

Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, kawase T, <u>Kato S</u> , Morishima Y, Kodera Y, Harada M, for the Japan Marrow Donor Program.	Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program.	Biol Blood Marrow Transplant.	13(1)	2008-12	2007
Su S, Watanabe A, <u>Shimada T</u> , et al.	Mutations of the p53 cDNA sequence introduced by the retroviral vector.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	340	567-572	2006
Sakuraba H, Chi ba Y, <u>Shimada T</u> , et al.	Corrective effect on Fabry mice of yeast recombinant human alpha-galactosidase with N-linked sugar chains suitable for lysosomal delivery.	J. Hum. Genet.	51	341-52	2006
Kawabata K, Mig ita M, <u>Shimada T</u> , et al.,	Ex vivo cell-mediated gene therapy for metachromatic leukodystrophy using neurospheres.	Brain Res.	1094	13-23	2006
Kinoshita H, Watanabe A, <u>Shimada T</u> , et al.	Targeted gene delivery to selected liver segments via isolated hepatic perfusion.	J. Surg. Res.			2006 In press
Fujii I, Matsukura M, <u>Shimada T</u> , et al.	Adenoviral mediated MyoD gene transfer into fibroblasts: Myogenic disease diagnosis.	Brain Dev.	28	420-425	2006
Kurai T, Hisayasu S, <u>Shimada T</u> , et al.	AAV1 mediated co-expression of formylglycine-generating enzyme and arylsulfatase A efficiently corrects sulfatide storage in a mouse model of metachromatic leukodystrophy.	Mol. Ther.	15	38-43	2007
Yasuda T, Miyachi S, <u>Shimada T</u> , et al.	Neuronal specificity of α -synuclein toxicity and effect of Parkin co-expression in primates.	Neuroscience:	144	743-745	2007
Kitagawa R, Miyachi S, <u>Shimada T</u> , et al.	Differential Characteristics of HIV-based vs. SIV-based lentiviral vector systems: gene delivery to neurons and axonal transport of expressed gene.	Neuroscience Res.			2007 In press
Miyake K, Miyake N, <u>Shimada T</u> , et al.	Development of targeted gene transfer into human primary T lymphocytes and macrophages using high-titer recombinant HIV vectors.	J. Biotech.			2007 In press
Hidaka F, Matsu o S, Muta T, Takeshige K, Mizukami T, <u>Nunoi H</u> ,	A missense mutation of the Toll-Like receptor 3 gene in a patient with influenza-associated encephalopathy	Clinical Immunology	119	188-194	2006
布井博幸	結核予防接種法改正による免疫不全患者への影響は？	小児感染免疫	18	415-419	2006

布井博幸	慢性肉芽腫症研究の新展開	日本臨床免疫	30	1-10	2007
Fukuhara Y, Li XK, Kitazawa Y, Inagaki M, Matsumoto K, Kosuga M, Kosaki R, Shimazaki T, Endo H, Umezawa A, Okano H, Takahashi T, <u>Okuyama T</u>	Histopathological and behavioral improvement of murine mucopolysaccharidosis type VII by intracerebral transplantation of neural stem cells	Mol Ther	13	548-55	2006
田中藤樹、奥山虎之	酵素補充療法ムコ多糖症I型、VI型	小児科診療	69	1735-1739	2006

