

前処置を行うため、血球の減少が起こることが予想される。骨髄破壊的前処置に比べ、血球減少期間は短いと予想されるが、全ての行程を、骨髄破壊的前処置を行った造血幹細胞移植時と同等に留意して行う。血球減少の程度を血液検査で経過観察し、必要であれば速やかに治療を開始する。

ブスルファンの重大な副作用として、静脈閉塞性肝疾患が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う。悪心・嘔吐に対しては、グラニセトロンを投与を行う。ブスルファンは髄液移行性が高く、けいれんを誘発する恐れがあるので、クロナゼパムを投与する。

### ③移植した細胞が生着不全を起こす危険性

移植する細胞は、自己造血幹細胞であるが、何らかの原因で、生着をしない可能性もある。生着不全を起こし、骨髄細胞数の回復が見られない場合、両親のうち HLA がより近い方、または・帯血バンクからの供血による造血幹細胞移植を行う。

### ④遺伝子導入細胞投与に伴う危険性

遺伝子治療においては、被験者に輸注する細胞に微量に残存する物質のためアレルギー反応の発生がありうる。症状発現を注意深く観察の上、必要な場合はステロイドの使用も考慮する。常に RCR の陰性が確認されたレトロウイルスベクターを用いるため、治療後に RCR が発生する可能性は理論上極めて低い。RCR が万一治療後に検出されてもレトロウイルス血症は補体、中和抗体の出現などで一過性に終わる可能性が高い。しかし免疫機構が再建されていない時点での RCR の発生により悪性リンパ腫を発症する可能性が十分に考えられるので、患者のリンパ節腫脹などに十分留意しながら注意深く経過を観察して対処する。

治療後の患者に白血病様の病態が発症する可能性を考慮し、類似の病態発生の早期発見、早期対策を目的として、モニタリングを行う。モニタリングの結果より白血病様の事象発生が疑われたときには、直ちに実施施設長に報告し、適切な対応策を講じると共に遺伝子治療との因果関係を可及的に明らかにするよう努める。

### ⑤その他

患者に発熱、悪寒、筋痛などを認めるときは解熱鎮痛剤で対応する。

#### 9-6-6 遺伝子治療臨床研究からの脱落基準

本研究は、遺伝子導入細胞を静脈より投与するため、投与後は治療行為自体を中止することはできないが、以下の状況が発生した場合は、9-6-4 項の定期観察を中止とする。

- ① 被験者または代諾者から参加取りやめの申し出があった場合
- ② 有害事象が発生した場合
- ③ 併存疾患、合併症が著しく増悪した場合
- ④ 観察期間中に被験者の行方が不明になり観察継続が不可能な場合
- ⑤ 観察期間中に造血幹細胞移植を施行した場合

ただし、有害事象の発生など安全性に問題が生じたために観察中止した場合は、総括責任者及び研究者等は、速やかに適切な処置を行い、被験者の安全が確認できるまで可能な形で追跡調査を行う。

#### 9-6-7 遺伝子治療臨床研究の中止

以下の状況が発生し、本研究の続行が困難と考えられる場合、総括責任者は速やかに実施施設長を通じ評価委員会に報告し、研究を中止する。

- ① 予測できない重篤な有害事象の発生
- ② 予測可能な有害事象であっても、重篤で評価委員会が中止した方がよいと決定した場合
- ③ その他、総括責任者が中止した方がよいと判断した場合

### 9-7 遺伝子治療臨床研究の評価、モニタリング

#### 9-7-1 安全性の評価

有害事象をより早期に発見するために遺伝子導入細胞投与後 1 か月以降 1 年まで、4 週毎に臨床症状の確認を行う。1 年経過以降、5 年までは 3 か月毎、5 年後以降 10 年までは 1 年毎に実施する。

一方、定期血液検査で血液細胞数、性状に異常が見られ、白血病様の重大な副作用が疑われる時には、以下の検索を実施する。

- ① LAM-PCR
- ② LMO-2 RT-PCR
- ③ MDS1/EVII RT-PCR

明らかな臨床症状がある場合、クローン性増殖が認められた場合は以下の検査を実施する。

- ① 異常細胞を単離してベクター挿入部位の解析
- ② 染色体検査
- ③ 白血病一般の検査

#### 9-7-2 有効性の評価

本臨床研究の主要評価項目は、難治性感染症の改善の程度とする。治療前1年間（12か月）及び治療後1年間（12か月）における、CGDに特徴的な感染症（皮膚化膿症・膿瘍、細菌・真菌性肺炎、化膿性リンパ節炎、肝膿瘍、肛門周囲膿瘍など）の罹患回数とを比較する。具体的には、治療前後の1年間の発熱日数、入院回数、入院日数、感染症の治療薬剤の種類（抗菌剤、抗真菌剤）、用量、治療日数、学校や仕事の欠席日数を比較する。入院して注射用抗生物質の治療を要した場合は、重症感染症として集計する。本臨床研究の二次評価項目は、治療後3、6、12か月後の患者末梢血好中球活性酸素産生能（DHR検査、NBT検査）の改善の程度とする。

#### 9-8 症例記録に関する記録用紙の様式

担当医師は、「国立成育医療センター診療情報諸記録管理規定」（平成14年3月1日施行。以下、「診療情報管理規定」という。）に基づき、臨床研究被験者以外の患者同様に、診療録に患者の容態、治療内容、検査内容と結果及び、家族への説明などを記載する。1患者1診療録とし、その管理は、国立成育医療センター病院運営部調査課の診療録管理担当者が担当する。また、診療録とは別に本臨床研究の症例記録用紙を作成し、観察項目と臨床検査項目について記録する。

#### 9-9 記録の保存及び成績の公表方法

診療録に準じて実施施設内で保存される。また成績の公表は、「審査委員会」の判断の基に行われる。

## 10 その他必要な事項

### 10-1 当該遺伝子治療臨床研究における個人情報について

#### 10-1-1 個人情報の定義

本臨床研究における「個人情報」とは、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」（平成 15 年法律第 58 号。以下「個人情報保護法」という。）、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律施行令」（平成 17 年 4 月 1 日施行。以下「個人情報保護法施行令」という。）及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく情報を示すものとし、当該治療情報に含まれる氏名、生年月日、カルテ番号、住所等その他の記述により、特定の個人を識別することができるものとする。

なお、本遺伝子治療臨床研究は、遺伝情報を明らかにすることを目的としない。

#### 10-1-2 個人情報の利用目的の特定及び利用目的の通知

本臨床研究における個人情報の利用目的については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づいて作成された本実施計画書の「9-1 遺伝子治療臨床研究の概要」ならびに「慢性肉芽腫症の遺伝子治療臨床研究」参加のしおりの 10~13 項に基づくものとする。また、法第 3 条第 3 項の規程において認められる範囲の利用目的の変更については、改めて本人に通知をし、書面にて被験者（16 歳未満の場合代諾者）の同意を得る。

### 10-2 当該遺伝子治療臨床研究における個人情報保護に関する対処

#### 10-2-1 個人情報の正確性の確保

治療結果データを含めた個人情報は、「評価委員会」で検証されるものとし、その内容の正確性と最新の内容に保つよう努める。

#### 10-2-2 安全管理措置

個人情報の組織的、人的、物理的、及び技術的安全管理措置については、「個人情報保護法」、「個人情報保護法施行令」、及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づいた措置を講ずる。

#### 10-2-3 第三者提供の制限

本臨床研究は複数施設に在籍する研究者による共同研究であり、その共同研究機関とデータを共有する可能性について、予め「慢性肉芽腫症の遺伝子治療臨床研究」参加のしおりに記載・説明し、本項についても合わせて書面での同意を得るものとする。また原則として、共同研究機関以外に対する個人情報の提供は行わないものとするが、止むを得ず研究・解析目的での提供が必要な場合には、改めて書面で通知を行い、同意を得る。

