

原発性食細胞機能不全症および欠損症  
**ミエロペルオキシダーゼ欠損症の診断基準の作成について**

研究分担者 谷内江 昭宏  
研究協力者 和田 泰三、村岡 正裕、東馬 智子

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科

### 研究要旨

ミエロペルオキシダーゼ欠損症(Myeloperoxidase deficiency: MPO 欠損症)は、好中球ならびに単球 lysosome 顆粒酵素の一つである MPO の欠損のため殺菌能が低下する疾患である。常染色体性劣性遺伝形式を示し、原因遺伝子は 17 番染色体長腕上にある MPO である。カンジダに対する易感染性を特徴とするが、無症状で経過し偶然発見される症例が多いことが知られている。約 5% の例でカンジダ症を認めるとされる。それ以外の易感染性は知られていない。PO 活性を用いる白血球分画検査では、MPO 活性のない異常な分画として認識される。この際、好酸球 PO 活性が正常であることが特徴である。末梢血スメアを用いた MPO 染色は陰性となる。好中球殺菌能における MPO の役割は補助的であり、この欠損によりカンジダ症以外の感染症が重篤化することはない。カンジダ症を合併した場合には適切な抗真菌剤による治療が必要となるが、それ以外の場合には特別の治療を要しない。本研究では、国内外でこれまで集められた知見をもとに、MPO 欠損症の診断基準の作成を行った。診断基準の整備により質の高いエビデンスが収集可能となると考えられた。

### A. 研究目的

ミエロペルオキシダーゼ(Myeloperoxidase: MPO)は、好中球および単球の細胞質内顆粒に存在する酵素タンパクである。活性酸素の代謝酵素として、NADPH オキシダーゼで産生されたスーパーオキシドが過酸化水素に変換され、次亜塩素酸が産生される反応を触媒する。したがって、先天的に MPO が欠損すると殺菌能の低下が引き起こされる可能性がある。ただし、MPO 欠損症では、同じ殺菌能の異常に起因する慢性肉芽腫症と異なり、重篤な感染症を認めることはまれである。約 5% の患者でカンジダ感染を認めるが、無症状で経過し偶然発見されることが多い。

MPO 欠損症は常染色体劣性遺伝形式を示し、その頻度は米国では、MPO 完全欠損が 4000 人に 1 人、部分欠損が 2100 人に 1 人とされる。我が国では完全欠損は 57135 人に 1 人、部分欠損は 17501 人に 1 人と米国に比べ発生頻度は低いものの、他の免疫不全症に比べると高い頻度の疾患といえる。

近年、自動白血球分類機は、ペルオキシダーゼの染色性により好中球を識別するため MPO 欠損症が発見されやすい環境にある。しかしこれまで MPO 欠損症の診断基準は十分に整備されていなかった。本研究では、的確な診断に基づいた標準的な医療を提供するために、MPO 欠損症の診断基準の作成を行った。

## B. 研究方法

国内外でこれまでに集められた知見をもとに、MPO 欠損症の診断基準を本研究班で統一された形式で作成した。

## C. 研究結果

### MPO 欠損症診断基準

#### 1) 疾患概要

MPO 欠損症は、好中球ならびに単球 lysosome 顆粒酵素の一つであるミエロペルオキシダーゼの欠損のため殺菌能が低下する疾患である。常染色体性劣性遺伝で、原因遺伝子は 17 番染色体長腕上にある MPO である。カンジダに対する易感染性を特徴とするが、無症状で経過し偶然発見される症例が多いことが知られている。好酸球ペルオキシダーゼは正常に認められる。

#### 2) 診断方法

##### 【臨床症状】

易感染性；約 5%の例でカンジダ症を認めるとされる。それ以外の易感染性は知られていない。

##### 【検査所見】

ペルオキシダーゼ活性を用いる白血球分画定量検査では、MPO 活性のない、異常な顆粒球分画として認識される。末梢血スミアを用いた MPO 染色は陰性となる。

##### 【補助条項】

好中球殺菌能における MPO の役割は補助的であり、この欠損によりカンジダ症以外の感染症が重篤化することはないと考えられる。

カンジダ症を合併した場合には適切な抗真菌剤による治療が必要となるが、それ以外の場合には特別の治療を要しない。

DHR123 法で殺菌能の著しい低下が認められる場合があり、CGD との鑑別を要する。

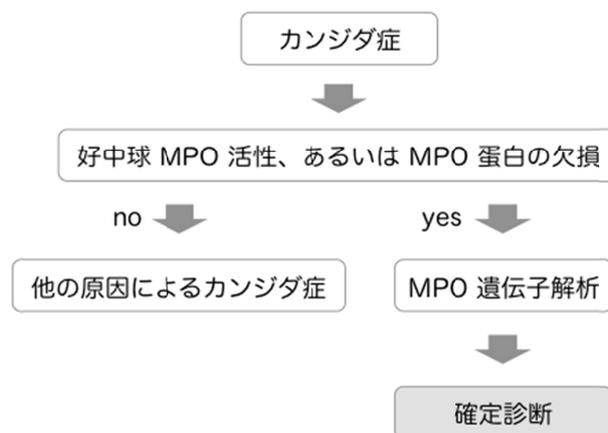
##### 【診断の進め方】

日常的な血液検査で偶然発見されることが多いが、カンジダ症の場合にはその背景となる多様な疾患の一つとして鑑別対象となる。

##### 【診断基準】

カンジダ症患者で、好中球 MPO 活性が欠損、あるいは MPO 染色が陰性である場合、MPO 遺伝子解析により確定診断する。

図 1 . MPO 欠損症 診断フローチャート



## D. 考察

MPO 欠損症は、高頻度で見られる疾患であるが、多くの場合は無症状で経過し、重篤な感染症の原因とならない。このため、2005 年の IUIS からは原発性免疫不全症の分類から除外されている。しかし、カンジダ症が重症化する症例も知られており、診断基準整備を含む、適切な診療体制の構築が望まれてきた。

今回、本研究班により MPO 診断基準が作成された。MPO 欠損症以外に殺菌能の低下する疾患は多数知られており、本診断基準が果たす役割は大きいと考えられる。また、本研究班は、原発性免疫不全症データベースである Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) (<http://pidj.rcai.riken.jp/>)やゲノム解析拠

点との連携により、確定診断に必須である原因蛋白の欠損や機能異常の証明、遺伝子解析などを担っている。このような診療体制の整備により、医療水準の向上、患者やその家族の生活の質の向上に寄与することが期待される。さらに近年、MPO 欠損症は、炎症性疾患や動脈硬化症など多彩な疾患との関連が指摘されている。今回の診断基準の整備により、易感染性以外に MPO 欠損が及ぼす病態への理解が進むことが期待される。

## E. 結論

MPO 欠損症の診断基準の作成を行った。質の高いエビデンスが収集可能となり、診療ガイドライン確立に向けた基盤が整備された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Wada T, Akagi T, Muraoka M, Toma T, Kaji K, Agematsu K, Koeffler HP, Yokota T, Yachie A. A novel in-frame deletion in the leucine zipper domain of C/EBP $\epsilon$  leads to neutrophil-specific granule deficiency. *J Immunol.* 2015;195:80-6.
- 2) Wada T, Toma T, Yasui M, Inoue M, Kawa K, Imai K, Morio T, Yachie A. Different clinical phenotypes in two siblings with X-linked severe combined immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* in press.

### 2. 学会発表

- 1) Wada T, Akagi T, Muraoka M, Toma T, Kaji K, Agematsu K, Koeffler HP, Yokota T, Yachie A. Aberrant expression of monocyte markers on granulocytes from patients with neutrophil-specific granule deficiency. 2015/4/16, Osaka, The 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research.

- 2) 村岡正裕、小泉瑛子、松田裕介、和田泰三、東馬智子、谷内江昭宏、星野顕宏、金兼弘和. Atypical X-SCID から樹立した T 細胞株における変異型  $\gamma_c$  鎖の機能解析. 2015/10/30, 福島, 第 47 回日本小児感染症学会総会・学術集会.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし