

V 考 察

1956年 Kostmann¹⁾ は、生後間もなくより好中球減少が著明で重症感染を反復し、常染色体性劣性遺伝形式をとる9家族14症例を報告し、infantile genetic agranulocytosis と命名した。その後、臨床像・血液所見の極めて類似した症例が同一の病名²⁾⁶⁾のほか、Kostmann's disease³⁾、congenital neutropenia⁴⁾⁸⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾、familial severe neutropenia⁵⁾、congenital agranulocytosis¹⁰⁾、などの病名で報告されている。本例は、これら報告と同様に、生後間もなくより感染症を反復し、末梢血で著明な好中球減少と単球増加が認められた。また、骨髄では、前骨髄球から骨髄球での成熟停止があり、成熟好中球の著減を認めた。

かようなCNでは好中球の形態異常が認められている。光顕的に、好中球系幼若細胞で大きな核小体と細胞質内の空胞がみられる¹⁾²⁾。また近年電顕的に検索されるようになり、新しい形態異常が見出されている。Parmley ら¹²⁾ は、核は分節異常を示し、好中球の二次顆粒減少が著明で、一次顆粒の多くがミエリン像を呈し、顆粒の産生障害を認めると報告している。小宮山と赤羽¹³⁾、野呂瀬ら¹⁴⁾ は、一次顆粒が少なくミエリン像を呈し、二次顆粒は正常に認められた症例を報告している。また、骨髄培養細胞の電顕的検索で、Zuker-Franklin ら¹⁵⁾ は、好中球の核の成熟度と顆粒の成熟度に解離がみられると報告している。本例の成熟好中球では、電顕的に一次ならびに二次顆粒の減少を認め、著明な顆粒産生障害が窺われた。興味深いことには、本例の父親では好中球減少が認められなかったにもかかわらず、本例と同様に二次顆粒の減少がみられ、いずれにおいても、やはり顆粒産生障害があるものと思われた。