#### 10-2-4 開示

個人情報の開示手続については、「診療情報管理規定」に基づき行うものとする。また、「診療情報管理規定」に基づいて、「開示しないことができる場合」に該当する場合は、開示しない。

#### 10-2-5 訂正などについて

患者から、国立成育医療センターが保有する被験者が識別される個人情報の内容が事実でないという理由によって当該情報に対して訂正、追加または削除を求められた場合、「診療情報管理規定」に定められた診療情報開示委員会が調査を行う。その調査結果に基づき、病院長が、必要な内容の訂正及び通知を行うものとする。

なお、法定代理人等からの申し出も受け付けるものとするが、その事実性や提供者の判断及び理解力について、病院長は、診療情報開示委員会の答申に基づき、慎重に判断するものとする。

#### 10-2-6 利用停止について

患者から、国立成育医療センターが保有する患者個人を識別されうる個人情報の取

扱に違反があるという理由によって利用の停止または消去を求められた場合は、「診療情報管理規定」に定められた診療情報開示委員会が調査を行う。その調査結果に基づき、病院長が、必要な是正措置を講じるものとする。

なお、法定代理人からの申し出も受け付けるものとするが、その事実性や提供者の判断及び理解力について、病院長は、診療情報開示委員会の答申に基づき、慎重に判断するものとする。

#### 10-2-7 開示、訂正等ができない場合の理由の説明

「開示、訂正等について、利用停止等について」に関して、個人情報の開示、訂正・追加または削除、利用の停止または消去ができない場合には、その理由を被験者または法定代理人等に説明する。

#### 10-2-8 照会や疑問

本遺伝子治療臨床研究における個人情報に関する照会方法や疑問の受付先等については、「慢性肉芽腫症の遺伝子治療の遺伝子治療臨床研究」参加のしおりに記載する。

#### 10-3 参考文献

(1) Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 155-69.

(2) Roos D, de Boer M, Kuribayashi F, Meischl C, Weening RS, Segal AW, et al. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease. *Blood*. 1996; 87: 1663-81.

(3) Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr*. 1989; 114: 555-60.

(4) Ishibashi F, Nuno H, Endo F, Matsuda I, Kanegasaki S. Statistical and mutational analysis of chronic granulomatous disease in Japan with special reference to gp91-phox and p22-phox deficiency. *Hum Genet*. 2000; 106: 473-81.

(5) Finn A, Hadzic N, Morgan G, Strobel S, Levinsky RJ. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 942-5.

(6) The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 1991; 324: 509-16.

(7) 崎山幸雄, 倉辻忠俊, 布井博幸, 立澤宰, 小林陽之助, 辻芳郎ら. 慢性肉芽腫症におけるインターフェロン- $\gamma$  長期投与の感染抑制効果-国内 32 施設共同研究報告-. *日児誌*. 1994; 98: 1048-56.

(8) Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, Blanche S, Bordigoni P, Di Bartolomeo P, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood*. 2002; 100: 4344-50.

(9) Horwitz ME, Barrett JB, Brown MR, Carter CS, Childs R, Gallin JI, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med*. 2001; 344: 881-8.

(10) Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Siler U, Koehl U, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of *MDS1-EVII*, *PRDM16* or *SETBP1*. *Nat Med*. 2006; 12: 401-9.

(11) Aiuti A, Slavin S, Aker M, Ficara F, Deola S, Mortellaro A, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science*. 2002; 296: 2410-3.

(12) Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, Hue C, De Villartay J-P, et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1185-93.

(13) Barquinero J, Kiem H-P, von Kalle C, Darovsky B, Goehle S, Graham T, et al.

Myelosuppressive conditioning improves autologous engraftment of genetically marked hematopoietic repopulating cells in dogs. *Blood*. 1995; 85: 1195-201.

(14) Mardiney III M, Malech HL. Enhancement engraftment of hematopoietic progenitor cells in mice treated with granulocyte colony-stimulating factor before low-dose irradiation: Implication for gene therapy. *Blood*. 1996; 87: 4049-56.

(15) Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P, et al. *LMO2*-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science*. 2003; 302: 415-9.

(16) Goff SP. *Retroviridae: the retroviruses and their replication*. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 1999-2069.

(17) Vogt PK. Historical Introduction to the general properties of retroviruses. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, editors. *Retroviruses*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997. p. 1-25.

(18) Hildinger M, Abel KL, Ostertag W, Baum C. Design of 5' untranslated sequences in retroviral vectors developed for medical use. *J Virol*. 1999; 73: 4083-9.

(19) Royer-Porka B, Kunkel LM, Monaco AP, Goff SC, Newburger PE, Baehner RL, et al. Cloning the gene for an inherited human disorder--chronic granulomatous disease--on the basis of its chromosomal location. *Nature*. 1986; 322: 32-8.

(20) Hawley RG, Lieu FH, Fong AZ, Hawley TS. Versatile retroviral vectors for potential use in gene therapy. *Gene Ther*. 1994; 1: 136-8.

(21) Baum C, Itoh K, Meyer J, Laker C, Ito T, Ostertag W. The potent enhancer activity of the polycythemic strain of spleen-focus forming virus in hematopoietic cells is governed by a binding site for Sp1 in the upstream control region and by a unique enhancer core motif, creating an exclusive target for PEBP/CBF. *J Virol*. 1997; 71: 6323-31.



(22) Miller AD, Garcia JV, von Suhr N, Lynch CM, Wilson C, Eiden MV. Construction and properties of retrovirus packaging cells based on gibbon ape leukemia virus. *J Virol.* 1991; 65: 2220-4.

(23) Kavanaugh MP, Miller DG, Zhang W, Law W, Kozak SL, Kabat D, et al. Cell-surface receptors for gibbon ape leukemia virus and amphotropic murine retrovirus are inducible sodium-dependent phosphate symporters. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 7071-5.

(24) Orlic D, Girard LJ, Jordan CT, Anderson SM, Cline AP, Bodine DM. The level of mRNA encoding the amphotropic retrovirus receptor in mouse and human hematopoietic stem cells is low and correlates with the efficiency of retrovirus transduction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 11097-102.

(25) Donahue RE, Kessler SW, Bodine D, McDonagh K, Dunbar C, Goodman S, et al. Helper virus induced T cell lymphoma in nonhuman primates after retroviral mediated gene transfer. *J Exp Med.* 1992; 176: 1125-35.

(26) Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatosis of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med.* 1957; 40: 309-12.

(27) 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「難治性先天異常症の克服に向けた包括的遺伝子医療体制の確立に関する研究」(H18-子ども-プロ-009) 総括研究報告書 主任研究者倉辻忠俊

## 「慢性肉芽腫症の遺伝子治療臨床研究」

### 参加のしおり

このしおりは、「慢性肉芽腫症における造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」に参加を考えておられる患者さまとご家族に説明を行うために作成されたものです。

内容について、わからないことや心配なこと、お聞きになりたいことがありましたら、いつでも、どんなことでも、遠慮なく担当の医師または相談窓口にお尋ねください。

## 目次

1. はじめに-----	5
2. 臨床研究とは-----	5
3. 慢性肉芽腫症（CGD）について-----	6
(1) 病気の特徴-----	6
(2) 病気の原因-----	7
(3) 遺伝子と遺伝病-----	8
4. CGD の治療法の現状について-----	11
(1) 感染の予防-----	11
(2) 造血幹細胞移植-----	12
5. この臨床研究の目的と方法-----	13
(1) この臨床研究の目的-----	14
(2) この臨床研究のあらまし-----	14
(3) レトロウイルスベクターについて-----	15
(4) 海外での CDG の遺伝子治療臨床研究の状況-----	18
(5) 臨床研究の具体的な方法-----	20
① 参加できる方、できない方-----	20
② 遺伝子導入の方法-----	21
(a) クリーンルームについて	
(b) レトロウイルスベクターの入手と保存について	
(c) 骨髄血の採取について	

(d) 遺伝子導入を行う細胞の調製	
(e) 遺伝子導入	
(f) 遺伝子導入細胞の投与	
③ 前処置について-----	23
④ これまで受けていた治療について-----	24
⑤ 診察や検査のスケジュール-----	24
6. 期待される効果-----	24
7. 予想される危険性と副作用-----	25
(1) 骨髄血の採取に伴う危険性-----	25
(2) ブスルファンによる前処置に伴う危険性と副作用-----	26
(3) ウイルスベクターを使うことで起こる危険性-----	26
(4) 体内に戻した遺伝子導入細胞以外の細胞への危険性-----	28
(5) 生殖細胞への影響（お子様への影響の可能性）-----	28
(6) 導入される遺伝子の危険性-----	29
(7) その他予想できない副作用-----	29
8. 臨床研究の参加をことわった場合-----	29
9. 途中で参加を中止したくなった場合-----	30
10. この臨床研究に参加された場合の診療録などの調査について-----	30
11. あなたの個人情報の保護について-----	31
12. 臨床研究の結果の利用と公表について-----	31
13. 個人情報の取扱いと診療情報の開示の問い合わせ窓口-----	32
14. 臨床研究の参加に必要な費用について-----	32

15. 臨床研究に参加される方が未成年の場合----- 34
16. その他----- 34

## 1. はじめに

このしおりは、「慢性肉芽腫症における造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」に参加を考慮しておられる患者さまに説明を行うために作成されたものです。

よくお読みになって、この臨床研究に参加されるかどうかご検討ください。

なお、この臨床研究に参加されるかどうかは、あなた自身で決めてください。説明を受けたその場で決める必要はありません。このしおりを持ち帰っていただき、ご家族の方と相談されてから決めていただくこともできます。

この研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意志で決めてください。参加されなくても、あなたが不利益を被ることはありません。また、参加を決めた後でもいつでも取りやめることができます。

また、国立成育医療センターには、あなたの様々な不安や質問に答えるためにカウンセラーがおります。少しでも心配に思うことがあり、ご家族の方以外にも相談をなされたい場合、いつでもカウンセリング(心理相談)を受けることができます。

## 2. 臨床研究とは

ある病気の新しい治療法が世に出るまでには、いくつかの段階を踏まなくてはなりません。その治療法が、「安全であるか」、「どのくらい効果があるのか」、「どのような副作用があるのか」を確かめる必要があります。実際に、その治療法を患者さまに試みる前に、試験管内の細胞や、ネズミ、イヌ、サルなどの動物で実験を行って、安全性と効果について確認します。しかし、動物実験では、安全で効果が期

待される治療法あっても、人でも同じような効果が得られるとは限りません。臨床研究とは、薬や医療用器具、手術の方法などの病気の治療法や、病気の予防方法を、人で試し、それが安全であるか、またどのくらい効果があるのかを科学的に評価する医学的な研究です。すべての臨床研究は、参加される方の安全と倫理性を守るために、国が定めた規則や指針にしたがって行われています。臨床研究は、通常の治療とは違い、研究的な一面があることを、ご理解いただいた上で、書かれている内容をお読みになって、説明をお聞きください。

### 3. 慢性肉芽腫症（CGD）とは

#### (1) 病気の特徴

人間のからだには、病原体（細菌や真菌、ウイルス）と闘い、自らを守るしくみ（これを免疫といいます）が備わっています。からだのどこかに細菌や真菌が入ると、血液細胞のひとつである白血球が、そこにかけつけます。白血球にはいくつか種類がありますが、そのうちの好中球という細胞が、菌を食べたあと、活性酸素という化学物質を使って好中球内の菌を処理する（殺菌といいます）ことによって、からだを病原体から守っているのです。

慢性肉芽腫症（Chronic Granulomatous Disease : CGD と略して呼びます）は、好中球が活性酸素をつくることができない遺伝性の病気です。生まれつき免疫力が弱っている病気、先天性免疫不全症のひとつです。CGD 患者さまの好中球は、からだの中に入った病原体を殺菌できないため、病原体がからだのいろいろな場所で増え続けて、感染をおこします。生まれつきの病気ですから、乳幼児の頃から、感染

を何度も繰り返します。また、殺菌されなかった病原体の周りに、マクロファージやリンパ球といった他の種類の白血球が集まってきて、肉芽腫というこぶのようなものを作り、まわりの組織を押しつぶすなどの障害を起こすのが特徴です。

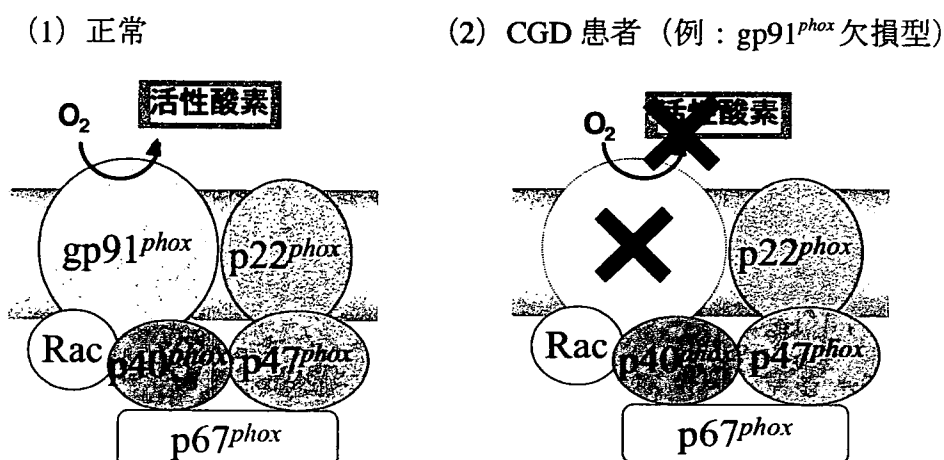
感染症に対する予防治療が進歩したため、10歳代までは、比較的元気に過ごす患者さまもおられます。しかし、アスペルギルスやカンジダなど、空気中にかびによって感染症を起こすことがあります。一度、アスペルギルスやカンジダによる肺炎を起こすと、治りにくく、治療期間が長くなります。

この病気の治療法の開発や患者さまに役立つ情報を集めるため、厚生労働省の研究班で、国内でこの病気にかかっている人の数や病状などについて調査をしています。現在、登録されている患者さまの数は、272名で、先天性免疫不全症の中では、最も数が多い病気です(18%を占めています)。以前は25~30歳だった平均寿命が、現在は治療法の進歩のため、のびてきています。

## (2) 病気の原因

好中球の中には、活性酸素をつくる酵素(NADPH オキシダーゼという名前です)があります。この酵素は6種類のタンパク質からなっています(図1)。

図1 NADPH オキシダーゼの構造





CGDの方は、このNADPHオキシダーゼの4つの成分（gp91<sup>phox</sup>、p22<sup>phox</sup>、p47<sup>phox</sup>、p67<sup>phox</sup>）のうちのどれかが欠けているために、活性酸素を作ることができません。この中で、gp91<sup>phox</sup>遺伝子は、性染色体のX染色体の上にあるため、gp91<sup>phox</sup>が欠けているタイプのCGDは、X染色体を1本しか持たない男性だけが病気になります。このため、X-CGDと呼ばれています。日本では、X-CGDの方が約80%と多く、今回の遺伝子治療臨床研究の対象となるのもこのタイプの方です。ほかの3つのタイプでは、病気の原因となる遺伝子が、性染色体ではなく常染色体の上であり、常染色体劣性遺伝という遺伝の仕方をします。

遺伝子や染色体について詳しく知りたい方は、次の(3)の説明をお読みください。

### (3) 遺伝子と遺伝病

遺伝子とは、人間のからだをつくる設計図にあたり、親から子へ伝えられます。人間のからだは約60兆個の細胞からできていますが、そのすべての細胞の核と呼ばれる部分に、同じ設計図が染色体という形でたくわえられています(図2)。

