

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の診療ガイドライン作成について

研究分担者 小林正夫（広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授）
研究協力者 岡田 賢（広島大学大学院医歯薬保健学研究院 講師）

研究要旨

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（MSMD）は、BCG や非定型抗酸菌（NTM）などの細胞内寄生菌に対する選択的な易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。一方で患者は、他の病原体に対する免疫能は原則的に保たれている。そのため細胞内寄生菌に易感染性を示す複合型免疫不全症などの T 細胞障害、慢性肉芽腫症などは MSMD に含まない。IFN- γ が細胞内寄生菌の排除に重要で、IFN- γ 産生障害と作用障害が病態の中核をなす。播種性 BCG 感染症、抗酸菌感染が原因と考えられる多発性骨髄炎が本症の特徴的症狀であること、MSMD 患者の約半数で既知の責任遺伝子に異常を認めないことから、臨床症状を重視した診療ガイドラインの作成に努めた。一方で、責任遺伝子の違いで臨床症状、治療選択が異なることを示し、遺伝子解析を推奨する記載も含めた。抗酸菌感染は難治性、反復性の経過を示すことが多いため、比較的長期の治療期間を推奨している。

A. 研究目的

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease; MSMD) は、マイコバクテリア、サルモネラ、リステリア、レジオネラなどの細胞内寄生菌に対する易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。本症は非常に稀な原発性免疫不全症であるが、その診断、治療の標準化を目的に診療ガイドラインを作成した。

B. 研究方法

過去に報告された論文を参考に、診断、治療を中心とした臨床ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）
該当せず

C. 研究結果

以下に示すガイドラインを作成した。

疾患概要

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease; MSMD) は、マイコバクテリア、サル

モネラ、リステリア、レジオネラなどの細胞内寄生菌に対する易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。原因遺伝子により様々な遺伝形式を示し、常染色体優性遺伝（2 遺伝子）、常染色体劣性遺伝（7 遺伝子）、伴性劣性遺伝（2 遺伝子）が報告されている。細胞内寄生菌の排除に IFN- γ が重要であり、患者の多くは IFN- γ 産生障害（*IL12B*, *IL12RB1*, *TYK2*, *ISG15*, *RORC* 遺伝子異常）、ないしは IFN- γ 作用障害（*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB* の遺伝子異常）を認める。遺伝子解析が確定診断に重要で、MSMD 患者の約半数で何らかの遺伝子変異が同定される。一方で、残りの症例は未だ原因が不明である。

疫学

非常に稀な原発性免疫不全症である。本邦から、少なくとも常染色体優性遺伝 (AD) *IFNGR1* 部分欠損症 (7 例)、常染色体劣性遺伝 (AR) *IFNGR2* 異常症 (1 例)、AD *STAT1* 部分欠損症 (3 家系 8 症例)、X 連鎖劣性 (XR) NEMO 異常症が報告されている。AD *STAT1* 部分欠損症や *IL12RB1* 異常症などでは不完全浸透が知られており、遺伝子変異を有する無症状保因者が存在する。全世界的な調査では、遺伝子変異を認めた MSMD 症例では、*IL12RB1* 異常症 (44%)、AD *IFNGR1* 部分欠損症 (17%)、AR *IL12B* 異

常症（12%）の順で頻度が高いと報告されている。

診断基準、診断の手引き

1) 臨床症状、身体所見

以下の主要症状のうち1つ以上を満たし、かつT細胞障害を伴う既知の原発性免疫不全症、慢性肉芽腫症が否定される。

- ・BCG接種後に播種性BCG感染症をきたす。
- ・BCG、非定型抗酸菌（NTM）感染による播種性感染症や多発性骨髄炎をきたす。
- ・難治性・反復性のBCG感染症、NTM感染症をきたす。

2) 検査所見

1. 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。
- 2.
3. 遺伝子検査（*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC*）が診断に有用。診断、検査は Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) (<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォーム、ないしは近くの免疫不全症相談施設に相談いただきたい。ただし、約半数の症例で既知の責任遺伝子に変異を認めないことに留意が必要である。

3) 特殊検査

1. 遺伝子検査にて未知の変異が同定された場合、FACSによるIFN- γ R1の発現低下（AD *IFNGR1* 異常症ではIFN- γ R1発現亢進）、IL-12R β 1の発現低下、IFN- γ 刺激に対するSTAT1のリン酸化低下などの機能検査による変異の質的評価が診断確定に有用である。