近年、骨髄培養法により本症の好中球産生の一端を知ることが出来るようになってきた。好中球ないし

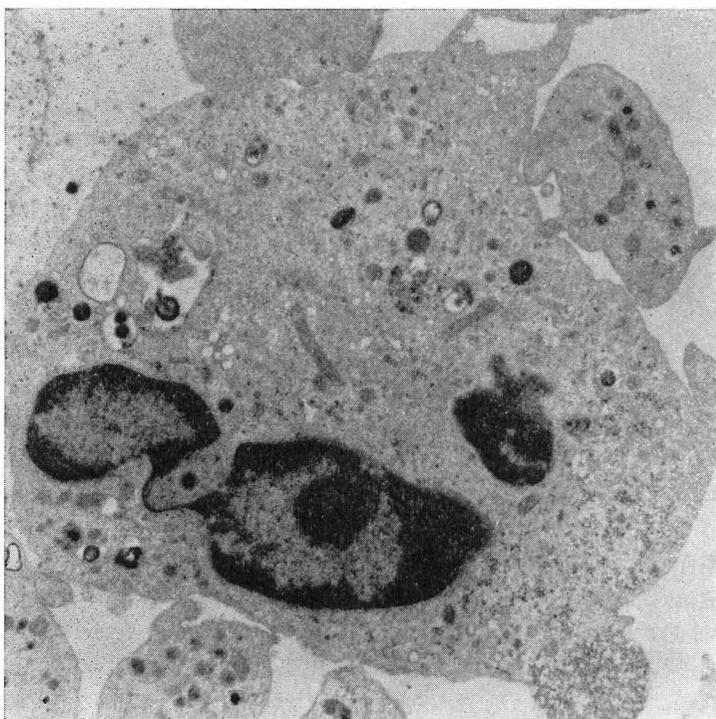


写真1 患児の成熟好中球の電顕像

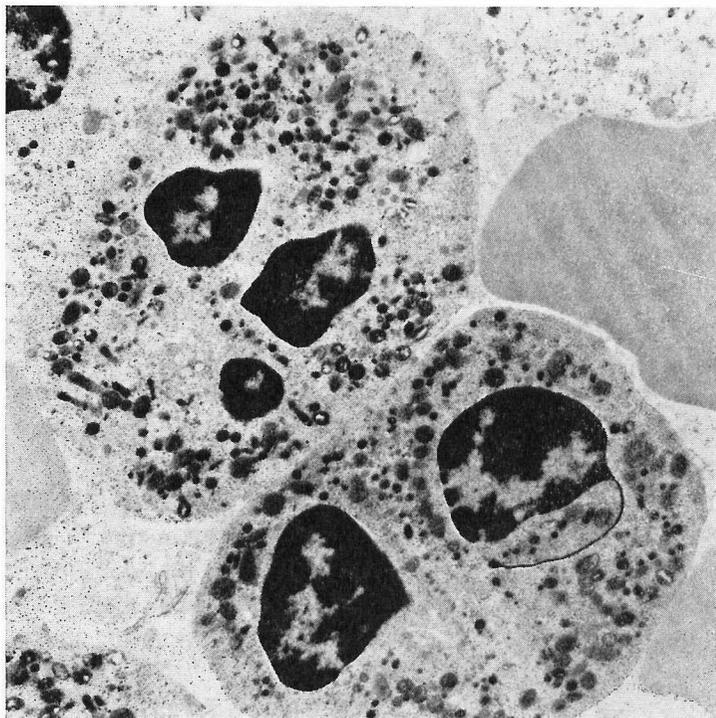


写真2 父親の成熟好中球の電顕像

父親に好中球異常を認めたCNの1女兒例

単球・マクロファージの前駆細胞であるCFU-Cの数は、これまでの報告では種々である(6)(8)(15)(17)。また、*in vitro*において形成された好中球系コロニーについては、正常とするもの(6)。ほとんど認めないとするもの(9)(13)、正常の例と低下した例があるとするもの(8)があり、症例により異なるようである。本例では、CFU-Cの数は正常で、好中球系コロニーが正常に形成された。父親では、CFU-Cの数の低下がみられた。また一般に、本症ではCSAは正常であり、CFU-CやCSAに対する抑制因子は認められていない。本例ではCSAは正常で、父親では低下していた。

好中球機能のうち走化性の低下が患児・父親ともに認められた。本症では好中球数の異常だけでなく、諸沢ら(16)も所摘しているように、好中球機能異常も存在するものと思われる。

本症の遺伝形式についてはまだ不明の点が多い。最近Richら(17)は、2家系のCN患児の両親のなかには、血液学的に正常であっても骨髓培養を行うと、患児と同様にCFU-Cの低下を示すものがあると報告している。著者らの症例では、Richらの報告と異なり、CFU-Cは患児では正常、父親では低下していた。しかし諸種の検査より、患児と父親がそれぞれ違った病態を有していると考ええるより、むしろ、同一のものの変異型の違いが程度の差となって現れたものと考えたい。本例は本症の遺伝形式を確立する際に貴重な例と思われる。

本症は、皮膚の蜂窩織炎などの化膿症を反復し、呼吸器感染などで死亡する予後不良の疾患である。現在までにその治療に関しては、ステロイド療法などが試みられている(18)が効果なく、感染に対する抗生剤療法が主体とされてきた。本症でSMX-TMP合剤が効果あったとの報告があり(19)、感染防禦の目的で本剤を投与した。投与後、感染頻度・遷延重症化傾向を減少せしめることができた。これは本剤の直接作用のほか、本例のように単球、好酸球、好塩基球などが増加するものでは、これら細胞の細胞質内に貪食された細菌に対し、本剤が殺菌作用を及ぼすのではないかと考えられる。

また、この疾患の長期生存例に急性単球性白血病が合併した症例もみれるため(10)、本例についても十分な経過観察を行っていききたい。

VI 結 語

父親に反復する化膿性骨髓炎の認められたCNの1
No. 3, 1980

才2カ月女兒例を報告するとともに、好中球の形態学的、機能的検索ならびに造血能に関する検討を行った。好中球の電顕的観察で、患児・父親のいずれにおいても顆粒産生障害などの形態異常が認められた。CFU-Cの数とCSAは、患児ではいずれも正常、父親では低下していた。好中球走化性は患児父親の両者において低下していた。

