

## ADA 欠損症の診療ガイドライン作成について

研究分担者 有賀 正 北海道大学小児科学講座  
研究協力者 山田 雅文 北海道大学小児科学講座

### 研究要旨

ADA 欠損症はアデノシンデアミナーゼ(ADA)をコードする ADA 遺伝子 (20q13.11) の異常に起因する原発性免疫不全症である。ADA 酵素活性の欠損または低下により、その基質であるアデノシン、デオキシアデノシンが細胞内に蓄積し、後者のリン酸化産物(dAXP)が種々の細胞の機能を障害し、多彩な臨床症状を引き起こす。その多くは重症複合免疫不全症 (SCID) を呈し (ADA-SCID)、早期に適切な治療を行わないと致死的な感染で死亡する。一方、1~10 歳で発症する遅発型 (Delayed onset) や 10 歳以降に発症する晩発型 (Late onset) も存在し、感染症は SCID に比べて軽症だが、溶血性貧血や血小板減少などの自己免疫疾患や肺病変を呈することが多い。今回、診断基準や診断法に加え、合併症や治療法、長期的な管理法、成人期の課題なども含めて検討し、診療基準を作成した。

### A. 研究目的

ADA 欠損症は早期に重症の免疫不全症を発症する疾患であるが、遅発型や晩発型では自己免疫疾患や不可逆的な肺病変をきたす例もみられる。また代謝異常に関連して造血系以外にも多彩な合併症を来すため、成人期の課題や長期的な管理法についても検討することが重要である。今回の研究では、これらを網羅した診療基準を作成することが目的である。

### B. 研究方法

これまでの研究報告や自経例を踏まえて、ADA欠損症の疾患概要、疫学、診断基準、診断の手引き、合併症、重症度分類、管理法、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点について記載し、診療基準を作成した。

(倫理面への配慮)  
臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。

### C. 研究結果

ADA欠損症について疾患概要、疫学、診断基準、診断の手引き、合併症、重症度分類、管理法、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点を網羅した診療基準を作成した (別紙参照)。

### D. 考察

ADA欠損症について、その疾患概要、疫学、診断基準、診断の手引き、合併症、重症度分類、管理法、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点を網羅した診療基準を作成し、適切な診療指標になったと考える。

### E. 結論

ADA欠損症について、その疾患概要、疫学、診断基準、診断の手引き、合併症、重症度分類、管理法、予後、成人期の課題、診療上注意すべき点を網羅した診療基準を作成した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

(関連する論文)

1) Otsu M, Yamada M, Ariga T et al. Outcomes in two Japanese adenosine deaminase-deficiency patients treated by stem cell gene therapy with no cytoreductive conditioning. *J Clin Immunol*. 2015;35:384-398.

2) Nakazawa Y, Yamada M, Ariga T et al. Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol*. 2015;161:391-393.

(2016年のPIDに関する論文)

1) Okura Y, Yamada M, Ariga T et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations in C3 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*.

2016;137:640-644.

2) Ueki M, Yamada M, Ariga T et al. A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Clin Immunol*. 2016;174:24-31.

3) Cagdas D, Aytac S, Kuskonmaz B, Ariga T, van der Burg M, Cetinkaya DU, Sanal Ö, Tezcan İ. Low T Cell Numbers Resembling T-B+ SCID in a Patient with Wiskott-Aldrich Syndrome and the Outcome of Two Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *J Clin Immunol*. 2017 Jan;37(1):18-21

## 2. 学会発表(2015-2016年PIDに関連するもの)

1) 有賀 正 : 原発性免疫不全症オーバービュー 第 5 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム (2015 年 1 月 15 日 東京)

2) 千田 奈津子, 山田 雅文, 有賀 正 : APECED および IPEX 症候群における抗トリプトファン水酸化酵素-1 抗体および抗 AIE-75 抗体の疾患特異性の検討 第 7 回日本免疫不全症研究会 (2015 年 1 月 24 日 東京)

3) 有賀 正 特別講演 : 免疫と免疫関連疾患 北海道小児保健研究会 (2015 年 5 月 23 日 札幌)

4) 有賀 正 特別講演 : 日常で診る原発性免疫不全症のトピックス 宮崎小児感染症研究会 (2015 年 7 月 9 日 宮崎)

5) 有賀 正 特別講演 : 原発性免疫不全症(PID) 自験例のトピックスとその解析 第 5 回関西免疫不全症研究会 (2015 年 7 月 11 日 大阪)

6) 山田雅文: 肺胞蛋白症の病態と易感染性 第 25 回日本小児リウマチ学会学術集会 (2015 年 10 月 9 日 金沢)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし。

### 2. 実用新案登録

特になし。

### 3. その他

特になし。