

資 料

X連鎖重症複合免疫不全症 X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID)

1章 疾患の解説

【疾患背景】

X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID、OMIM:# 300400) は、X連鎖劣性遺伝の重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency; SCID) である。複合免疫不全症はT細胞、B細胞両者 (複合) の機能低下による液性、細胞性免疫不全症であり、その最重症型が SCID である。SCID のおよそ半数が X連鎖 SCID (X-linked SCID; X-SCID) であり、その原因は X染色体上の *IL2RG* 遺伝子異常による共通 γ 鎖 (common gamma chain; γc) の欠損である。

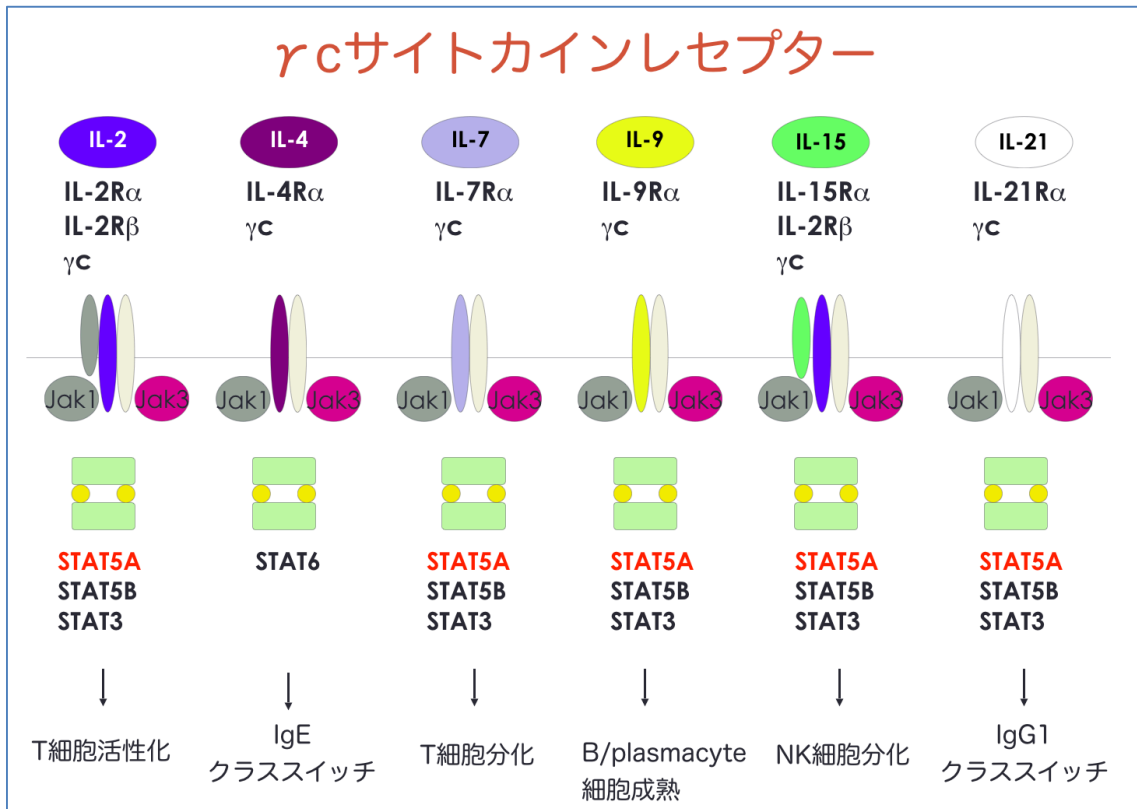
臨床的には、1966年に Rosen らが報告した3家系が最初の報告である¹⁾。共通 γ 鎖の変異により、Tリンパ球、NK細胞数は欠損または著減し (<300/u1)、B細胞数は正常である。

SCIDの頻度はおよそ10万人に1人と想定されていたが、米国での新生児スクリーニングの結果、5万8000人に1人と判明した²⁾。全体で300万人を対象としたコホートで全52例の typical SCIDが見つかり (5.7万出生に1人)、そのうち10例 (19.2%) が X-SCIDであった。日本とアメリカでは、IL7R異常症、ADA欠損症については、頻度が大きく異なるが、X-SCIDではほぼ同じであると想定されるため、X-SCIDの頻度は約30万出生に1人と考えられる。

【原因・病態】

X-SCIDの家族例の連鎖解析から原因遺伝子はX染色体上 (Xq13) に存在することが示唆されていた³⁾。1992年に東北大学の Takeshita ら⁴⁾によってヒトの IL-2受容体 γ 鎖 (*IL2RG*) がクローニングされ、1993年に NIH の Noguchi ら⁵⁾によって *IL2RG* が X-SCIDの原因であることが証明された。

IL2RG は当初 IL-2受容体の構成タンパクとして同定されたが、IL-2以外にも IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21の受容体の一部として機能していることがわかり、後に共通 γ 鎖 (common gamma chain; γc) と命名された⁶⁾。*IL2RG*異常による SCIDの発症には、 γc を共通鎖として共有するそれら複数のサイトカイン受容体シグナルの異常が関与する (図1)。ヒト IL-7受容体 α 鎖欠損症 (OMIM146661) はT細胞欠損症をきたし、IL-15受容体 α 鎖欠損マウスではNK細胞の欠損をきたす⁸⁾ことから、 γc 欠損症のT細胞、NK細胞欠損にはそれぞれ IL-7、IL-15シグナル異常が中心的な役割を担っていると考えられる。ヒト IL-2欠損症ではT細胞数が正常であるが⁷⁾、IL-2はT細胞、NK細胞の活性化に重要なサイトカインであるため、 γc 欠損症では、T、NK細胞の活性化障害も来す。また、IL-4シグナルはIgEなどのクラススイッチに、IL-21シグナルはIgG1などのクラススイッチに、重要であり、IL-9はB細胞、形質細胞の成熟に重要な



【図1】 γ C 受容体のサイトカインシグナルとその機能

【臨床像】

細胞性免疫、液性免疫両者の欠如による最重症型の免疫不全症であり、新生児期～乳児期に致死的な重症・反復感染症（細菌、ウイルス、真菌、BCG、Pneumocystis など）をきたす。また慢性感染症による気道・消化器症状、低栄養のため発育・発達不全を呈す。扁桃の欠損、リンパ節の欠損も見られる。

T細胞欠如の結果、外来抗原への拒絶機能が喪失し、一部の SCID で母親の末梢血由来の T 細胞が経胎盤的に胎児に移行・生着する現象（maternal T cell engraftment）も見られる。生着した T 細胞は CD45RO+ のメモリー T 細胞であり、胸腺での教育を経ないため児に GVHD 様症状を呈す場合がある（Omenn-like 症候群）⁹⁾。

また *IL2RG* やその他 SCID 原因遺伝子の低機能性変異による leaky SCID（あるいは atypical SCID）と呼ばれる、年長で発症する軽症例¹⁰⁾ や、leaky な T 細胞が自己反応性を示し GVHD 症状をきたす Omenn 症候群¹¹⁾ などの非典型例も少なからず存在する。

【診断の手順】

複合免疫不全症の臨床診断基準

A. 症状・病歴

1. 易感染性を示す。
 - A. 難治性下痢症
 - B. 間質性肺炎（ニューモシシス、サイトメガロウイルス、RS ウイルスなど）
 - C. 重症あるいは反復性細菌性感染症
 - D. BCG 感染症
 - E. その他の日和見感染症（真菌感染症、重症ウイルス感染症など）

2. 体重増加不良を示す。
3. 易感染性の家族歴を示す。

B. 検査所見

1. 本人由来 CD3+ T リンパ球数減少
生後 2 ヶ月未満 <2000/mm³, 2 から 6 ヶ月未満 <3000/mm³,
6 ヶ月から 1 歳未満 <2500/mm³, 1 歳から 2 歳未満 <2000/mm³,
2 から 4 歳未満 <800/mm³, 4 歳以上 <600/mm³)
 2. TREC の低値 (<100 copies/μgDNA 全血)
 3. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満
 4. 低ガンマグロブリン血症
 5. 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損
- ・ A に挙げた 3 つの症状・病歴のうち 1 つ以上
 - ・ B に挙げた検査所見のうち, 1, 2, 3 のいずれかを含む 1 つ以上
 - ・ HIV 感染症が否定された場合
「複合免疫不全症」と臨床診断する。

さらに複合免疫不全症のうち、

- ・ 1 歳未満で発症し、
- ・ 本人由来 CD3+ T リンパ球数が 300/mm³ 未満
- ・ かつ、PHA による芽球化反応がコントロールの 10%未満の時
- ・ または血中に母由来リンパ球が存在するとき
「重症複合免疫不全症」と臨床診断する。

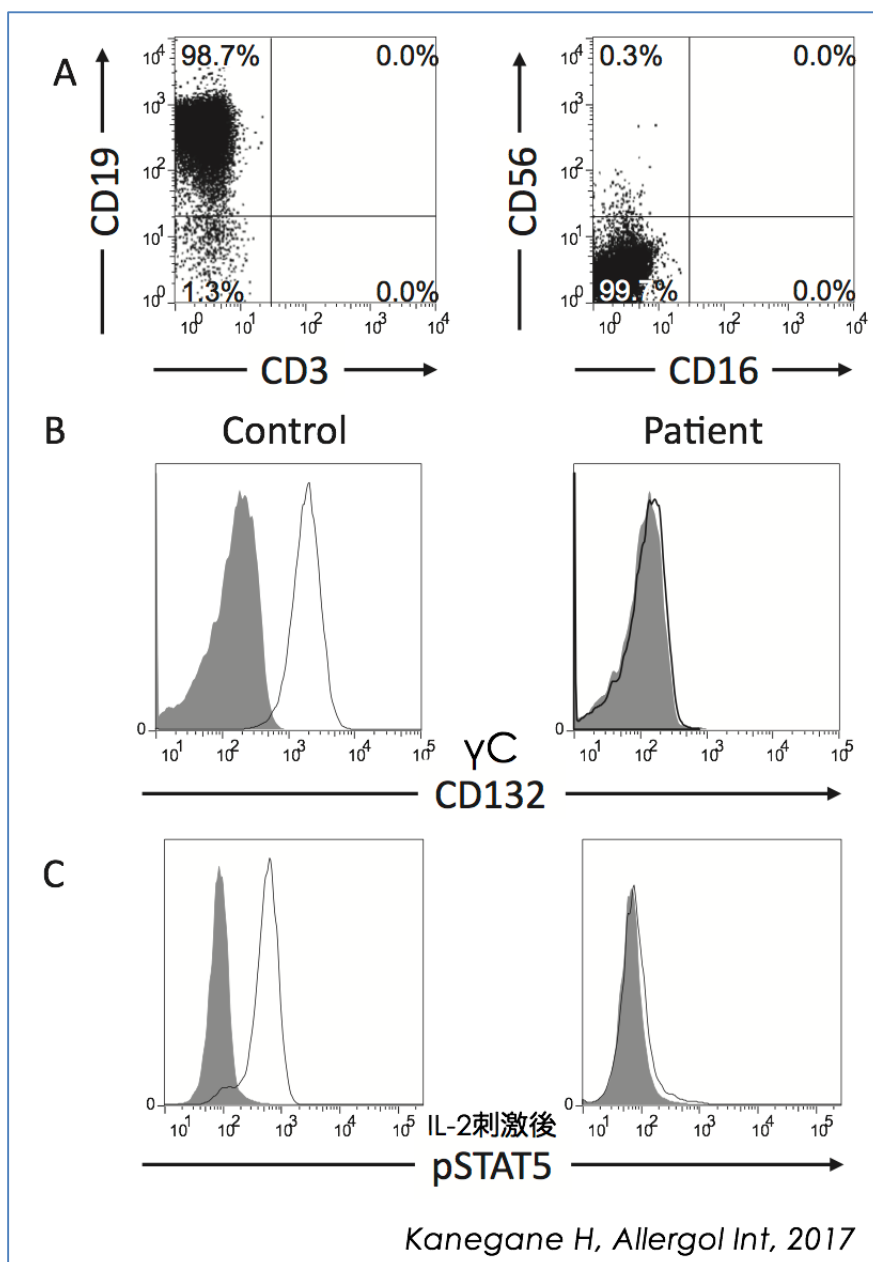
重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たし、

以下の項目を認める男児の場合、*IL2RG* 遺伝子解析を行う。

- ・ 末梢血 B 細胞数が正常～増加
- ・ NK 細胞が欠損もしくは著減

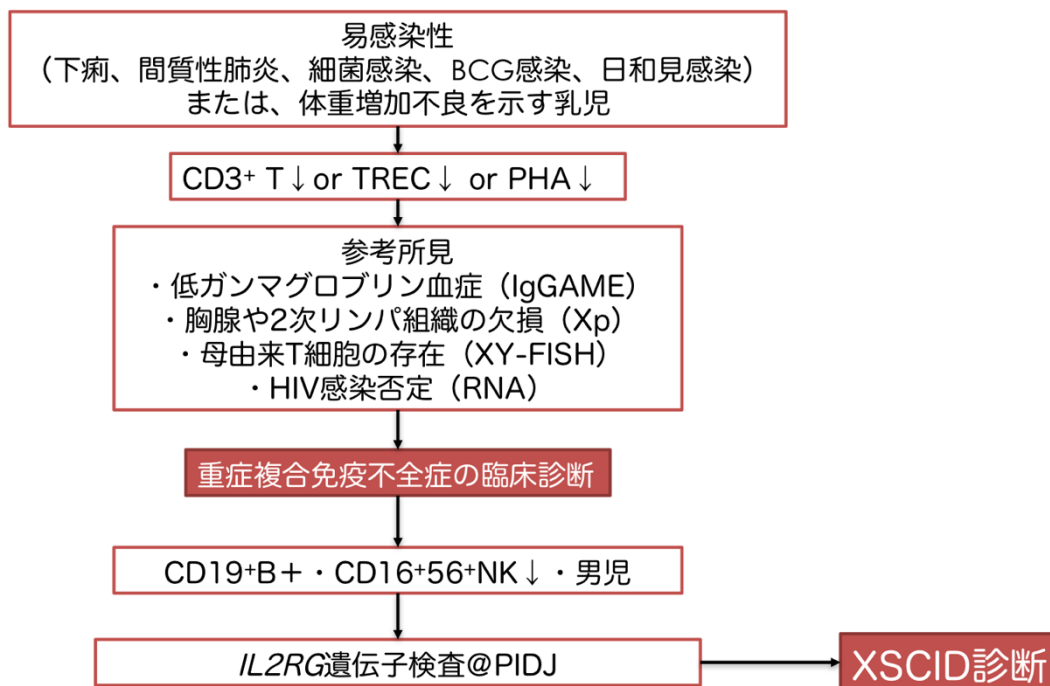
X-SCID の診断基準

1. 重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす.
 2. *IL2RG* 遺伝子解析で, 既知の変異を認める場合.
 3. *IL2RG* 遺伝子解析で, 未知の遺伝子異常の場合は次のいずれかの場合.
 - ・ γ c の発現異常.
 - ・ IL-2, -4, -21 刺激後の STAT5b のリン酸化障害.
- 1+2 あるいは 1+3 の場合, X-SCID と診断する

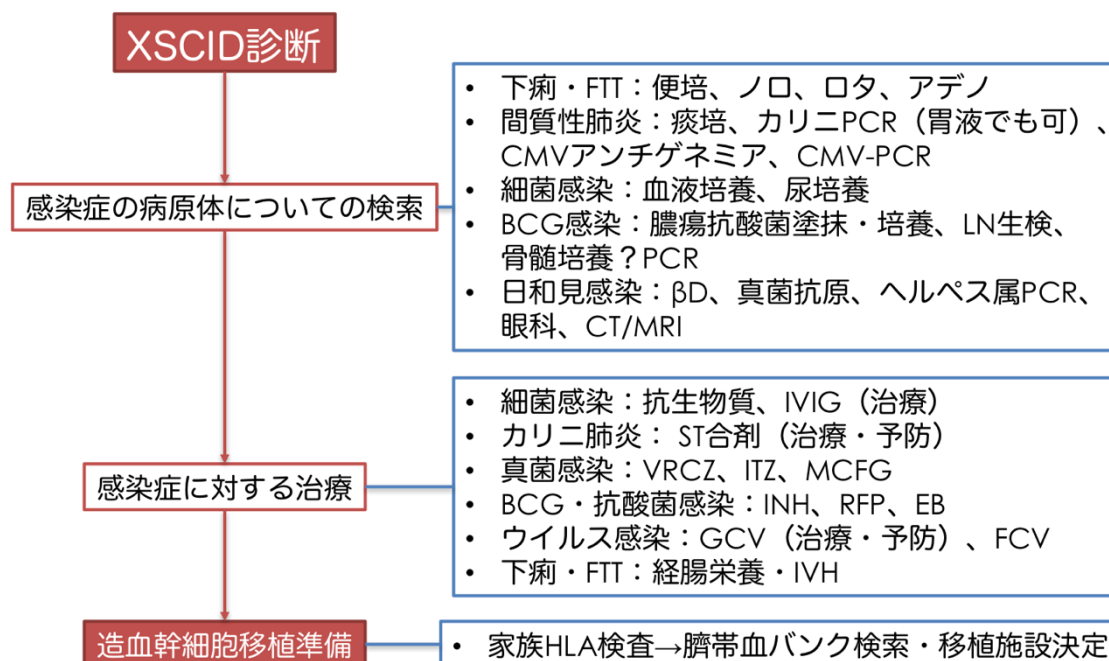


【図2】 γ C 異常症の FACS 診断¹²⁾ (A. T-B+NK⁻、B. γ C/CD132 発現、C. IL-2 刺激後リン酸化特異的 STAT5 発現解析)

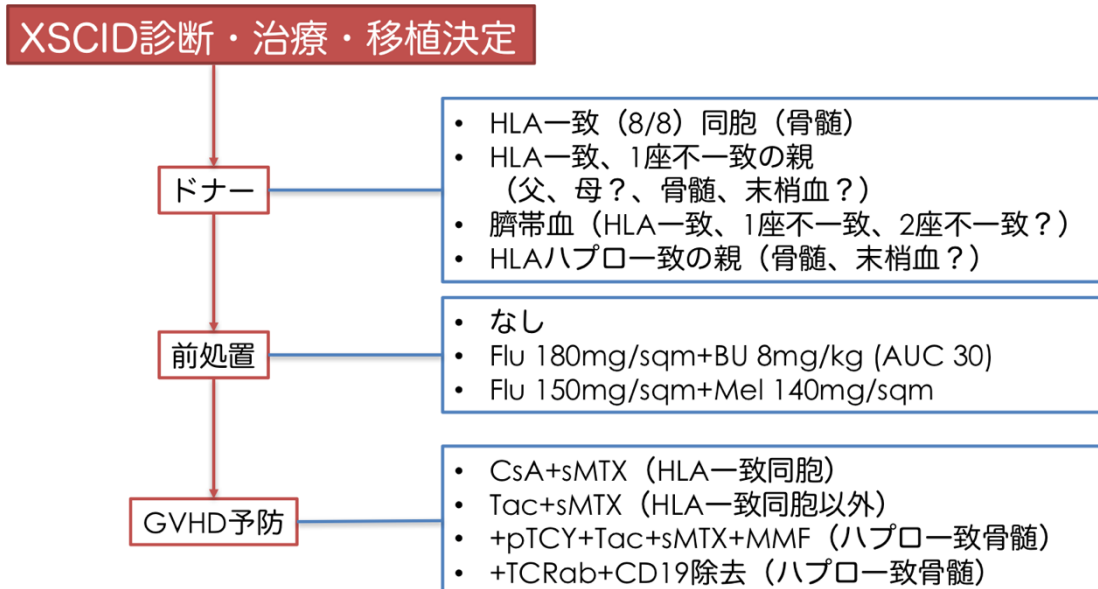
XSCIDにおける診断フローチャート v1



XSCIDにおける治療フローチャート v1



XSCIDにおける移植フローチャート v1



【治療の概要】

X-SCID は根治治療を行わなければ、乳児期にほとんどが致死性の感染症のため死亡する非常に予後不良な疾患である。診断後すぐに感染病原体の鑑別およびそれら感染症の予防・治療、クリーンルームへの隔離、可能な限り早期に根治治療として造血幹細胞移植を行うべきである。

T 細胞機能の完全な欠損のある本疾患では移植前処置が必ずしも必須でなく、歴史的には多くの症例に対して無前処置で HLA 一致～ハプロ一致血縁ドナーからの造血幹細胞移植が施行され、救命効果が示されている^{13,14)}。一方、ドナー B 細胞の生着不良のため長期に渡り免疫グロブリン補充療法が必要である点や、無前処置で HLA 一致血縁ドナーからの移植を受け一度良好な生着を得た症例であっても、長期的には T 細胞の枯渇をきたす可能性が示され¹⁵⁾、X-SCID においても適切な強度の移植前処置の必要性が議論されてきた。このような背景から、本邦においても SCID に対して比較的強度を弱めた骨髄非破壊的前処置を選択される場合が増えてきており、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班が作成した移植ガイドラインでは、FLU 180mg/m²+BU 8mg/kg あるいは FLU 150 mg/m²+L-PAM 140 mg/m²の 2 つを例示している¹⁶⁾。

また、X-SCID は遺伝子治療の対象疾患として、特に欧米において臨床研究が進んでいる。当初は患者由来 CD34⁺造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて正常

IL2RG 遺伝子を導入する方法が選択され、長期的な T 細胞・NK 細胞の再構築と免疫グロブリン補充療法からの離脱が達成され、良好な治療効果が示された¹⁷⁾。一方、問題となったのが高頻度に発生した T 細胞性白血病である。レトロウイルスベクターが *LMO2* などの癌遺伝子のプロモーター領域に導入された結果とされ¹⁸⁾、現在ではレンチウイルスなどより安全性を考慮した方法での臨床研究が進行中である。2017 年時点で、本邦において X-SCID を対象とした遺伝子治療の臨床研究は存在しない。

【予後、成人期の課題】

本邦における 1974 年から 2010 年の移植データベースを用いたレビューでは、X-SCID 患者のうち移植治療を施行された症例の移植後 10 年生存率は 70%程度であった。しかし、支持療法やドナーソースなどの改善により移植成績自体が年々改善傾向であり、現在の予後は更に改善していることが期待される。

γ C 自体は基本的に血液細胞にのみ発現している遺伝子であり、造血幹細胞移植で血液細胞を入れ替えた後は原病自体での問題は発生しない。一般的な移植後の合併症としての Graft versus Host Disease (GVHD) や、生着・免疫系再構築不全などの評価・対処が必要となる。

【参考文献】

- 1) Rosen, F. S., Gotoff, S. P., Craig, J. M., Ritchie, J., Janeway, C. A. Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia (alymphocytosis): the effect of syngeneic bone-marrow cells. *New Eng. J. Med.* 274: 18-21, 1966.
- 2) Kwan A, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 312: 729-38, 2014.
- 3) Puck JM, et al: Refinement of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCIDX1) to polymorphic markers in Xq13. *Am J Hum Genet.* 53:176-84, 1993.
- 4) Takeshita T, et al; Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science.* 257:379-82, 1992.
- 5) Noguchi M, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell.* 73:147-57, 1993.
- 6) Sugamura K, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Annu Rev Immunol.* 14:179-205, 1996.
- 7) Weinberg K1, Parkman R. Severe combined immunodeficiency due to a specific defect in the production of interleukin-2. *N Engl J Med.* 322:1718-23, 1990.
- 8) Lodolce JP, et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by

supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity*. 9:669-76, 1998.

9) Müller SM, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood*. 98:1847-51, 2001.

10) Felgentreff K, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol*. 141:73-82, 2011.

11) Wada T, et al. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. *Blood*. 112:1872-5, 2008.

12) Kanegane H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int*. 67:43-54, 2018.

13) Buckley RH, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 340:508-16, 1999.

14) Pai SY, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 371:434-46, 2014.

15) Fischer A, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev*. 203:98-109, 2005.

16) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班 X-SCID および Jak3 欠損症に対する同種臍帯血移植療法ガイドライン

17) Hacein-Bey-Abina S, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 363:355-64, 2010.

18) Hacein-Bey-Abina S, et al. LM02-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science*. 302:415-9, 2003.

2章 推奨

CQ1 XSCID に対して、造血幹細胞移植を行う場合、ドナーとして用いるのに、非血縁臍帯血と親の骨髄のどちらが推奨されるか？

推奨

① HLA 一致 (8/8) 非血縁臍帯血があり、同胞、両親が一致 (8/8) ではない場合、臍帯血を選ぶ。

根拠の確かさ C

② HLA 1 座または 2 座不一致 (7/8 または 6/8) 非血縁臍帯血と、父または母の骨髄の場合、父または母の骨髄を選ぶ。

根拠の確かさ C

解説

CQ2 XSCID に対して、造血幹細胞移植を行う場合、前処置法として、Flu+BU と Flu+Mel のどちらが推奨されるか？

推奨

① Flu+BU が推奨される。

根拠の確かさ C

解説

1 章 疾患の解説

アデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA 欠損症)

疾患背景

アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症 (OMIM#102700) は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性プリン代謝異常症である。リンパ球の分化、生存、機能の障害を特徴とし、大部分の例では生後早期から、または進行性に全てのリンパ球が著減した重症複合免疫不全症(SCID)を呈し、早期の診断と適切な治療を行わなければ致死的な感染症で死亡する。ADA 酵素活性が残存するために遅れて発症する (Delayed/Late onset) 例も報告されている。SCID は 40,000~75,000 人に 1 人の頻度で出生する。常染色体劣性遺伝形式をとり、本邦では ADA-SCID は SCID の約 15%を占め、X 連鎖 SCID (XSCID)について 2 番目に多い。

原因・病態

- 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。
- 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。
- 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。

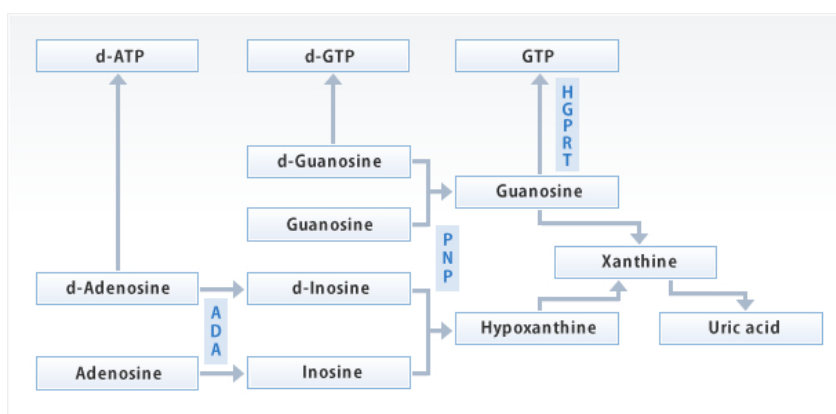


表 1 核酸代謝経路における ADA の役割

ADA: adenosine deaminase, PNP: purine nucleoside phosphorylase,
HGPRT: hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase

臨床像と重症度分類

ADA 欠損症は SCID の約 15%を占める。T, B, NK 細胞が何れも著しく減少しているタイプ：T-B-NK-SCID として分類されているが、重症度はさまざまであり、一見症状を示さないものも含めて臨床的に 4 群に分けられる（表 1）。

- ① 重症型(SCID): 出生時から、または進行性に高度のリンパ球減少をきたし、1 歳未満で診断されるもの。ADA 欠損症の大部分を占め、ADA 酵素活性は正常の 1%以下となる。
- ② 遅発型(Delayed onset)：臨床的悪化は急速で 1～10 歳で診断されるもの。10-15%を占める。
- ③ 晩発型(Late onset)：臨床的悪化は緩徐で、10 歳以降に診断されるもの。稀な病型。
- ④ 部分欠損型(Partial deficiency) :赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常なもの。

免疫不全の重症度は残存する ADA 酵素活性の程度に相関する。

検出されたそれぞれの変異による ADA 酵素活性低下は、*add* (細菌の ADA 遺伝子)欠損大腸菌 Sφ3834 に ADA 遺伝子変異体を発現させて評価することができる（表 1）。

| Table 1 | | |
|---|---|---|
| 34 adenosine deaminase alleles grouped by activity observed following expression in <i>E. coli</i> Sφ3834*. | | |
| Allele group | Mutations | ADA activity expressed percent of wild type (range) |
| 0 | Deletions, nonsense | 0 |
| I | H15D, H17P, G74V, G74D, A83D, R101L, R101Q, R101W, P104L, L107P, G140E, R149W, R156C, R211H, G216R, E217K, R235Q, S291L, A329V, E337del | 0.015 ± 0.02 (0.001 to ~0.07) |
| II | V129M, R156H, V177M, A179D, Q199P, R253P | 0.11 ± 0.04 (~0.06 to 0.17) |
| III | G74C, P126Q, R211C | 0.42 ± 0.19 (0.27 to 0.63) |
| IV | R142Q, R149Q, A215T, G239S, M310T | 8.3 ± 11.3 (1.03 to 28.2) |
| spl | Splicing | Variable |

*Listed are alleles examined in [31,43] and unpublished data for the H17P allele.