文 献

- 1) Kostmann, R. : Infantile genetic agranulocytosis (agranulocytosis infantilitis hereditaria) : new recessive lethal disease in man. *Acta Paediat*, 45 (Suppl. 105) : 1-78, 1956
- 2) 二宮恒夫, 坂本不二夫, 幸田トモ子, 宮尾益英, 宇山佑子, 永井三雄, 田中 弘 : Infantile genetic agranulocytosis の1家系. *臨血液*, 17 : 30-38, 1976
- 3) Masaniotis, N., Kliossoglou, K. A., Karpouzas, J. and Anastasea Vlachou, K. : Chromosomal in Kostmann's disease. *Lancet*, 2 : 104, 1965
- 4) Amato, D., Freedman, M. H. and Saunders, E. F. : Granulopoiesis in severe congenital neutropenia. *Blood*, 47 : 531-538, 1976
- 5) Hitzig, W. H. : Familiäre mit dominantem Erbgang und Hypergammaglobuliämie. *Helv Med Acta*, 26 : 779-784, 1959
- 6) Brak, Y., Paran, M., Levin, S. and Sachs, L. : *In vitro* induction of myeloid proliferation and maturation in infantile genetic agranulocytosis. *Blood*, 38 : 74-80, 1971
- 7) Knicker, W. T. and Panos, T. C. : Idiopathic infantile agranulocytosis with hypergammaglobulinemia. *Am J Dis Child*, 94 : 594-550, 1957
- 8) Wriedt, K., Kauder, E. and Mauer, A. M. : Defective myelopoiesis in congenital neutropenia. *N Eng J Med*, 283 : 1072-1077, 1970
- 9) Nishihira, H., Nakahata, T., Terauchi, A. and Akabane, T. : Congenital neutro-

- penia with a decrease in neutrophilic colony-forming cells and with an abnormal colony stimulating activity. *Acta Haematol Jpn*, 40 : 52-61, 1976
- 10) Gilman, P. A., Jackson, D. P. and Guild, H. G. : Congenital agranulocytosis : prolonged survival and terminal acute leukemia. *Blood*, 36 : 576-585, 1970
- 11) Robinson, W. A. and Pike, B. L. : Colony growth of human bone marrow cells *in vitro*. Hemopoietic cellular proliferation. Stohlman, F. Jr., pp. 249-259, Grune and Stratton, New York, 1970
- 12) Parmley, R. T., Ogawa, M., Darby, C. P. and Spicer, S. S. : Congenital neutropenia : neutrophilic proliferation with abnormal maturation. *Blood*, 46 : 723-734, 1975
- 13) 小宮山淳, 赤羽太郎 : 小児における好中球機能異常の臨床と電顕的観察. *臨床免疫*, 10 : 609-618, 1978
- 14) Norose, N., Saitoh, H., Morosawa, A., Komiyama, A. and Akabane, T. : Electron microscopic study on neutrophils of congenital neutropenias in children. *J Clin Electron Microscopy*, 11 : 5-6, 1978
- 15) Zuker-Franklin, D., L'Esperance, P. and Good, R. A. : Congenital neutropenia : an intrinsic cell defect demonstrated by electron microscopy of soft agar colonies. *Blood*, 11 : 425-436, 1977
- 16) 小宮山淳, 山崎宗広, 依田 哲, 齋藤寛治, 諸沢博徳, 宮川幸昭, 赤羽太郎 : 好中球減少症および好中球機能異常症の SMX-TMP 合剤による治療. 第7回日本臨床免疫学会総会講演抄録集, p. 103, 1979
- 17) Rich, K., Falk, P. M., Stiehm, E. R., Feig, S., Golde, D. W. and Cline, M. J. : Abnormal *in vitro* granulopoiesis in phenotypically normal children with congenital neutropenia. *Pediatrics*, 59 : 396-400, 1977
- 18) 諸沢博徳, 山崎宗広, 依田 哲, 野呂瀬昇, 齋藤寛治, 川合 博, 小宮山淳, 赤羽太郎 : 小児における好中球遊走不全症の臨床的電顕的観察. *臨血液*, 20 : 162, 1978
- 19) Hedenberg, F. : Infantile agranulocytosis of probably congenital origin. *Acta Paediat*, 48 : 77, 1959

(55. 2. 6 受稿)