

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究

研究分担者 笹原 洋二
東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・准教授

研究要旨

ウイスコット・オルドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS) は、易感染性、血小板減少、湿疹を3主徴とするX連鎖性原発性免疫不全症であり、原因遺伝子は *WAS* である。血小板減少のみを呈する病型としてX連鎖性血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia: XLT) があり、治療抵抗性の慢性 ITP との鑑別に重要である。*WIPF1* を責任遺伝子とする常染色体劣性遺伝形式をとる病型も知られている。

本分担研究では、ウイスコット・オルドリッチ症候群の診断基準を改訂し、疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行ったので報告する。

A. 研究目的

ウイスコット・オルドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS) の診断基準を改訂し、疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行う事を目的とする。

B. 研究方法

これまでの同症候群において作成した診断基準を改訂し、疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行った。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成した。

C. 研究結果

以下に作成した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを示す。

a) 疾患概要

ウイスコット・オルドリッチ症候群

(Wiskott-Aldrich syndrome: 以下WASと略) は、易感染性、血小板減少、湿疹を3主徴とするX連鎖性免疫不全症であり、原因遺伝子は *WAS* である。血小板減少のみを呈する病型としてX連鎖性血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia: 以下XLTと略) がある。

b) 疫学

本邦ではこれまで60例以上の症例登録がなされている。XLTの症例は慢性ITPとして未診断例が多いと推測されるため、WAS異常症としては更に多数例存在すると推測される。

c) 診断基準、診断の手引き

1. 病因・発症機序と分子病態

WASは、1936年にWiskottが、1954年にAldrichが報告した免疫不全を伴う特徴的な症候群であり、サイズの減少を伴う血小板減少、湿疹、易感染性を3主徴とし、通常男児に発症するX染色体連鎖性原発性免疫不全症である。1994年にX染色体上(Xp11.22)に存在する *WAS* 遺伝子変異がWASの基本病因であることが報告された¹⁾。*WAS* 遺伝子は12エクソンよりなり、502個のアミノ酸よりなるWASP蛋白質をコードしている。現在まで多くの遺伝子異常が報告されており、変異は *WAS* 遺伝子のどこにも生じ得るが、N末端の1-4エクソンに集中している点の特徴であり、その多くがミスセ

ンス変異である。遺伝子型/表現型（重症度）の関連性として、リンパ球における WASP 蛋白質の発現の有無が関連し、重症例は WASP 蛋白質が発現しておらず、ナンセンス変異、フレームシフトを伴う挿入、欠失が多い^{2,3)}。ごく稀に、WAS は女兒にも発症したとの報告がある。

同様の遺伝形式で免疫不全を伴わず血小板減少のみを呈する XLT があり、治療抵抗性の免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）や他の遺伝子血小板減少症との鑑別が重要となる。XLT を含む軽症例は WASP 蛋白質が発現している例が多く、ミスセンス変異例が多い⁴⁾。血小板での WASP 蛋白質の発現は全例検出感度以下であり、WASP 異常症のほぼ全例が血小板減少を伴うことと関連する。

近年、常染色体劣性遺伝形式の WAS として WASP-Interacting protein(WIP)をコードする *WIPF1* を原因遺伝子とする病型が報告されている^{5,6)}。

2. 臨床症状、身体所見

1) 易感染性

易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。古典的 WAS は乳幼児期から中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、皮膚感染症、髄膜炎などを反復する。起炎菌としては肺炎球菌やブドウ球菌が多く、真菌感染ではカンジダ、アスペルギルスが、原虫ではカリニ肺炎が少数で見られる。ウイルス感染では、ヘルペス属ウイルス感染症（HSV、VZV、CMV、EBV）が多いのが特徴である。

2) 血小板減少

ほぼ全例で見られ、出生直後から見られることが多く、初発症状としては血便、皮下出血、紫斑が多い。頭蓋内出血は ITP より明らかに高頻度である。血小板サイズの減少（小型血小板）を伴い、目視で確認するが、平均血小板容積（Mean Platelet Volume: MPV）は低下している例が多い。血便は血小板減少の他に、早期発症炎症性腸疾患の合併が原因と考えられている。