4) 鑑別診断

1. 多発性骨髄炎をきたしランゲルハンス細胞組織球症との鑑別が必要なことがある。
2. IFN- γ に対する自己抗体が原因で、本症に類似した臨床像を呈することがある。

合併症

播種性BCG感染症やNTM感染症で発症する症例が多いが、サルモネラなどそれ以外の細胞内寄生菌感染症で発症する症例も存在する。多くは、細胞内寄生菌以外の菌に対しては易感染性を認めないが、*STAT1*や*TYK2*遺伝子異常によるものではヘルペス属を中心としたウイルスに対する易感染性を、*IL12RB1*、*IL12B*や*RORC*遺伝子異常によるものではカンジダに

対する易感染性（慢性皮膚粘膜感染）を合併する。*ISG15*遺伝子異常では、てんかん、大脳基底核の石灰化を合併する。

重症度分類

欠損分子の機能障害の程度により重症度は異なる。AR *IFNGR1* 完全欠損症、AR *IFNGR2* 完全欠損症は重症で、造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。他の症例でも、抗酸菌感染は難治性・反復性で、長期の抗生剤投与が必要な場合が多い。

管理方法（フォローアップ指針）、治療

播種性BCG感染症では、イソニアジド（INH）、リファンピシン（REF）、ストレプトマイシン（SM）が投与される。12ヶ月以上の治療が必要な場合が多い。*M. bovis* BCGはピナジナミド（PZA）に耐性を示すため注意が必要である。NTMに対しては、クラリスロマイシン（CAM）、エタンブトール（EB）、REF、SM、カナマイシン（KM）が有効で、少なくとも1年程度の治療が必要となる。IFN- γ 産生障害がある場合は、IFN- γ の投与が治療に有効である。AR *IFNGR1* 完全欠損症、AR *IFNGR2* 完全欠損症では、抗菌薬による抗酸菌のコントロールが困難で、造血幹細胞移植が行われる。

予後、成人期の課題

抗酸菌感染のコントロールが可能な症例の予後は比較的良好である。AD *STAT1* 部分欠損症、AD *IFNGR1* 部分欠損症では、児の家族解析から両親の罹患状態が判明することがある。そのような罹患者において、慢性の多発性骨髄炎の影響で骨痛、骨変形を合併する場合があります。注意が必要である。

診療上注意すべき点

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、貧血等を主症状とし、細胞内寄生菌感染の診断が困難な症例があるので注意が必要である。
2. 多発性骨髄炎をきたし、生検組織から抗酸菌の検出が困難な症例があるので注意が必要である。

文献

- 1) Newport MJ, Huxley CM, Huston S, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1941.
- 2) Altare F, Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, et al. A causative relationship between mutant IFN γ R1 alleles and impaired cellular response to

- IFN-gamma in a compound heterozygous child. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 723.
- 3) Jouanguy E, Dupuis S, Pallier A, et al. In a novel form of IFN-gamma receptor 1 deficiency, cell surface receptors fail to bind IFN-gamma. *J Clin Invest* 2000; 105: 1429.
 - 4) Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 1999; 21: 370
 - 5) de Jong R, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998; 280: 1435.
 - 6) Altare F, Durandy A, Lammas D, et al. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998; 280: 1432.
 - 7) Fieschi C, Dupuis S, Catherinot E, et al. Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications. *J Exp Med* 2003; 197: 527.
 - 8) Altare F, Lammas D, Revy P, et al. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and Salmonella enteritidis disseminated infection. *J Clin Invest* 1998; 102: 2035.
 - 9) Hambleton S, Salem S, Bustamante J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011; 365: 127.
 - 10) Bustamante J, Arias AA, Vogt G, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol* 2011; 12: 213.
 - 11) Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN-gamma immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science* 2012; 337: 1684-1688.
 - 12) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol* 2014; 26: 454
 - 13) Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015; 212: 1641
 - 14) Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 2015; 517: 89-93.
 - 15) Okada S, Markle JG, Deenich EK et al., Immunodeficiencies. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science* 2015; 349: 606

D. 考察・結論

MSMD の診療ガイドラインを作成した。未だ約半数の MSMD 患者の原因は不明であることもあり、現在も責任遺伝子が発見されつつある。今回作成した診療ガイドラインを定期的に見直すことで、最新の情報を踏まえ、実臨床に即した診療ガイドラインにしていきたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, Baghdadi JE, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol*. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.035
- 2) Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinciogullari A, Dogu F, Asano T, Ohara O, Yun L, Della Mina E, Bronnimann D, Itan Y, Gothe F, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tahuil N, Aytakin C, Salhi A, Al Muhsen S, Kobayashi M, Toubiana J, Abel L, Li X, Camcioglu Y, Celmeli F, Klein C, AlKhater SA, Casanova JL, Puel A. Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 113: E8277-85, 2016, DOI: 10.1073/pnas.1618300114
- 3) Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. [Epub ahead of print], DOI: 10.1016/j.jaci. 2016.09.029
- 4) Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, Ouachée-Charadin M, Fouyssac F, Girisha KM, Etzioni A, Van Montfrans J, Camcioglu Y, Kerns LA, Belohradsky B, Blanche S, Bousfiha A,