表 1. ADA 遺伝子変異体と ADA 活性の関係

([1]より)

診断

下記の ADA 欠損症の臨床症状と所見が存在する場合、ADA 欠損症を疑い、ADA 遺伝子解析と ADA 酵素活性の結果から診断を行う。

- 片側アリの deletion やスプライス異常などの、通常の DNA レベルの遺伝子解析では特定が困難な変異が稀に存在し、その場合は array CGH などによるコピー数の評価や cDNA レベルの解析が必要である。早期診断と治療が必要な疾患であり、ADA 遺伝子解析に加えて ADA 酵素活性測定も並行して行なうことが重要である。
- 赤血球のみで ADA 酵素活性が低下し、免疫能が正常な部分欠損型 (partial deficiency) も存在するため、濾紙血、白血球、白血球分画 (単核球や好中球) や線

維芽細胞などで活性を測定する。

- ADA 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。
- ADA 酵素活性が正常の 1%以下の時、重症型 ADA 欠損症と診断する。遅発型の場合は、酵素活性の低下に加えて、臨床症状、検査所見、遺伝子解析結果を総合して診断する。
- 輸血後は輸血血液の ADA 活性により診断が困難になるので、輸血前の濾紙血などを保存しておくことが望ましい。
- 全血や赤血球中の dAXP 測定も行なう（治療効果の評価にも重要）。

ADA 欠損症の臨床症状と所見

- 臨床症状：
 - ウイルス感染症: サイトメガロウイルス, 水痘ウイルス, RS ウイルスなど。ロタウイルスワクチンによる下痢症もみられる。
 - 細菌, 真菌感染症: 反復, 持続, 重症化など: BCG による播種性感染も生じうる。
 - 日和見感染症: ニューモシスティス肺炎など

参考所見:

- 慢性的な下痢や体重増加不良
 - 身体所見: リンパ組織の低形成
 - 肋骨, 肩甲骨, 椎体, 腸骨稜などの骨の異常
 - 発達の遅れや難聴, けいれんなどの神経症状
 - 特に遅発例で溶血性貧血, 血小板減少症, 自己免疫性 甲状腺炎, 好酸球増多や高 IgE 血症, 糖尿病などの合併
- 検査所見
 - 典型例では末梢血リンパ球の著減 (<500/ μ l)、末梢血 CD3+T 細胞 <300/ mm^3 , CD19+B 細胞, CD16+NK 細胞が欠損, もしくは著減。
 - 残存酵素活性のある場合も含め、CD3+細胞が生後 2 か月未満 <2000/ mm^3 , 2 か月~6 か月未満 <3000/ mm^3 , 6 か月~1 歳未満 <2500/ mm^3 , 1 歳~2 歳未満 <2000/ mm^3 , 2 歳~4 歳未満 <800/ mm^3 , 4 歳以上 <600/ mm^3 を陽性所見とする。
 - TRECs の低値 (<100 copies/ μ g DNA 全血)
 - PHA 幼若化反応が正常の 30%未満
 - 無~低ガンマグロブリン血症 (生後数ヶ月間は母体からの移行抗体によって保たれる)
 - 胸部 CT で間質性肺炎や肺胞蛋白症などの所見
 - 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

- 鑑別診断：SCID, 特に T-B-NK-SCID を呈するもの： *RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *PRKDC*, *NHEJ1*, *AK2* などの遺伝子異常に起因する SCID。
- 注意点：進行性のリンパ球減少をきたすため、出生時検査で異常がみられなくても否定できない。生後早期の TRECs も低値にならないこともある。
- 主な合併症
 - 中枢神経系：ADHD, 攻撃的行動, 社会性行動の異常。dATP と total IQ の間に負の相関があるといわれている。
 - 感音性難聴：dATP との相関はないといわれている。
 - リンパ増殖疾患(ERT 中の 8 例)
 - 肺：非感染性の肺炎, 線維化, 肺胞蛋白症(43.8%)：代謝異常による可能性
 - 肝臓：肝機能障害
 - 骨格系:肋骨端の拡張, 肩甲骨の変形, 椎体, 腸骨稜などの骨の異常
 - 溶血性尿毒症症候群(HUS): 4 例の報告[2]
 - 皮膚腫瘍：dermatofibrosarcoma protuberans (隆起性皮膚線維肉腫) 8 例の報告[3].

【診断手順】

上記の ADA 欠損症の臨床症状と所見が存在する場合、ADA 欠損症を疑い、ADA 遺伝子解析 (array CGH や cDNA レベルの解析を含む)と ADA 酵素活性解析 (濾紙血、白血球、白血球分画や線維芽細胞) を行い、診断する。

ADA 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。

- ① ADA 遺伝子の既報のホモまたは複合ヘテロ変異があるもの。(ADA 酵素活性低下も確認しておくことが望ましい。)
- ② ADA 遺伝子の未報告のホモまたは複合ヘテロ変異があり、ADA 酵素活性が低下しているもの。

本疾患の特異的な治療として、酵素補充療法が挙げられる。ポリエチレングリコール (PEG)処理したリコンビナント ADA (PEG-ADA)は現在臨床治験中であるが、認可された後に使用するためには医療助成の対象となる必要がある。ADA 欠損症、特に重症型 (SCID)では酵素補充療法を可及的早期に開始する必要があるため、初年度の申請の際には、上記に加えて以下のいずれかを満たした場合にも ADA 欠損症の暫定診断とし、躊躇なく酵素補充療法を開始する。次年度以降の更新の際には、ADA 遺伝子結果も提出した上で改めて審査を受ける。

- ① ADA 遺伝子変異はみられないが、ADA 酵素活性が低下しているもの
- ② ADA 遺伝子変異はみられず、ADA 酵素活性は未測定であるが、臨床症状と所見が

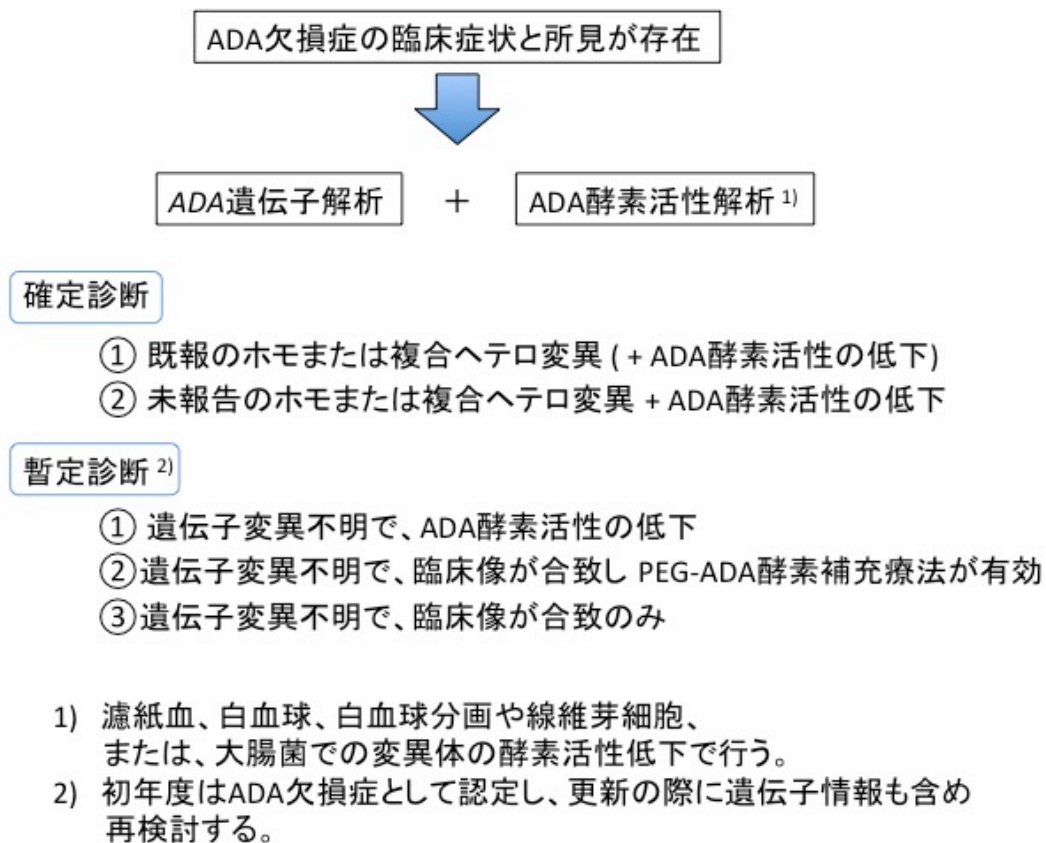
ADA 欠損症と合致するもの。

- ③ ADA 遺伝子変異はみられず、ADA 酵素活性は未測定であるが、ADA 酵素補充療法が有効であるもの。

補足：

- ① ADA 酵素活性解析：赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常な部分欠損を除外するため、赤血球以外で行う。
- ② 片方のアレルに複数併せ持つことで疾患関連性を獲得する変異(R34S + G239S)も報告されている[4]。

【診断手順フローチャート】



ADA 欠損症の治療

重症型 (SCID) では緊急的な根治治療を計画し、実行することが生命予後の改善に直結する。根治治療実施までに既存する感染症の治療とあらゆる病原体に対する感染予防が重要である。根治治療としては他の原因による SCID 同様に造血幹細胞移植 (HSCT) がまず想定されるが、緊急性の面から骨髓バンクドナーからの移植は現実的ではない。ドナーは HLA 一致同胞が理想であり、臍帯血バンクからの移植も増加しているが、ハプロ一致の親からの移植は現状ではあまり成績が良くない。HSCT の際に前処置をどの

ようにするかが当面の課題である。本疾患特有の治療として ADA 酵素補充療法があり、上述のように PEG-リコンビナント ADA が開発され、現在臨床治験中である。安全で有効な治療法であるが、重症タイプには効果が不十分である。これまで ADA に対する遺伝子治療では他の疾患でみられたような白血病様の副作用の報告はないが、長期的な評価が必要である。

遅発型(Delayed onset) での HSCT の必要性については確立していないが、経過とともに慢性呼吸不全や免疫不全が進行する例が多いため、考慮すべきである。実際に HSCT が行われ成功した例も報告されている[5]。一方、ADA 酵素補充療法により改善がみられたものの、PEG-ADA に対する中和抗体により再び増悪した例が報告されている[6]。晩発型(Late onset)に対する治療も今後の課題である。

主に重症型に対する治療

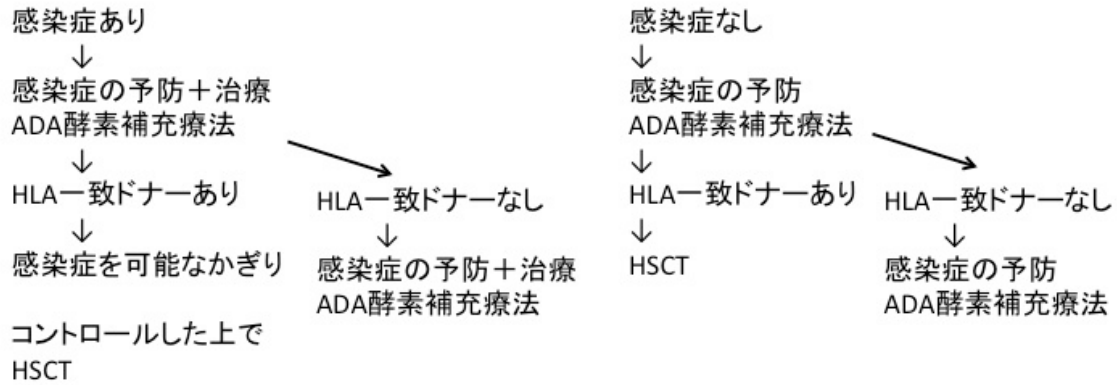
- 感染症の予防
 - 無菌管理
 - 母乳禁止 (サイトメガロウイルス母子感染予防目的)
 - ST 合剤 (ニューモシスチス感染予防)
 - ガンマグロブリン補充療法 (点滴静注または皮下注)
 - 抗真菌剤
 - パリビズマブ(シナジス®)筋注
 - 生ワクチン接種の禁止(ロタウイルスワクチン、BCG など)
 - 既に BCG 接種している場合には抗結核薬投与
- 感染症治療
 - 感染を認めた場合には速やかに治療を開始する。
 - 後述の HSC に向け、いかに感染症をコントロールするかが極めて重要である。
- ADA 酵素補充療法 (ERT) :

PEG-ADA を 1-2 回/週で筋注する。現在臨床治験中である。

活動性の感染がある場合には救命的に酵素補充を実施し、可能な限り感染をコントロールした上で HSCT へ移行することが望ましい。
- 根治治療 : HSCT, 遺伝子治療 (GT)
 - 緊急性の面から、HLA の一致した同胞や臍帯血バンクドナーからの HSCT が選択肢となる。前処置なしの場合、生着や免疫再構築が不十分だとの報告もあり、前処置をどのように行うかが当面の課題である。
 - 最近、強度を軽減した前処置でのレンチウイルスを用いた GT [7]が良好な成績をあげている。本邦ではこの方法を用いた GT を行っている施設は現段階ではない。

治療フローチャート

重症型(SCID)、遅発型(Delayed onset)



晩発型(Late onset)

確立していない。

フォローアップ指針

- リンパ球数, リンパ球分画, 血清 IgG, IgA, IgM, IgE, 肝機能など
- Total adenosine (AXP) & deoxyadenosine (dAXP): 全血 (赤血球)
- 血漿や血清中の ADA 活性:特に ERT 中
- TRECs
- HSCT 例では各血球系でのキメラ解析, 前処置による短期的・長期的な副作用評価も行う。
- GT 例ではさらに integration site の評価や導入効率, それぞれの血球系の ADA 酵素活性の定期的な評価も行なう。
- 胸部 CT などでの肺病変の評価
- 腹部超音波検査などによる肝, 腸管などの評価
- ERT 中の肝芽腫(1 例), 肝癌(1 例) の報告
- 体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
- 非造血系: 精神発達, 難聴の有無の評価など

診療上注意すべき点

- 代謝産物の蓄積に伴い進行性の SCID を呈するため, 出生直後には異常がみられないことが多い。そのため, 疑わしい場合には, 免疫系の異常がみられなくても遺伝子解析と ADA 酵素活性測定を行い, 出生後のフォローを継続することが重

要である。

- 全身状態が不良だったり、感染を発症している場合には、PEG-ADA 投与により全身状態を改善ささせてから HSCT に移行することが望ましい。
- HSCT などにより造血系の構築が成功しても、非造血系の障害は生じることが多く、発症予防は今後の課題である。

予後、成人期の課題

- 造血系の構築が成功しても、神経学的異常や難聴などを生じ、QOL 低下を招くことが多い。
- 成人で診断される late onset の例では、免疫異常と易感染性は軽度であるが、診断が遅れると慢性肺疾患などが進行していることが多く、早期の診断が望ましい。この場合の治療方針については個々で判断せざるを得ないが、肺病変や肝障害などは代謝異常で生じる可能性があるため、ERT は考慮すべきと思われる。

社会保障

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 1 複合免疫不全症 細分類 3

厚生労働省告示 29

第 2 章 推奨

① ADA 酵素補充療法 (ERT)

推奨

①全身状態不良時、感染症罹患時にはADA酵素補充療法(ERT)が一次療法として推奨される。

根拠の確かさ B

②HLA一致血縁者がいない場合、ERTが一次療法として推奨される。

根拠の確かさ B

③骨髄移植や臍帯血移植で生着不全を起こした場合、遺伝子治療で十分な免疫機能の回復ができなかった場合はERTが二次療法として推奨される。

根拠の確かさ B

PEG-ADA による ERT は ADA 欠損症に特異的な治療である。PEG 処理したリコンビナント ADA (STM-279)による ERT は現在第 III 相臨床治験中である。

ERT によって血球系を含む全身の種々の細胞の解毒による数や機能の改善が期待される。SCID を呈している症例で、特に感染症に罹患している症例では、迅速に ERT を一次療法として開始すべきである。HLA 一致ドナーがいる場合は、後述する造血幹細胞移植(HSCT)が適応となるが、適切なドナー候補がない場合は、ERT の継続が推奨される[2, 8]。

ERT を受けた患者の多くの免疫機能は部分的な改善にとどまるが、SCID に関連した重症感染症の予防が期待できる。T 細胞機能が現れるまで約 2-4 ヶ月を要するが、B 細胞機能は HSCT 後よりも早期に出現することが多い。リンパ球の数と機能は通常 ERT 開始後 1 年以内に改善がみられるが、それ以降リンパ球数が減少し、機能も低下する例が多い[9-12]。ERT を受けている患者の約半数はグロブリン補充を受け続けており、免疫機能が 10-15 年後に不十分なレベルにまで減弱する場合もある。現在までに 300 以上の患者が ERT を受けており、5~10 年での生存率は 75~80%である。死亡例のほとんどは治療開始後 6 ヶ月以内に起こり、大部分は診断後 1 ヶ月以内の重症感染症による[13]。

PEG-ADA 治療の問題としては、初期段階で防御可能なレベルまでの免疫機能が回復できない場合があり、中和抗体の出現により効果が減弱あるいは排除される場合があることである。中和抗体は PEG-ADA を受けた患者の 10%未満に出現するといわれている。

また、ERT 中にリンパ増殖性疾患に罹患した例が 8 例あり[9, 14, 15]、他にも肝細胞癌 2 例、肝芽腫 1 例を認めており注意を要する。

② 造血幹細胞移植 (HSCT)

推奨

- ①重症型(SCID)を呈する場合の根治治療として、造血幹細胞移植(HSCT)は必須である。
根拠の確かさ A
- ②遅発型(Delayed onset)を呈する場合の治療として、HSCTが推奨される。
根拠の確かさ B
- ③ HLA一致血縁者をドナーとしたHSCTが推奨される。
根拠の確かさ A
- ④ HLA一致血縁者がいない場合には、HLA一致臍帯血を用いたHSCTが推奨される。
根拠の確かさ B

重症型 (SCID) では HSCT による造血系の再構築を行うことが生命予後の改善に直結する。

ドナー：HLA の genotype も一致した同胞が理想である。HLA 一致同胞がいない場合、HLA 一致臍帯血バンクドナーからの移植が増加している。緊急性の面からは骨髄バンクドナーからの移植は現実的ではない。ADA 欠損症を含めた SCID での 3 年生存率は、HLA 一致ドナーで 81%、不一致ドナーで 29%と報告されている[16]。HLA ハプロ一致の親からの移植は現状では成績が良くない。

前処置：同胞からの場合、前処置なしのHSCTも行われているが、移植後のGVHDや低ガンマグロブリン血症のリスクがある。前処置なしの場合、生着や免疫再構築が不十分だとの報告もある[17]。前処置をどのようにするかが当面の課題である。

遅発型(Delayed onset): HSCT の必要性については確立していないが、経過とともに慢性呼吸不全や免疫不全が進行する例が多いため、考慮すべきである。実際に HSCT が行われ成功した例も報告されている[5]。一方、ADA 酵素補充療法により改善がみられたものの、PEG-ADA に対する中和抗体により再び増悪した例が報告されている[6]。晩発型 (Late onset): HSCT の適応については今後の課題である。

③ 遺伝子治療

強度を軽減した前処置でのレンチウイルスを用いた GT [7] が良好な成績をあげているが、本邦ではこの方法を用いた GT を行っている施設は現段階ではない。

文献

1. Hershfield MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr Opin Immunol*. 2003;15(5):571-7.
2. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, et al. How I treat ADA deficiency. *Blood*. 2009;114(17):3524-32.
3. Kesserwan C, Sokolic R, Cowen EW, et al. Multicentric dermatofibrosarcoma protuberans in patients with adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):762-9.e1.
4. Okura Y, Yamada M, Kobayashi I, et al. ADA-SCID with 'WAZA-ARI' mutations that synergistically abolished ADA protein stability. *Br J Haematol*. 2011;153(5):675-6.
5. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Transplant*. 2013;17(1):E29-32.
6. Lainka E, Hershfield MS, Santisteban I, et al. polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase (ADA) therapy provides temporary immune reconstitution to a child with delayed-onset ADA deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(7):861-6.
7. Farinelli G, Capo V, Scaramuzza S, et al. Lentiviral vectors for the treatment of primary immunodeficiencies. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(4):525-33.
8. Kohn DB, Gaspar HB. How We Manage Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (ADA SCID). *J Clin Immunol*. 2017;37(4):351-6.
9. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol*. 2005;117(2):133-43.
10. Serana F, Sottini A, Chiarini M, et al. The different extent of B and T cell immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation and enzyme replacement therapies in SCID patients with adenosine deaminase deficiency. *J Immunol*. 2010;185(12):7713-22.
11. Brigida I, Sauer AV, Ferrua F, et al. B-cell development and functions and therapeutic options in adenosine deaminase-deficient patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):799-806 e10.
12. Malacarne F, Benicchi T, Notarangelo LD, et al. Reduced thymic output, increased spontaneous apoptosis and oligoclonal B cells in polyethylene glycol-adenosine deaminase-treated patients. *Eur J Immunol*. 2005;35(11):3376-86.
13. Hershfield M. Adenosine Deaminase Deficiency. - GeneReviews® - NCBI Bookshelf
14. Kaufman DA, Hershfield MS, Bocchini JA, et al. Cerebral lymphoma in an adenosine deaminase-deficient patient with severe combined immunodeficiency receiving

polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase. *Pediatrics*. 2005;116(6):e876-9.

15. Husain M, Grunebaum E, Naqvi A, et al. Burkitt's lymphoma in a patient with adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency treated with polyethylene glycol-adenosine deaminase. *J Pediatr*. 2007;151(1):93-5.

16. Antoine C, Muller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet*. 2003;361(9357):553-60.

17. Patel NC, Chinen J, Rosenblatt HM, et al. Outcomes of patients with severe combined immunodeficiency treated with hematopoietic stem cell transplantation with and without preconditioning. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1062-9.e1-4.

疾患名(日本語)：ウイスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群

疾患名(英語)：Wiskott-Aldrich syndrome

OMIM 番号：301000

| | Wiskott-Aldrich syndrome | WIP deficiency |
|----------|--------------------------|----------------|
| ICD9 分類 | 279.12 | D82.0 |
| ICD10 分類 | 279.2 | D81.9 |

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 個のアミノ酸よるなる 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が特徴であり、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 は女児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。小型血小板であることが多い。

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。

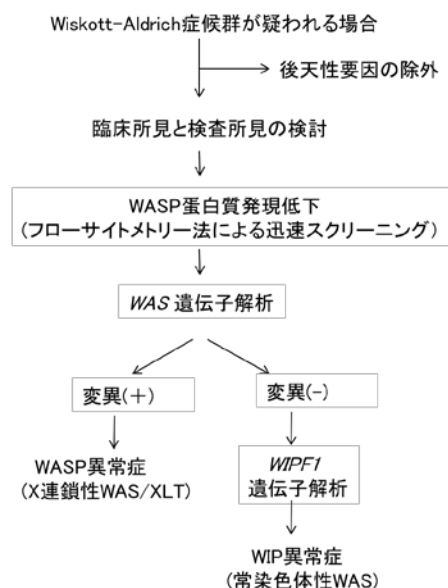
5) 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

6) *WAS*, *WIPF1* 遺伝子変異

4. 鑑別診断（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。



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る、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。

検索用キーワード

Wiskott-Aldrich syndrome, X-linked thrombocytopenia, WAS, WIP

関連ウェブサイト

・PIDJ homepage

<http://pidj.riken.jp/>

・WASPbase

<http://pidj.rcai.riken.jp/waspbase/>

・日本小児血液・がん学会 homepage 疾患委員会 血小板委員会

http://www.jspho.jp/disease_committee/itp.html

引用文献

1) Derry JM, 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 (案)

- 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。

疾患名(日本語): ブルーム(Bloom)症候群

疾患名(英語): Bloom syndrome, Bloom's syndrome

OMIM 番号: 210900

a) 疾患概要

ブルーム症候群は、生下時からの小柄な体型、特徴的な顔貌、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする常染色体劣性形式の遺伝性疾患であり、20歳までに、約3割の症例がなんらかの悪性腫瘍を発症する。姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange; SCE)が高率に認められ診断に重要である。DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパクBLMをコードするBLM遺伝子の異常が原因である。

b) 疫学

2010年度に実施された全国調査により、国内では9家系10症例のブルーム症候群の確定例が明らかとなっている。アッシュケナー系ユダヤ人では、保因者が約100人に1人の頻度で存在するとされている。

c) 診断基準、診断の手引き(臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別疾患など)

A. 臨床症状

1. 小柄な体型(生下時から認められ均整がとれている)
2. 特徴的な顔貌(鳥様顔貌)
3. 日光過敏性血管拡張性紅斑(多くは頬部に対称性に出現)
4. 免疫不全症(抗体産生不全; 血清IgM、IgAの低下)
5. 悪性腫瘍(造血器腫瘍、皮膚癌、大腸癌、乳癌等)の若年発症が高率である
6. II型糖尿病の合併
7. 性腺機能低下(無精子症、早期の閉経、不妊)

B. 検査所見

1. 抗体産生不全(多くは血清IgM値が50mg/dlの以下の低値を示す)
2. T細胞、B細胞数は正常範囲のことが多い
3. CD4陽性細胞の低下がみられることがある
4. 遅延型過敏反応の低下がみられることがある

C. 特殊検査

1. 姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange)の亢進
2. *BLM* 遺伝子変異

D. 鑑別疾患

Rothmund-Thomson 症候群、Cockayne 症候群、Werner 症候群、Fanconi 症候群、毛細血管拡張性失調症、色素性乾皮症、先天性角化症 等の遺伝性高発癌症候群が鑑別疾患として挙げられる。Rothmund-Thomson 症候群とは、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とし、DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク RECQL4 の異常により発症する常染色体劣性遺伝の疾患である。ブルーム症候群と同様に、高率に悪性腫瘍(骨肉腫、皮膚扁平上皮癌、白血病、胃癌など)を発症する。同じ責任遺伝子に異常を有する類縁疾患として、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群がある。

E. 診断の手引き(フローチャート参照)

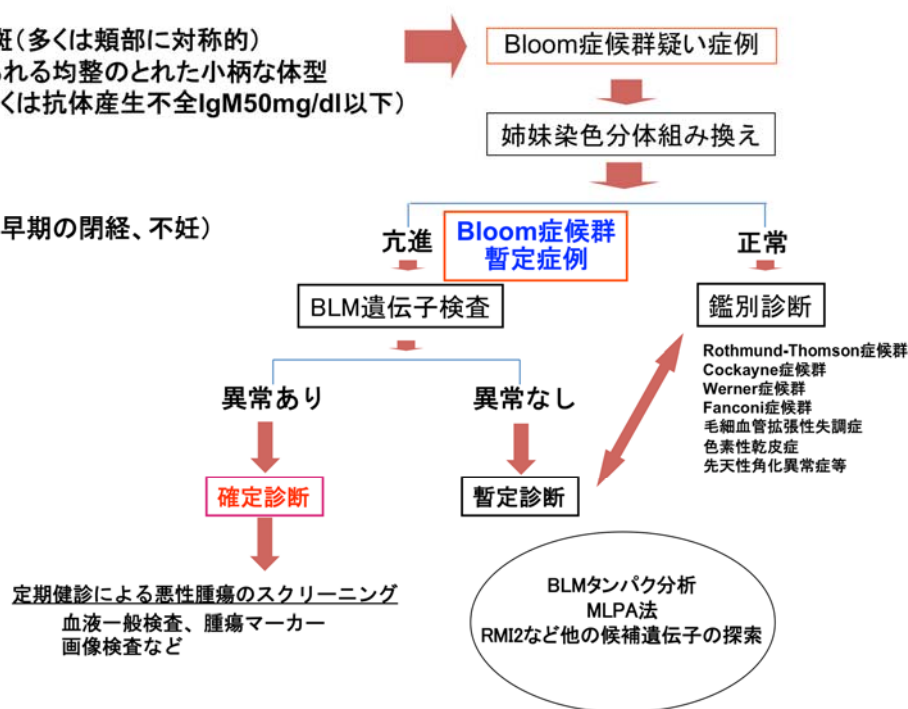
生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、発癌の既往があり、血清 IgM の低値がある場合、本症を疑う。姉妹染色分体組み換えを調べ亢進している場合は暫定的に本症とする。最終的に *BLM* 遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。

臨床症状

- ・日光過敏性紅斑(多くは頬部に対称的)
- ・生下時からみられる均整のとれた小柄な体型
- ・免疫不全症(多くは抗体産生不全IgM50mg/dl以下)
- ・発癌の既往

参考症状

- ・鳥様顔貌
- ・性腺機能低下(早期の閉経、不妊)
- ・糖尿病



F. 診断基準

Definite: A1 を認め、A2～7 及び B1～4 のうち 1 項目以上+C-2 を満たすもの

Probable: A1 を認め、A2～7 及び B1～4 のうち 1 項目以上+C-2 を満たさないが、C-1 を満たすもの

d) 合併症

悪性腫瘍の高率な発症が際だった特徴である。20 歳までに約 3 割の患者がなんらかの悪性腫瘍を発症する。特に B 細胞系リンパ腫の発生例が多い。易感染性による肺炎の合併も、生命予後を左右する。高頻度に糖尿病を合併する。

e) 重症度分類

重症: ブルーム症候群は、反復性感染、糖尿病、悪性腫瘍の発生等により定期的な治療が必要である。また、定期的な全身検索による悪性腫瘍の早期発見が本疾患の管理上重要であるため、確定診断例は全例重症に分類する。

f) 管理方法(フォローアップ指針)、治療

治療は対症療法が基本となる。易感染性に対しては抗菌薬による予防投与も行われる。免疫グロブリンが著しく低下している症例については、補充療法を考慮してもよい。皮膚癌発生の予防のため、日光暴露を避けなければならない。悪性腫瘍の発生を早期に発見するために血液検査(腫瘍マーカー等含む)、各種画像検査、大腸内視鏡検査、皮膚科専門医による診察を定期的に行う必要がある。ブルーム症候群では放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため画像検査は、超音波検査、MRI 等で行う。また、抗がん剤に対する感受性が亢進していると考えられるため、通常のプロトコールの半量等に減量して治療を行うこともある。糖尿病の合併頻度が多いため、定期的に HbA1c 等を確認する。

g) 予後、成人期の課題

2010 年度に実施された本邦における集計では、10 症例中 4 例が、それぞれ 7 歳、23 歳、28 歳、37 歳で死亡していた。予後は、合併症(主に悪性腫瘍)の有無に左右されるが、比較的若年で悪性腫瘍を発症し、致命的となることが多い。

h) 診療上注意すべき点

悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。また、放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため、画像検査等の施行時には注意が必要である。

参考文献

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S, Proytcheva M, German J. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*. 1995 Nov 17;83(4):655-66.
2. Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 Nov;71(11):4508-12.
3. Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004 May;4(3):393-401.
4. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, McLeod MP, Meshkov L, Nouri K, Izakovic J. Bloom syndrome. *Int J Dermatol*. 2014 Jul;53(7):798-802.
5. Hudson DF, Amor DJ, Boys A, Butler K, Williams L, Zhang T, Kalitsis P. Loss of RMI2 Increases Genome Instability and Causes a Bloom-Like Syndrome. *PLoS Genet*. 2016 Dec 15;12(12):e1006483.
6. 金子英雄. Bloom(ブルーム)症候群. 別冊日本臨床 免疫症候群(第2版)III, 日本臨床社. 2015: 200-202.

【ブルーム症候群スコープ】

| | |
|---------------------------|--|
| 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項 | |
| (1) タイトル | ブルーム症候群 (Bloom's syndrome, Bloom syndrome) |
| (2) 目的 | 以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> ・ブルーム症候群患者の診断 ・ブルーム症候群患者のQOL ・ブルーム症候群患者の治療による有害事象 |
| (3) 目的 | ブルーム症候群 |
| (4) 想定される利用者、利用施設 | 一般小児科医、一般内科医、血液内科医 など |
| (5) 既存ガイドラインとの関係 | これまで本邦にはブルーム症候群における Minds に準拠した診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 28 年度厚生労働省：「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」の研究班におけるブルーム症候群の診療ガイドラインを基盤に作成した。 |
| (6) 重要臨床課題 | 重要臨床課題：「ブルーム症候群の診断」 ブルーム症候群の診断は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生等の特徴的な臨床症状を示す症例で BLM 遺伝子解析を行うことで確定診断されるが、遺伝子検査が未検討の症例や、変異が同定されない症例もみられることがあることから、適切な診断基準の確立が必要である。姉妹染色分体組み換え (sister chromatid exchange) の亢進がブルーム症候群の診断に有用であるとされるが、その推奨度は定まっていない。 |
| | 重要臨床課題：「ブルーム症候群の治療」 ブルーム症候群は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生が高率にみられ、確立された根治療法が存在していないため、基本的には対症療法が行われている。ブルーム症候群の原疾患に対する根治療法として造血幹細胞移植の有効性が議論されているが、実際の施行例は乏しい。ブルーム症候群では、種々の程度の免疫グロブリン値の低下がみられるが、免疫グロブリン補充療法を施行された症例の報告は稀である。また、ブルーム症候群に併発する悪性腫瘍に対する化学療法は投与量を減量した方がよいという文献が存在し、B 細胞性悪性リンパ腫の治療には Rituximab を使用された症例が散見される。ブルーム症候群に併発する悪性腫瘍に Proton beam therapy が試みられた報告がある。ブルーム症候群の低身長に対して成長ホルモン製剤の投与が試みられた報告がある。しかし、これらの治療法の根拠に基づいた推奨度は定まっていない。 |
| (7) ガイドラインがカバーする範囲 | <ul style="list-style-type: none"> ・本ガイドラインがカバーする範囲 小児ブルーム症候群患者、成人ブルーム症候群患者 ・本ガイドラインがカバーしない範囲 |

| | |
|--|--|
| <p>(8) クリニカル クエスチョン (CQ) リスト</p> | <p>・ブルーム症候群の診断に有用な臨床検査は？</p> <p>CQ1. ブルーム症候群の診断に sister chromatid exchange は有用か？</p> <p>・ブルーム症候群の各治療（骨髄移植、免疫グロブリン定期補充療法、化学療法、Rituximab、proton beam therapy、成長ホルモン）の推奨度は？</p> <p>CQ2-1. ブルーム症候群の原疾患自体の治療に骨髄移植は有効か？ CQ2-2. ブルーム症候群に免疫グロブリン定期補充療法は有効か？ CQ2-3. ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍に対する化学療法の適切は投与量は？ CQ2-4. ブルーム症候群に合併する B 細胞性悪性リンパ腫に Rituximab は有効か？ CQ2-5. ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍に proton beam therapy は有効か？ CQ2-6. ブルーム症候群の低身長に成長ホルモン製剤は有効か？</p> |
| <p>2. システマティックレビューに関する事項</p> | |
| <p>(1) 実施スケジュール</p> | <p>文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月</p> |
| <p>(2) エビデンスの検索</p> | <p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2017 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2017 issue 12 まで</p> |
| <p>(3) 文献の選択基準・除外基準</p> | <p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。 ・採用条件を満たす CPG、SR 論文がない場合は、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。 ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。</p> |

| | |
|---------------------------------|--|
| <p>(4) エビデンスの評価と統合の方法</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル ver. 2.0 (2016.03.15)」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。 |
| <p>3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項</p> | |
| <p>(1) 推奨作成の基本方針</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。 |
| <p>(2) 最終化</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる |
| <p>(3) 外部評価の具体的方法</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 |
| <p>(4) 公開の予定</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。 |

1章 疾患の解説

胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群)

疾患背景

ディ・ジョージ症候群 (DiGeorge syndrome :DGS) は、1965年にDiGeorgeが報告した胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低Ca血症と先天性心疾患を伴う症候群である¹⁾。胚形成初期における第3および第4咽頭嚢の異常形態発生が原因である。1981年にDGSと染色体22q11.2領域の微細欠失の関連が報告された²⁾。現在では多くのDGS患者が、染色体22q11.2領域に欠失を有することが知られている³⁾。

原因・病態

DGSの大部分は染色体22番q11.2領域のヘテロ微細欠失に起因し、ヒトの代表的な微細欠失症候群/分節性異数性症候群である。22q11.2欠失症候群で認められる22番染色体欠失領域には、低頻度反復配列 (low copy repeats, LCRs) と呼ばれる、数個から数十個の類似の反復した塩基配列が4か所以上存在する。LCRsは染色体構造の不安定性に関与し、減数分裂の際に誤対合を引き起こす。このことにより染色体の異常な組み換えが起こることで本疾患における欠失が生じると考えられている⁴⁾。

22q11.2欠失領域 (1.5-3Mb) には、30以上の遺伝子が存在しており、そのなかには転写因子である*TBX1*や*TUPLE1*、大動脈弓・胸腺・頭蓋顔面構造の形成に関与する*CRKL*、ユビキチン化蛋白の分解に関与し大動脈弓奇形との関連が示唆される*UFDIL*が含まれる。特に*TBX1*遺伝子のハプロ不全が身体的奇形の出現に大きな役割を演じるとされ⁵⁾、*Tbx1*欠損マウスのヘテロ接合体では、20~50%に大血管奇形が認められ、ホモ接合体では100%に心奇形、口蓋裂が認められる⁶⁾。さらに*TBX1*遺伝子単独の機能喪失変異により、22q11.2欠失症候群様の臨床症状を呈することが報告されている⁷⁾。

一方、染色体22q11.2欠損を有さないDGSでは、10p13-14、17p13、18q21欠損などの染色体領域の異常が知られるが⁸⁾⁹⁾、それらの詳細な分子学的機構は不明である。

臨床像

DGSの臨床症状は多岐に渡り個人差が非常に大きい。多くは散発性であるが、一部に家族性の症例も存在し、第1世代より第2世代の方が重篤化する表現促進現象を示す傾向がある。本症候群ではファロー四徴症、総動脈管遺残、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形、胸腺低形成あるいは無形成によるT細胞欠損と易感染性、開放性鼻音症の原因となる口蓋裂、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と新生児テタニー、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症などの特異顔貌を伴う。その他にも精神発達遅滞、言語発達遅滞、低身長、血小板減少症、汎血球減少症、白内障、斜視、尖足、側弯症、腎尿路奇形などの報告がある^{10) 11)}。

胸腺の低形成または無形成による T 細胞機能の低下が DGS の免疫不全症の特徴である¹²⁾。22q11.2 欠失症候群患者の T 細胞数やマイトジェンに対する反応は非常に個人差が大きい。完全な胸腺の欠損、いわゆる完全型 (complete) DGS は、22q11.2 欠失症候群患者の 1% 以下であり¹³⁾、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する。完全型 DGS では、T 細胞数は極めて少なく、マイトジェンに対する T 細胞の反応は見られない。一方、T 細胞機能の低下した 22q11.2 欠失症候群患者の大部分は、中等度から軽度の T 細胞数の低下を認め、不完全型 (partial) DGS と呼ばれる。これらの患者では、微細な胸腺上皮細胞が時に異所性に残存しており T 細胞産生を担っている。欧州免疫不全症学会の完全型および不完全型 DGS の診断基準症を (表 1) に示す。

DGS 患者は、その多くが重度の先天性心疾患や低カルシウム血症を合併しているため、感染症が初発の症状となることは通常稀である。実際に乳児期の死因の多くが心疾患によるものである。しかしながら、繰り返す感染症は、心疾患の治療後に大きな問題となり、乳幼児期では心疾患の次に頻度の高い死亡原因となる。DGS 患者では T 細胞機能低下に関連した日和見感染症が増加する。これらの病原体には、真菌・ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルスなどウイルスが含まれる¹⁴⁾¹⁵⁾。免疫反応の低下に加え、口蓋裂等の口腔顎顔面領域の形態学的異常合併が繰り返す上気道感染や中耳炎に関連している¹⁶⁾。

通常、DGS 患者では B 細胞数や血清免疫グロブリン濃度は正常であり、抗体機能と抗原結合力 (avidity) を認める。しかしながら、T 細胞の欠損により B 細胞の制御がうまく働かず抗体産生不全を呈することもある¹⁷⁾。

抗核抗体、抗赤血球抗体、抗甲状腺抗体などの自己抗体の出現がしばしば認められ、若年性特発性関節炎 (JIA) や自己免疫性血球減少症、自己免疫性甲状腺疾患などの自己免疫疾患を合併する頻度が高いことが知られている^{17) 18) 19)}。反復する感染が自己免疫現象の誘因となっている可能性があるが、胸腺内で自己反応性 T 細胞がアポトーシスを起こして除去される正常な分化過程が障害されることや、制御性 T 細胞の低下が原因と考えられている。一部の不完全型 DGS 患者において、CD4+CD25+ 制御性 T 細胞割合の著明な低下が報告されている²⁰⁾。また、著明な T 細胞欠損例では B 細胞性リンパ腫などの悪性腫瘍の合併率が高い²¹⁾。

表 1 完全型および不完全型 DGS の診断基準

| 分類 | 区分 | |
|----------|------------|---|
| 不完全型 DGS | Definitive | 3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 500/ μ L 未満となり、染色体 22q11.2 領域の欠損と関連する円錐動脈幹部の心奇形または低 Ca 血症を認める。 |
| | Probable | 3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ μ L 未満となり、染色体 22q11.2 の欠損を認める。 |
| | Possible | 3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ μ L 未満となり、先天性心疾患もしくは低 Ca 血症もしくは顔貌/口蓋の奇形を認める。 |
| 完全型 DGS | Definitive | CD3 陽性 T 細胞数が 50/ μ L 未満かつ胸腺無形成、低 Ca 血症、先天性心疾患を認める。 |

診断

特徴的な顔貌や心流出路欠損症や繰り返す感染症がある場合は本疾患が鑑別にあがる。乳児期は低カルシウム血症を引き起こす副甲状腺ホルモン値の著明な低下を認める。胸部レントゲン写真では胸腺陰影の欠損を認めるが、この所見は免疫能低下に直結するものではない。免疫能の評価として、血算やリンパ球サブセットの測定のみならず、リンパ球幼弱化試験も重要である。

上記臨床症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、Fluorescent in situ hybridization (FISH) 解析で 22q11.2 領域の欠失を直接証明する。Array comparative genomic hybridization (aCGH)や次世代シーケンサーによる大量並列シーケンスの結果を利用したコピー数解析を用いても、22q11.2 領域の欠失の検出が可能である²²⁾。22q11.2 領域の欠失が認められない場合は、染色体 10p13-14 等その他の染色体欠失や *TBX1* などの原因遺伝子変異について検索する。

欧米では、T 細胞新生の指標となる T-cell receptor excision circle (TREC) を用いた重症複合免疫不全症に対する新生児マススクリーニングが開始され、T 細胞新生能の低下を示す新生児の一部が DGS と診断されている²³⁾。

【診断基準】(案)

A 主要症状

1. 胸腺形成不全を伴う細胞性免疫能の低下*
2. 副甲状腺低形成
3. 心流出路奇形

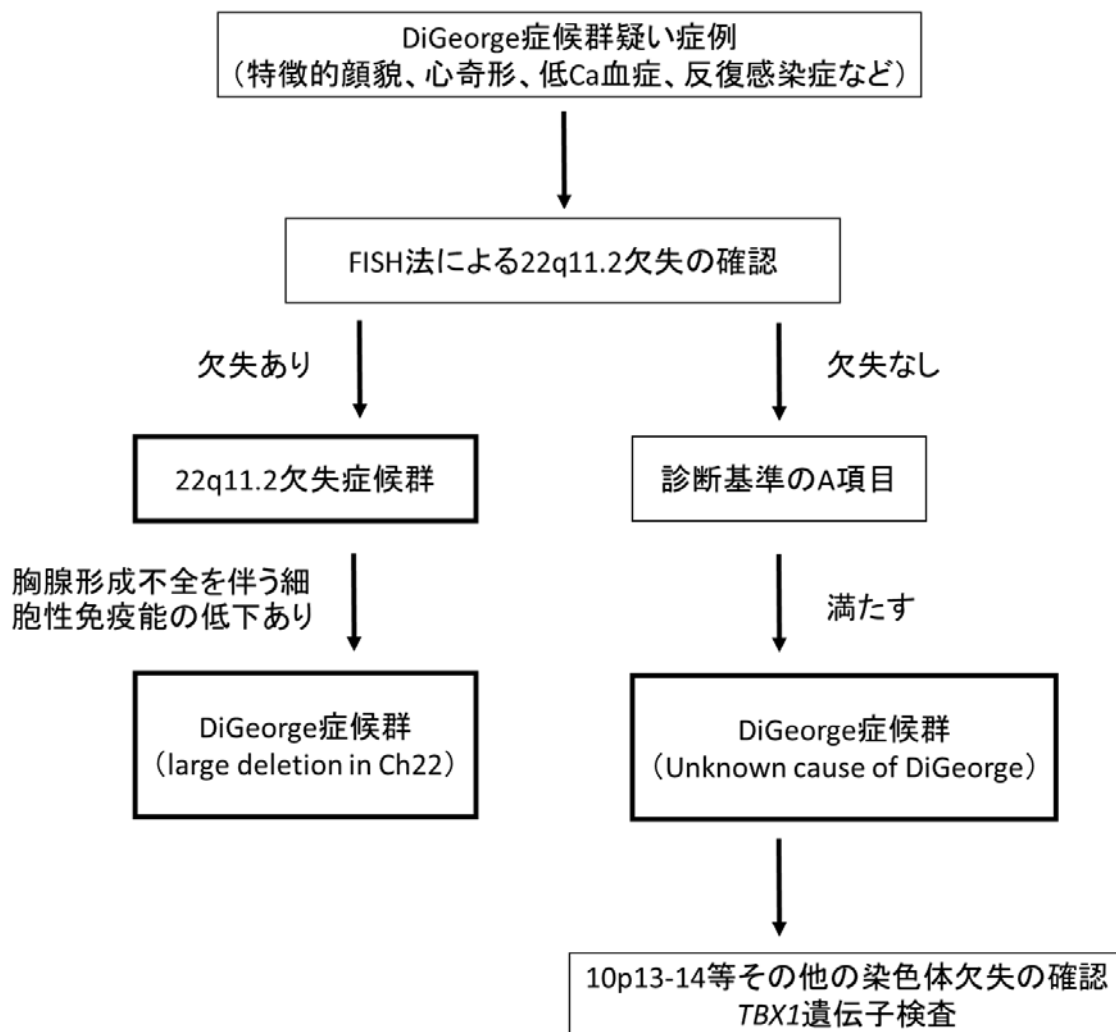
B 遺伝子検査

染色体 22q11.2 領域の欠損

A1~3 すべてを満たすもの、または A1 かつ B を満たすものを DGS と診断する。

*CD3+リンパ球数の低下 (3 歳未満 1500 μ /L 未満、3 歳以上 600 μ /L 未満) または PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満

【診断手順フローチャート】 (案)



治療の概要

症状が多岐にわたるため、包括的な管理が必要となる。免疫能に関して、最重症の完全型 DGS が疑われる場合では患者を隔離し、*Pneumocystis jirovecii* 肺炎・真菌感染症の予防目的に ST 合剤および抗真菌薬を内服させ、必要に応じて免疫グロブリンの補充を行う。輸血後 GVHD および CMV 感染のリスクを減らすため、放射線未照射血あるいは CMV 陽性血液製剤の使用は避ける。著明な末梢血 T 細胞減少・T 細胞機能障害・機能的抗体の産生不全が認められる場合は、生ウイルスワクチンの接種を控える。

胸腺移植が最も根治的な治療法である。心臓手術の際に得られた胸腺組織を培養し、患者の大腿四頭筋に移植することで、T 細胞機能を構築することが可能である²⁴⁾。しかしながら胸腺移植は、欧米のごく限られた施設でのみ施行可能であり、日本国内で実施可能な施設はない。

胸腺移植以外の根治術として、造血細胞移植が施行される²⁵⁾。ドナー由来の胸腺で教育を受けた末梢血リンパ球が、患者体内で増殖することにより免疫能の構築が得られるが、T 細胞受容体レパトアの多様性は制限される。従来、移植ソースとして、骨髄が使用されていたが²⁶⁾、臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されている²⁷⁾。

先天性心奇形の合併例では、生後間もなく手術が必要となることがあり、生命予後は合併する心奇形の重症後に左右される。低カルシウム血症に対しては、副甲状腺機能低下症に準じて治療を行う。全身状態の安定後は、感染症のリスクに配慮しながら、発達障害に対し、療育を受けることが大切である。長期的には、自己免疫疾患や精神疾患などが見られることがあり、多方面からのアプローチが必要である。

予後

DGS 患者の予後は心奇形と免疫能の程度に依存する。幼少期の死因は、心奇形が最多であり、日和見感染症がそれに次ぐ。微小な胸腺組織が残存している場合は、成長に伴い T 細胞数が自然に回復する。胸腺移植・造血細胞移植を受けた患者は、長期間にわたり良好な免疫能の構築が維持される。

22q11.2 欠失症候群では、出生時に免疫能の異常が認められなくても、思春期以降に低ガンマグロブリン血症等の液性免疫不全を発症することがあり²⁸⁾、長期的な経過観察が必要である。

社会保障

原発性免疫不全症候群が小児慢性特定疾患、指定難病(65)に選定されている。

22q11.2 欠失症候群が小児慢性特定疾患、指定難病(203)に選定されている。

本疾患の関連資料・リンク

「22q11.2欠失症候群国際コンソーシアム」が2011年に発表した管理ガイドラインに、本疾患の年齢別の評価項目が記載されている²⁹⁾。稀少疾患であり、診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。

参考文献

1. DiGeorge A M. Discussion on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr.* 1965; 67:907.
2. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet.* 1981; 57:253–256.
3. Wilson D, Burns J, Scambler P, et al. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30:852-6.
4. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, Driscoll DA, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Budarf ML, Emanuel BS. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000 Mar 1;9(4):489-501.
5. Merscher S, Funke B, Epstein JA, Heyer J, Puech A, Lu MM, Xavier RJ, Demay MB, Russell RG, Factor S, Tokooya K, Jore BS, Lopez M, Pandita RK, Lia M, Carrion D, Xu H, Schorle H, Kobler JB, Scambler P, Wynshaw-Boris A, Skoultschi AI, Morrow BE, Kucherlapati R. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell.* 2001 Feb 23;104(4):619-29.
6. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet.* 2001 Mar;27(3):286-91.
7. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, Ichida F, Joo K, Kimura M, Imamura S, Kamatani N, Momma K, Takao A, Nakazawa M, Shimizu N, Matsuoka R. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003 Oct 25;362(9393):1366-73.
8. Daw SC, Taylor C, Kraman M, Call K, Mao J, Schuffenhauer S, Meitinger T, Lipson T, Goodship J, Scambler P. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet.* 1996 Aug;13(4):458-60.
9. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet.* 1993 Oct;30(10):803-6.
10. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* 2003 Jul;112(1 Pt 1):101-7.

11. 大澤真紀子 : 22q11.2 欠失症候群ガイドブック第 2 版, p7, 中山書店 2010.
12. Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM, Schiff SE, Harville TO, Williams LW, Schiff RI, Buckley RH. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr*. 1998 Jan;132(1):15-21.
13. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton-Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Beemer FA, Dallapiccola B, Novelli G, Hurst JA, Ignatius J, Green AJ, Winter RM, Brueton L, Brøndum-Nielsen K, Scambler PJ. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997 Oct;34(10):798-804.
14. Marcinkowski M, Bauer K, Stoltenburg-Didinger G, Vogel M, Versmold H. Fatal aspergillosis with brain abscesses in a neonate with DiGeorge syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Dec;19(12):1214-6.
15. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, Robertson CF, Kemp AS. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1997 Nov;24(5):324-30.
16. 長田恵子,高山幹子,石井哲夫.外奇形を伴う CATCH22 症候群 26 症例の検討.*Otol Jpn* 6(2):105-114.1996
17. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002 Jun;86(6):422-5.
18. Lévy A, Michel G, Lemerrer M, Philip N. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11? *Am J Med Genet*. 1997 Apr 14;69(4):356-9.
19. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Zmijewski CM, Ellabban AS, Reed L, Emanuel BS, Zackai EH, Athreya BH, Keenan G. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum*. 1997 Mar;40(3):430-6.
20. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Sep;9(5):1129-31.
21. Sato T, Tatsuzawa O, Koike Y, Wada Y, Nagata M, Kobayashi S, Ishizawa A, Miyauchi J, Shimizu K. B-cell lymphoma associated with DiGeorge syndrome. *Eur J Pediatr*. 1999 Jul;158(7):609
22. Kojima D, Wang X, Muramatsu H, et al. Application of extensively targeted next-

- generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138:303-305.
23. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014; 312:729-38.
 24. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood* 2007; 109:4539-47.
 25. Ales Janda, Petr Sedlacek, Manfred Hönig, Wilhelm Friedrich, Martin Champagne, Tadashi Matsumoto, Alain Fischer, Benedicte Neven, Audrey Contet, Danielle Bensoussan, Pierre Bordigoni, David Loeb, William Savage, Nada Jabado, Francisco A. Bonilla, Mary A. Slatter, E. Graham Davies and Andrew R. Gennery. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood* 2010 116:2229-2236
 26. Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:908-15.
 27. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1471-1473.
 28. Bjork AH, Oskarsdottir S, Andersson BA, Friman V. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet*. 2012; 158A:1934-40.
 29. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159:332-9.

第2章 推奨

①胸腺移植

推奨

①完全型 DGS の免疫不全症状に対する根治治療として、胸腺移植は推奨される。

根拠の確かさ A

要約

これまでの臨床試験の結果から、完全型 DGS 患者は胸腺移植により免疫能再構築が得られることが示されている。完全型 DGS の免疫不全症に対する根治治療として、胸腺移植を推奨する。

解説

胎児胸腺埋め込み術は、Cleveland らにより 1968 年に初めて報告された¹⁾。本邦からも 1989 年に Mayumi らによる、胎児胸腺懸濁液を腹腔内投与し、免疫能の再構築を得られた報告があり、いくつかの臨床試験が行われてきた²⁾。しかしながら、胎児胸腺埋め込み術は胎児胸腺組織の確保が困難なため、その適用は限定されている。近年、心臓手術の際に得られた、必ずしも HLA 適合を必要としない乳児の胸腺組織を培養し、培養胸腺組織を完全型 DGS 患児の大腿四頭筋に移植して T 細胞機能を構築する方法がおこなわれ、一定の成果が報告されている。Markert らは、44 人の完全型 DGS 患者に胸腺移植を移植し、33 人 (75%) で長期生存が得られたと報告している³⁾。胸腺移植に成功した患者では、形態学的に正常の胸腺組織が生着し、宿主由来のナイーブ T 細胞の新生が認められ、T 細胞受容体のレパトアやマイトジェンに対する反応の正常化がみられる。胸腺移植は、免疫能の再構築に有用な治療法であるが、移植後の自己免疫性甲状腺炎や免疫関連血球減少症などの自己免疫疾患の合併が多いなどの課題がある⁴⁾。しかしながら、胸腺移植の最大の問題点は、移植可能な施設が限定されていることである。

参考文献

1. August CS, Rosen FS, Filler RM, Janeway CA, Markowski B, Kay HEM (1968) Implantation of a foetal thymus, restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (DiGeorge's syndrome). *Lancet* II:1210–1211
2. M. MayumiH. KimataY. SuchiroS. HosoiS. ItoY. KugeK. ShinomiyaH. Mikawa
DiGeorge syndrome with hypogammaglobulinaemia: a patient with excess suppressor T

cell activity treated with fetal thymus transplantation. Eur J Pediatr. 1989 Apr;148(6):518-22.

3. M. Louise Markert, Blythe H. Devlin, Marilyn J. Alexieff, Jie Li, Elizabeth A. McCarthy, Stephanie E. Gupton, Ivan K. Chinn, Laura P. Hale, Thomas B. Kepler, Min He, Marcella Sarzotti, Michael A. Skinner, Henry E. Rice and Jeffrey C. Hoehner. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. Blood 2007 109:4539-4547
4. Davies EG, Cheung M, Gilmour K, Maimaris J, Curry J, Furmanski A, Sebire N, Halliday N, Mengrelis K, Adams S, Bernatoniene J, Bremner R, Browning M, Devlin B, Erichsen HC, Gaspar HB, Hutchison L, Ip W, Ifversen M, Leahy TR, McCarthy E, Moshous D, Neuling K, Pac M, Papadopol A, Parsley KL, Poliani L, Ricciardelli I, Sansom DM, Voor T, Worth A, Crompton T, Markert ML, Thrasher AJ. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr 8

②造血細胞移植

推奨

- ① 完全型 DGS の免疫不全症状に対する根治治療として、同種造血細胞移植を推奨する。
根拠の確かさ C

背景

胸腺移植が施行困難な場合は、造血細胞移植を完全型 DGS の免疫不全症状に対する根治治療として、同種造血細胞移植を推奨する。

解説

完全型 DGS に対する同種造血細胞移植は 1980 年代後半から行われてきた¹⁾²⁾。本邦からは、1998 年に Matsumoto らが完全型 DGS に対し、前処置としてブスルフェクスとシクロホスファミドを用いて HLA 一致の同胞より骨髄移植を施行し、T 細胞数の回復が得られたとの報告がある³⁾。Janda らは、多施設の後方視的解析を行い、造血細胞移植を施行した 17 人の完全型 DGS 患者において、41%で長期生存が得られたと報告している⁴⁾。移植細胞源としては、骨髄、末梢血リンパ球が用いられるが、報告されている症例数が少なく、いずれが優

れた移植細胞源いるのかについて結論は出ていない。胸腺移植が施行困難な場合は、造血細胞移植が推奨される治療法である。

臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されており⁵⁾、胸腺移植が実施できず、かつ適切な骨髄移植ドナーが得られない症例においては、臍帯血移植が有望な治療の選択肢となりうる。

参考文献

1. Goldsobel AB, Haas A, Stiehm ER: Bone marrow transplantation in DiGeorge syndrome. *J Pediat* 111:40–44, 1987
2. Borzy MS, Ridgway D, Noya FJ, Shearer WT. Successful bone marrow transplantation with split lymphoid chimerism in DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol*. 1989 Sep;9(5):386-92.
3. Matsumoto T, Amamoto N, Kondoh T, Nakayama M, Takayanagi T, Tsuji Y. Complete-type DiGeorge syndrome treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Nov;22(9):927-30.
4. Ales Janda, Petr Sedlacek, Manfred Hönig, Wilhelm Friedrich, Martin Champagne, Tadashi Matsumoto, Alain Fischer, Benedicte Neven, Audrey Contet, Danielle Bensoussan, Pierre Bordigoni, David Loeb, William Savage, Nada Jabado, Francisco A. Bonilla, Mary A. Slatter, E. Graham Davies and Andrew R. Gennery. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood* 2010 116:2229-2236
5. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1471-1473

高 IgE 症候群診療ガイドライン (案)

1. 疾患概要

高 IgE 症候群 (Job's 症候群) は、新生児期より発症する重症のアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、皮膚粘膜のカンジダ症を特徴とする原発性免疫不全症である。その多くで特有の顔貌、軽微な外力による骨折 (病的骨折)、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織の異常を合併する^{1,2)}。

高 IgE 症候群の主要な病因は *STAT3* 遺伝子の突然変異である^{3,4)}。突然変異は *STAT3* 分子の片アレルに起こるミスセンス変異がほとんどで、これらの変異は機能的にはドミナントネガティブ、すなわち片アレルの遺伝子変異が、もう一方の正常アレルの *STAT3* 機能を阻害する。*STAT3* の遺伝子変異にはホットスポットが存在し、DNA 結合領域のコドン 382 のアルギニン (R)、コドン 463 のバリン (V)、SH2 領域のコドン 637 のバリン (V) の 3 か所で全体の約 3 分の 2 を占める。この 3 箇所以外の変異は非常に多様で、80 種類以上の異なる変異が報告されている。

STAT3 は 40 種以上のサイトカイン・増殖因子のシグナル伝達分子で、その本来の機能は感染症や悪性腫瘍等に対する生体防御である。サイトカインのシグナル伝達は、1 つの細胞が同時に多数のサイトカインを産生し、1 種類のサイトカインが多彩な作用を有しており、さらに異なるサイトカインが同一の機能を有することがあるため、複雑なシグナル伝達ネットワークを構成している。高 IgE 症候群においては *STAT3* の分子異常によりその破綻が起こっているが、現時点ではネットワーク異常の詳細は不明な点が多い。

高 IgE 症候群における黄色ブドウ球菌に対する易感染性は、感染症が皮膚と肺に限局している点が特徴的である。高 IgE 症候群の末梢血単核球のサイトカイン産生能は、 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{IFN}\gamma$ などの古典的炎症性サイトカインの産生は正常だが、Th17 サイトカインの産生は低下しており、Th17 サイトカインの産生低下は、上皮細胞にケモカインと β -ディフェンシン等の抗菌物質の産生低下を引き起こす。すなわち、Th17 サイトカインに対する反応性が上皮細胞とそれ以外とでは異なることから、高 IgE 症候群においては上皮細胞特異的黄色ブドウ球菌感染症が発症する⁵⁾。

また、高 IgE 症候群においては、カンジダ、アスペルギルスなどの真菌感染症に対して易感染性を呈する。カンジダは健常人の皮膚・粘膜の常在菌で健常人においても口内炎、爪囲炎、膣炎などの症状を呈するが、複合型免疫不全症などにおける日和見感染症の起炎菌としても重要である。カンジダに対する易感染性は、 IL-17 とそのレセプター、さらに IL-17 に対する自己抗体の産生などが原因で発症することが明らかとなったことから⁶⁾、高 IgE 症候群では、*STAT3* 機能低下による Th17 細胞の分化障害がその原因と考えられる。

2. 疫学

発症頻度は、出生 10 万人から 100 万人に 1 人程度。常染色体優性遺伝しうる疾患であるが、日本人症例では、その約 90% が *STAT3* 遺伝子の *de novo* 変異により孤発例として発症する³⁾。

3. 診断

1) 臨床症状

典型的な症状の1つに炎症所見の明らかでない細菌性膿瘍 (cold abscess) があるが、抗生剤の投与により皮膚細菌感染症の管理が改善したこともあり、最近の症例ではその頻度が低下している。特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延を呈する典型的症例では、臨床症状のみから確定診断が可能である。

2) 検査所見

確定診断は遺伝子検査により行われる。これ以外で、診断に重要な臨床検査は、第1に高IgE血症で、ほぼ全ての症例で2000 IU/ml以上の高IgE血症を認める。出生直後は認めないことも有り、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高IgE血症はほぼ必発である。起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的IgEが上昇していることから、本症においては抗原特異的IgE産生が亢進していると考えられる。また、好酸球数は約90%の症例で末梢血中の好酸球数が700個/ μm^3 以上に増加している。

3) 特殊検査

研究室レベルの検査であるが、IL-6, IL-10, IL-23等のサイトカインに対するシグナル伝達が障害を、本症の診断に利用することも可能である。

4) 診断基準

高IgE症候群は、アメリカ国立衛生研究所の診断スコアにより臨床診断されることが多かった。血清IgE値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・上気道炎の罹患回数、アトピー性皮膚炎の程度、肺の器質的病変、新生児期の皮疹、カンジダ症、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、関節過伸展、悪性リンパ腫、高口蓋の有無等の臨床診断基準の有無を得点化し、高得点のものを高IgE症候群と診断する方法である。これを簡便し、かつ感度と特異度を上げる検討が最近の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 (PID診断・野々山班) で実施され、表の診断基準が提唱されている。我々の経験した40例の高IgE症候群では全例で2000 IU/ml以上の高IgE血症を呈しており、複合免疫不全症等を除外して、①肺嚢胞、②4回以上の肺炎、③病的骨折、④4本以上の乳歯の脱落遅延、⑤カンジダ症の5項目のうち2項目を満たせば、20項目のNIHスコア以上の感度と特異度が得られることが明らかになった。

5) 鑑別診断

高IgE症候群以外にも、高IgE血症を合併する原発性免疫不全症にはOmenn症候群、Wiskott-Aldrich症候群、複合免疫不全症の一部(DOCK8欠損症など)、IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)症候群等があり、高IgE症候群の診断にはこれらの除外診断が必要である。

4. 合併症

1) 肺嚢胞

約3分の2の成人症例においては、肺炎罹患後に気管支拡張症や肺嚢胞などの肺の器質的病変を合併する。肺嚢胞は、肺炎に罹患した部位に発症し、肺炎の治癒機転に異常があることが原因と考えられている。肺嚢胞は、多剤耐性緑膿菌やアスペルギルスの感染巣となり、この感染が肺の器質的変化を増悪させる悪循環が患児のQOLを著しく傷害することがある。アスペルギルス感染は本症の最大の予後不良因子で高IgE症候群の死亡原因の20%以上を占める。特にコンプライアンスが悪い症例で、肺嚢胞内にアスペルギルス菌球が発生し、侵襲性のアスペルギルス症に進展、その浸潤による肺出血や菌球の脳転移により不幸な転機を取ることがある。このため、肺嚢胞を合併した症例では、後述の予防的治療が重要である。

2) 帯状疱疹

STAT3 遺伝子異常による高IgE症候群においては、水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化による帯状疱疹の罹患率が高いことを報告されている⁷⁾。患児では、全体の約3分の1が帯状疱疹に罹患しており、この罹患率は正常人と比較して6から20倍高い。その原因は、末梢血中のセントラルメモリーT細胞の減少であり、それに一致して末梢血中のEBウイルスのDNA量も高いことが示された。一部の潜伏感染するウイルスに対する防御が低下している可能性が示唆されている。

5. 管理方法

新生児期からの重症アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染症、高IgE血症等の症状より本症を疑い、早期確定診断・早期治療開始により肺の器質的変化を予防できる可能性がある。

高IgE症候群の症例においては、ほとんど全ての症例において抗菌薬の予防投与が行われている。半数以上の症例で抗真菌薬の予防投与も行われている。黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、一般にはST合剤が用いられている。長期的に使用しても比較的薬剤耐性を誘導しにくいと考えられている。これ以外にペニシリン耐性のペニシリン系抗生物質フルクロキサシリンやマクロライド系のアジスロマイシンが投与されることがある。皮膚に高率で黄色ブドウ球菌が常在するので、その菌量をブリーチバス等により減少させると、皮膚炎所見の改善が見られることがある。肺嚢胞を有する症例では、アスペルギルス感染症を合併すると患児の生活の質に大きな悪影響を及ぼすので、アスペルギルスに感受性を有するイトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等の抗真菌薬の予防投与が推奨される。予防投薬にもかかわらずアスペルギルス症を発症する症例がある。感染巣となる肺嚢胞を外科的に摘出することも考えられるが、その際の合併症の頻度が高いとの報告があり、手術適応については慎重に検討する必要がある。本症の患児には、特異抗体の産生不全を認めることがあることから、免疫グロブリンの補充療法を提唱しているグループもあるが、現時点では十分なエビデンスは得られていない。

根治療法としては、高IgE症候群には非造血系組織の症状がみられるため、造血幹細胞移植はあまり実施されてこなかったが、Th17細胞の分化障害が細菌・真菌感染症の発症に関与していることが明らかになってきたので⁵⁾、感染症のコントロー

ルが困難な症例では造血幹細胞移植の実施が増加することが考えられる。ただし、その適応時期や前処置に関しては今後の検討が必要である。

6. 成人期の課題

1) 耳鼻科領域の感染症

高 IgE 症候群患児においては、小児期だけでなく成人になっても、慢性の中耳炎や副鼻腔炎に罹患する。約半数の症例で慢性副鼻腔炎がみられ、咽頭炎、扁桃炎、咽頭膿瘍、乳突蜂巣炎などがそれぞれ 10%以上の頻度で見られる。起炎菌は緑膿菌が多く、それに次いで黄色ブドウ球菌である。肺炎球菌、大腸菌、クレブジエラ、インフルエンザ桿菌などを起炎菌とするものもある⁸⁾。これには、前述の特異抗体の産生不全が関与している可能性が示唆されている。

2) 悪性腫瘍

高 IgE 症候群の 5-10%において悪性腫瘍の合併がみられる。組織型は悪性リンパ腫の頻度が高く、非ホジキンとホジキンリンパ腫の両方がみられる。本症における悪性リンパ腫は、原発性免疫不全症に合併する悪性リンパ腫でよく見られる EB ウイルスとの関係は見られない。治療に対する応答性は比較的良好で、CHOP を中心とした化学療法に反応し、造血幹細胞移植を併用することによりコントロールは可能と考えられている。STAT3 はよく知られているようにがん遺伝子であり、さらに最近 STAT3 の活性化型の遺伝子異常で発症する若年型の自己免疫疾患に各種の悪性腫瘍が合併することが報告されており⁹⁾、STAT3 の機能低下で発症する高 IgE 症候群に悪性腫瘍が合併する原因は現在も不明である。

7. 診療上注意すべき点

STAT3 の機能低下により肝臓における IL-6 のシグナル伝達が障害されているため、CRP 等の急性期反応の上昇が障害される。そのため、感染初期における重症度マーカーとして、IL-6 などより早期のマーカーを用いることが望ましい。また、患児が感染症に罹患した際、重症感が乏しいことが特徴的で、検査所見・画像所見ではすでに重症感染症の所見が見られるのに、全く重症感がないことがある。感染初期の経過観察等に細心の注意が必要であるため、免疫不全症の専門医による経過観察が望まれる。

参考文献

1. Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. *Lancet* 287: 1013-1015, 1966.
2. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol*. 2009;21:487-492
3. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S. et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448: 1058-1062.

4. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ et al., STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Eng. J. Med.* 357: 1608-1619, 2007.
5. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J. Exp. Med.* 206: 1291-1301, 2009
6. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al., Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*, 332: 65-68, 2011
7. Siegel AM, Heimall J, Freeman AF et al., A critical role for STAT3 transcription factor signaling in the development and maintenance of human T cell memory. *Immunity*. 35:806-818, 2011.
8. Chandesris MO, Melki I, Natividad A et al., Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome Molecular, Cellular, and Clinical Features From a French National Survey. *Medicine (Baltimore)* 91, e1-19, 2012
9. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA et al., Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multiorgan autoimmune disease. *Nat Genet* ;46:812-42014

高 IgE 症候群の診断基準

2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症に、易感染性を合併し、末梢血中のリンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、リンパ球幼弱化反応が正常で、高 IgE 症候群に特徴的な、

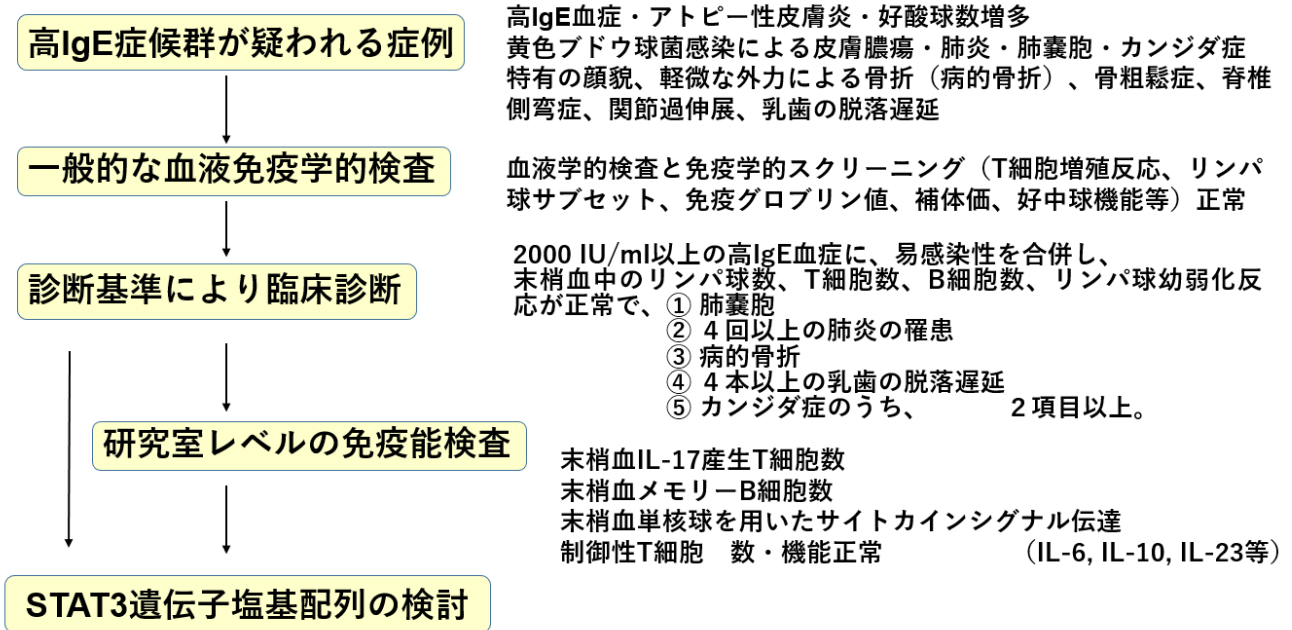
- ① 肺嚢胞
- ② 4 回以上の肺炎の罹患
- ③ 病的骨折
- ④ 4 本以上の乳歯の脱落遅延
- ⑤ カンジダ症

のうち、2 項目以上を満たすもの。

STAT3 の遺伝子異常が同定されれば、高 IgE 症候群と確定診断する。

ただし、2 歳以下の年少児では、高 IgE 症候群に特徴的な臨床症状が揃わないことがあるため、この診断基準を満たさない場合でも、STAT3 の遺伝子診断が必要な場合があることに留意する。

高IgE症候群 診断フローチャート



1章 疾患の解説

X連鎖無ガンマグロブリン血症

疾患背景

X連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA) は1952年にアメリカの小児科医 Bruton によって報告された[1]。細菌感染症を反復する8歳男児について蛋白電気泳動法を行ったところ、血清のγグロブリン分画が消失していることを発見した。さらにγグロブリン分画を多く含む血漿成分を補充することによって感染頻度が著明に減少することを報告した。ヒトの感染防御を司る蛋白(抗体)がγグロブリン分画に存在することを明らかにし、治療法として免疫グロブリン補充療法を実践し、原発性免疫不全症の歴史的発見である。1993年に独立した2つのグループからXLAの原因遺伝子 Bruton tyrosine kinase (BTK) が同定された[2, 3]。XLAはその名の通りX連鎖劣性遺伝形式をとり、基本的には男子にのみ発症するが、1例のみX染色体不活化の異常による女児例が報告されている[4]。発症頻度は出生20万人に1人程度とされる。BTKbase (<http://structure.bmc.lu.se/idbase/BTKbase/>) には2015年9月現在で1375例が報告されている。わが国でも200例以上の患者が存在する。

病因・病態

B細胞は骨髄において抗原非依存性に造血幹細胞から遺伝子再構成をしながら、プロB細胞、プレB細胞、未熟B細胞へと分化する。末梢血においてはtransitional B細胞を経て、成熟B細胞へと分化する。ナイーブB細胞から胚中心内で抗原依存性に分化して、メモリーB細胞となり、最終的に免疫グロブリンを産生しうる形質細胞へと分化する。一方、ナイーブB細胞から辺縁帯(B細胞を経て形質細胞に分化する経路もある。BTKはプレB細胞レセプター(B cell receptor: BCR) およびBCRの下流に存在するシグナル伝達分子であり、骨髄における前駆B細胞分化に必須である。したがって、XLAではプレB細胞以降の分化障害を認め、低ガンマグロブリン血症を呈する。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

胎盤を通じて母親からの移行抗体が消失する生後3か月頃より中耳炎や肺炎などの細菌感染症を反復するようになり、血清免疫グロブリン値の低値によって気づかれる。学童期または思春期に突然の重症細菌感染症を契機に診断され

ることもあり、成人になって初めて診断される例も少なくない[5]。一般にウイルス感染に対して易感受性はないが、エンテロウイルス感染に対しては易感受性を示す。家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）があれば、臨床診断は容易であるが、わが国では家族歴を有するのは約 1/3 に過ぎない[6]。

2) 身体所見

扁桃、リンパ節が痕跡程度にしか認められない。

3) 検査所見

血清免疫グロブリン値は典型的には IgG 200mg/dL 以下、IgA および IgM は感度以下であるが、IgG が 300mg/dL 以上の症例もまれではない。末梢血 B 細胞数は抗 CD19 または CD20 モノクローナル抗体による評価を行い、通常 2% を超えることはない。細胞性免疫能は正常である。約 20% の症例で診断前に好中球減少症を合併し、感染症の重症化に関わっている[7]。

4) 鑑別診断

易感染性を伴った低または無ガンマグロブリン血症の患者をみた場合における診断のフローチャートを図 1 に示す[8]。臨床的に XLA と区別しがたい臨床表現型をとりながら、*BTK* 変異の見つからない症例は少なからず存在し、これには女児例も含まれ、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症（autosomal recessive agammaglobulinemia: ARA）と称される。ARA の原因遺伝子として μ 重鎖、 $\lambda 5$ (*IGLL1*)、Ig α (*CD79A*)、Ig β (*CD79B*)、*BLNK*、*PIK3R1* などがある。

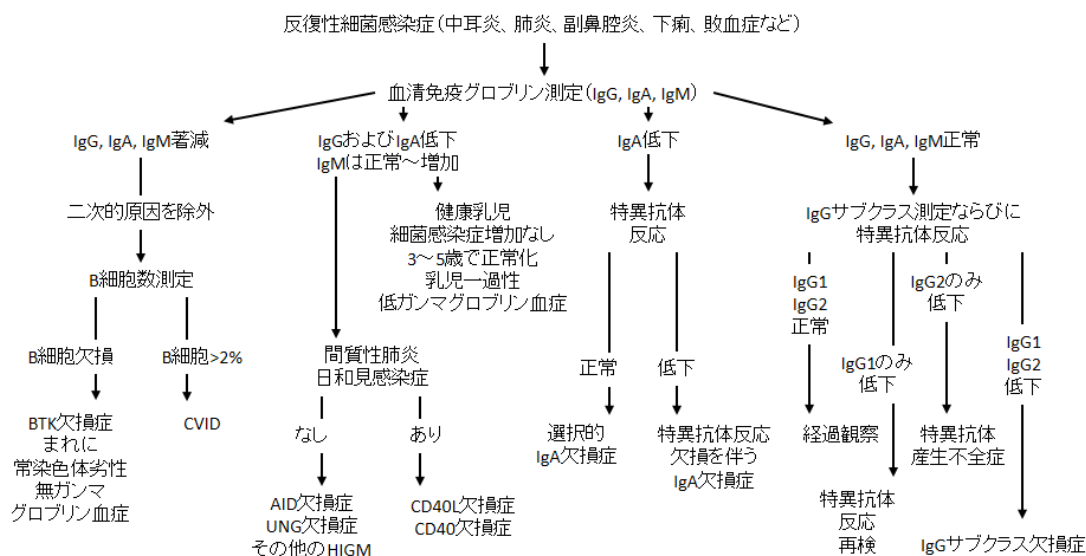


図1 液性免疫不全症における診断のフローチャート
文献[8]から引用、一部改変。

5) 重症度分類

一生涯にわたり免疫グロブリン補充療法の適応であり、全例重症とする。

診断

確定診断は *BTK* 遺伝子解析によるが、フローサイトメトリーにて単球内 *BTK* 蛋白の発現を調べることによって、*XLA* の患者・保因者診断を行うことができる[9]。

治療

XLA に対する治療の基本は、感染症に対する抗菌薬治療と免疫グロブリン定期補充療法である。補充前に血清 *IgG* 値 (*IgG* トラフ値) を 700mg/dL 以上に保つべきであるが、合併する感染症によっては個々人によって必要とされる *IgG* トラフ値 (生物学的 *IgG* トラフ値) は異なる[10]。健常人と同程度に肺炎の発症率を低下させるためには 1,000mg/dL 以上が必要とされる[11]。従来は 3-4 週間毎に病院で静注用製剤を投与していたが、現在は週に 1 回在宅で皮下注製剤を投与する方法も保険適用となっており、患者 *QOL* の向上が期待される[12, 13]。免疫グロブリン定期補充療法を続ける限りは他の原発性免疫不全症と比べると比較的予後良好とされているが、気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症や上皮系悪性腫瘍の合併により、決して予後良好とは言えない。HLA 一致ドナーがいれば、造血幹細胞移植を考慮してもよいかもしれない[14]。

フォローアップ指針

思春期以降になるとさまざまな合併症を伴うことがある。気管支拡張症、副鼻腔炎、慢性気管支炎といった慢性呼吸器感染症が比較的多いが、胃がんや大腸がんなどの上皮系悪性腫瘍、慢性脳炎、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter* 感染症などの合併症も少なからず認められ、患者 *QOL* を妨げ、時に致死的合併症となる。

診療上注意すべき点

家族歴がなくても易感染性を示す男児で、血清免疫グロブリン低値かつ末梢血 B 細胞欠損を伴う場合には積極的に *XLA* を疑う。

予後、成人期の課題

成人 *XLA* で合併症がなく一見健常人と変わらない例もあるが、思春期以降は

合併症（特に呼吸器合併症）に留意したフォローが必要である。特に問題となる慢性呼吸器感染症の早期診断のためには胸部エックス線、胸部 CT、呼吸機能検査の定期的検査が重要と思われる。その他に *Helicobacter* 感染症、慢性神経疾患、消化器がんといった致死的合併症も少なからず見られるため、漫然と免疫グロブリン補充療法を続けることなく、さまざまな合併症に留意しながら、フォローすべきである。一人の患者さんがいくつもの合併症を抱えることもまれではなく、管理に難渋することもある。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 1 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 23
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

2章 推奨

CQ1 免疫グロブリン補充療法において必要とされる血清 IgG トラフ値はどれくらいか？

推奨

- ① 700mg/dL 以上が望ましいが、必要とされる IgG トラフ値は個人差がある。
根拠の確かさ B
- ② 肺炎発症のリスクを健常者レベルに近づけるには 1,000mg/dL 以上が必要である。
根拠の確かさ B

解説

免疫グロブリン補充療法における無作為試験の実施はなく、今後も実施される可能性は極めて低いと考えられる。これまでの臨床経験や観察研究から、XLA やその他の無または低ガンマグロブリン血症を呈する患者に対して、免疫グロブリン補充療法を実施することで病的状態や死亡率を改善することが報告されている[15]。目標とする血清 IgG トラフ値についてはさまざまな報告があるが、個人々人によって必要とされる IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は異なるので、700mg/dL 以上は一つの目安に過ぎない[10]。なお XLA において感染フリーとするには 800-1,700mg/dL が必要とされている[16]。2010 年に報告されたメタアナリシスでは、IgG トラフ値を少なくとも 1,000mg/dL 以上とすることで肺炎発症のリスクを健常者レベルまで下げられるとしている[11]。また、急性期の感染症だけでなく、合併する慢性肺感染症や副鼻腔感染についても、免疫グロブリン補充療法による改善が報告されている[17]。

CQ2 免疫グロブリン補充療法において静注用製剤と皮下注用製剤のどちらがよいか？

推奨

- ① 製剤による治療効果の差はないので、投与ルートは個人の好みや必要性によって決定される。
根拠の確かさ B

解説

免疫グロブリン補充療法で使用される製剤には静注用のもの（intravenous immunoglobulin: IVIG）と皮下注用のもの（subcutaneous immunoglobulin: SCIG）が存在する。両者の違いについて表 1 に示す。

表 1 IVIG と SCIG の特徴の比較

| | | IVIG | SCIG |
|------|-----------|--------------|-------------|
| 投与 | 場所 | 医療機関 | 自宅など |
| | 実施者 | 医療従事者 | 患者、家族など |
| | 頻度 | 3-4 週に 1 回 | 週に 1 回 |
| | 時間 | 1 回 3 時間程度 | 1 回 30-60 分 |
| | 静脈路確保 | 必要 | 不要 |
| | 1 回投与量 | 200-600mg/kg | 50-200mg/kg |
| 薬物動態 | 血清 IgG 値 | 急に上昇 | 緩徐に上昇 |
| | トラフとピークの差 | 大きい | 小さい |
| 有害事象 | 全身性の副反応 | まれではない | ほとんどない |
| | 局所反応 | ほとんどない | 多いが徐々に消失 |

静注用製剤は 3-4 週間毎に投与が必要であるが、皮下注用製剤は週に 1 回投与が必要である。感染予防効果はトータルの免疫グロブリン量による。したがって、投与ルートを選択は個人の好みや必要性によって決定される [18, 19]。

CQ3 予防的抗菌薬投与は必要か？

推奨

① 慢性感染症を合併している場合には、予防的抗菌薬投与を行う。

根拠の確かさ C

解説

1996 年の XLA の総説によると免疫グロブリン補充療法と抗菌薬の予防投与によって XLA 患者の長期予後が改善したと記載があるが、詳細は不明である [20]。XLA を含めた 55 例の抗体産生不全症の約半数で耳鼻科的合併症を認め、予防的抗菌薬投与によって聴覚障害や滲出性中耳炎の発症率を下げるとの報告がある [21]。慢性副鼻腔炎や慢性気管支炎などの呼吸器感染症にはマクロライド系抗菌薬、その他の感染症では ST 合剤による予防的抗菌薬投与が適応となる。

全例で予防的抗菌薬投与が必要かは議論の余地がある。

CQ4 XLA に対して造血細胞移植は有用か？

推奨

- ① 免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、HLA 一致ドナーがいれば、造血細胞移植を治療の選択肢として考慮してもよい。

根拠の確かさ D

解説

Howard ら[22]は6人のXLA患者に対してHLA一致の同胞から骨髄または臍帯血移植を行ったが、免疫学的再構築は得られなかった。前処置なしの移植であったが、この結果を踏まえてXLAに対する造血細胞移植は否定的とする意見が多かった。Abu-Arja ら[23]は急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）を合併したXLA患者を経験し、再発AMLに対してHLA一致非血縁ドナーからの骨髄移植を施行したところ、AMLの根治に加えて、XLAも根治した。またIkegame ら[14]は免疫グロブリン補充療法にも関わらずさまざまな合併症を有するXLA患者に対して、HLA一致同胞から治療強度を弱めた前処置で骨髄移植を行い、液性免疫の再構築を得た。さらにWan ら[24]はHLA1座不一致臍帯血移植によってXLAが根治したと報告している。免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、かつHLA一致ドナーが見つければ、XLAにおいても造血細胞移植は治療の選択肢と考慮してもよい。ただしまだ症例数が少ないので、適応については専門医と相談しながら慎重に判断すべきである。

CQ5 XLA に対して予防接種は有効か？

推奨

- ① 予防接種は不要であるが、不活化ワクチンは接種してもよい。

根拠の確かさ C

- ② 生ワクチンは禁忌であるが、BCGは接種してもよい。

根拠の確かさ C

解説

XLA患者はワクチン接種による抗体産生は認められないと考えられており、ワクチン接種は不要である。しかしT細胞機能は正常であることから、T細胞

を介する免疫反応を期待して、不活化ワクチン（特にインフルエンザワクチン）を接種している臨床医もいる。なお新型インフルエンザに対するワクチンについてはグロブリン製剤中に抗体が存在しないため、その接種を推奨する。一方生ワクチンは禁忌である。XLA の患者からポリオウイルスは分離できなかったとの報告[25]もあるが、XLA を含む原発性免疫不全症の患者の一部でポリオウイルスが分離されたとの報告もある[26]。経口ポリオワクチンの接種歴がないにも関わらずワクチン株による急性灰白髄炎（ポリオ）を発症した XLA 患者の報告[27]もあることから、同居家族にはポリオを含めたワクチンの積極的接種が推奨される。BCG ワクチンによる有害事象の報告はないため、専門医と相談の上、BCG は接種してもよい。

文献

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-728.
2. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279-290.
3. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinase. *Nature* 1993; 361: 226-234.
4. Takada H, Kanegane H, Nomura A, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood* 2004; 103: 185-187.
5. Hashimoto S, Miyawaki T, Futatani T, et al. Atypical X-linked agammaglobulinemia diagnosed in three adults. *Intern Med* 1999; 38: 722-725.
6. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:1012-1020.
7. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Severe neutropenia in Japanese patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2005; 25: 491-495.
8. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2013; 33:1078-1087.
9. Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 1998; 91: 595-602.
10. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 210-212.
11. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137: 21-30.
12. Kanegane H, Imai K, Yamada M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary

- immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2014; 34: 204-211.
13. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, et al. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. *Clin Ther* 2014; 36: 1616-1624.
 14. Ikegame K, Imai K, Yamashita M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 9.
 15. Busse JP, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001-1004.
 16. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1354-1360.e4.
 17. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4:745-753.
 18. Krivan G, Jolles S, Granados EL, et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol* 2017; 6: 76-83.
 19. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 532-538.
 20. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 287-299.
 21. Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, et al. Otological findings in pediatric patients with hypogammaglobulinemia. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014; 13: 166-173.
 22. Howard V, Myers LA, Williams DA, et al. Stem cell transplants for patients with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2003; 107: 98-102.
 23. Abu-Arja RF, Chernin LR, Abusin G, et al. Successful hematopoietic cell transplantation in a patient with X-linked agammaglobulinemia and acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1674-1676.
 24. Wan DM, Liu CF, Wang GJ, et al. [Successful treatment of

- agammaglobulinemia by HLA-mismatched unrelated cord blood stem cell transplantation--the first case report]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2005; 26: 401-403. [In Chinese].
25. Fiore L, Plebani A, Buttinelli G, et al. Search for poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2004; 111: 98-102.
26. de Silva R, Gunasena S, Ratnayake D, et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine* 2012; 30: 7561-7565.
27. Hidalgo S, García Erro M, Cisterna D, et al. Paralytic poliomyelitis caused by a vaccine-derived polio virus in an antibody-deficient Argentinean child. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 570-572.

第1章 疾患の解説

自己免疫性リンパ増殖症候群 autoimmune lymphoproliferative syndrome

疾患背景

自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome）は、免疫系の制御機構の1つであるアポトーシス誘導能が欠損しているために起こる疾患である。自己反応性 T 細胞、あるいは自己抗体産生 B 細胞の増殖により、リンパ組織の増殖（リンパ節腫脹、肝脾腫）や多様な自己免疫疾患を合併することを特徴とする。特に、溶血性貧血や血小板減少症などの血球減少症の合併は臨床上重要な課題となる。さらに、Hodgkin リンパ腫や非 Hodgkin リンパ腫などの悪性リンパ腫の発症頻度が高いことも知られている。

最初に記載され、最も良く知られたアポトーシス機構の障害は Fas 蛋白の異常によるものである。その後、Fas 異常症のみでなく、Fas リガンド（FasL）やカスパーゼ 10 の異常など、多様な要因により類似の病態が発症することが明らかにされてきた。2015 年の IUIS 分類では免疫調節障害の ALPS の項に、FAS 異常による ALPS-FAS 以外に、FAS リガンド異常による ALPS-FASL、カスパーゼ 10 異常による ALPS-Caspase10、カスパーゼ 8 異常による ALPS-Caspase8、FADD 欠損症、PRKCδ欠損症の 5 疾患が分類されている。また免疫調節障害の別の項目に ALPS V として CTLA4 欠損症が記載されている。さらに、原発性免疫不全症の表現型をとる疾患の中に、FAS 体細胞突然変異による ALPS-SFA、RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患（RALD）が分類されている。遺伝子変異が同定されていない ALPS も存在する。

ALPS の患者数は全世界で 300 家系、500 例程度と推測されている。わが国においてはおよそ 20 例程度と推定されている。一方で、多くの症例が診断されていない、あるいは正しく診断されていないと考えられ、実際の患者数はこれをはるかに上回る可能性が高い。海外の報告によると、ALPS 全体の 72% が ALPS-FAS で最も多く、遺伝子変異が同定されない ALPS が約 20% を占め、その他のものはまれである。また、ALPS-FAS の発症年齢は平均 2.7 歳、50 歳までの生存率は約 85% とされている。

原因・病態

原発性免疫不全症の多くでは、免疫担当細胞の機能異常のため、頻回感染、重症感染、難治性感染など、易感染性の特徴を示す。一方、一部の原発性免疫不全症では免疫制御機構の欠陥により、多様な自己免疫疾患を合併することが知られてきた。その代表例が ALPS である。

ALPS においては、免疫担当細胞に備わっている重要な免疫制御機構であるアポトーシスが障害されている。抗原に応答して活性化され増殖するリンパ球は、抗原が排除された後には速やかに不活化され、排除される必要がある。アポトーシスは、そのような巧みな免疫制御システムの1つとして機能する。まず活性化 T リンパ球は細胞表面に Fas 三量体を発現する。これに活性化 B リンパ球、あるいは T リンパ球表面の Fas リガンドが結合することによりアポトーシスシグナルが伝達され、細胞内のカスパーゼ経路が活性化され細胞死が誘導される。ところが、Fas 蛋白の Fas リガンドとの結合部、あるいは細胞内の death domain に欠損がある場合には、アポトーシスシグナルの伝達が障害され、細胞死が誘導されない (図 1)。

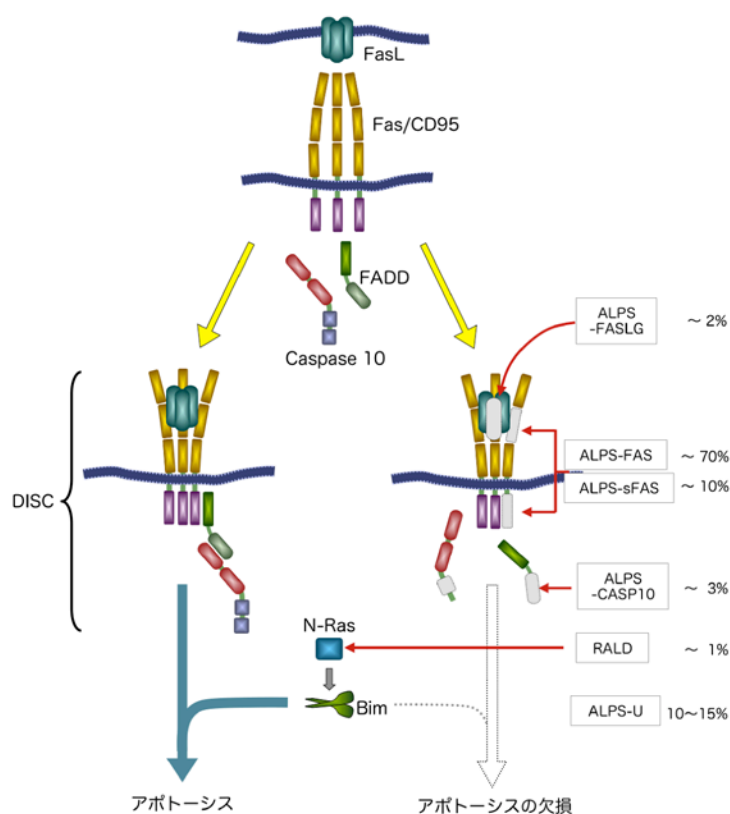


図 1 Fas-FasL を介した細胞アポトーシスの誘導：

図の上部には Fas-FasL を介したアポトーシスに関わる代表的な分子を、図左半は正常な Fas シグナル伝達を示す。FasL 三量体は Fas 三量体に結合、これにより FADD (Fas-associated death domain)、Caspase 10 あるいは Caspase 8 が会合し DISC (death-inducing signaling complex) が形成される。図右半には ALPS の原因遺伝子と臨床分類が示されている。数字はそれぞれの分類の頻度を示す。

臨床像

ALPS における最も特徴的な症状は、持続的なリンパ節腫大、脾腫ならびに肝腫である。ただし、リンパ節腫大や脾腫は多様な急性感染症、あるいはリンパ系悪性腫瘍でしばしば認められる症状であることから、これらの疾患を厳密に除外することが重要である。加えて、自己抗体や自己反応性 T リンパ球増殖による自己免疫疾患の合併が特徴的な症状として認められる。特に、血球系細胞に対する自己抗体が産生されることにより、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)、自己免疫性好中球減少症 (AIN) などがしばしば見られる。頻度は低いが、腎炎、肝炎、ぶどう膜炎、関節炎など、他の臓器においても自己免疫性の炎症を合併することが知られている。リンパ組織の増殖や自己免疫病態は主として乳児期に目立ち、成長とともに軽快するものが多いとされているが、一部の症例では成人してからも多様な自己免疫疾患の合併が認められる。

ALPS における最も重要な合併症は、悪性腫瘍である。Hodgkin リンパ腫や非 Hodgkin リンパ腫などの悪性リンパ腫が最も多く見られるが、白血病や他臓器の固形腫瘍の合併も起こることが報告されている。ALPS における Hodgkin リンパ腫や非 Hodgkin リンパ腫の発症リスクは、対照に比べそれぞれ 51 倍、14 倍と著明に高いことが知られている。発症リスクは加齢とともに増加する。

診断

持続的なリンパ節腫脹、脾腫または肝腫大を認め、自己免疫疾患を合併する場合に ALPS を疑う。特徴的な臨床症状や自己免疫病態の合併に加えて、ALPS 症例で特異的に観察されるのが、末梢血中のいわゆる double negative T (DNT) の増加である。ALPS 患者では特徴的に TCR $\alpha\beta$ 鎖発現 DNT 細胞の増加が認められ、診断の有力な根拠の 1 つとなる。疑い症例は、下記の ALPS 診断基準を用いて診断する。慢性に経過する特徴的な症状と DNT 細胞の増加を必須項目とし、原因遺伝子として報告のある *TNFRSF6*, *TNFSF6*, *CASP10*, *CASP8*, *PRKCD*, *NRAS*, *KRAS*, *CTLA4*, *FADD* に疾患関連遺伝子を認めた場合に、ALPS と確定診断する。しかし、これらの遺伝子に変異を認めない症例も存在することから、必須項目に加え、リンパ球の FAS 誘導性アポトーシスの障害が確認されれば、ALPS と診断する。FAS 誘導性アポトーシスの評価は、研究室レベルの検査ではあるが、ALPS の病態の本質に関わる有用な検査である。ただし、*NRAS* の異常など、RAS 異常による ALPS 関連病態の場合は、FAS 経路によるアポトーシスの障害が認められず、IL-2 依存性の細胞死を検討する必要があるとされる。*TNFRSF6* 遺伝子の体細胞変異による ALPS の場合は、DNT 細胞をソーティングにより選択的に濃縮して遺伝子解析を行う必要がある。DNT 細胞の比率は変動

する可能性があるため、必須項目を2項目とも満たさない場合でも、ALPSが疑われれば、補助項目の所見を参考にしながら経過観察を続けることが望まれる。

ALPS 診断基準

必須項目

- 1) 6ヶ月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
- 2) CD3⁺TCRαβ⁺CD4⁻CD8⁻T細胞 (ダブルネガティブ T細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3⁺T細胞の2.5%以上)

補助項目

一次項目

- ① リンパ球の FAS 誘導性アポトーシスの障害
- ② *TNFRSF6, TNFSF6, CASP10, CASP8, PRKCD, NRAS, KRAS, CTLA4, FADD* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異

二次項目

- ① 血漿 sFASL の増加 (> 200 pg/mL)
- ② 血漿 IL-10 の増加 (> 20 pg/mL)
- ③ 血清または血漿ビタミン B12 の増加 (> 1500 pg/mL)
- ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質 T細胞過形成)
- ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
- ⑥ 多クローン性 IgG 増加
- ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある

必須項目2つと補助項目の一次項目1つ以上を満たした場合にALPSと診断する。

必須項目2つと補助項目の二次項目1つ以上を満たせば、ALPSが疑われる。

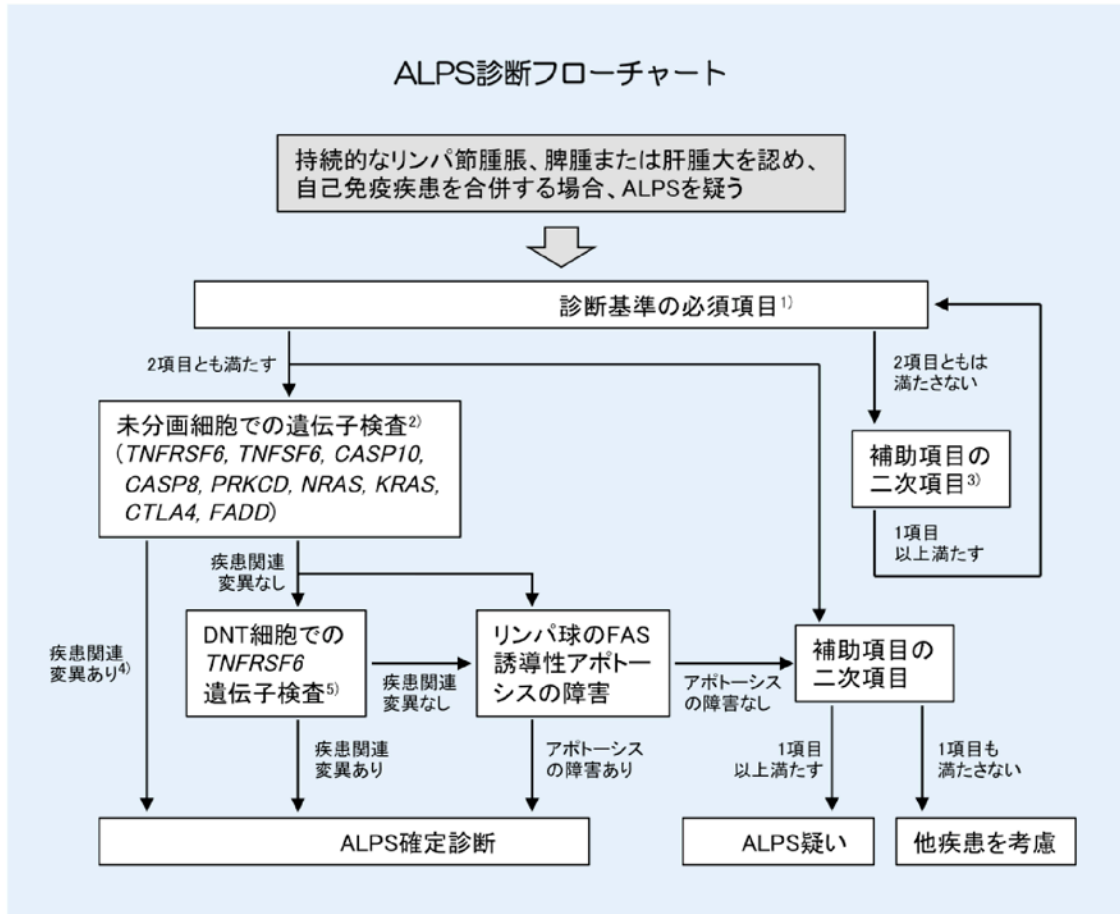
【診断手順フローチャート】

ALPS の重症度分類

| | あり | なし |
|-----------------------------|----|----|
| ダブルネガティブ T細胞の増加 | 1点 | 0点 |
| sFASL、IL-10、またはビタミン B12 の増加 | 1点 | 0点 |
| リンパ節腫脹、脾腫、または肝腫大 | 3点 | 0点 |
| 自己免疫疾患 | 4点 | 0点 |
| 悪性腫瘍 | 4点 | 0点 |

軽症 0～1点
 中等症 2～3点
 重症 4点～

図2 ALPS 診断フローチャート



- 1) 必須項目:
- ① 6ヶ月以上続く慢性的非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
 - ② CD3⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD4⁻ CD8⁻ T細胞 (ダブルネガティブT細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3⁺ T細胞の2.5%以上)
- 2) モザイク変異を含む
- 3) 補助項目の二次項目:
- ① 血漿sFASLの増加 (> 200 pg/mL)
 - ② 血漿IL-10の増加 (> 20 pg/mL)
 - ③ 血清または血漿ビタミンB12の増加 (> 1500 pg/mL)
 - ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質T細胞過形成)
 - ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
 - ⑥ 多クローン性IgG増加
 - ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある
- 4) 疾患関連変異とは疾患関連が確定された変異をさす
- 5) DNT (ダブルネガティブT) 細胞をソーティングにより選択的に濃縮して行う必要がある

治療の概要

ALPS 患者の診療および治療の主体は下記の 2 点に要約される。

1) 過剰なリンパ増殖のモニタリングと治療

一般にリンパ増殖の程度は成長とともに低下するとされている。しかし、脾機能亢進による血球減少が重症で、後述する内科的治療に抵抗性がある場合は、脾臓摘出の適応となる場合がある。一方、低年齢時に脾摘をされた症例で、致死的な敗血症を合併した報告があり、慎重な対応が必要である。また、リンパ節腫脹については慎重に経過観察し、悪性リンパ腫の合併を早期に発見し、治療する必要がある。

臨床的にリンパ増殖所見（リンパ節腫や脾腫）を認める場合には、2、3 年毎に CT、PET 検査などの画像検査を施行することが望ましい。悪性リンパ腫が疑われる場合には生検が必要となる。一般的にリンパ増殖症状に対してステロイドの有効性は認められず、その投与は推奨されない。しかし、著明なリンパ増殖のための気道閉塞や高度の脾機能亢進、自己免疫性血球減少症に対してはその投与が考慮される。持続的なリンパ増殖抑制の目的で mTOR 阻害薬（Sirolimus）や cyclophosphamide、ATG、alemtuzumab（Campath）などの使用が考慮される場合もある。

悪性リンパ腫の治療は通常のプロトコールに従う。Fas 依存性アポトーシス機構の欠損により化学療法の効果は抑制されることはないとしている。

2) 自己免疫性血球減少症ならびに他の自己免疫病態の治療

血球減少症に対しては、1st line therapy としてステロイド投与や IVIG 療法が試みられる。これらの治療に抵抗性の場合の 2nd line therapy としては MMF (mycophenolate mofetil) や mTOR 阻害薬（Sirolimus）など免疫抑制剤の投与が有効であることが報告されている。さらに一部の難治例に対しては 3rd line therapy として、vincristine、azathioprine、methotrexate、cyclophosphamide などの種々の化学療法が用いられることもある。Rituximab の使用は、前述の免疫抑制剤や化学療法効果が認められない場合に 4th line therapy として考慮される。最終的には脾臓摘出が適応となるが、再発が少なくないこと、敗血症など重症感染症合併のリスクなどから、最終手段としてのみ考慮される。

ALPS 患者の診療フローチャートを図 3（案 1 と案 2）に示す。

図3 ALPS 治療フローチャート (案1)

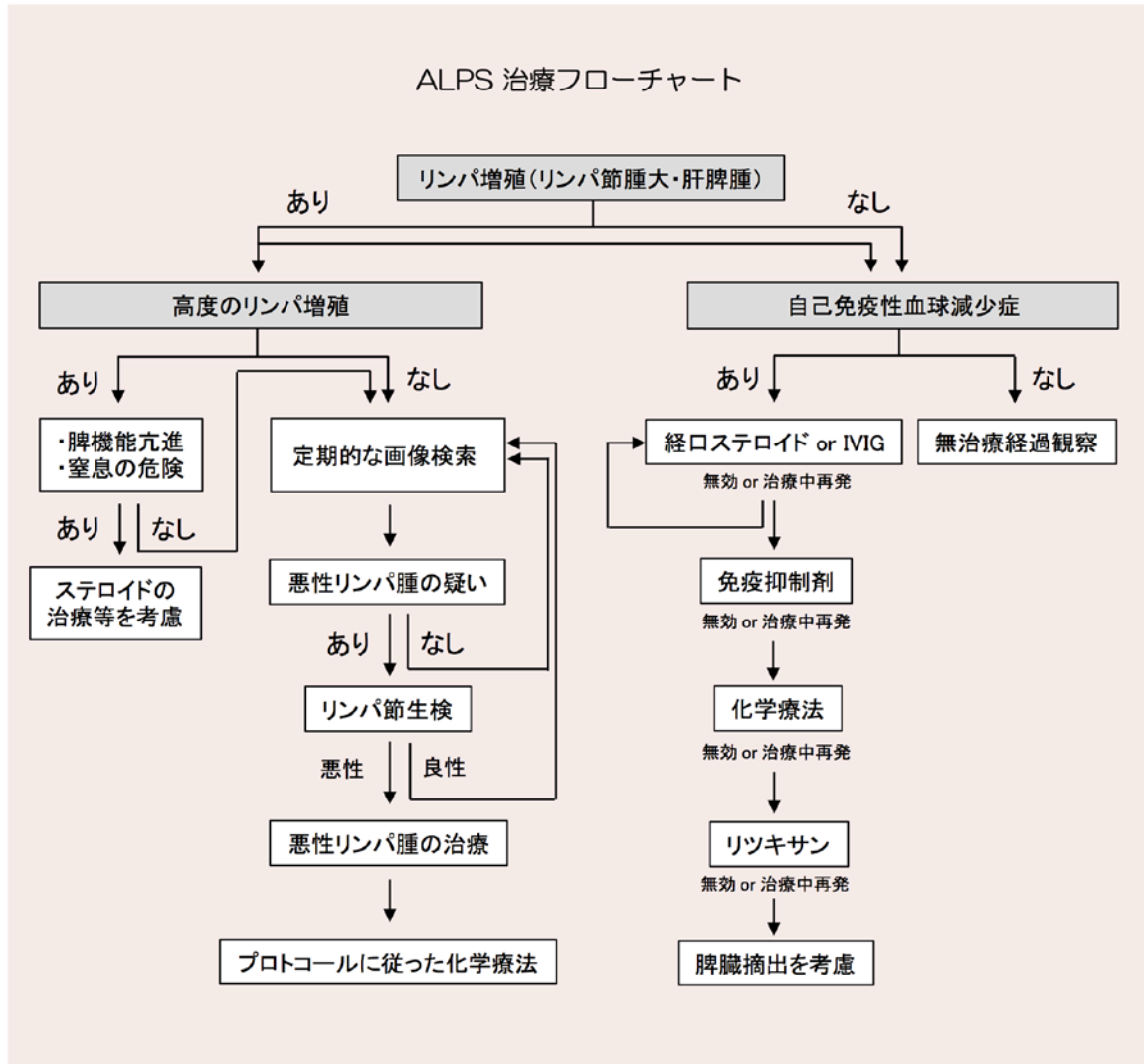
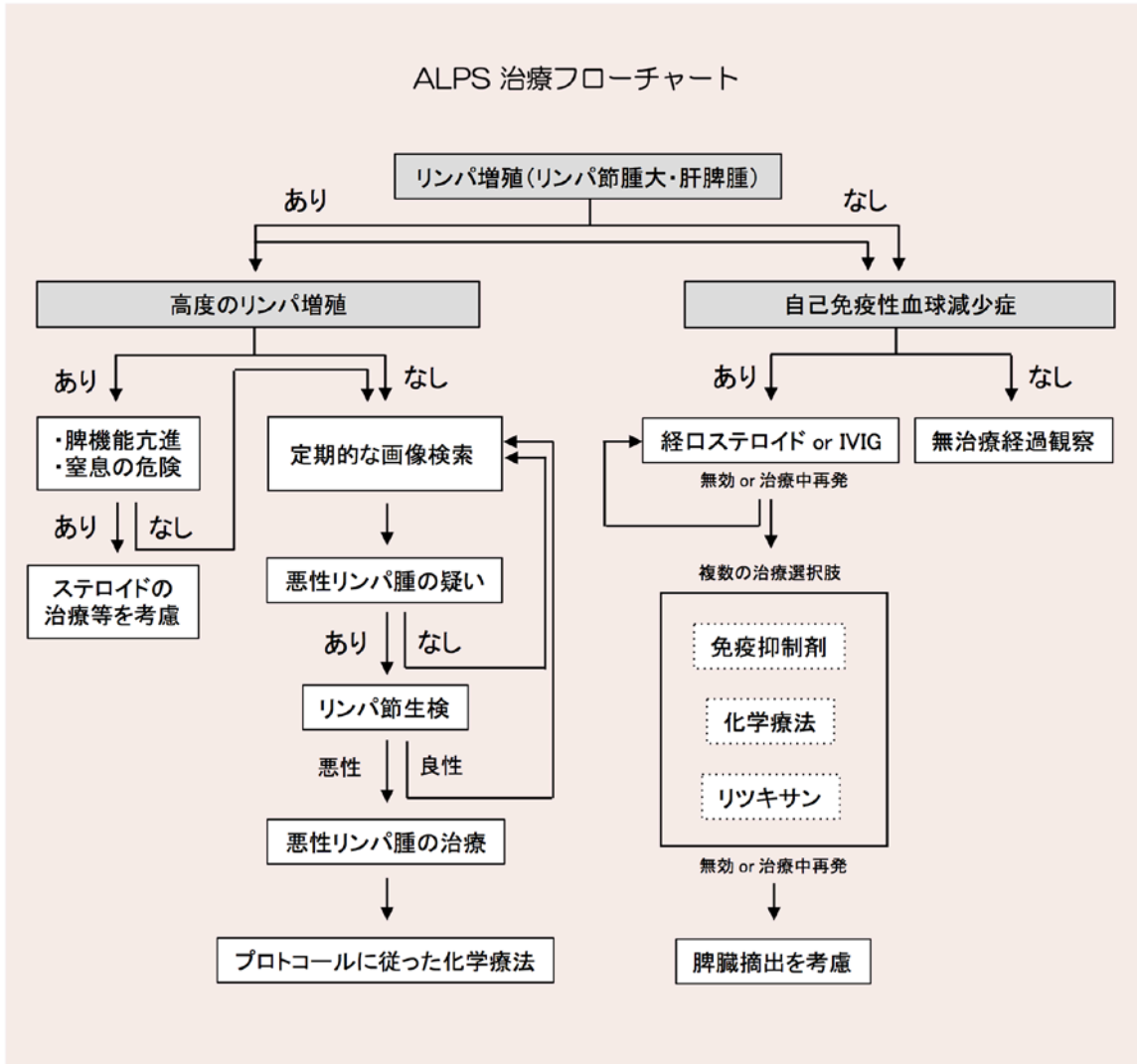


図3 ALPS 治療フローチャート (案2)



予後

治療により合併する症状がコントロールされる症例では、生命予後は決して悪くない。リンパ節腫大や脾腫も加齢とともに軽快することが知られている。あるコホートでは、257 症例中 13 例が死亡、その原因は 9 例が脾臓摘出後の敗血症、4 例が悪性腫瘍の合併によるものであった。したがって、原因遺伝子が確定している症例においても、他の重症複合免疫不全症と異なり、血液幹細胞移植が治療の第 1 選択となることはない。ただし、Fas 蛋白の完全欠損症例では、生後間もなくより極めて重症の臨床経過を示すことがあり、血液幹細胞移植が施行された例が報告されている。

ALPS における最も重要な合併症はリンパ系の悪性腫瘍であり、その早期診断と治療は重要な課題となる。また、原因不明の自己免疫疾患に悪性リンパ腫を合併した場合には、ALPS および ALPS 関連疾患を鑑別する必要がある。

社会保障

小児慢性特定疾患、指定難病（65）に選定された

本疾患の関連資料・リンク

専門医診療機関・コンサルト先の情報源として、原発性免疫不全症候群情報サイト e-免疫. com (<http://npo-pidtsubasa.org/hurem.html>) が存在する。

希少疾患であり、診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。原発性免疫不全症候群関連遺伝子変異データベースとして PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan; <http://pidj.rcai.riken.jp>) が有用である。

第2章 推奨

治療

① 総論

CQ1 ; ALPS の治療方針決定に有用な予後因子は何か？

推奨と解説

CQ2 ; 症状が軽微もしくは認めない場合の ALPS に治療介入は必要か？

推奨と解説

② リンパ増殖症に対して

CQ3 ; ALPS のリンパ増殖症に有用な治療法は何か？

推奨と解説

③ 血球減少に対して

CQ4 ; ALPS の自己免疫性血球減少症にステロイド療法は推奨されるか？

推奨と解説

CQ5 ; ALPS の自己免疫性血球減少症に免疫抑制剤投与は推奨されるか？

推奨と解説

CQ6 ; ALPS の自己免疫性血球減少症に化学療法は推奨されるか？

推奨と解説

CQ7 ; ALPS の自己免疫性血球減少症にリツキシマブ投与は推奨されるか？

推奨と解説

CQ8 ; ALPS の自己免疫性血球減少症に脾臓摘出は推奨されるか？

推奨と解説

④ 造血幹細胞移植について

CQ9 ; 治療抵抗性の ALPS に造血幹細胞移植は推奨されるか？

推奨と解説

第1章 疾患の解説

疾患名(日本語):重症先天性好中球減少症

疾患名(英語):Severe Congenital Neutropenia (SCN)

疾患背景

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia, SCN) は末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count, ANC) が 200/ μ l 未満の重症慢性好中球減少, 骨髓像での骨髓顆粒球系細胞の正形成から低形成と前骨髓球と骨髓球での成熟障害, 生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする。基本として, 骨髓顆粒球系細胞の形態異常は明らかでなく, 赤芽球系, 巨核球系には異常を認めない。IUIS (2015) 分類 (表 1) では, SCN は先天性好中球減少症の一部として SCN を 5 型に分類している^{1, 2)}。SCN のタイプによってはそれぞれに特有な合併症状が存在するので診断の参考となる。

発症頻度の確定的な数字はないが, 欧州の集計では図 1 の頻度である³⁾。本邦では 100 万人に 1-2 人の発生頻度と推測され, 現在までに 100 例近い患者数が集積されている。SCN で, 遺伝子解析が施行されている症例からは, *ELANE* 変異 (SCN1) と *HAX1* 変異 (SCN3) に限定されていたが, 最近 G6PC3 欠損症 (SCN4) の本邦第一例目が報告されている。常染色体性優性遺伝形式をとる SCN1 (*ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異) が最も頻度が高く, 75~80%を占めている。HAX1 異常による SCN3 は Kostmann 病と呼ばれ, 全例が *HAX1* 遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で, 常染色体性劣性遺伝形式をとる。その頻度は約 15%である。その他の SCN の頻度は明らかではないが, 非常に稀と思われる。

原因・病態

SCN を含めた先天性好中球減少症では, 多くの責任遺伝子が同定, 報告されているので, その原因・病態は異なってくる。細胞レベルで病因を考えると, 図 2 のように細胞小器官 (核, 小胞体, リボソーム, エンドソーム, リソソーム, 微小管, ミトコンドリア, アズール顆粒, 細胞膜受容体等) ごとに責任遺伝子が分布し, 分類されている³⁾。

1) SCN1: 好中球エラスターゼ変異

好中球エラスターゼ (NE) はセリンプロテアーゼに分類される 30kD の糖蛋白であり, 成熟骨髓顆粒球系細胞で最も強く発現している。合成された活性型 NE は主に一次顆粒 (アズール顆粒) に存在するが, 細胞膜や核にも存在が知られている⁴⁾。*ELANE* 変異が好中球減少を引き起こす機序について, 種々の説が挙げられているが, その病態の詳細は明らかでない。

SCN1 における NE の mislocalization 説では, NE が顆粒内へと輸送される際に, 変異

NE と adaptor protein complex 3 (AP3)との結合障害により、NE の細胞内輸送異常が起こり、集積した NE が骨髄顆粒球系前駆細胞でアポトーシスを誘導し、骨髄顆粒球系細胞の成熟障害に結びついている可能性を示している⁵⁾。異常 NE 蛋白が細胞内に蓄積することによる、フォールディング病としての概念が提唱されている^{6, 7)}。小胞体ストレスのマーカーである BiP mRNA 発現が wild type に比し 2~6 倍であったこと、実際に患者骨髄系細胞でも高値が認められたことを示し、NE の細胞内局在の異常と併せてフォールディング病の可能性を示唆している。実際に小胞体ストレスセンサーとして機能する *EIF2AK3* 変異により発症する Wolcott-Raillison 症候群において、多くの患者が好中球減少を合併することが報告されている⁸⁾。しかし、必ずしも BiP mRNA の発現上昇は有意ではないことが示されており、フォールディング病としての結論は不明である。

SCN 患者では C/EBP- α の発現を制御する LEF-1 mRNA 発現の低下がみられることが報告され、LEF1 の発現低下は SCN の本態と考えられる病因の下流に共通した異常と考えられている⁹⁾。また SCN において G-CSF 受容体下流の転写因子である STAT5 活性が亢進し、LEF-1 のユビキチン化に関与していることが示された¹⁰⁾。プロテアソームインヒビターである Bortezomib が LEF-1 mRNA レベルを回復し、顆粒球分化を促したと報告されている。さらに別の報告で NE のインヒビターである secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)が骨髄細胞の増殖、分化、細胞周期を制御していることが示され、患者の骨髄細胞や血漿中における SLPI の低下が報告された¹¹⁾。また NE 自体が増殖抑制物質として作用し、好中球産生の制御を行っているとの報告もあり¹²⁾、*ELANE* 異常症の病態形成には様々な要因が関与している可能性がある¹³⁾。

2) SCN2 : GFI1 欠損症

2003 年に *GFI1* ヘテロ接合性変異 (DNA 結合に関与する zinc finger 部位) が同定され、好中球減少、単球増多、CD4 リンパ球の減少、ナイーブ T, B 細胞の減少が認められた¹⁴⁾。G-CSF に対する反応性の低下や、好中球、単球の両方の性質を有する異常細胞の出現も認めた。T, B 細胞に関しては数と活性の低下は認められるものの、機能は正常と推察されている。Cell line を用いた *in vitro* の検討では変異型は野生型に対し GFI1 の抑制活性を dominant negative に抑制した。*ELANE* 遺伝子のプロモーター領域に GFI1 の結合部位が同定されたことから、*ELANE* 遺伝子発現が GFI1 により抑制されることがレポーターアッセイで証明された。*GFI1* 変異は *ELANE* 遺伝子の過剰発現を誘導し、産生された過剰な NE が細胞内に蓄積する結果、細胞死が誘導されることが示されている。

3) SCN3 : HAX1 異常症 (Kostmann 病)

hematopoietic cell-specific Lyn substrate 1 (HCLS1)-associated protein X-1 (HAX1) は、細胞内のシグナル伝達に関与する分子として 1997 年に見出されたが¹⁵⁾、その後、多くの細胞内蛋白質やウイルス蛋白質と相互作用し、細胞骨格形成やアポトーシスにも関与することが明らかにされている。スプライシングサイトの違いにより、2 種類のアイソフォーム (アイソフォーム a, b) が存在する。スプライシングによりアイソフォーム b はエクソン 2 が短い構造となる。興味深いことに、HAX1 異常症では後述するように、この 2 種類のアイソフォームの存在形式の違いにより臨床病型が異なる。HAX1 の欠失は骨髄前駆細胞内にチトクロム C を放出し、前駆細胞ならびに好中球でのアポトーシスを亢進させ、好中球減少が惹起される¹⁶⁻¹⁸⁾。また、転写因子である LEF1 とその下流遺伝子群の発現低下が認められていることから、HAX1 の欠失が、HCLS1 のリン酸化を抑制し LEF1 の発現を低下させることにより、G-CSF を介した骨髄造血の抑制も示唆されている⁹⁾。

現在までに 17 種類の HAX1 遺伝子変異が報告されているが、HAX1 異常症のうち、アイソフォーム a のみに影響する変異が認められる症例とアイソフォーム a と b の両方に影響する変異が認められる症例がおよそ半数ずつである。アイソフォーム a のみに影響する変異を有する群では神経症状はほとんど認められないのに対し、a, b 両方に影響する変異を有する群では 68% に中等度以上の精神発達遅滞、てんかんが認められている¹⁹⁾。

4) SCN4 : G6PC3 欠損症

グルコース-6-ホスファターゼ (Glucose-6-Phosphatase; G6Pase) の 1 つである Glucose-6-Phosphatase protein 3 (G6PC3) (または Glucose-6-Phosphatase- β ; G6Pase- β) の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である²⁰⁾。

G6Pase は小胞体内の酵素で、グルコース-6-リン酸からリン酸を除去してグルコースを遊離する。ヒトでは G6Pase は *G6PC1*, *G6PC2*, *G6PC3* からなる遺伝子ファミリーによりコードされている。*G6PC1* の両アレル変異は糖原病 Ia 型を発症するが、グルコース-6-リン酸を細胞質から小胞体内に輸送するグルコース-6-リン酸トランスロカーゼ (glucose-6-phosphatase translocase; G6PT) をコードする *SLC37A4* (*G6PT1*) 変異では糖原病 Ib 型を引き起こす。ヒトでは *G6PC3* 遺伝子のホモ接合または複合ヘテロ接合の変異により G6PC3 欠損症を発症する。また糖原病 Ib 型でも G6PC3 欠損症と同様に好中球数の減少と機能低下を伴うことが知られている。

G6PC3 欠損症患者における好中球数減少・機能低下の機序としては、前骨髄球中の小

胞体分子シャペロンの増加により小胞体ストレス反応が生じて RRNA-dependent protein kinase-like ER kinase pathway が活性化することや、加えて細胞内グルコースの濃度低下により Glycogen synthase kinase 3 β が活性化することにより、好中球アポトーシスが亢進する。その結果、骨髄で前骨髄球、骨髄球での成熟障害が生じ、好中球減少が生じる^{20, 21)}。また機能低下について不明な点もあるが、グルコース-6-リン酸の蓄積により、UDP-ガラクトースの生成が抑制される結果、nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase の構成要素である gp91^{phox} のグリコシル化が阻害され、呼吸バーストが消失し殺菌能の低下を生じることが想定される²²⁾。

5) SCN5 : VPS45 欠損症

VPS45 欠損症は、好中球減少、好中球機能異常、原発性骨髄線維症、腎腫大を特徴とする。エンドソーム系を介した膜輸送を制御するタンパクである VPS45 をコードする遺伝子の変異が原因であり、VPS45 タンパクの発現が低下に基づき、細胞運動能の低下、アポトーシスの増加が引き起こされる。これらが好中球機能低下や好中球減少の原因と考えられているが、病態の詳細は不明である^{23, 24)}。

診断

乳幼児期からの易感染性症例あるいは偶発的に末梢血血液検査を施行され、好中球減少（多くの症例が ANC は 200/ μ l 以下）を指摘された場合、3 か月以上継続している慢性好中球減少であるかどうかを確認し、フローチャート（図 3）に従って診断を行う²⁵⁾。頻度の高い感染症としては皮膚化膿症、慢性歯肉炎、歯周病、咽頭扁桃炎、上気道感染症、時に肺炎、肺膿瘍が認められ、比較的難治性である。

周期性のない慢性好中球減少が持続する場合には、自己免疫性好中球減少症を鑑別する目的で抗好中球抗体の有無を測定する。現在行われている抗好中球抗体の検査は血清 IgG の高い症例では擬陽性を示す場合があるので、この検査だけで、自己免疫性好中球減少症と診断することは適当でない。臨床症状、感染症の頻度、重症度を考慮しながら骨髄検査の必要性を判断する。補助条項として、表 1 に示すように、特徴的な合併症状を有する慢性好中球減少症が多く存在するので、その有無を確認する。

骨髄検査では骨髄顆粒球系細胞の比率を観察しながら、成熟障害の有無を確認する。SCN の多くは前骨髄球と骨髄球レベルでの成熟障害がみられ、後骨髄球、桿状核好中球、分葉核好中球が著減している。また骨髄異形成症候群も考慮した形態異常の有無を確認する。一部の先天性好中球減少症では成熟障害を示さない場合もあるので注意が必要である。自己免疫性好中球減少症では桿状核好中球までは過形成で、分葉核好中球が著減し

ている像から、先天性好中球減少症を鑑別することが可能である。

以上から図 1 の先天性好中球減少症の頻度を考慮しながら、SCN、症候性好中球減少に対しての遺伝子検査を行い確定する。

重症度

重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度、あるいは合併症状の重症度に依存する。特に SCN3 ではてんかんをはじめとした中枢神経系合併症（精神運動発達遅滞、高次脳機能障害など）、SCN4 は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張の程度、SCN5 では腎肥大と骨髄線維化が重症度に影響する。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。最重症は G-CSF 使用の有無にかかわらず、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）への移行・進展症例であり、造血幹細胞移植以外に治療法はない。また、G-CSF 投与を開始、継続される症例では、好中球数の反応をみながら G-CSF 投与量を増加させる場合には、高用量投与例（8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上）では特に MDS/AML への移行・進展に注意が必要となる^{26, 27}。

治療の概要

感染症対策としての対症療法と根治療法に分けて治療法を考える必要がある。

1) 対症療法

感染症対策が重要であり、Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の定期的投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科による口腔ケアが必要である。G-CSF 投与で約 90% の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。ただし、長期間の G-CSF 投与、特に高用量（8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上）の場合に MDS/AML への進展が高率に認められるので経時的な注意、観察が必要である。SCN での G-CSF 使用に基づいた白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある（図 4）^{3, 28, 29}。G-CSF の長期投与で後天的な CSF3R の切断変異が入るが、そのまま長期間 SCN のままで経過する症例と、一部に第 2 の変異が認められる症例に分けられる。後者が AML に移行していくが、第 2 の変異としては *CSF3R-T618I* が共通して認められ、G-CSF に依存しない骨髄系細胞の自己増殖が認められるようになる。最終的には *RUNX1*, *ASXL1* などの更なる遺伝子変異をみとめる AML の発症に至ることが推測されている³⁰⁻³²。従って、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髄検査、染色体検査、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。ただし、どの時点で根治療法である造血細胞移植を行うか、確定したものはない。

2) 根治療法

根治療法は造血幹細胞移植である。G-CSF に対する反応性に基づいた治療アルゴリズムを図 5 に示す。G-CSF に対する反応不良例, G-CSF 投与中での定期検査で CSF3R 変異, 染色体異常, MDS/AML への進展が認められる場合に造血幹細胞移植が推奨される。種々の造血細胞源, 前処置が行われているが, 生着不全には注意が必要である。MDS/AML へ移行後は造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが, 予後は不良となる³³⁻³⁸⁾。

E. 予後

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行が予後を左右する。G-CSF の投与で, 感染症 (敗血症) での生命予後は格段に進歩している。G-CSF の投与期間が 10 年以上になる症例で, 投与量を $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 未満と以上に区分すると, 前者での重症敗血症による死亡頻度は 4%, MDS/AML の発症頻度は 11%とされている。一方, 後者の場合には重症敗血症による死亡頻度は 14%, MDS/AML の発症頻度は 40%になることが報告されている。SCN 症例が MDS/AML に移行した場合には化学療法を行うと, 好中球の回復はほとんど認められないことから, 造血細胞移植の継続が必要となるので, ドナー選択を準備しながらの治療開始が望ましいと思われる。造血細胞移植が唯一の救命できる治療法となる。

慢性好中球減少のために歯肉炎, 歯周病, 口内炎は必発の症状であるため, 永久歯の維持が困難となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり, 成人期早期から総義歯となる場合があり, QOL はかなり損なわれることとなる。現在, 根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えているが, 移植時期を小児期と成人に分けた成績の比較では有意に前者が良好である。

第2章 推奨

① ST 合剤, 抗真菌剤

推奨

慢性好中球減少での易感染性対策として ST 合剤の連日内服が推奨される。真菌感染を経験した症例では抗真菌薬（フルコナゾールあるいはイトリゾール）内服が推奨される。

根拠の確かさ B

② G-CSF 投与

推奨

好中球増加を目的として 3-5 ・g/kg /kg から連日の皮下注射（皮下注射が不可の場合は静注）が推奨される。好中球数の増加を確認しながら, 投与量と投与間隔を決める。G-CSF に反応が悪い場合でも 20-30 ・g/kg までの増量が推奨される。

根拠の確かさ A

③ 造血幹細胞移植

推奨

G-CSF に反応が認められない, 反応が弱く高用量 の G-CSF 投与が必要な場合は推奨される。

G-CSF 投与中で, 定期的な骨髄検査にて染色体異常, CSF3R の変異, MDS/AML の所見が認められた場合には推奨される。

根拠の確かさ A

G-CSF 投与を開始して, 好中球数はある程度保たれているが長期投与を要する可能性がある場合には, 適切なドナーがいれば推奨される。

根拠の確かさ B

参考文献

- 1) Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al.: Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 35: 696-726, 2015.
- 2) Bousfiha A, Jeddane L Al-Hert W, et al: The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 35: 727-38, 2015.
- 3) Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K: Severe congenital neutropenias. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 17032, 2017.
- 4) Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL et al. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 27: 19-41, 2013.
- 5) Benson KF, Li FQ, Person RE, et al : Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nat Genet* 35: 90-96, 2003.
- 6) Köllner I, Sodeik B, Schreek S, et al: Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood* 108: 493-500, 2006.
- 7) Grenda DS, Murakami M, Ghatak J et al: Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. *Blood* 110: 4179-87, 2007.
- 8) Senée V, Vattem KM, Delépine M, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 53: 1876-83, 2004.

- 9) Skokowa J, Cario G, Uenal M, et al: LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytopoiesis and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. *Nat Med* 12: 1191-97, 2006.
- 10) Gupta K, Kusnetsova I, Klimenkova O, et al. Bortezomib inhibits STAT5-dependent degradation of LEF-1, inducing granulocytic differentiation in congenital neutropenia CD34(+) cells. *Blood* 123: 2550-61, 2014.
- 11) Klimenkova O, Ellerbeck W, Klimiankou M, et al. A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation. *Blood* 123: 1239-49, 2014.
- 12) Salipante SJ, Rojas ME, Korkmaz B et al. Contributions to neutropenia from PFAAP5 (N4BP2L2), a novel protein mediating transcriptional repressor cooperation between Gfil and neutrophil elastase. *Mol Cell Biol* 29: 4394-405, 2009.
- 13) Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13: 596-606, 2013.
- 14) Karsunky H, Zeng H, Schmidt T et al.: Inflammatory reactions and severe neutropenia in mice lacking the transcriptional repressor Gfil. *Nat Genet* 30: 295-300, 2002.
- 15) Suzuki Y, Demoliere C, Kitamura D, Takeshita H, Deuschle U, Watanabe T. HAX-1, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with HS1, a substrate of Src family tyrosine kinases. *J Immunol* 1997; 158: 2736-44, 1997.
- 16) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. : HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 39: 86-92, 2007.

- 17) Ishikawa N, Okada S, Miki M, et al.: Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HAX1 gene. *J Med Genet* 45: 802-7, 2008.
- 18) Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 111: 4954-7, 2008.
- 19) Roques G, Munzer M, Barthez MC, Beaufils S, Beaupain B, Flood T, et al. Neurological Findings and Genetic Alterations in Patients with Kostmann Syndrome and HAX1 Mutations. *Pediatr Blood Cancer* 61: 1041-1048, 2014.
- 20) Boztug K, et al.: A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med* 360:32-43, 2009.
- 21) Cheung YY, et al.: Impaired neutrophil activity and increased susceptibility to bacterial infection in mice lacking glucose-6-phosphatase-beta. *J Clin Invest* 117:784-793, 2007.
- 22) Banka S, et al.: G6PC3 mutations cause non-syndromic severe congenital neutropenia. *Mol Genet Metab* 108:138-141, 2013.
- 23) Vilboux T, Lev A, Malicdan MC, et al.: A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutation in *VPS45*. *N Engl J Med* 369: 54-65, 2013.
- 24) Stepensky P, Saada A, Cowan M, et al.: The Thr224Asn mutation in the VPS45 gene is associated with the congenital neutropenia and primary myelofibrosis of infancy. *Blood* 121:5078-5087, 2013.
- 25) 小林正夫, 川口浩史: 先天性好中球減少症: 概論 日本臨床新領域別症候群シリーズ 免疫症候群 (第2版) 日本臨床社 pp. 558-561, 2016.

- 26) Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al.: The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 107: 4628-35, 2006.
- 27) Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al.: Stable long-term risk of leukemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 150:196-9, 2010.
- 28) Dong F, Brynes RK, Tidow N, et al.: Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 333: 487-93, 1995.
- 29) Tidow N, Pilz C, Teichmann B, et al.: Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 89: 2369-75, 1997.
- 30) Beekman R, Valkhof M, van Strien P, et al.: Prevalence of a new auto-activating colony stimulating factor 3 receptor mutation (CSF3R-T595I) in acute myeloid leukemia and severe congenital neutropenia. *Haematologica* 98: e62-e63, 2013.
- 31) Skokova J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, et al.: Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* 123: 2229-2237, 2014.
- 32) Touw IP: Games of clones: the genomic evolution of severe congenital neutropenia (Ham-Wasserman manuscript). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015: 1-7.
- 33) Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard A, Boxer L et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 95: 1195-1198, 2000.

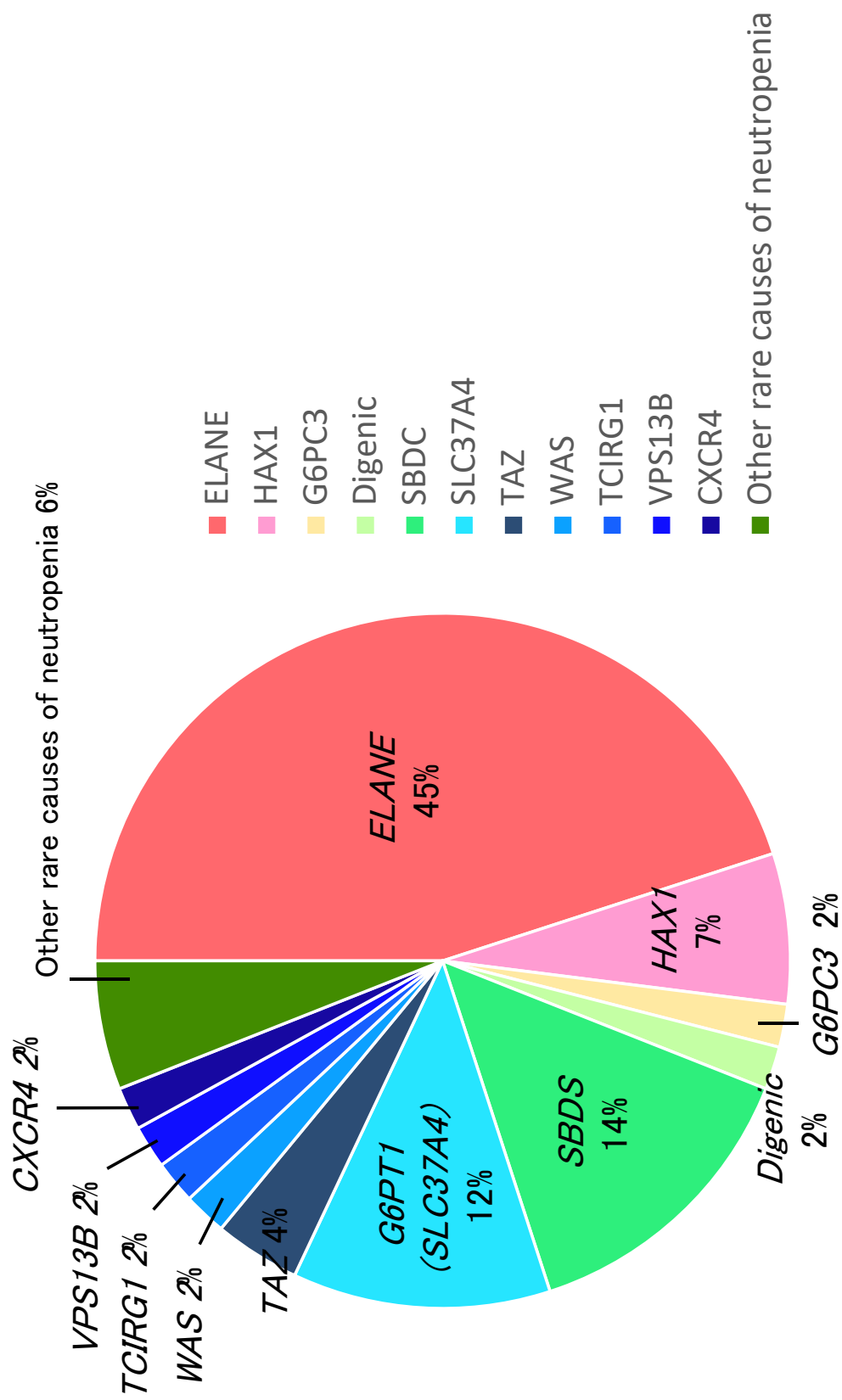
- 34) Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, Kato K, Nagatoshi Y, Tabuchi K et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases. *Pediatr transplant* 2010; 14(5): 657-663, 2010.
- 35) Carlsson G, Winiarski J, Ljungman P, Ringden O, Mattsson J, Nordenskjöld M et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. *Pediatr blood & cancer* 56: 444-451, 2011.
- 36) Thachil J, Caswell M, Bolton - Maggs PH, Pizer B, Keenan R. Non - myeloablative transplantation for severe congenital neutropenia. *Pediatr blood & cancer* 50: 920-921, 2008.
- 37) Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 126: 1885-92, 2015.
- 38) Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. *Current opin hematol* 19: 44-51, 2012.

表1. 先天性好中球減少症の分類

| 疾患 | 障害細胞 | 機能障害 | 合併所見 | 遺伝形式 | 変異遺伝子 |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|--|-----------|-----------------|
| 1. 重症先天性好中球減少症 | | | | | |
| (a) SCN1 (ELANE異常症) | 好中球 | 骨髓細胞分化 | MDS/白血病 | AD | ELANE |
| (b) SCN2 (GFI1欠損症) | 好中球 | 骨髓細胞分化 | B/Tリンパ球減少 | AD | GFI1 |
| (c) SCN3 (Kostmann病) | 好中球 | 骨髓細胞分化 | 高次脳機能・神経学的障害, MDS/白血病 | AR | HAX1 |
| (d) SCN4 (G6PC3欠損症) | 好中球, 線維芽細胞 | 骨髓細胞分化, 走化, 活性酸素産生 | 先天性心疾患, 泌尿生殖器奇形, 内耳性難聴, 体幹・四肢の静脈拡張 | AR | G6PC3 |
| (e) SCN5 (VPS45欠損症) | 好中球, 線維芽細胞 | 骨髓細胞分化, マイグレーション | 髄外造血, 骨髓線維化, 腎肥大 | AR | VPS45 |
| 2. 糖原病1b型 | 好中球, 単球・マクロファージ | 骨髓細胞分化, 走化, 活性酸素産生 | 空腹時血糖, 乳酸アシドーシス, 高脂血症, 肝腫大 | AR | G6PT1 (SLC37A4) |
| 3. 周期性好中球減少症 | 好中球 | 分化 | 他の白血球, 血小板の周期性変動 | AD | ELANE |
| 4. X連鎖性好中球減少症 | 好中球, 単球・マクロファージ | 有糸分裂 | 単球減少 | XL, (GOF) | WAS |
| 5. P14/LAMTOR2欠損症 | 好中球, リンパ球, メラニン産生細胞 | 核内体生合成 | 低ガンマグロブリン血症, CD8T細胞障害活性低下, 部分白子症, 成長障害 | AR | ROBLD3/LAMTOR2 |
| 6. Barth症候群 | 好中球 | 骨髓細胞分化 | 心筋症, 筋疾患, 成長遅延 | XL | tafazzin (TAZ) |
| 7. Cohen症候群 | 好中球 | 骨髓細胞分化 | 網膜炎, 発達遅延, 顔面奇形 | AR | COHI |
| 8. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症 | 好中球 | 骨髓細胞分化 | 皮膚萎縮症, 白血球減少, MDS | AR | C16ORF57 |
| 9. JAGNI変異 | 好中球 | 骨髓細胞分化 | 骨格系異常(低身長), 歯牙形成異常 | AR | JAGNI |
| 10. Methylglutanic aciduria | 好中球 | 骨髓細胞分化 | 小頭症, 低血島, 筋緊張低下, けいれん, 白内障, 子宮内発育遅滞 | AR | CLPB |
| 11. G-CSF受容体(CSF3R)異常症 | 好中球(好中球減少は軽度) | 骨髓系細胞の成熟障害なし | G-CSFに反応なし | AR | CSF3R |

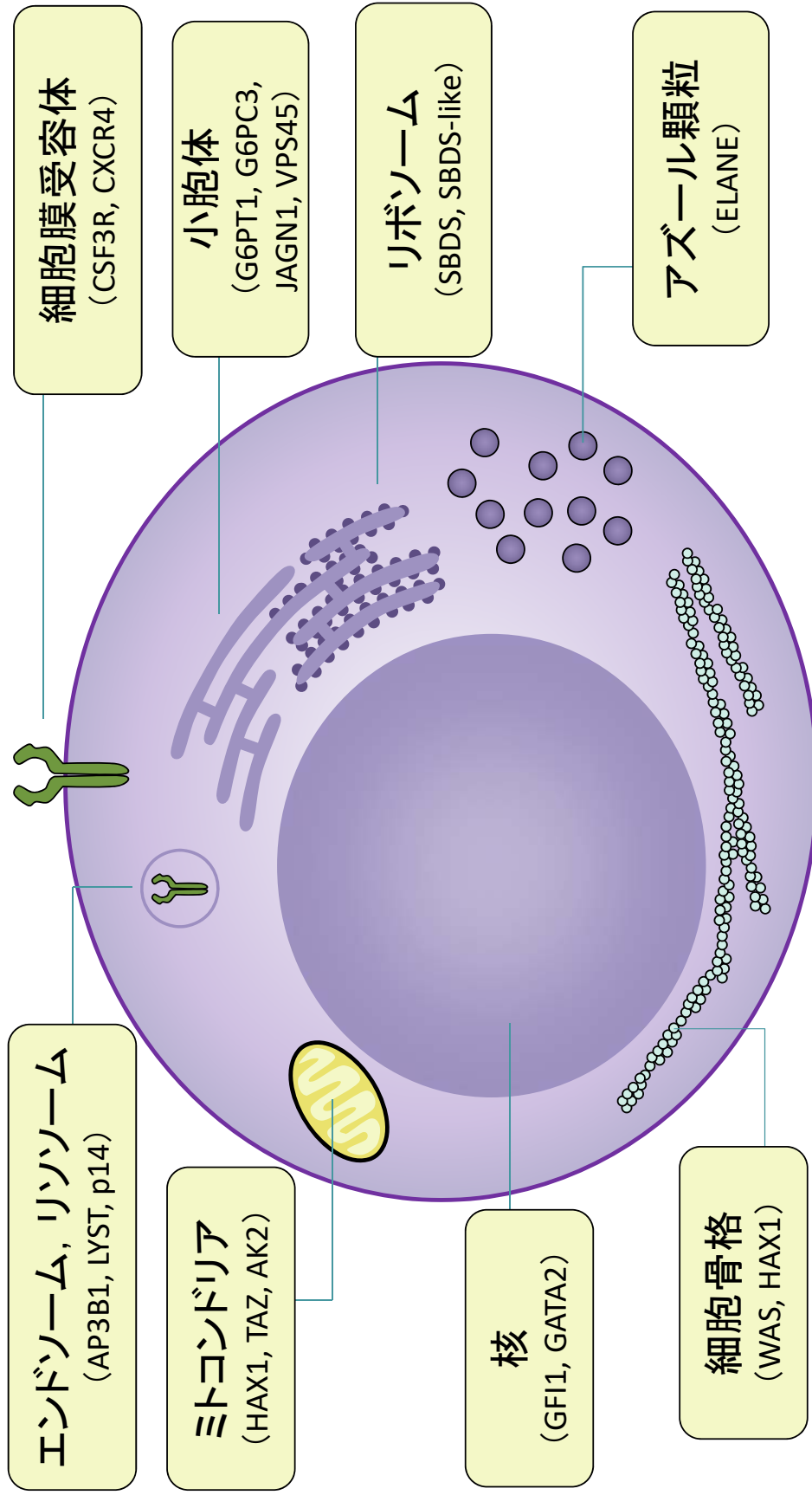
(IUIS, J Clin Immunol 35: 696, 2015.)

図1. 先天性好中球減少症の頻度(欧州)



(Skokowa J, et al, Nat Rev Primer Dis 3:17032, 2017.)

図2. 先天性好中球減少症の病因と細胞小器官



(Skokowa J, et al, Nat Rev Primer Dis 3:17032, 2017を改変)

図3. 小児期好中球減少症の診断フローチャート

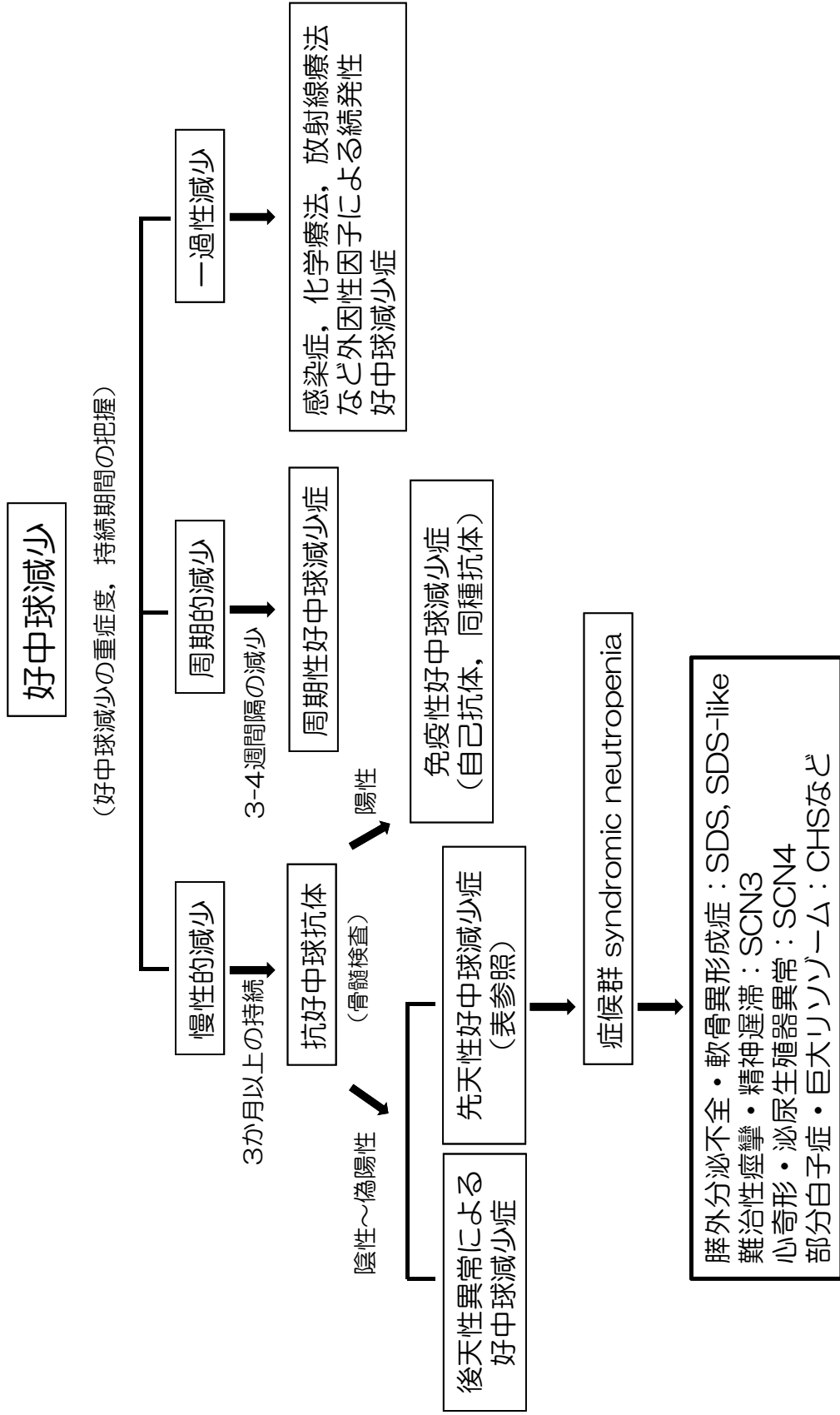
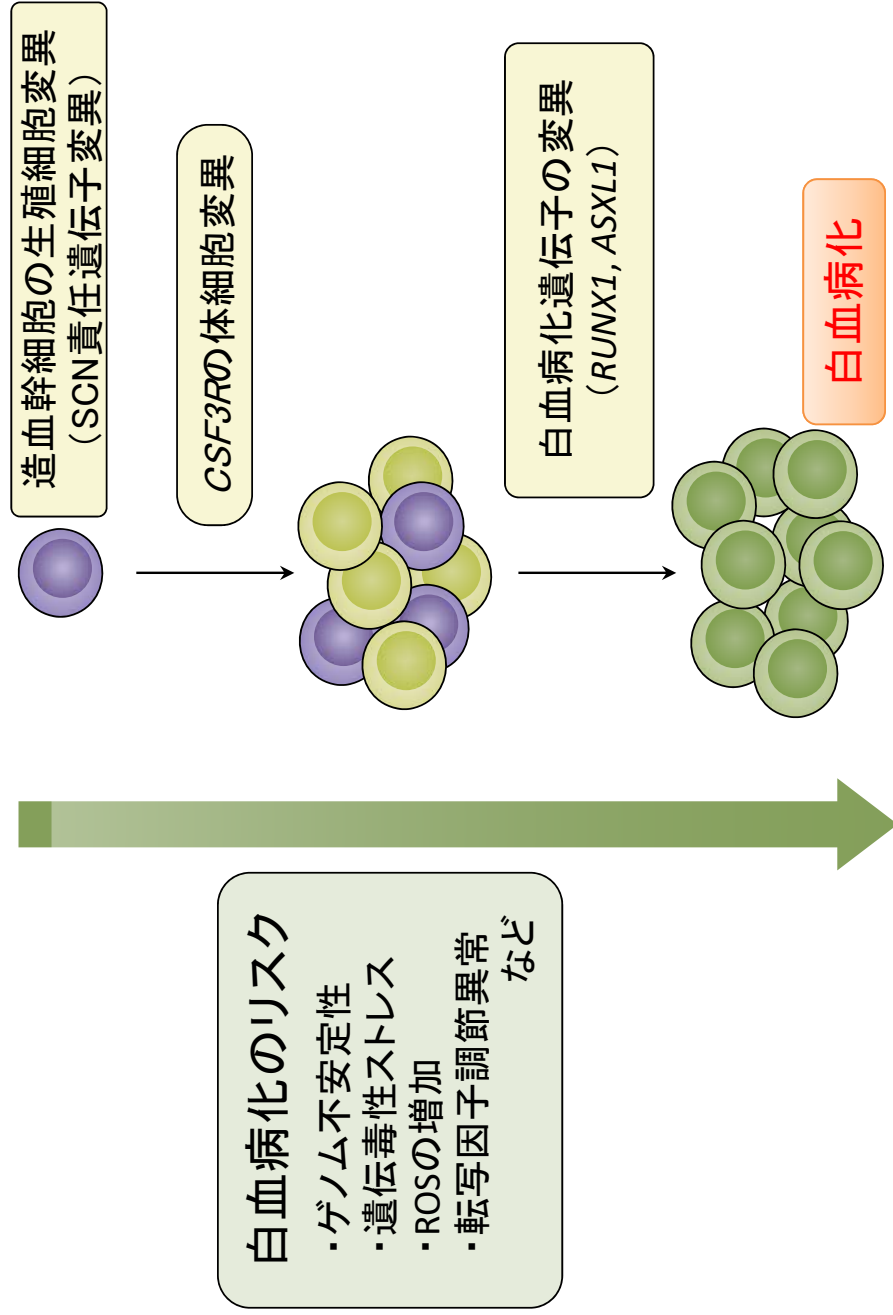
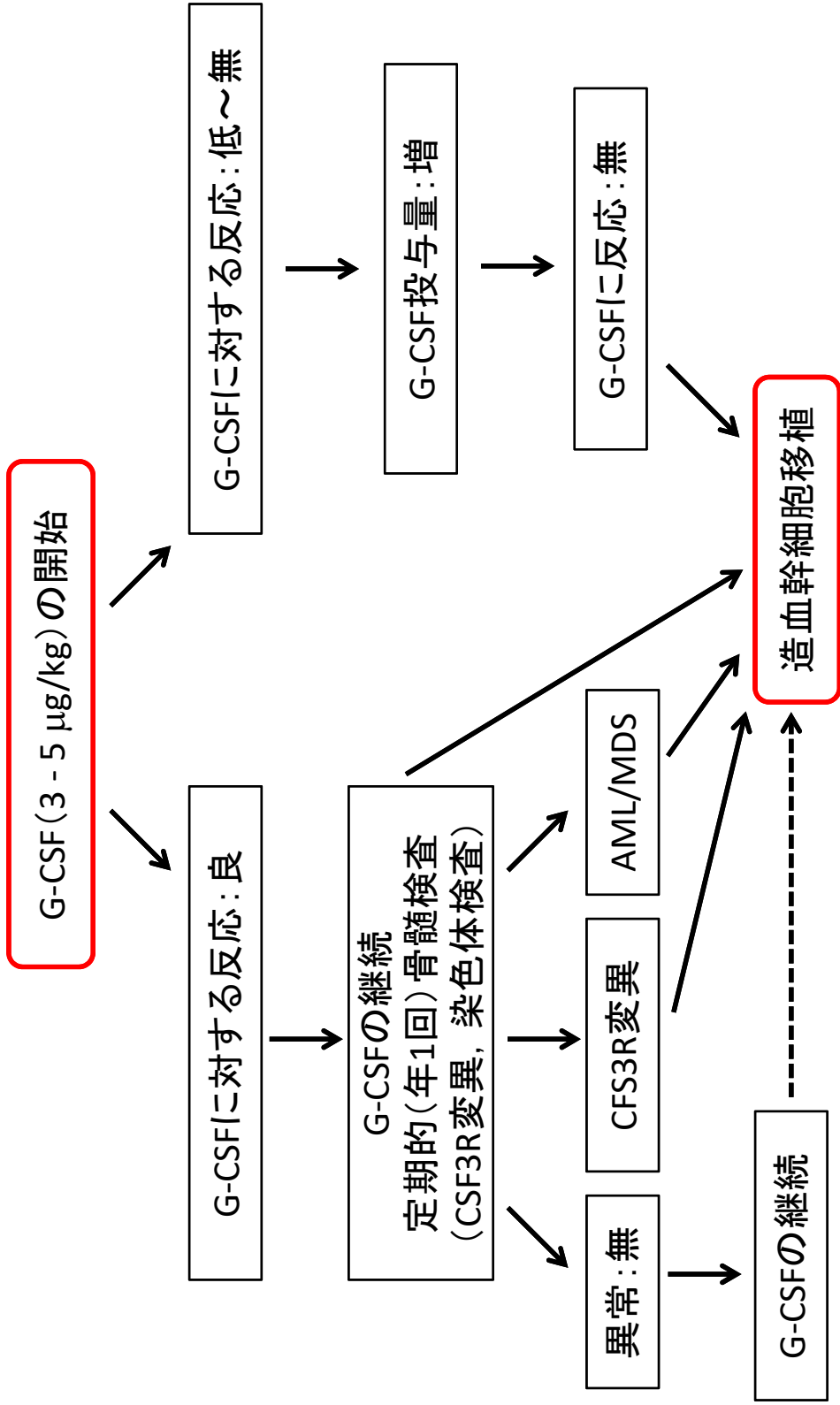


図4. SCNの白血病化モデル



(Skokowa J, et al, Nat Rev Primer Dis 3:17032, 2017を改変)

図5. G-CSF反応性に基づいた重症先天性好中球減少症治療アルゴリズム



慢性肉芽腫症 (Chronic Granulomatous Disease : CGD)

OMIM 番号

- 1) #306400 - CYBB 欠損型、gp91^{phox} 欠損型、X 染色体劣性遺伝
- 2) #233690 - CYBA 欠損型、p22^{phox} 欠損型、常染色体劣性遺伝
- 3) #233700 - NCF1 欠損型、p47^{phox} 欠損型、常染色体劣性遺伝
- 4) #233710 - NCF2 欠損型、p67^{phox} 欠損型、常染色体劣性遺伝
- 5) #613960 - NCF4 欠損型、p40^{phox} 欠損型、常染色体劣性遺伝

<疾患の概要>

慢性肉芽腫症 (Chronic Granulomatous Disease :CGD) は活性酸素産生に必要な NADPH oxidase の異常で、食細胞が殺菌の際に必要な活性酸素が産生されないため炎症が持続する疾患である。乳児期より成長障害、重症な細菌性リンパ節炎や膿瘍、骨髄炎を発症し、その起炎菌としてはカタラーゼ陽性菌、特にブドウ球菌や真菌が挙げられる。また、肉芽腫形成に伴う消化管や尿路系の通過障害もよく診られる。治療は抗菌剤、抗真菌剤の投与が主体となるが、重症の場合は造血幹細胞移植が適応となる。

<病因>

活性酸素産生に必要な NADPH oxidase の構成要素である細胞膜タンパク質の gp91^{phox}、p22^{phox} あるいは細胞質内タンパク質の p47^{phox}、p67^{phox}、p40^{phox} の異常により発症し、gp91^{phox} 欠損は X 連鎖性で全体の約 8 割を占め、他の CGD は常染色体劣性の遺伝形式をとる。

<臨床症状>

- 1) 乳幼児期より発症するブドウ球菌、セラチア、カンジダ、アスペルギルスによる深部感染症 (肝臓膿瘍、肛門周囲膿瘍、肺膿瘍、リンパ節炎、骨髄炎)
- 2) 呼吸器系、消化管、尿路系のびまん性肉芽腫
- 3) 難治性腸炎

<検査所見>

- 1) 食細胞活性酸素産生能欠損あるいは低下 : NBT 色素還元能試験、DHR123 法による FCM
- 2) NADPH oxidase 関連タンパクの異常 : gp91^{phox}、p22^{phox}、p47^{phox}、p67^{phox} 抗体による WB あるいは FCM
- 3) 遺伝子変異 : CYBB、CYBA、NCF-1、NCF-2、NCF-4 の遺伝子解析

<診断>

- 1) 活性酸素産生の評価及び細胞膜タンパク質 (gp91^{phox}、p22^{phox}) を認識する抗体 (7D5) による FCM
- 2) 細胞質内タンパク質 (p47^{phox}、p67^{phox}) を認識する各抗体による WB あるいは FCM
- 3) 各関連遺伝子の遺伝子解析

<診断のフローチャート>

添付資料

<重症度分類>

・重症（全症例の90%）

食細胞の活性酸素産生能が全く見られず、抗菌剤、抗真菌剤等の感染予防（ST合剤及びイトラコナゾールの内服、インターフェロン γ の皮下注射）を行っても深部感染症が続発する症例。HLA一致造血幹細胞移植、造血幹細胞遺伝子治療が適応

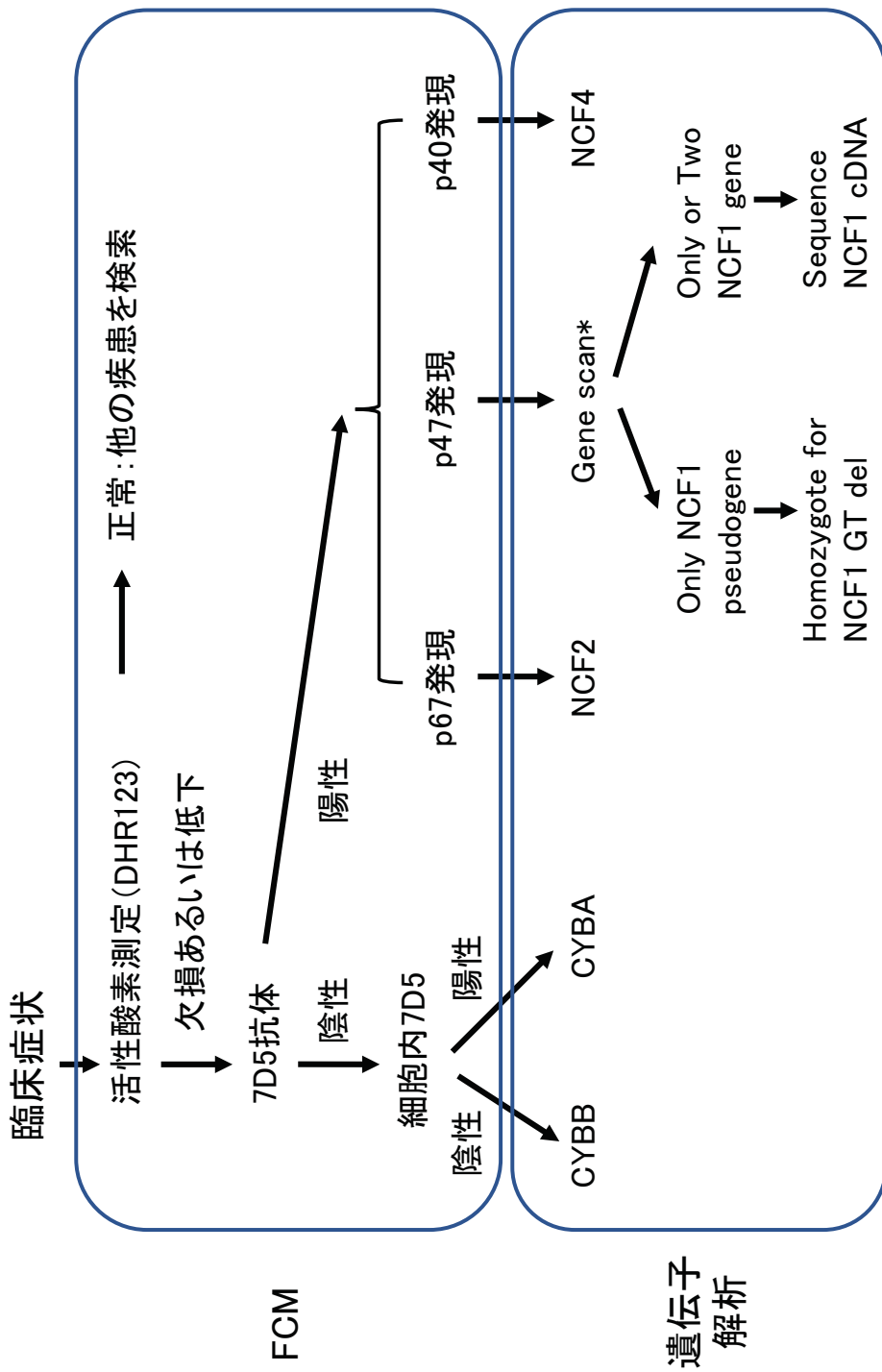
・中等度（全症例の10%）

活性酸素産生能を有する食細胞が5%程度あるいはインターフェロン γ にて活性酸素産生能が誘導される症例。キャリア例でX染色体の不活化により活性酸素産生能を有する食細胞が5%程度存在する症例。抗菌剤、抗真菌剤等の感染予防（ST合剤及びイトラコナゾールの内服、インターフェロン γ の皮下注射）にて深部感染症が認められない症例。

・軽症（なし）

上記、感染予防も不要な症例

CGD診断のフローチャート



*NCF-1には2つのpseudogene (NCF1b, 1c) があるため、Ex2 73-74 del GTを含んだGene Scanによる量比較解析及びMLPA法によるpseudogeneとのcross over解析が必要

Clinical Questions

1. 疫学、ワクチン、修学・就職

1) 日本における CGD の病型とその割合は？

・ 204 家系 239 名 男女比 6.7 : 1 (208:31)、発生率 1/22 万人

| 欠損タンパク質 | 遺伝子 | 遺伝形式 | 活性酸素 | 頻度 |
|-------------------|-------------|------|------|--------|
| gp91- <i>phox</i> | <i>CYBB</i> | X 劣 | 0% | 70~80% |
| p22- <i>phox</i> | <i>CYBA</i> | 常劣 | 0% | 数~10% |
| p47- <i>phox</i> | <i>NCF1</i> | 常劣 | 0~1% | 数~10% |
| p67- <i>phox</i> | <i>NCF2</i> | 常劣 | 0~1% | 10% |
| p40- <i>phox</i> | <i>NCF4</i> | 常劣 | 0~1% | 不明 |

2) ワクチン接種は可能か？

- ・ BCG は禁忌
- ・ その他のワクチンは積極的に接種する

3) 修学・就職は可能か？

- ・ 可能
- ・ 但し、極力、粉じんのないきれいな環境での仕事が望ましい

2. 診断

1) まず行うべき検査とは？

・ gp91-*phox* による CGD が多いため、Flow cytometry による DHR-123 を用いた活性酸素酸性能の測定と 7D5 抗体を用いた gp91-*phox*/p21-*phox* の発現を確認する

2) 検査会社が行う DCFH 法の問題点とは？

・ DCFH (2',7'-Dichlorodihydrofluorescein) 法は溶血を行わない検体 (全血) への DCFH 添加にて蛍光強度が減弱するため DHR-123 法が推薦される

3. 治療

1) IFN- γ の有効性は？

- ・ CGD 患者の約 1/3 で重症感染症の発症を抑制できるとの報告あり
- ・ 日本では患者の約 3-4 割に投与され、スプライス異常からの mRNA 是正により活性

酸素が産生させるとの報告がある

2) PPAR γ の有効性は？

- ・ミトコンドリア及びペルオキシゾームでの β -酸化に関与し、細胞内の活性酸素を増加させるとの報告あり（3mg/kg で3ヶ月の使用）

3) 造血幹細胞移植

- ・血縁、非血縁の HLA 一致ドナーが望ましい
- ・小児の場合、BU の血中濃度に個人差があるため試験投与により合計 AUC が 45～65mg/Lxh となるように調整する方法が行われている
- ・移植後大量 Cyclophosphamide 療法 (Post-CY) による HLA 半合致移植も行われている

4) 遺伝子治療

- ・gp91-phox による CGD に対して行われている
- ・レトロウイルスベクターによる遺伝子治療にて造血系腫瘍が複数発生している
- ・myeloid-specific promoter による CYBB 発現レンチウイルスベクターによる造血幹細胞が行われている

1 章 疾患の解説

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

疾患背景

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は、NEMO (nuclear factor- κ B essential modulator) 蛋白をコードする *IKBKG* 遺伝子あるいは I κ B α をコードする *NFKB1A* 遺伝子の異常によって発症する¹。前者は X 連鎖劣性遺伝形式をとり通常男性に発症するが、X 染色体不活化の偏りによって女性に発症した例も報告されている²。後者は常染色体優性遺伝形式をとる。NF- κ B シグナル伝達障害に関連する分子の異常により、外胚葉の発生に重要な ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達障害による外胚葉形成不全 (歯牙欠損/萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髮や眉毛) を呈し、TNF- α 受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 等からのシグナル伝達障害によって免疫不全を呈することを特徴とする疾患である。この疾患のほとんどは *IKBKG* 遺伝子異常によって男児におこり、出生男児 25 万人に 1 人の頻度である³。

原因・病態

IKBKG 遺伝子異常 (X 連鎖劣性遺伝型)、*NFKB1A* 遺伝子の異常 (常染色体優性遺伝型) のいずれにおいても、転写因子である NF- κ B の活性化障害が基本的な病態である。NF- κ B は、細胞分化や免疫応答、アポトーシスの制御などに重要な役割を果たしている (図 1)⁴。

外胚葉の分化には、ectodysplasin および ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達が必要である。Ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達に NF- κ B が関与しているため、この疾患では外胚葉形成異常が生じることになる (図 1)。

NF- κ B の活性化障害は、TNF- α 受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 などからの細胞内シグナル伝達にも異常をきたすため、様々な免疫異常を生じる。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常を来す (図 1)。*IKBKG* 遺伝子異常では、炎症性腸疾患を合併しやすい。これは、TNF- α の作用による腸管上皮細胞のアポトーシスが亢進することによると考えられている⁵。

NF- κ B は RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) や血管内皮細胞増殖因子受容体-3 (VEGFR-3) のシグナル伝達にも関与している (図 1)。*IKBKG* 遺伝子異常では、大理石病やリンパ浮腫を合併する事がある。大理石病は、RANK シグナル伝達障害による破骨細胞の分化障害や TNF- α の作用による破骨細胞のアポトーシスの亢進が関連していると考えられている。リンパ浮腫は VEGFR-3 からのシグナル伝達障害が原因であると考えられている⁶。

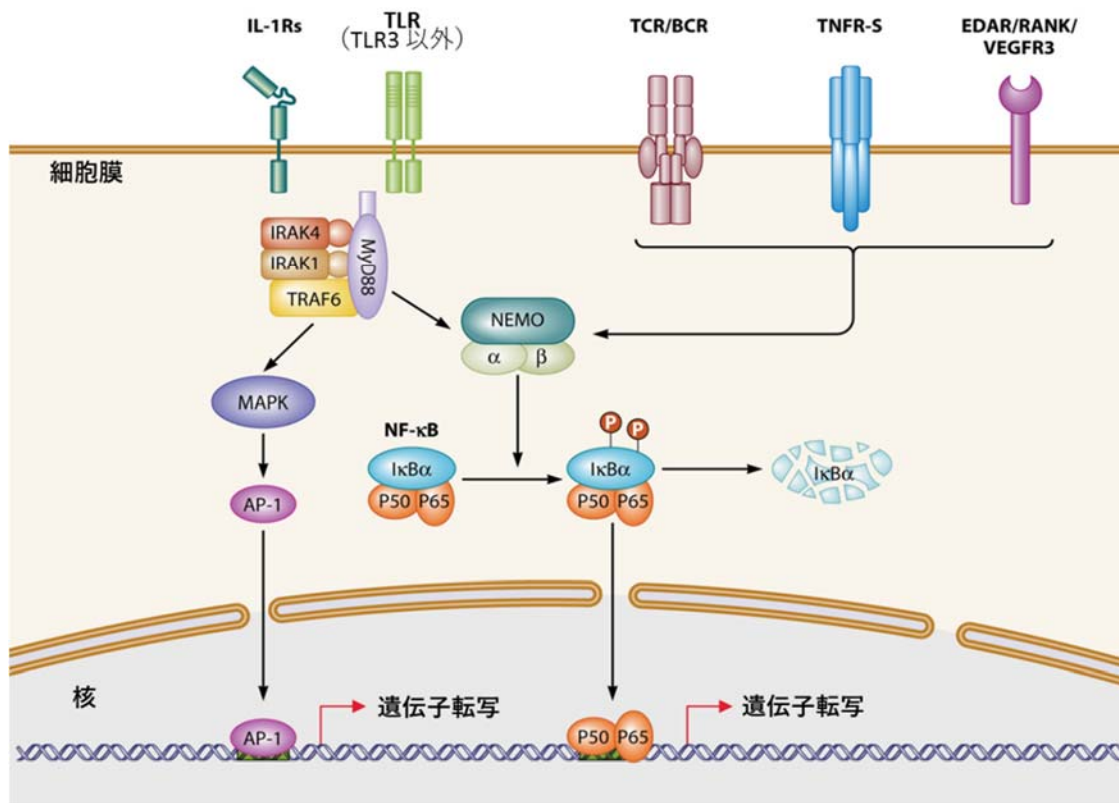


図 1. NF- κ B の様々な機能

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症では、NEMO (*IKBKG* 遺伝子がコードする蛋白) や $I\kappa B\alpha$ (*NFKB1A* 遺伝子がコードする蛋白) の異常によって、NF- κ B の活性化障害がおこる。

臨床像

1. 外胚葉形成異常

皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の3つのうち少なくとも2つの形成異常を認める場合を外胚葉形成不全という。ただし、歯牙の放出や毛髪の発達が不十分である乳児期早期には外胚葉形成不全の判定は難しい。

皮膚は、汗腺の無形性はたは低形成によって乾燥し、皺が多く色素が少ない。アトピー性皮膚炎の合併頻度が高い。まれに色素失調症様の色素沈着が認められる事がある。毛髪は粗で細かく色素が少ない。眉毛や睫毛、体毛は薄いか欠損する。歯牙の異常としては、完全無歯症または歯牙萌出遅延を伴う部分欠損、円錐状歯が認められる。顔貌の特徴は、眼上部の隆起を伴う前頭部の突出、頬部の平坦化、低い鼻梁、厚く外にめくれた唇、眼周囲のしわと色素過剰、突出した耳、耳介低位である。唾液や涙の分泌量は少なく、食道胃逆流現象の頻度が多いことが知られている。

2. 免疫不全

細菌、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barrウイルス）、真菌・ニューモシスチス・イロベチイ、抗酸菌などの感染症がおこりやすい。特に、莢膜多糖体に対する抗体産生不全のため、肺炎球菌感染症やインフルエンザ菌感染症がおこりやすく重症化しやすい。BCG 感染症がおこりやすいことも特徴である。易感染性が強い例では、一般ウイルスを含めた重症感染症がおこり、早期の造血幹細胞移植を要する場合がある。

3. 検査所見

本疾患は重症例を除くと、他の複合型免疫不全症や抗体産生不全と異なり、一般的な免疫学的検査では所見に乏しい。液性免疫の異常としては、血清 IgG 低値、高 IgM・IgA・IgD 血症を呈することが多く、特異抗体産生能の低下、肺炎球菌特異的 IgG 産生能の低下を認める場合がある。IKBKG 遺伝子異常では NK 活性が低下することが多い。

IKBKG 遺伝子異常では、臨床像・検査所見に関して以下の表に示すような報告があり³、実際の臨床像が多彩であることがうかがえる。

| 症状 | % | 検査異常 | % |
|---------------------------|----|------------------------|-----|
| 外胚葉形成不全 | 77 | 高 IgM 血症 | 15 |
| 大理石病 | 8 | 低ガンマグロブリン血症 | 59 |
| リンパ浮腫 | 8 | 高 IgA 血症 | 37 |
| Small for Gestational Age | 14 | 高 IgD 血症 | 40 |
| 自己免疫疾患・自己炎症性疾患 | 23 | 特異抗体産生不全 | 64 |
| 死亡 | 36 | 肺炎球菌抗体産生不全 | 81 |
| 易感染性 | 98 | B 細胞シグナル伝達異常 | 94 |
| 細菌 | 86 | TNF- α に対する反応低下 | 82 |
| 抗酸菌 | 44 | IL-1 に対する反応低下 | 86 |
| ニューモシスティス肺炎 | 8 | TLR に対する反応低下 | 64 |
| DNA ウイルス | 21 | NK 活性低下 | 100 |
| 髄膜炎 | 21 | | |
| 肺炎 | 31 | | |
| 敗血症／菌血症 | 33 | | |
| 膿瘍 | 30 | | |

診断

外胚葉形成異常があり、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの細菌、真菌／ニューモシスチス・イロベチイ、ヘルペスウイルス科ウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス）、抗酸菌（BCG を含む）、などによる感染症を繰り返したり、重症化した場合、あるいは、低ガンマグロブリン血症や NK 活性低下が見られた場合に、この疾患を疑う。軽症から重症まで多彩な臨床像を呈することに注意が必要である。特に乳幼児期は外胚葉形成異常が明確に出現していないため、診断が困難な場合がある。

1. 鑑別診断

外胚葉形成不全症は、ectodysplasin をコードする *EDI* 遺伝子や ectodysplasin 受容体遺伝子 (*DL* 遺伝子) 異常によってもおこるので鑑別する必要がある。これらの場合には免疫不全は呈さない。極めてまれな疾患ではあるが、*ORAI1* あるいは *STIM1* 遺伝子異常でも類似の臨床像を呈するため遺伝子検査などによる鑑別が必要である⁷。NF-κB 経路の異常として、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症や、HOIL-1 欠損症、HOIP 欠損症、IKBKB 欠損症などが鑑別診断として重要である。乳幼児期に炎症性腸疾患を発症しやすい点からは、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、IL-10 欠損症、IL-10 受容体欠損症、XIAP 欠損症などを鑑別する必要がある。

2. 診断基準

①あるいは②のいずれかを満たした場合、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症と確定診断する。

① 皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の3つのうち、少なくとも2つの形成異常に由来する症状を認め、NF-κB 経路のシグナル伝達障害が機能検査によって確認された場合。

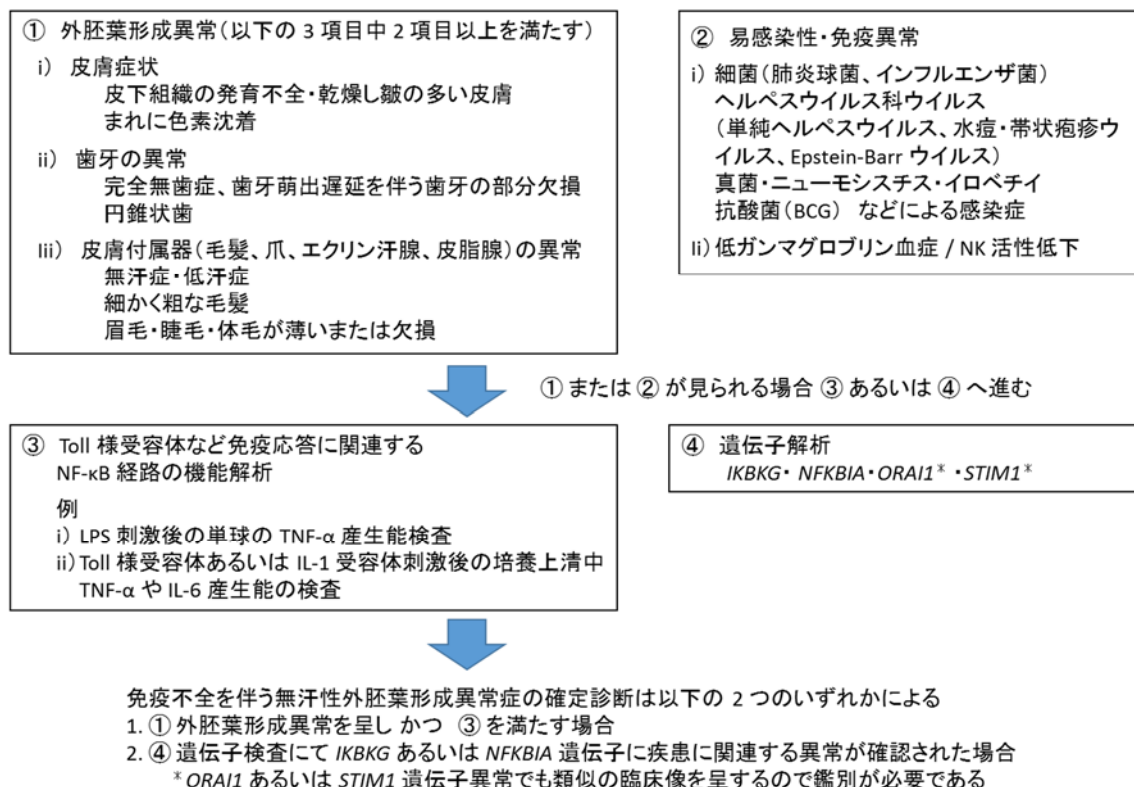
なお NF-κB 経路のシグナル伝達障害の有無については、以下の方法がある。

- i) LPS 刺激後の単球の TNF-α 産生をフローサイトメーターで解析する（細胞内サイトカイン産生）。
- ii) Toll 様受容体や IL-1 受容体を *in vitro* で刺激し、培養上清中の TNF-α や IL-6 の産生を ELISA 法などで解析する。

② 外胚葉形成不全および易感染性の症状の有無に関わらず、NF-κB 経路のシグナル伝達障害につながる *IKBKG* 遺伝子あるいは *NFKB1A* 遺伝子の異常を認める場合。

なお、*IKBKG* 遺伝子検査においては、pseudogene が検査結果に影響するため注意が必要である。

3. 診断フローチャート



3. 重症度分類

重症

難治性・重症感染症を起こす場合、ガンマグロブリンの定期的補充が必要な場合や炎症性腸疾患、自己免疫疾患、大理石病、リンパ浮腫などの合併症がある場合などを含め、感染予防などの継続した予防法や治療を行う場合。

軽症

症状が軽微であり継続した治療や予防法を要しない場合。

治療

この疾患は、軽症から重症まで臨床像が多彩であるので、臨床像に応じて治療方針を立てる必要がある。細菌感染とくに侵襲性細菌感染症が急速に悪化することがあるので、可能性のある場合には迅速に抗菌薬の経静脈的投与による治療を開始すること必須である。また、ほとんどの患者で特異抗体産生不全がみられることから、ガンマグロブリンの定期的補充は重要であると考えられる。易感染性が強い場合、抗真菌剤やST合剤による感染予防が必要になる。

免疫不全が重症である場合、造血幹細胞移植の適応となる。大理石病やリンパ浮腫を合併している場合には易感染性が強いことが知られており⁴、造血幹細胞移植の適応となること

が多い¹。炎症性腸疾患に対する造血幹細胞移植の効果は明確ではない。炎症性腸疾患に対して TNF 阻害薬が有効であるとの報告があるが⁸、易感染性を増悪させてしまう可能性を考慮して慎重に行う必要がある。

長期予後

症例数が少なく長期予後は明らかではない。

予防接種

生ワクチンの接種は禁忌である。

BCG を既に接種している場合には、接種後早期に BCG 感染症を発症する場合もあるが、数か月から数年後に BCG 感染症を発症する可能性もある。接種部位や所属リンパ節の状態を定期的に評価し、胸部や骨単純 X 線などによる精査を定期的に行う。BCG 接種をしたことのみによって抗結核剤を使用すべきかどうかについては症例ごとの判断が必要である。

1. Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Allergol Int.* 2012;61(2):207-217.
2. Lei K, Zhang Y, Dong Z, Sun Y, Yi Z, Chen Z. A novel 1-bp deletion mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation causing severe X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in a Chinese girl. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(1):60-62.
3. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
4. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IkappaBalph deficiency. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):490-497.
5. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature.* 2007;446(7135):557-561.
6. Doffinger R, Smahi A, Bessia C, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet.* 2001;27(3):277-285.
7. Lian J, Cuk M, Kahlfuss S, et al. ORAI1 mutations abolishing store-operated Ca(2+) entry cause anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
8. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):39-49.

CQ

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか
5. 合併症としての炎症性腸疾患に対する抗 TNF 阻害薬療法は適応となるか

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか

推奨

易感染性がある場合には、細菌およびニューモシスチス・イロベチイ感染の予防に用いることが推奨される

根拠の確かさ C

背景

この疾患では液性免疫、細胞性免疫、自然免疫のいずれも障害がみられ細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染の予防は重要な課題である¹。

科学的根拠

この疾患における ST 合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態でのニューモシスチス・イロベチイ感染症予防における ST 合剤の有効性は確立しており^{2,3}、慢性肉芽腫症や IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症などの他の原発性免疫不全症でも細菌感染予防に対する有効であると考えられている^{5,6}。

解説

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられている。実際に自然免疫不全症である IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症、抗体産生不全症や好中球減少症・慢性肉芽腫症における感染予防に用いられており、重症感染症が予防できていると考えられている。この疾患では肺炎球菌やインフルエンザ菌、ブドウ球菌などによる侵襲性細菌感染症が重症化しやすいため、感染予防のために推奨される。

1. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
3. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983;99(5):657-674.
6. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(6):403-425.

2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

この疾患では、カンジダなどの真菌感染症が起りやすく重症化する事があるため、易感染性が強い場合には感染予防のために用いることが推奨される

根拠の確かさ C

背景

この疾患では細胞性免疫不全のため真菌感染症を起こしやすく重症化しやすく、感染予防が重要な課題である。

科学的根拠

本疾患におけるイトラコナゾールなどの抗真菌剤予防内服の効果は確認されていないが、同様に真菌感染症を起こしやすい慢性肉芽腫症では、イトラコナゾールの予防内服の効果を確認されている¹。

解説

この疾患では易感染性の程度が様々である。易感染性の強い場合にはイトラコナゾールの投与が推奨される。

1. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2416-2422.

3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、特異抗体産生不全がみられる事が多い。また低ガンマグロブリン血症を呈する場合もある。低ガンマグロブリン血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ガンマグロブリン投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では、自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれも、ある程度以上の障害が見られる。液性免疫では、特異抗体産生不全が高頻度で見られる。低ガンマグロブリン血症を呈する場合もあり、易感染性に大きな影響を与える。

科学的根拠

この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある^{1,2}。

解説

低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):210-212.
2. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):S1-S46.

4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

推奨

この疾患で重症の易感染性を呈し、感染症のコントロールが困難である場合に、造血幹細胞移植が適応となる。症例数が少なく、その安全性や有効性については明確ではない。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では、易感染性の程度が様々であり、いろいろな感染予防対策を行っていても、感染症のコントロールが困難な場合がある。特にリンパ浮腫や大理石病を合併している場合には易感染性が強く、多くの場合造血幹細胞移植が必要である。

科学的根拠

造血幹細胞移植による免疫能の回復が報告されている^{1,2}。他方この疾患に対する造血幹細胞移植では、生着不全などの合併症が多い事が知られている。腸管病変の改善のためには造血幹細胞移植は有効ではないとされている²⁻⁴。移植後の全生存率は70%台であると報告されており、移植前に抗酸菌感染症や炎症性腸疾患がある場合には移植成績が低下すると報告されている²。

解説

易感染性が強い場合には造血幹細胞移植の適応である。造血幹細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標はないが、移植合併症が多い点などに留意して慎重に適応を考える必要がある。

1. Abbott JK, Quinones RR, de la Morena MT, Gelfand EW. Successful hematopoietic cell transplantation in patients with unique NF-kappaB essential modulator (NEMO) mutations. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(11):1446-1447.
2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood*. 2017;130(12):1456-1467.
3. Pai SY, Levy O, Jabara HH, et al. Allogeneic transplantation successfully corrects immune defects, but not susceptibility to colitis, in a patient with nuclear factor-kappaB essential modulator deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1113-1118 e1111.
4. Klemann C, Pannicke U, Morris-Rosendahl DJ, et al. Transplantation from a symptomatic carrier sister restores host defenses but does not prevent colitis in NEMO deficiency. *Clin Immunol*. 2016;164:52-56.

5. 合併症としての炎症性腸疾患に対する抗 TNF 阻害薬療法は適応となるか

推奨

TNF- α は、この疾患における炎症性腸疾患の病態に密接に関連しており、炎症性腸疾患の治療に、TNF 阻害薬は有効であると報告されている。炎症性腸疾患のコントロールが困難である場合には、免疫不全状態に注意しながら TNF 阻害薬による治療を行うことは、患者の QOL 向上のためにも考慮すべきである。

根拠の確かさ C

背景

患者の 20%程度に炎症性腸疾患がみられ、難治性であり、ステロイドや免疫抑制剤による治療の効果が低いことが多い¹。小児期に起こりやすく体重増加不良を来すなど患者の長期的管理上、大きな問題である。また、造血幹細胞移植の成績にも影響すると報告されている²。

科学的根拠

クローン病などの炎症性腸疾患では、TNF- α が病態に強く関連しており、TNF 阻害薬が有効である。腸管上皮において NEMO を欠損するマウスでは、炎症性腸疾患を起こすことが報告され TNF- α によって腸管上皮の細胞死や炎症が誘導されることが示されている³。また実際に、重症の炎症性腸疾患を合併した患者に TNF 阻害薬が有効であったことが報告されている⁴。免疫抑制状態をさらに増悪させる可能性もあり、TNF 阻害薬の使用は、コントロール困難な重症炎症性腸疾患に限定される。

解説

一般的に、TNF 阻害薬は、炎症性腸疾患の治療として用いられている。この疾患に合併する炎症性腸疾患も、TNF- α が病態の基盤になっていることが知られている。この疾患自体、免疫不全状態を基本病態としており、TNF 阻害薬は、免疫不全状態を増悪させる可能性がある。従って、TNF 阻害薬の使用は、コントロール困難な炎症性腸疾患に限定されるべきであると考えられる。

1. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1169-1177 e1116.
2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017;130(12):1456-1467.
3. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature.* 2007;446(7135):557-561.
4. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):39-49.