染色体は、DNA(デオキシリボ核酸)とタンパク質からなり、DNAは遺伝情報を伝える物質そのものです。

人間の染色体の数は46本で、22対の常染色体(1番から22番まで)と2本の性染色体からなっています。性染色体には、X染色体とY染色体の2種類あり、女性はX染色体を2本、男性はX染色体とY染色体を1本ずつ持っています(図3)。

親子で姿形が似ていたり、体質が似ていたりするのは、親の遺伝子が子どもに伝わるからです。ときに、遺伝子についた傷(遺伝子変異)が原因となって病気を引

き起こすことがあります、その病気が子孫に伝わっていくものを遺伝病といいます。その遺伝子が入っている染色体が、常染色体か X 染色体かで、遺伝の仕方が違います。

図2 遺伝子と染色体

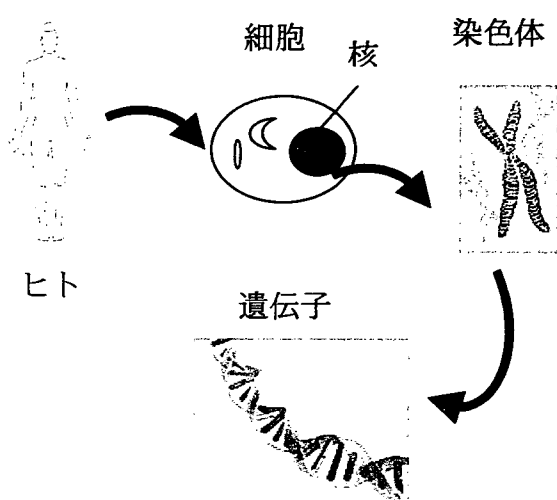
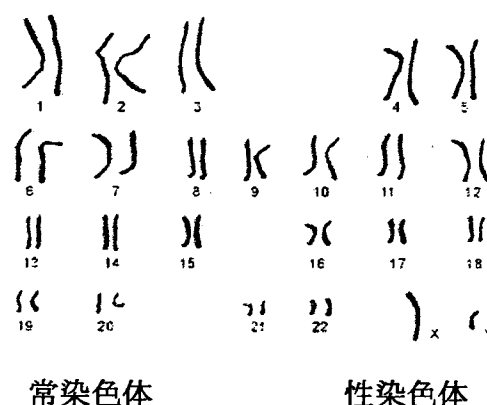


図3 ヒトの染色体



CGD の場合、gp91<sup>phox</sup> 遺伝子は X 染色体に、p22<sup>phox</sup>、p47<sup>phox</sup>、p67<sup>phox</sup> の遺伝子は常染色体にのっています。X 染色体上に病気の遺伝子がある場合の遺伝の仕方を見ましょう (図 4)。女性は、母親からと父親から 1 本ずつ、合わせて 2 本の X 染色体を受け継ぐのに対し、男性の X 染色体は母親から受け継ぐ 1 本だけです。女性の場合は、片方の X 染色体に病気の遺伝子があっても病気にはならず、病気の素因を受け継ぐだけになります (保因者といいます)。このような女性が男児を妊娠した場合、この子がどちらの X 染色体を受け継ぐかは半々なので、病気を持った子どもが生まれる確率は 1/2 です。この確率は、男児が生まれるたび同じです。保因者の子どもが女兒の場合、正常と保因者である確率はともに 1/2 です。この場合も、女兒が生まれるたびに同じ確率です。

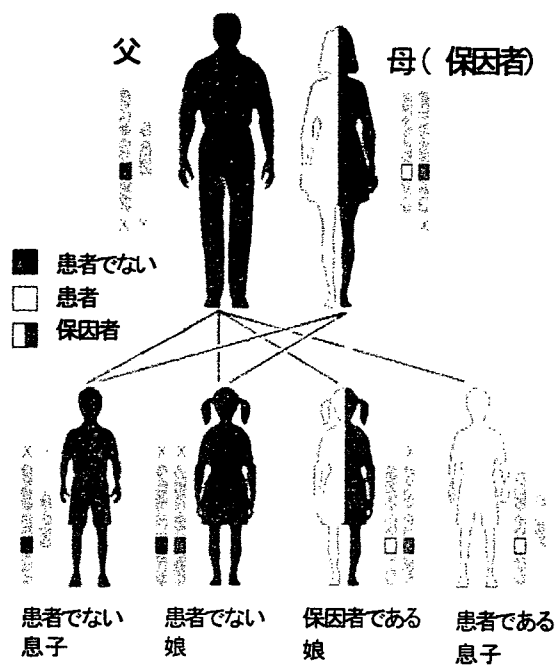


図4 X連鎖性遺伝

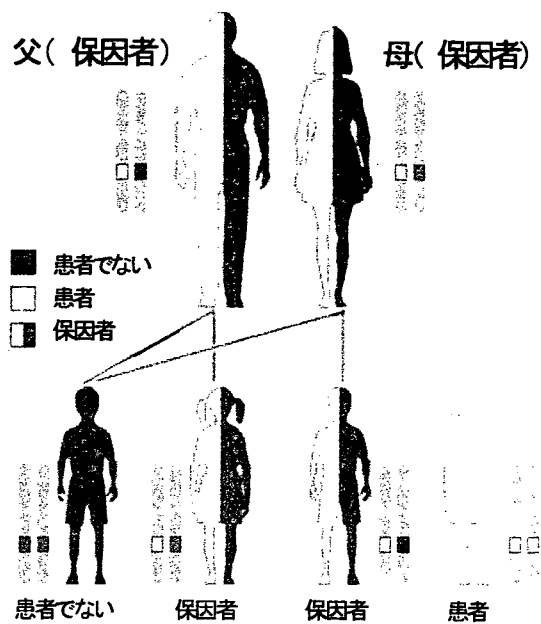


図5 常染色体劣性遺伝

また、残りの3つのタイプのCGDは、病気の遺伝子が常染色体にのっていて、常染色体劣性遺伝という伝わり方をします。原因となる遺伝子が、常染色体の上にあるのですが、両親が共に病気になる遺伝子を持った保因者で、子どもが両親からそれを受け継いだ場合だけ病気になります(図5)。両親が保因者の場合、病気の子どもが生まれる確率は1/4で、子どもが生まれるたびに同じ確率です。両親が共に病気になる遺伝子を持つ確率は、近親結婚でなければ、とても低いと考えられます。

#### 4. CGD の治療法の現状について

このたび、国立成育医療センターでは、X-CGD に対する遺伝子治療臨床研究の準備が整いました。その内容を説明する前に、他の治療法について説明します。

##### (1) 感染の予防と治療

CGD の治療法のうち、最も大切なのは感染を予防することです。

日常生活で庭の土いじり、枯れ草集め、雑菌の多い池での水遊びなどは、十分な注意が必要です。ウイルスに対する免疫力は十分ありますから、予防接種（ポリオ、麻疹/風疹ワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン）は、体調の良いときに早めに受けてください。ただし、BCG 接種はしてはいけません。

感染を予防するための薬として、ST 合剤（バクタ）とイトラコナゾール（イトリゾール）が有効で、ほとんどの患者さまが内服しています。調子がよいときに、薬をのむのはつらいかもしれません。しかし、自分の判断で中止したり、飲み忘れが続いたりすると（怠薬といいます）重い感染症にかかることがあります。怠薬しないように十分注意して下さい。

もう一つの感染症予防法として、インターフェロンガンマの注射があります。約 3 割の方で有効であるとされ、国内でも 40% の患者さまが受けています。

残念ながら、細心の注意を払っていても感染症が重症化することもあり、その時は、入院して抗生物質や抗真菌剤の注射をします。以前は、抗菌剤によって腎臓の機能が悪くなったりしていたのですが、最近では、感染に対して強力な作用があり、腎臓の機能にも影響が少ない薬が開発されています。巨大な肉芽腫が、肺や腸管、