3) 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

3. 検査所見

1) 血小板減少を認める。小型血小板である場合が多い。

2) T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。

3) 免疫グロブリン値は IgM 低下、IgA 上昇、IgE 上昇を認める。多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下する。

4) NK 活性は半数で低下する。

5) 補体価は正常とされるが、好中球およ

び単球の遊走能は低下する例が多い。

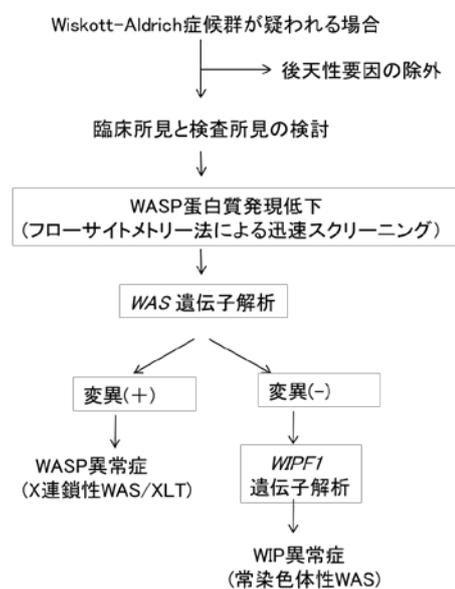
6) WAS, *WIPF1* 遺伝子変異

4. 鑑別診断（下記フローチャート参照）

上記症状及び検査所見を全て認める症例は少ないため、血小板減少症及びその他の上記症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、血液免疫学的検査及び後天的要因の除外を行った後、*WAS* 遺伝子変異を確認する。フローサイトメトリー法による WASP 蛋白質発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用である⁷⁾。

WASP 蛋白質発現低下があるものの *WAS* 遺伝子変異を認めない場合は *WIPF1* 遺伝子検索を検討する。

<診断フローチャート>



5. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*WAS* 遺伝子変異がある場合に WAS あるいは XLT と確定診断する。フローサイトメトリー法は迅速診断および WASP 蛋白質発現低下の確認による予後の推定に有用である。

WAS のレベル毎の診断基準（ESID の HP より；<http://www.esid.org/workingparty>）

Definitive

Male patient with congenital thrombocytopenia (less than 70,000/mm³), small platelets and at least one of the following:

- 1) Mutation in WAS gene
- 2) Absent WASP mRNA on northern blot analysis of lymphocytes
- 3) Absent WASP protein in lymphocytes
- 4) Maternal cousins, uncles or nephews

with small platelets and thrombocytopenia
Probable

Male patient with congenital
thrombocytopenia (less than 70,000/mm³),
small platelets and at least one of the
following:

- 1) Eczema
- 2) Abnormal antibody response to
polysaccharide antigens
- 3) Recurrent bacterial or viral infections
- 4) Autoimmune diseases
- 5) Lymphoma, leukemia or brain tumor

Possible
Male patient with congenital
thrombocytopenia (less than 70,000/mm³),
small platelets; or a male patient
splenectomized for thrombocytopenia who
has at least one of the following:

- 1) Eczema
- 2) Recurrent bacterial or viral infections
- 3) Autoimmune diseases
- 4) Lymphoma, leukemia or brain tumor

d) 合併症

1) 自己免疫疾患

IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、関節炎、血管炎、炎症性腸疾患などの自己免疫性疾患を合併することがある。

2) 悪性腫瘍

悪性リンパ腫が多く、EBV 関連を含む B 細胞性腫瘍が多いのが特徴的である。稀に脳腫瘍の報告もある。WASP 蛋白陰性例に多い。

e) 重症度分類：重症

従来より WAS/XLT においては、下記の重症度分類が提唱されている。

クラス 1 (XLT) 血小板減少のみ

クラス 2 (XLT) 血小板減少+軽症一過性の湿疹±軽症感染症

クラス 3 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症

クラス 4 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹+反復性重症感染症

クラス 5 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症+自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

f) 管理方法 (フォローアップ指針)、治療

1) 根治療法

根治的治療としては同種造血幹細胞移植が

行われる。WASP 蛋白発現を認めず、感染を繰り返す症例では早期に移植を考慮すべきである。血小板減少が主体の XLT 症例でも、重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎を合併することがあり、移植適応となりうると考えられるが、移植時期や至適前処置については今後の症例蓄積が重要である。5 歳以下の症例は約 80%の移植後長期生存率であるが、5 歳以上では様々な合併症により成功率が低くなる点に留意すべきである⁸⁾。移植前処置法は骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっているが、最近では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置による移植の成功例も報告されている。

近年、遺伝子治療の報告がなされている。WASP ノックアウトマウス造血幹細胞にレトロウイルスベクターにて正常 WASP を導入し、マウス表現形の改善を得た報告がある⁹⁾。また、最近 WAS 症例に対する造血幹細胞への遺伝子治療の報告がなされており¹⁰⁾、改良された遺伝子導入ベクターによる有効性が示されている。

2) 支持療法

重大出血の頻度は ITP と比較し有意に高いと考えられる。血小板減少に対する摘脾については、多くの症例で血小板増加が得られるが、経過とともに減少することもある。また、感染症のリスクが増加することから適応は慎重に考慮する必要があり、推奨はされていない。ガンマグロブリン大量療法やステロイド剤は通常効果に乏しく、ITP 合併例や抗血小板抗体陽性例では Rituximab が検討される症例もある。最近、一部症例においてトロンボポイエチン作動薬の有効性が報告されている。血小板輸血は、重症出血、手術時はやむを得ない。

湿疹は治療に難渋するが、一般的なアトピー性皮膚炎治療に準じた治療を行い、食物アレルギーが明らかであれば除去食を考慮する。FK506 軟膏が対症的に有効であった症例も報告されている。

感染症対策としては前述の如く細菌、ヘルペス属ウイルス群、真菌感染症が多いため、臨床経過に応じて、古典的 WAS 症例に対しては ST 合剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の予防的あるいは治療的投与を行う。γ グロブリンの定期的補充は、IgG<600mg/dl の症例や重症感染時には考慮する。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要である。

g) 予後、成人期の課題

本邦における免疫不全合併例の平均長期生

存年齢は11歳とされる。感染症、出血、悪性腫瘍が主な死因であり、10歳までの死因のほとんどは感染症と出血である。WASP 蛋白質発現陰性例は陽性例と比較し、長期予後は有意に低下する³⁾。

易感染性を伴わない XLT での生存率は古典的 WAS よりも良好であるが、経過とともに出血、IgA 腎症からの腎不全、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併率が増加し、長期的な無病生存率は経過とともに低下する⁴⁾。

同種造血幹細胞移植を施行した症例は、成人期に至っても移植後の晩期障害に注意した長期的なフォローアップ管理が必要である。XLT 症例で造血幹細胞未施行例では成人期以降でも出血傾向、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併に注意した長期的な管理が必要である。

h) 診療上注意すべき点

乳児期からの血小板減少に伴う出血傾向として皮下出血・紫斑や血便を伴う場合、易感染性を疑う経過がある場合、湿疹を伴う場合は、専門医と相談して WAS の鑑別診断を進めることが重要である。

治療抵抗性慢性 ITP の中に XLT 症例が存在する可能性があるため、遺伝性血小板減少症として XLT を鑑別診断に入れることが必要である。

症例により重症度が異なるため、確定診断後の管理と治療方針決定には、専門医との相談が必須である。

引用文献

- 1) Derry JMJ, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994; 78: 635-644.
- 2) Thrasher AD. WASP in immune-system organization and function. *Nature Rev* 2002; 2: 635-646.
- 3) Imai K, Morio T, Nonoyama S, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004; 103: 456-464.
- 4) Albert MH, Bittner TC, Ochs HD, et al. X-linked thrombocytopenia(XLT) due to WAS mutations:clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. *Blood* 2010; 115: 3231-3238.
- 5) de la Fuente MA, Sasahara Y, Ramesh N, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 926-931.
- 6) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary immunodeficiency due

- to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012; 209: 29-34.
- 7) Kawai S, Sasahara Y, Tsuchiya S, et al. Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods* 2002; 260: 195-205.
 - 8) Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *Br J Haematol* 2006; 135: 362-366.
 - 9) Klein C, Nguyen D, Snapper SB, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: rescue of T-cell signaling and amelioration of colitis upon transplantation of retrovirally transduced hematopoietic stem cells in mice. *Blood* 2003; 101: 2159-2166.
 - 10) Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *New Engl J Med* 2010; 363: 1918-1927.

CQ 策定

CQ1. 本症候群を疑うために鑑別すべき疾患と鑑別・確定診断方法にはどのような方法があるか。

>鑑別すべき小型・正常大の血小板を有する血小板減少症として免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、遺伝性血小板減少症が挙げられる。
>迅速診断法として、フローサイトメトリー法による迅速スクリーニング法がある。

>確定診断は WAS 遺伝子解析による。ESID の診断基準を参考にする。

CQ2. 本症候群の長期予後を推定する方法があるか。

>WASP 蛋白質発現の有無が長期予後に関連する。

CQ3. 血小板減少症の管理方法にはどのような方法があるか。

>必要最小限の血小板輸血を行う。

>摘脾術の是非について。

>TPO 作動薬について。

CQ4. 感染予防としてどのような方法があるか。

>ST 合剤予防内服、抗真菌剤予防内服、定期的免疫グロブリン補充療法について。

>予防接種については、不活化ワクチンは推奨する。生ワクチンは原則禁忌であるが、XLT 症例は症例毎の免疫学的評価を指標に検討する。

CQ5. 同種造血幹細胞移植の適応と至適施行時期について

- >古典的 WAS は移植の絶対的適応あり。
- >XLT は移植の相対的適応があるが、リスクとベネフィットを十分検討する。
- >施行時期は5歳未満が予後良好因子である。

D. 考察

診断基準・重症度分類については策定が比較的容易であったが、根治療法については移植方法や遺伝子治療法などまだ至適方法が確立されていない面もあった。これらの解決には今後の更なる知見の蓄積が必要と考えられた。

E. 結論

ウイスコット・オルドリッチ症候群の診断基準を改訂し、疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点およびクリニカルクエストの策定を行った

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A, Kakuta H, Kashiwabara T, Ishige T, Nakayama Y, Tanaka M, Hoshino A, Kanegane H, Abukawa D, Kure S. Targeted sequencing and immunological analysis reveal the involvement of primary immunodeficiency genes in pediatric IBD: a Japanese multicenter study. *J Clin Immunol*, 37: 67-79, 2017.
- 2) Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunishima R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol*, 37: 85-91, 2017.
- 3) Petersheim D, Massaad DJ, Lee S, Scarselli A, Cancrini C, Moriya K, Sasahara Y, Lankester A, Dorsey M, Di Giovanni D, Bezrodnik L, Ohnishi H, Nishikomori R, Tanita K, Kanegane H, Morio T, Gelfand E, Jain A, Secord E, Picard C, Casanova JL, Albert MH, Torgerson TR, Geha RS. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 141(3):1060-1073, 2018.
- 4) Nihira H, Nakagawa K, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Nambu M, Miyagawa-Hayashino A, Nomura T, Kabashima

K, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nakayama M, Heike T. Fever of unknown origin with rashes in early infant is indicative of adenosine deaminase type 2 deficiency. *Scand J Rheumatol*, 47(2): 170-172, 2018.

- 5) Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*, 40(2): 137-140, 2018.

2. 学会発表

1) 第79回日本血液学会学術集会

シンポジウム 小児血液疾患のゲノム医療への新展開 原発性免疫不全症におけるゲノム医療の新展開. 笹原洋二. 平成29年10月20-22日(22日), 東京国際フォーラム, 東京.

- 2) 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
口演 ACTH 不応症とNK細胞不全を伴い、DLBCLを合併した2症例の臨床的および遺伝学的解析. 笹原洋二、中野智太、片山紗乙莉、鈴木資、渡辺祐子、入江正寛、新妻秀剛、力石健、呉繁夫. 平成29年11月9-11日, ひめぎんホール、松山市.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。