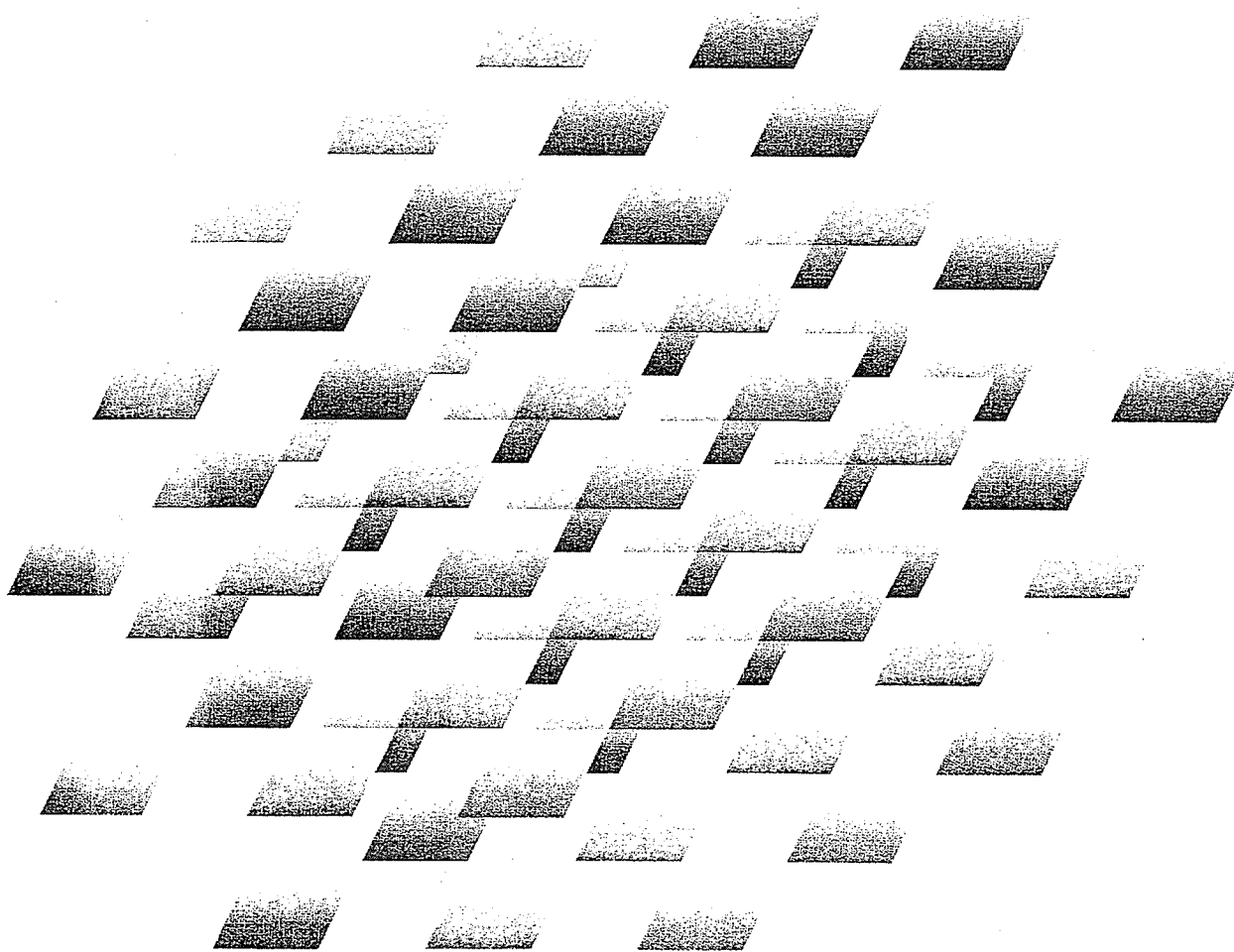
別添

研究成果の刊行物・別冊

小児臨床検査ガイド

Clinical Management of Laboratory Data in Pediatrics

東京大学教授 五十嵐 隆
編集
東京大学助教授 水口 雅



立栄堂

6 免疫学的検査

11 免疫不全症の検査

北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 有賀 正

■原発性免疫不全症とは

- ❖ 原発性免疫不全症は一般の診療において経験することはまれである。しかし、それでも一般診療を行う小児科医にとって常に頭の片隅に置いておかなければならない疾患群の一つである。その理由の一つは病態解析，診断技術，治療技術が近年飛躍的に発展した恩恵により，多くの原発性免疫不全症疾患において早期診断，早期治療が可能となり，患者の予後が大きく改善されてきていることがあげられる。
- ❖ 原発性免疫不全症の分類は2～3年ごとに行われる国際会議で検討されるが，その都度最新の情報をもとにして新たな疾患が追加されるとともに，大幅な改訂が行われている¹⁾。
- ❖ 原発性免疫不全症には100以上のさまざまな疾患病態があり，ほかの検査ガイド項目のように共通した検査項目で診断やその異常を解析することは不可能である。そこでこの項では正しい原発性免疫不全症の診断のため，検査計画をどのように立案し，どう判断するかという観点から解説する。

■原発性免疫不全症の分類

- ❖ 原発性免疫不全症の分類は，2～3年ごとにIUIS PID (International Union of Immunological Society for Primary Immunodeficiency Diseases) Classification Committeeの会議によって検討されている。最新の分類は2004年に発表された¹⁾。
- ❖ この分類では臨床的特徴から八つの大きなグループに分けられ，各々主に責任遺伝子ごとに細分化されているが，疾患によっては重複して分類されているものもあり，まだ完璧なものではない。今後も新たな責任遺伝子の同定とともに改訂が続くものと思われる。疾患数が多いので，代表的な疾患だけを示した簡略した分類を示す(表1)。
- ❖ 実際の診断はまず大まかな八つの分類のどれに該当するかを判断し，臨床像，家族歴，免疫学的検査などである程度絞り込んだ後，責任分子・遺伝子を検索して診断を試みるのが一般的となってきた。



- 原発性免疫不全症の診断ではその病態における免疫機構の欠陥をT細胞系，B細胞系，食細胞系，補体系に分けて整理しながら進めると理解しやすい。
- 代表的な検査の進め方を表2に示した。
- 臨床像と検査所見から病態を解析し，最終的には責任分子の検索，病因遺伝子の検索で確定診断される。

表1 原発性免疫不全症の分類 (IUIS*1 report, 2004¹⁾ の概要)

I. TおよびB細胞免疫不全 (複合免疫不全症)
代表的疾患: X-SCID*2, ADA*3欠損症などさまざまな原因のSCID, X-高IgM血症など
II. 主として抗体の欠損症
代表的疾患: Xおよび常染色体劣性無γ-グロブリン血症, AID*4欠損症, UNG*5欠損症による高IgM血症, 選択的Ig欠損症, CVI*6など
III. そのほかの明確に定義された免疫不全症
代表的疾患: WAS*7, AT*8, Nijmegen症候群, DNA ligase IV欠損症, DiGeorge症候群など
IV. 免疫調節異常
代表的疾患: Chédiak-Higashi症候群, 家族性血球貪食リンパ組織球症, XLP*9, ALPS*10 (CD95, CD95L, casepase 8, 10欠損症) など
V. 食細胞の数的・機能的異常
代表的疾患: 種々の原因による好中球減少症 (Kostmann症候群, 周期性好中球減少症, X連鎖好中球減少症など), LAD*11 I-III型, CGD*12, IFN-γ産生機構の欠陥を持つ疾患群など
VI. 自然免疫の欠陥
代表的疾患: 無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症, WHIM*13症候群など
VII. 自己炎症性疾患
代表的疾患: 家族性地中海熱, TNF受容体関連周期性疾患, 高IgD症候群, CINCA*14症候群, Blau症候群など
VIII. 補体欠損症
代表的疾患: C1q, C1r, C2~C7, C8a, C8b, C1 inhibitorなどの欠損症など

*1: International Union of Immunological Society, *2: 重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency), *3: アデノシンデアミナーゼ (adenosine deaminase), *4: activation-induced cytidine deaminase, *5: uracil-DNA glycosylase, *6: 分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency), *7: Wiskott-Aldrich症候群, *8: 毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia), *9: X連鎖リンパ増殖性疾患 (X-linked lymphoproliferative disease), *10: 自己免疫性リンパ増殖症候群 (autoimmune lymphoproliferative syndrome), *11: 白血球接着不全症 (leucocyte adhesion deficiency), *12: 慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease), *13: warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency and myelokathexis, *14: 慢性乳児期発症-神経-皮膚-関節 (chronic infantile neurological cutaneous and auricular)

表2 原発性免疫不全症に対する検査の進め方

スクリーニング検査	二次スクリーニング検査	特殊検査
B細胞機能不全		
血清IgG, IgM, IgA値 同種血球凝集素価 過去のワクチンに対する抗体 (破傷風, ジフテリア, 麻疹等)	B細胞数 (CD19 or 20) IgGサブクラス 血清IgD, IgE値 新規ワクチンに対する抗体反応 (肺炎球菌ワクチンなど) アデノイドのサイズの評価	B細胞表面形質の精査 リンパ節などの生検 特異抗原に対する反応 分泌型免疫グロブリンレベル 免疫グロブリン産生能 細胞活性化機構の解析 病因分子の検索 (Btk等) 遺伝子解析

スクリーニング検査	二次スクリーニング検査	特殊検査
T細胞機能不全		
リンパ球数、細胞形態 胸腺サイズの評価 遅延型皮膚反応 (カンジダ、ツベルクリン反 応等)	T細胞数 (CD3, CD4, CD8等) リンパ球芽球化反応 HLAタイピング 染色体検査	T細胞表面形質の精査 レパートリー検索 サイトカイン・受容体検査 細胞傷害活性 (NK, CTL等) 酵素活性 (ADA, PNP*等) 皮膚、肝臓、胸腺等の生検 細胞活性化機構の解析 病因分子の検索 (IL-2R γ , Jak3, WASP, CD40L等) 遺伝子解析
食細胞機能不全		
白血球数、細胞形態 NBT還元テスト 血清IgE値 骨髄像	化学発光試験 白血球寿命 走化能、貪食能、殺菌能 コロニー形成能	接着分子解析 (CD11B/CD18) skin window 変形能、接着能、凝集能 酵素活性 (MPO, G6PD, NADPH oxidase等) 遺伝子解析
補体機能不全		
CH50 C3, C4	オプソニン活性 補体成分の定量 活性化分子の測定 (C3a, C4a, C4d, C5a等)	第2経路活性 機能解析 遺伝子解析

* : プリンヌクレオシドホスホリラーゼ

(文献²⁾より、一部改変)

検査のプロフィール

■この検査でわかることは (表2)

- ❖ 免疫不全症があるかどうか、原発性か二次的な原因であるかどうか診断される。どのような免疫機構の欠陥であるかが明確になると、それに対する的確な対策、治療も可能になる。早期の対応が予後を左右させることがあるため、早期診断が極めて重要である。

■どういうときに検査するか

- ❖ 免疫不全症を疑う症状：表3のような症状がある場合に原発性免疫不全症を鑑別診断に加え、検査計画を立案する。その際には表4に示す項目を留意する必要がある。
- ❖ 免疫不全症を疑うルーチン検査の結果：ごく一般の検査結果からでも注意深い解釈で免疫不全症を疑う端緒となることがある。代表的な例を表5に示した。

■検査に際しての注意点

❖ 遺伝子解析の際には個人情報の保護に留意したうえで、十分な説明のもとに書面で同意をとることが必要である。また、施設内の倫理委員会等での承認が望まれる。

■基準値は成人と異なるか

❖ 血清IgG値は母親からの移行抗体の減少とともに出生後4～6ヵ月で最低となり、このときの基準値が成人の1/4～1/5となることに留意すべきである。詳しくは「免疫グロブリン (IgG, サブクラス, IgA, IgM)」の項を参照。また、末梢血の白血球数、その分画、リンパ球数とそのサブセットなども出生後、年齢とともに変動する。「白血球数 (WBC), 白血球分画」「T細胞, B細胞およびそのサブセット」の項を参照。

表3 免疫不全症を疑わせる所見

<ol style="list-style-type: none"> 1. 易感染性（基礎に免疫不全）がある <ol style="list-style-type: none"> 1) 異常に多い感染エピソード 2) 感染の重症・遷延化 3) 異常な経過、合併症 4) 病原性の低い病原体による感染 2. 慢性の呼吸器症状がある 3. 慢性の下痢がある 4. 体重増加が不良である

表4 免疫不全症を疑った場合の留意点

<ol style="list-style-type: none"> 1. 家族歴 2. 易感染性以外の随伴症状の有無→表6参照 3. 感染部位と病原体の特徴 4. 易感染性の発現年齢 5. 潜在性感染症の有無 6. 二次的な要因の有無 <ol style="list-style-type: none"> 1) 解剖学的な異常、異物 2) 薬物等

表5 免疫不全症を疑うルーチン検査の結果

	異常所見	可能性のある免疫不全の病態	対応策
血液学的検査			
リンパ球	1,500/ μ L以下	種々の複合免疫不全症	サブセットの検査が必要
好中球	1,000/ μ L以下	Kostmann症候群, 周期性好中球減少症などの種々の原因による好中球減少症	家族歴, 骨髄検索, ELA2などの遺伝子解析
	異常増加	CGD, LADなどの食細胞機能異常	活性酸素産生検索, CD18の検索など
	核の分葉, 細胞内顆粒などの形態異常	好中球特殊顆粒欠損症, Chédiak-Higashi症候群など	細菌殺菌能, 走化能の検査, NK活性
血小板	数 (減少: 10^4 / μ L以下) とサイズ (減少: MPV 7.0fL以下) の異常	WAS	WAS P分子の検索

	異常所見	可能性のある免疫不全の病態	対応策
血清学的検査			
蛋白分画	γ分画の低値	種々の低・無γ-グロブリン血症	血清IgG, A, M, E, B細胞の有無などの検査
CH50	異常低値	各補体成分の欠損	各補体成分の定量
生化学的検査			
尿酸値	異常低値	核酸代謝異常	リンパ球分画の検索, ADA, PNP酵素活性の検査
Ca	異常低値	DiGeorge症候群	リンパ球分画の検索, 先天性疾患の評価, FISH解析
X線検査			
胸部	胸腺陰影の欠損	DiGeorge症候群, 複合免疫不全	リンパ球分画の検索
	間質性肺炎	複合免疫不全	リンパ球分画の検索
骨格	変形, 菲薄化	ADA欠損症, 高IgE症候群	リンパ球分画の検索, IgE

検査データの読み方

■関連検査との組み合わせによる解釈

- ❖ 原発性免疫不全症の診断の参考となる特異的な随伴症状：原発性免疫不全症には特異的な随伴症状を示す疾患が多く、診断への糸口として極めて重要である。表6に代表的な例を示した。

表6 特異的な随伴症状を合併する代表的な原発性免疫不全症

随伴症状	関連する疾患
先天性心疾患	DiGeorge症候群
神経症状	PNP欠損症, AT
内分泌疾患	DiGeorge症候群, AT, CMCC* ¹ , IPEX* ² 症候群
皮膚症状	WAS, AT, 無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症, Chédiac-Higashi症候群
骨の異常	ADA欠損症, 高IgE症候群
自己免疫疾患	ALPS, CINCA症候群, Blau症候群, IPEX症候群, WAS, PNP欠損症, 補体欠損症
悪性リンパ腫	WAS, AT, XLP, DNA Lig-4欠損症, PNP欠損症
顔貌異常	DiGeorge症候群, Nijmegen症候群, DNA ligase IV欠損症, 高IgE症候群
膵外分泌異常	Schwachman症候群
臍帯脱落の遅れ	LAD type I

* 1: chronic muco-cutaneous candidiasis, * 2: immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked

表7 特異的な感染像を示す原発性免疫不全症の代表例

特異的な感染像	関連する疾患
重篤なヘルペス属ウイルス感染症	複合免疫不全症, WAS
カリニ原虫肺炎	SCID, X-高IgM血症
持続エンテロウイルス感染症 (脳炎など)	無 γ -グロブリン血症
繰り返す化膿菌感染症	食細胞異常, 抗体不全症, 高IgE症候群
繰り返す肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症 (肺炎, 中耳炎など)	IgGサブクラス欠損症
重篤なEBウイルス感染症	XLP
結核菌, BCG感染, 非定型抗酸菌	IFN- γ 産生機構の異常
ナイセリア属髄膜炎	補体欠損症, C5-C9欠損症
クリプトスポリジウムによる胆管炎	X-高IgM血症
パピローマウイルス感染 (疣贅)	WHIM症候群
表在性カンジダ感染症	CMCC

❖ 原発性免疫不全症は疾患によっては非常に特異的な病原体による感染, 病像を示すことがある (表7)。この関係をよく把握することは診断への手がかりだけでなく, 診療上も予後に関連することがあるため極めて重要である。

■異常値から判断すべきこと, 検査のフォローアップ

- ❖ SCIDはリンパ球数の減少を検出すれば迅速に診断が可能で, 診断後は根治的な治療計画を早急に立てる必要がある。ただしX-SCIDの場合は, B細胞が著増してリンパ球減少基準を満たさない場合もあり, 疑った場合はリンパ球サブセットの検索でT細胞数の確認が重要である。
- ❖ X連鎖無 γ -グロブリン血症 (X-linked a gammaglobulinemia : XLA)は無 γ -グロブリン血症とB細胞の欠損を示すのが典型であるが, 非典型例 (血清IgG, B細胞が検出される)も認識されている。
- ❖ γ -グロブリンの補充はそのトラフレベルを500~600mg/dLとなるように補充計画をたてることが重要。
- ❖ 高IgM血症を呈する疾患群には複合免疫不全として分類されたものと抗体不全が主病態の2群があり, 予後, 対処方法が異なるので, 病因分子, 責任遺伝子の解析などによる鑑別が重要である。
- ❖ CGDは年長児の真菌感染が予後に大きく影響するため, β -グルカンなどを定期的に検査するフォローが重要。
- ❖ 一般に免疫不全には自己免疫疾患, 悪性腫瘍 (特にリンパ系腫瘍)の合併を高頻度に認めるので, 早期発見のための定期的な検索が重要である。

◆文献

- 1) Notarangelo L et al : Primary immunodeficiency diseases : An update. J Allergy Clin Immunol 114 : 677-687, 2004
- 2) Conley ME et al : Immunodeficiency disorders : General considerations. Immunologic Disorders in Infants & Children. 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, pp201-252, 1996

TODAY'S
THERAPY
2007

今日の
治療指針

私はこう治療している

総編集
山口 徹
北原光夫
福井次矢

医学書院

TODAY'S
THERAPY 2007

今日の治療指針

私はこう治療している



医学書院

患児本人に年齢に応じた説明を繰り返して行う。

小児の HIV 感染症

AIDS in childhood

衛藤義勝 東京慈恵会医科大学教授・小児科

病態と診断

A. 概要

小児の HIV (human immunodeficiency virus) は、現在全世界で 270 万人以上であると推定されている。小児の HIV は大人と比較して進行が速く、通常 2 歳以内に死亡する予後の悪い疾患である。小児の感染の多くはキャリアの母親からの垂直感染である。母親が HIV キャリアの場合、垂直感染率は 25 - 50% と高率である。診断は、血清学的には移行抗体のため難しく、確定診断にはウイルス分離またはゲノムの検出をする。血中の HIV-1, RNA コピー数により、感染の重症度を判定する。また、CD 4⁺T リンパ球数により、免疫能を推定できる。

臨床症状としては、乳児では出生時は正常であるがその後リンパ節腫大、肝脾の腫大、発育障害、下痢、間質性肺炎などであり、免疫能の低下により細菌感染、カンジダ、あるいはカリニ肺炎などの感染を繰り返す。さらに HIV による脳症も高率に発症する。そのほか呼吸器系、循環器系、消化器系など広範囲な症状を呈する。

B. 診療方針

小児の HIV 感染患者に対しての治療は大人と比較して薬剤の代謝動態・クリアランスの差異、発達に伴うパラメーターが変化すること、周産期感染に対する治療もあることから、小児に特有の薬物療法に対する特徴を理解したうえで治療する。

また、小児 HIV 感染患者の抗レトロウイルス療法は最近では 2 剤または 3 剤を用いた併用療法が効果があるといわれている。抗レトロウイルス療法の基礎として、① HIV の複製が抑制されること、② ウイルス量の程度により疾患の重症度が判定でき、また CD 4 細胞数は日和見感染などの合併症のリスクを予想できる、③ 併用療法により HIV 感染症の薬剤耐性変異の出現を抑制できる、を基本として臨床にあたる。

基本的には米国の「小児 HIV 感染における抗レトロウイルス薬使用に関するガイドライン」を参照されたい (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)。

治療方針

A. 母子感染の予防

小児の HIV 感染は母子感染が多いことから、① 母子への抗レトロウイルス療法、② 母乳の禁止、③ 帝王切開が基本である。

妊娠 14 週以降の妊婦にジドブジン (ZDV, AZT: レトロビル) 600 mg 分 2-3 を経口投与、陣痛開始から分娩終了まで経静脈投与する (最初の 1 時間 2 mg/kg, その後 1 mg/kg/時とする)。新生児には生後 8-12 時間から ZDV シロップを経口投与 (1 mg/kg 分 4), 生後 6 週まで続ける。妊婦母体への治療はウイルス量も減り、母子感染のリスクにも有効である。ただし妊婦への投与は ddC (ザルシタピン), DDI (ジダノシン) は乳酸アシドーシスを起こすことがあり、また催奇形性は EFV (エファピレンツ) でもある。そのほか新生児への治療はミトコンドリア障害をきたす薬剤、そのほか種々の副作用に注意を要する。

B. カリニ肺炎の予防

日和見感染症のうちカリニ肺炎の予防は重要である。ST 合剤の使用は 5 歳までは CD 4 値が 500/μL 以下あるいは CD 4⁺T 細胞の割合が 15% 以下、6-12 歳では 200/μL 以下あるいは 15% 以下で治療する。

C. 抗 HIV 療法

小児では成人と比較してまだ確定していない点が多い。現在使用可能な抗 HIV 製剤は 3 種類に大別される。①ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NRTI), ②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI), ③プロテアーゼ阻害薬 (PI), 多剤併用療法では① NNRTI 1 剤+NRTI 2 剤, ② PI 1 剤+NRTI 2 剤のいずれかの 3 剤を組み合わせ治療を開始する場合が多い。

【処方例】 1) + (2) または 3) + (4) - (6) のいずれか 1 剤] の 3 剤の併用とする。

*は本邦で市販されている剤形。

- 1) レトロビルシロップ 480 mg/m² 分 3
- 2) エピビル液 8 mg/kg 分 2
- 3) ザイデックス錠 (25 mg)*, または懸濁液用粉末 240 mg/m² 分 2
- 4) カレトラ・リキッド*、ロピナビル・リトナビルとして 1 日に体表面積あたり 460 mg・115 mg 分 2 朝食中・夕食中
- 5) ストックリンカプセル (50・200 mg*) 10-15 mg/kg 分 1
- 6) ビラミューン液 240-400 mg/m² 分 2

抗 HIV 製剤は進歩が著しいことから、治療薬剤も変わる。また、プロテアーゼ阻害薬 (例: ノービ

ア) やストックリンは併用禁忌薬があるので注意を要する。さらに注意事項として、薬剤に耐性を示すウイルスの変異を起こしやすいこと、規則正しく服薬、怠薬のないようにすることが重要。

D. その他の注意事項

①手をよく洗う、②生食・調理不十分な食品は避ける、③湖・川の水を飲むことは避ける、④ペットとの遊びは避けること、などを注意する。

原発性免疫不全症

primary immunodeficiency (PID)

有賀 正 北海道大学大学院教授・小児科学

病態と診断

PIDは免疫機構の一部に先天的な欠陥があり、種々の病原体に対し易感染性を示す一群の疾患である。易感染性以外に、悪性腫瘍や自己免疫疾患を高頻度に合併する疾患や、免疫機構以外の特異な異常を合併する疾患がある。免疫機構の異常は、①T細胞系の欠陥、②抗体産生の欠陥、③食細胞の欠陥、④補体欠損症と4群に分けて考えると理解しやすいが、実際には複合した病態を示す疾患も多い。診断にはまずPIDを疑うことが重要であり、臨床的な特徴から鑑別診断を行い、最終的には責任分子、責任遺伝子の検索で確定診断される。すでに100以上のPIDにおいて責任遺伝子が同定されている。

治療方針

PIDはその病態がきわめて多様である。早期診断し、個々の疾患に合った的確な治療の導入が重要であることは論を待たない。ここでは、感染症の予防/治療、根治療法に分けてPIDに対する一般的な治療方針を記す。

A. 感染症の予防/治療法

1. γ グロブリン補充療法 X-連鎖無 γ グロブリン血症を代表とする血清IgGが欠損/欠乏する疾患に実施する。感染予防のため、定期的に γ グロブリンの補充を行うことは長期予後の改善にきわめて重要である。はっきりとした感染のエピソードがなくても、補充をしていない症例では気管支拡張症や、慢性気管支炎など非可逆的な病態となることが少なからず観察される。少なくとも血清IgGのトラフレベルを500 mg/dL以上とすることが必要で、このレベルを維持する条件を患者ごとに確認する。一般的には静注用の γ グロブリン200-400 mg/kgを3-6週間隔で投与する必要がある。なお、PID、特にIgA欠損合併例では副作用の発生頻度

が高いことが知られており、初期投与速度を遅くして注意深い観察を要する。

【R】処方例) 6歳、20 kgの場合。

ガンマガード注 (2,500 mg) 1回5,000=7,500 mg 点滴静注 3-4週ごと。最初の30分はゆっくり投与する。変わりなければ残りを2-3時間で投与する。

2. 抗菌薬の投与

a. ST合剤 T細胞系の欠陥のある病態ではカリニ原虫感染予防/治療として、また慢性肉芽腫症(CGD: chronic granulomatous disease)などの食細胞の異常では細菌感染症の予防として投与される。アレルギーや骨髄抑制に注意を要する。

【R】処方例)

バクタ顆粒 0.05-0.1 g/kg (製剂量として) 分2

b. 抗菌薬 PIDの感染症の治療では広域をカバーする十分量の殺菌的抗菌薬を使用する。疾患によっては病原菌に偏りがあることも配慮する。真菌感染に対する配慮も重要。

CGDでは年長児の真菌感染が予後を左右するため、種々の予防が試みられている。

【R】処方例)

イトリゾールカプセル (50 mg) 3=5 mg/kg 分1

3. サイトカイン 感染を繰り返す食細胞異常症に対し、G-CSFやIFN- γ が投与される。IFN- γ は高IgE症候群、IFN- γ 経路異常の免疫不全症(IL12 p40, IL12 R β 1, IFN- γ R1, IFN- γ R2, STAT-1の各遺伝子異常)に有効。CGDではIFN- γ の2-3回/週の皮下注射が重症感染症の予防、治療に有効であり、保険適用も認められている。

a. CGDに対する感染予防/治療

【R】処方例)

イムノマックス γ 注 (100万単位) 1回25万単位/m² 週1-3回 皮下注

b. 先天性好中球減少症 (1,000/ μ L以下) に対する治療

【R】処方例)

グラン注 (75・150・M300 μ g) 1回50 μ g/m² 1日1回 皮下注

B. 根治的な治療

1. 血液幹細胞移植 疾患、症例によって適応基準が個別に考えられているのが現状である。重症複合免疫不全症(SCID: severe combined immunodeficiency)での絶対的適応は認められているが、必要性の有無を含めた前処置をどうするか

が問題となっている。Kostmann 症候群, Wiskott Aldrich 症候群, X-連鎖高 IgM 症候群などでは原則として早期の移植が望ましいと考えられるが, 移植の時期, ドナーの問題, 前処置をどのようにするかなど課題が多い。CGD も移植のリスク, 潜在する感染症と兼ね合いが難しく, 実施例は必ずしも多くない。その判断基準の標準化が待たれる。

2. 遺伝子治療 X-SCID, アデノシンデアミナーゼ欠損症による SCID ではすでに血液幹細胞を標的とした遺伝子治療によって治癒効果を期待される経過が報告されている。しかし, X-SCID の 3 症例で発症した白血病様副作用 (1 名死亡) の報告は, 遺伝子治療の安全性に警鐘を鳴らす事例であり, 早急な原因究明とその対策が求められている。一方, CGD に対しても有効な治療例が報告されたが, 効果の持続についてはまだ不明である。

小児の気管支喘息

bronchial asthma in childhood

森川昭廣 群馬大学大学院教授・小児生体防御学

気管支喘息の本態はアレルギー性炎症を基盤とした慢性炎症性疾患と理解され, 治療はその病態に従って, ①発作時の治療, ②薬物による長期管理, ③アレルゲンからの回避を含めた環境調整, ④適切な運動, が行われている。特に小児での特徴としては重症度に関係することなく喘息死がみられること, 成人と異なって“アウトグロウ”という治癒または寛解が高率にみられること, また近年発症予防と発症後の早期治療が勧められている。また, 乳幼児期に喘鳴性疾患が多く, その鑑別診断が重要であることも挙げられる。

治療方針

A. 発作時の治療

2005 年のガイドラインに示された医療機関での急性発作に対する薬物療法プランを表 1 に示した。筆者はこのプランにほぼ従っているが, 2, 3 の特記すべき点について述べる。

a) 発作時の β_2 刺激薬の吸入は, 下記処方例を用いている。

〔R〕処方例

ベネトリン, またはメブチン吸入液 0.1 mL/10 kg (最大量 0.5 mL) をインターナル吸入液 2 mL, または生理食塩液と混合し, ネブライザーにて吸入

ネブライザーは機種により霧化した粒子径が異なるので注意が必要である。なお, 発作が治まらない

場合, 吸入後 20-30 分後に上記の吸入を行い, 3 回まで反復してよい。

b) 上記治療に反応しない場合や中発作の場合はアミノフィリンの静注を行う。その際は電解質液の点滴を併用する。

〔R〕処方例

(徐放性テオフィリンを使用していない場合)
ネオフィリン注 4-5 mg/kg を 20 分以上かけて静注後, ネオフィリン 0.8 mg/kg/時で点滴静注を行い, 血中濃度を 8-15 μ g/mL に保つよう薬剤の増減を行う

(あらかじめ経口投与されている場合)

ネオフィリン注 3-4 mg/kg を静注後 0.8 mg/kg/時で点滴静注

また, 適宜前述の β_2 刺激薬の吸入を併用する。

c) 上記治療でも改善が認められない場合や大発作の場合は β_2 刺激薬の吸入, 酸素投与, アミノフィリンの静注または点滴静注をする。さらにプレドニゾロン (0.5-1 mg/kg) の静注を 8 時間ごとに行う。細菌感染がある場合は抗菌薬の投与を行う。

d) c) の治療にも反応しないときはイソプロテレンロール持続吸入を行う。

〔R〕処方例

0.02% プロタノール-L 注 10-25 mL, または 0.5% 塩酸アスブール液 2-5 mL を 500 mL の生理食塩液と混合し, 超音波ネブライザーで酸素テント内にまたはフェイスマスクで投与 (プロタノールは (保外) 用法 吸入)

なお, PaCO₂ が 60 Torr 以上, 100% 酸素投与下で PaO₂ が 60 Torr 以下, 精神的に不穏の場合は挿管, 人工換気の用意を行う。

B. 薬物による長期管理

慢性アレルギー性炎症を長期的にコントロールしていくことが重要である。そのためには, 年齢, 重症度を見極め, それに沿った治療を行う。

表 2 に 6-15 歳の気管支喘息児の長期管理に関する薬物療法プランを示した。基本的治療として吸入ステロイド薬を用い, 十分なコントロールが得られない場合に, ロイコトリエン受容体拮抗薬, テオフィリンなどを投与する。3 か月程度症状がコントロールされたらステップダウンを行う。また, ステップ 4 の治療を行っても症状がコントロールされない場合には専門医の管理を行う。

なお, 各ステップの長期間管理薬は 2-5 歳, 2 歳未満で異なっているので注意を要する。

C. アレルゲンの回避

小児の気管支喘息は成人に比しアレルゲンと発作

表1 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン (2-15歳)

2-5歳				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β_2 刺激薬吸入	β_2 刺激薬吸入反復* ¹ 酸素吸入 (SpO ₂ <95%で考慮)	入院 β_2 刺激薬吸入反復* ¹ 酸素吸入, 輸液 ステロイド薬静注* ² アミノフィリン持続点滴* ³	入院 イソプロテレノール持続吸入* ⁴ 酸素吸入, 輸液, ステロイド薬静注反復* ² アミノフィリン持続点滴* ³
追加治療	β_2 刺激薬吸入反復* ¹	ステロイド薬投与 (静注・経口)* ² and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴* ³ (小児喘息の治療に精通した医師のもとで行われることが望ましい) 外来で上記治療に対する反応を観察し, 反応不十分な場合は入院治療考慮	イソプロテレノール持続吸入* ⁴ ステロイド薬静注反復* ²	イソプロテレノール持続吸入 (イソプロテレノール増量考慮)* ⁴ アシドーシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 麻酔薬 (考慮)
6-15歳				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β_2 刺激薬吸入	β_2 刺激薬吸入反復* ¹ 酸素吸入 (SpO ₂ <95%で考慮)	入院 β_2 刺激薬吸入反復* ¹ 酸素吸入, 輸液 ステロイド薬静注* ² アミノフィリン持続点滴* ³	入院 イソプロテレノール持続吸入* ⁴ 酸素吸入, 輸液, ステロイド薬静注反復* ² アミノフィリン持続点滴* ³
追加治療	β_2 刺激薬吸入反復* ¹	ステロイド薬投与 (静注・経口)* ² and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴* ³ 反応不十分な場合は入院治療考慮	イソプロテレノール持続吸入* ⁴ ステロイド薬静注反復* ²	イソプロテレノール持続吸入 (イソプロテレノール増量考慮)* ⁴ アシドーシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 麻酔薬 (考慮)

- ・発作を反復している症例では, 発作の原因を検討し適切な生活指導を行い, 長期管理薬の再検討を行う。
- ・ステロイド薬の頻回あるいは持続的な全身投与は副作用の恐れがある。短期間で中止すべきであり, 漫然とは使用しないことが大切である。必要ならば, 小児アレルギーの専門医に紹介する。

*¹ β_2 刺激薬吸入は 15-30 分後に効果判定し, 20-30 分間隔で3回まで反復可能である。

*²全身性ステロイド薬投与;

静注; ヒドロコルチゾン 5-7 mg/kg, 6時間ごと。またはプレドニゾロン初回 1-1.5 mg/kg, 以後, 0.5 mg/kg, 6時間ごと。またはメチルプレドニゾロン 1-1.5 mg/kgを 4-6 時間ごと。

10 分程度かけて静注または 30 分程度かけて点滴静注する

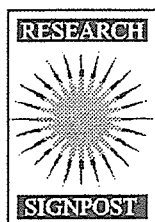
内服; プレドニゾロン 0.5-1 mg/kg/日 (分3)。プレドニゾロンの内服が困難な場合はベタメタゾンシロップあるいはデキサメタゾンエリキシル 0.05 mg (0.5 mL)/kg/日 (分2)

*³アミノフィリン点滴静注: 30 分以上かける

アミノフィリン持続点滴: テオフィリン血中濃度; 8-15 μ g/mL

*⁴イソプロテレノール持続吸入療法: アスプールの 0.5% 2-5 mL, またはプロタノール-L® 10-25 mL+生理食塩水 500 mL。無効の場合や呼吸不全では増量も可 (例えばアスプールの 0.5% 10 mL+生理食塩水 500 mLから開始)

(森川昭廣, 西間三肇監修, 日本小児アレルギー学会作成: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005, p73, 協和企画, 2005より転載)



Genetic Errors Associated with Purine and Pyrimidine Metabolism in Humans: Diagnosis and Treatment, 2006: 29-41 ISBN: 81-7736-275-5 Editor: Yuji Moriwaki

4

Adenosine deaminase (ADA) deficiency

Tadashi Ariga

Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine
Japan

Abstract

Adenosine deaminase (ADA) is an important deaminating enzyme, which converts adenosine (Ado) and 2'-deoxyadenosine (dAdo) to inosine and 2'-deoxyinosine, respectively. Deficiency of ADA causes an inherited metabolic disorder as well as primary immunodeficiency disease. Although most patients with ADA deficiency show severe combined immunodeficiency (SCID), a more varied phenotypic spectrum has been reported. Among the SCID disease subtypes, ADA-SCID was the first disease to have the pathogenetic mechanism elucidated at the molecular level, and was therefore considered as one of the best candidates for clinical gene therapy. Indeed, the first clinical gene therapy procedure was performed on ADA-SCID patients in 1990. Thus, in spite of this rare disease,

ADA deficiency has contributed to our understanding of the molecular pathogenesis of human disease, and for the development of new therapeutic concepts for gene therapy.

Introduction

In 1972, Giblett and co-workers serendipitously discovered that a genetic deficiency of adenosine deaminase (ADA) results in severe combined immunodeficiency (SCID) [1]. SCID due to ADA deficiency is the first disease among the SCID subtypes to be identified and the molecular mechanisms elucidated. It is now known that ADA deficiency causes the second most common form of SCID.

Since the discovery by Giblett et al., the pathogenetic mechanisms in ADA-SCID patients have been thoroughly studied. Several groups reported cloning of the full length ADA cDNA in the early 1980's [2, 3, 4], and then the report of the complete sequence and structure of the ADA gene was followed [5]. ADA is widely expressed in all human tissues, but highest in the lymphoid system including the thymus, spleen and lymph nodes [6, 7, 8]. Accumulation of the ADA substrates; adenosine (Ado) and 2'-deoxyadenosine (dAdo) directly or indirectly lead to lymphocyte apoptosis, resulting in severe defects in the immune system [9, 10]. In addition, patients with ADA deficiency show damage in the liver or bone, indicating that these tissues are also sensitive to changes in ADA levels.

Clinical severity varies among ADA deficient patients. However, recently this variety has become better understood due to multiple biochemical and molecular studies. Biochemical evaluation showed that the levels of toxic metabolites show a good correlation with clinical phenotype, and studies of genotype/phenotype relationships have revealed that the clinical phenotype is clearly related to the residual enzyme activity resulting from the mutant ADA alleles [10].

Recent therapeutic developments for patients with ADA deficiency have also been remarkable. Hematopoietic stem cell transplantation (HST), ADA enzyme replacement therapy, and gene therapy are now available choices for therapy, although there are still several controversial matters to be resolved.

In this chapter, I will review the historic background, the recent progress and specific topics related to ADA deficiency; its pathogenesis, clinical features and therapeutic options.

ADA deficiency; Historical backgrounds

In 1972, Giblett et al. [1] fortuitously discovered 2 unrelated girls with an absence of red blood cell ADA activity, who showed severely impaired immunity. One child had recurrent respiratory infections, candidiasis, and marked lymphopenia since birth. The other had frequent respiratory infections

from 2 years of age and progressed to severe pulmonary insufficiency and hepatosplenomegaly. This was the first report demonstrating that ADA deficiency might be relevant to the cause of this severe combined immunodeficiency (SCID). Furthermore, they subsequently found a genetic deficiency in a related enzyme in the pathway; purine nucleoside phosphorylase (PNP), that resulted in a severe cell mediated immune deficiency [11], indicating the important role of the purine salvage pathway in the maintenance of a normal immune system. Since then, patho-physiological studies highlighting the molecular basis of ADA deficiency have been tenaciously performed. These studies have subsequently indicated that ADA-SCID is one of the best candidate diseases for gene therapy for several reasons [see Table 1] and consequently, the first authorized clinical gene therapy was performed on patients with ADA deficiency in 1990. Details of these treatment will be discussed later.

Table 1. Reasons for ADA deficiency considered as the best candidate for gene therapy.

- | | |
|-----|---|
| 1 . | Early characterization of molecular basis |
| 2 . | Single gene disease; simple pathogenesis |
| 3 . | ADA; expressed stable and ubiquitous |
| 4 . | ADA; wide safety range in vivo |
| 5 . | Promising outcome from the results of HST or enzyme replacement therapy |
| 6 . | Target cell is easily available |
| 7 . | Gene introduced cells will gain selective advantage |

ADA gene and ADA mutation

The ADA gene spans 32 kb and consists of 12 exons, and is mapped to chromosome 20q13.11 [12]. Several groups have isolated the full length ADA cDNA [2, 3, 4], and have reported the complete sequence and structure of the ADA gene [5]. Thus far, more than 70 ADA mutations have been reported. Mutations of various types included: missense, nonsense, splice and small/large deletion mutations. Some large mutations resulted from recombination between Alu repetitive sequences, which are rich throughout the ADA gene (23 copies) [5]. Approximately half of all ADA mutations are unique to each family, however, there are some mutations, which were more frequently detected at a CpG dinucleotide (e.g. R211H, G216R) [13]. Characterization of each ADA mutant using in vitro expression system was performed [13], which will be described later.

Structure and function of ADA

ADA is a 41 kDa protein with 363 amino acids, consisting of a $(\alpha/\beta)_8$ barrel structure motif [14]. It is a metallo-enzyme containing a zinc atom in the catalytic pocket. ADA is a purine metabolizing enzyme, which catalyzes the deamination of Ado and dAdo to inosine and deoxyinosine, respectively. We

know that ADA acts not only as cytosolic enzyme, but also has activity as an ecto-enzyme (outside the cell) [15, 16]. Human ADA (but not mouse ADA) associates with some T cell through the activation marker CD26, also known as dipeptidyl peptidase IV, although the precise functional importance of the ADA-CD26 complex is not well understood [17, 18]. Ado receptors, which belong to the superfamily of G-protein-coupled receptors, are expressed on a variety of cells, and Ado can exert immunosuppressive effects and induce apoptosis in activated lymphocytes [19].

Patho-physiology

Patients with ADA deficiency show profound defects in T, B, and NK cells in the peripheral blood, indicating that normal levels of ADA activity are essential for these cell maturation, maintenance of the normal immune status. Deficiency of ADA results in accumulation of the ADA substrates; Ado and dAdo. Several potential immunodeficiency pathogenic mechanisms due to ADA deficiency have been proposed, and are illustrated in the Figure 1 [9, 10, 16, 20, 21]. One major pathogenic mechanism is thought to be largely due to the accumulation of the dAdo and its subsequent conversions; dAdo triphosphate (dATP) and total dAdo nucleotides (dAXP), which interfere with ribonucleotide reductase; a key DNA synthesis enzyme. Elevated dAdo inhibits the hydrolysis of S-adenosylhomocysteine (AdoHcy), a potent inhibitor of all

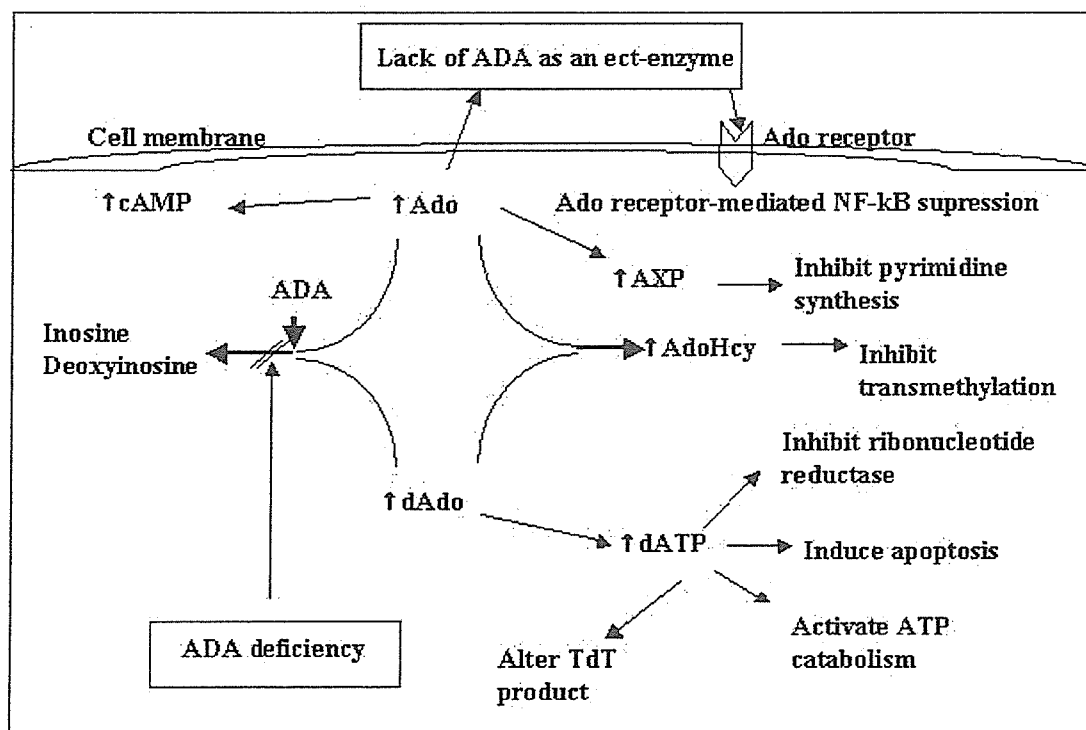


Figure 1. The potential pathogenic mechanisms for immunodeficiency due to ADA deficiency [9,10,16,20,21]. AdoHcy; S-adenosylhomocysteine, TdT; Terminal deoxynucleotidyltransferase.

transmethylation reactions; critical to cellular functions, and furthermore, dAdo activates apoptosis. In contrast to dAdo, the basis for immunosuppression caused by Ado has not been well understood. Recently, a new adenosine-receptor (AR)-mediated immunosuppression mechanism for ADA deficient patients has been proposed [15, 16]. This involves abnormal Ado signaling through AR, due to a lack of ecto-ADA enzyme, and may be, in part, responsible for the immunosuppression resulting from interference with NF- κ B activation in lymphocytes [19].

Animal model

ADA gene disrupted mice die perinatally from liver cell degeneration, atelectasis and small intestinal complications [22, 23]. In contrast to the human ADA deficient phenotype, lymphoid development at birth is normal. ADA deficient mice generated using a two-stage genetic engineering strategy, expressing ADA transgene in placenta, survive after birth and develop lymphoid depletion and bone abnormalities [24]. These differences in the ADA deficient phenotype between humans and mice are interesting, however, they needed to be better understood. It may result from differences between the two species in the metabolism of ADA substrates, in the sensitivity to toxic metabolites or in binding capacity of CD26 to ADA.

Clinical symptoms

Most patients with ADA deficiency are categorized as having SCID. ADA-SCID shows the same clinical features as other type of SCID; overwhelming fungal, viral and bacterial infections, failure to thrive, chronic diarrhea and so on. Patients with ADA-SCID show severe lymphopenia including T, B and NK cells, and in some cases the lymphopenia is progressive. It is known that some patients with ADA deficiency show a less severe, later onset phenotype. An atypical case with adult onset ADA deficiency was also reported [25]. Thus, ADA deficiency can lead to a variable phenotypic spectrum, and it can ultimately be classified into 4 groups; SCID, delayed onset, later onset and the so-called partial deficiency without any immunodeficiency [26, 27]. These terms are used to evaluate the clinical severity and immune dysfunction, and are generally decided by the age at diagnosis [Table 2]. The levels of toxic metabolites correlate well with clinical severity, indicating the sum of residual ADA activity derived from both mutant ADA alleles that determines the clinical grade. Arredondo-Vega et al. reported genotype-phenotype correlations based on the activity of mutant ADA alleles using an ADA deficient *E. coli* S ϕ 3834 [10, 13]. Based on ADA activity evaluated by this system, mutant ADA alleles were grouped into 6 categories [Table 3], which for most part correspond with their respective clinical spectrum.