

## 自然免疫不全症の診療ガイドラインの作成

石村匡崇<sup>1</sup>、高田英俊<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院成長発達医学

<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学

### 研究要旨

自然免疫不全症のうち、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症、IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症の4疾患について診療ガイドラインを作成した。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症、IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症はいずれも NF- $\kappa$ B 経路のシグナル伝達異常を特徴としており、病態の特徴として明記し、診断基準にも取り入れた。合併症の特徴や加齢による病状の変化についての特徴についても記載している。慢性皮膚粘膜カンジダ症については、近年その原因が解明されてきたことによって、疾患の特徴がより明確になってきたことを踏まえ、最新の報告に基づいて作成した。各疾患の重症度を設定することは困難な場合もあるが、各疾患の特徴を考慮して設定した。

### A. 研究目的

2015 年の International Union of Immunological Societies (IUIS) の分類では、自然免疫不全症には、1. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)、2. 疣贅状表皮発育異常症、3. Wart hypogammaglobulinemia immunodeficiency myelokathexis (WHIM) 症候群、4. 重症ウイルス感染症、5. ヘルペス脳炎、6. CARD9 欠損症、7. 慢性皮膚粘膜カンジダ症、8. TLR シグナル伝達欠損 (IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症)、9. Isolated asplenia、10. Trypanosomiasis の10疾患が分類されている。いずれも稀な疾患であり、疣贅状表皮発育異常症、重症ウイルス感染症、ヘルペス脳炎、CARD9 欠損症、MyD88 欠損症、Isolated asplenia については国内患者は同定されていない。また、Trypanosomiasis は熱帯地域の疾患であり、国内では問題になっていない。

これらの疾患のうち、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症の診断は臨床像や臨床検査所見のみでは困難なことが多いと報告されている。診断の遅れは重症感染症や合併症につながる可能性があり、診断後も適切に治療・管理されていく必要がある。診断や治療・合併症の予防など、患

者のQOLの向上を目的として診療ガイドラインを作成した。

### B. 研究方法

MyD88 欠損症の臨床像と臨床検査結果、分子生物学的病態や遺伝的背景を考慮して、最新の情報をできるだけ網羅して診療ガイドラインを作成した。臨床像はできるだけ具体的に提示し、治療・管理法を詳細に解説した。

### C. 研究結果

実際の診療ガイドラインを別紙に示す。4疾患について以下に概略を述べる。

#### 1. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

X連鎖劣性遺伝形式をとる *IKBKG* 遺伝子異常による場合と、常染色体優性遺伝形式をとる *NFKB1A* 遺伝子異常によるものがある。外胚葉形成不全については、外胚葉形成不全の病態を記載し、顔貌などの特徴を細かく記載した。免疫不全については、易感染性を呈する病原体について記載し、より診断に結びつきやすいように工夫した。診断基準には、NF- $\kappa$ B 経路の異常を検出する機能的解析を組み入れ、遺伝子検査による方法を明記した。この疾患では炎症性腸疾患が合併しやすい事が特

徴であり、重症度にも反映させている。治療には造血幹細胞移植が必要な場合もあることを明記した。

## 2. IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症

IRAK4 と MyD88 は、NF- $\kappa$ B 経路のシグナル伝達に重要な分子である。IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は、肺炎球菌などによる重症侵襲性最近感染症を特徴としており、2つの疾患は臨床で区別できない。新生児期の特徴として臍帯脱落遅延が見られることが多いので、診断の参考として記載している。LPS 刺激後の単球内 TNF- $\alpha$  産生能の低下を調べることで早期診断が可能であることを明記している。また鑑別診断として、極めてまれな疾患ではあるが、近年報告されている H01L-1 欠損症などを記載した。この2疾患は重症度を設定することが困難である。加齢とともに易感染性が低下する特徴があるため、年齢によって重症度を設定した点がこれまででない内容である。

## 3. 慢性皮膚粘膜カンジダ症

近年、慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因が解明されてきた。それによって、原因となる遺伝子変異を有する患者がどのような特徴を有しているのが解明され、この疾患の臨床像がより明確になってきた。特に *STAT1* 遺伝子変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症は、多くの症例でその臨床像が解析されている。この最近の報告を参考として、臨床像の特徴を記載し、遺伝子診断による確定診断につながるように記載している。自己免疫疾患を合併したり、脳動脈瘤を合併しやすい事も重要な点であるので、管理の方法について記載している。また、難治例では造血幹細胞移植の適応ではあるが、現時点ではその成績が良くないので慎重な判断が必要である。

## D. 考察

自然免疫不全症はまれな疾患である。また自然免疫不全症では、一般臨床検査、臨床免疫学的検査だけでは確定診断できない場合が多い。免疫学的病態を基盤とした迅速診断・スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせる診断することが重要である。また合併症が多彩であるため、臨床像をよく把握し、治療・管理方針を決定していくことが重要である。今回の診療ガイドラインが、これらの疾患患者の QOL 向上に寄与することが期待できると考えている。

## E. 結論

今回、自然免疫不全症の診療ガイドラインを作成した。いずれも稀な疾患であるが、患者が早期に正しく診断され、適切に治療・管理され、QOL をできるだけ高く維持できるよう、多くの医師に参照していただきたい。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。