- Rodriguez-Gallego C, Meyts I, Kisand K, Reichenbach J, Renner ED, Rosenzweig S, Grimbacher B, van de Veerdonk FL, Traidl-Hoffmann C, Picard C, Marodi L, Morio T, Kobayashi M, Lilic D, Milner JD, Holland S, Casanova JL, Puel A. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype: an international survey of 276 patients from 169 kindreds. *Blood*. 127: 3154-64, 2016, DOI: 10.1182/blood-2015-11-679902
- 5) Ma CS, Wong N, Rao G, Nguyen A, Avery DT, Payne K, Torpy J, O'Young P, Deenick E, Bustamante J, Puel A, Okada S, Kobayashi M, Martinez-Barricarte R, Elliott M, Sebnem Kilic S, El Baghdadi J, Minegishi Y, Bousfiha A, Robertson N, Hambleton S, Arkwright PD, French M, Blincoe AK, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Fulcher DA, Cook MC, Stephensky P, Boztug K, Beier R, Ikinciogullari A, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Boisson-Dupuis S, Phan TG, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Tangye SG. Unique and shared signaling pathways cooperate to regulate the differentiation of human CD4+ T cells into distinct effector subsets *J Exp Med*. 213: 1589-608, 2016, DOI: 10.1084/jem.20151467
- 6) Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 138: 1672-1680.e10, 2016, DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.055
- 7) Kataoka S, Muramatsu H, Okuno Y, Hayashi Y, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M, Sano C, Sato H, Oh-Iwa I, Ito M, Kojima D, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Extrapulmonary tuberculosis mimicking Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in a patient with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 137: 619-622.e1, 2016, DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.028
- 8) Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, Sakata S, Ueno Y, Imai K, Morio T, Ohara O, Chayama K, Kobayashi M. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. *J Clin Immunol*. 36: 28-32, 2016. Doi: 10.1007/s10875-015-0221-x
- 9) Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology*. 5: e114, 2016, DOI: 10.1038/cti.2016
- 10) Hiayama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin CH, Hara K, Kagawa R, Okada S, Kobayashi M, Mayumi I, Anzo M, Cho H, Takayasu S, Nigawara T, Daimon M, Sato T, Terui K, Ito E, Noda M. Adipsic Hyponatremia without Hypothalamic Lesions Accompanied by Autoantibodies to Subfornical Organ. *Brain Pathol*. [Epub ahead of print], DOI: 10.1111/bpa.12409

2. 学会発表

- 1) Satoshi Okada, Reiko Kagawa, Ryoji Fujiki, Zenichiro Kato, Hidenori Ohnishi, Stéphanie Boisson-Dupuis, Jacinta Bustamante, Jean-Laurent Casanova, Osamu Ohara, and Masao Kobayashi. Loss-of-function and dominant negative STAT1 coiled-coil domain mutations in MSMD. Congress of Asia Pacific Society for Immunodeficiencies, Hong Kong, China, Apr 30, 2016 (poster)
- 2) 岡田賢, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, Julie Toubiana, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, 小林正夫. STAT1 機能獲得型変異を有する原発性免疫不全症患者の臨床症状の国際調査. 第44回日本臨床免疫学会, 東京, Sep 9, 2016
- 3) Satoshi Okada, Ryoji Fujiki, Reiko Kagawa, Miyuki Tsumura, Xiaofei Kong, Sonoko Sakata, Shiho Nishimura, Zenichiro Kato, Hidenori Ohnishi, Yuval Itan, Stéphanie Boisson-Dupuis, Jacinta Bustamante, Jean-Laurent Casanova, Osamu Ohara, and Masao Kobayashi. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate the loss- or gain-of-function nature of variants. 17th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies, Barcelona, Spain, Sep 22, 2016
- 4) 岡田賢, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, 香川礼子, Julie Toubiana, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, 小林正夫. International survey of clinical manifestations of patients with STAT1 gain-of-function mutations. 第78回日本血液学会, 横浜, Oct 13, 2016

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし