

CD8 欠損症の診療ガイドラインの作成について

研究分担者 山田 雅文 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室
研究協力者 戸澤 雄介 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

研究要旨

CD8 欠損症は CD8 α サブユニットをコードする遺伝子 *CD8A* の異常によって CD8 発現が欠損し、細菌感染やウイルス感染を反復する原発性免疫不全症である。現在までに遺伝子のホモ変異 c.331G>A, p.G111S による 3 家系の報告がみられ、本邦には発症報告例はない。検査上は CD8 陽性細胞の完全欠損、CD4 陽性細胞正常、CD4 \cdot CD8 \cdot (DN) α β T 細胞増多が本症の特徴である。重症度は成人期に呼吸機能不全で死亡したものから軽症、無症状まで様々であり分類は困難だった。診断基準案として、CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が完全欠損し、CD8A 遺伝子に既報の Gly111Ser 変異がある場合に CD8 欠損症と診断することとし、未報告の CD8A 遺伝子の変異ある場合には疾患との関連性評価が必要とした。CD8 陽性細胞が部分欠損の場合は、CD8 陽性細胞が部分欠損する責任遺伝子も解析することが必要である。また、クリニカルクエスチョンを設定し、感染予防に対する ST 合剤、ガンマグロブリン定期補充、パリビズマブの投与の有用性、根治療法としての造血幹細胞移植の適応、有用性について言及した。

A.研究目的

本研究では CD8 欠損症に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

B.研究方法

文献検索システムを用いて、CD8 欠損症に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

C.研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語): CD8 欠損症

疾患名(英語): CD8 deficiency

OMIM 番号: 608957

Gene MIM number: 186910

疾患概要

CD8 欠損症は CD8 α サブユニットをコードする遺伝子 *CD8A* の異常によって CD8 発現が欠損し、主に呼吸器系の細菌感染を反復する原発性免疫不全症である。
常染色体連鎖劣性遺伝形式をとる。

【診断方法】

1. 臨床症状

小児期から特に呼吸器系の細菌感染を反復するが、易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。報告例では成人期に呼吸機能不全で死亡したものから軽症、無症状まで様々である。本症に特異的な感染症はない。

2. 検査所見

- CD8 陽性細胞の完全欠損、CD4 陽性細胞数正常

- b. CD4-CD8-(DN) α β T 細胞分画増多
- c. 抗 CD3 抗体刺激や PHA 刺激に対するリンパ球幼若化反応は正常
- d. *CD8A* 遺伝子のホモ変異 (c.331G>A, p.G111S)

3. 補助条項

なし。

4. 診断の進め方 (フローチャート参照)

易感染性を呈し、CD8 欠損症を疑った場合、リンパ球の解析を行う。CD4 陽性細胞数が正常、CD8 陽性細胞の完全欠損を認めたら、*CD8A* 遺伝子検査に進む。*CD8A* に既報の Gly111Ser 変異を両アレルに認めた時に CD8 欠損症と診断する。*CD8A* に未報告の変異を認めた場合、疾患との関連性を評価する。また CD8 陽性細胞の部分欠損を認めた場合には *CD8A* 以外にも *ZAP70*、*TAP1*、*TAP2*、*TAPBP*、*B2M* など CD8 陽性細胞の減少を来す責任遺伝子の解析を行う。

リンパ球表面抗原の特徴

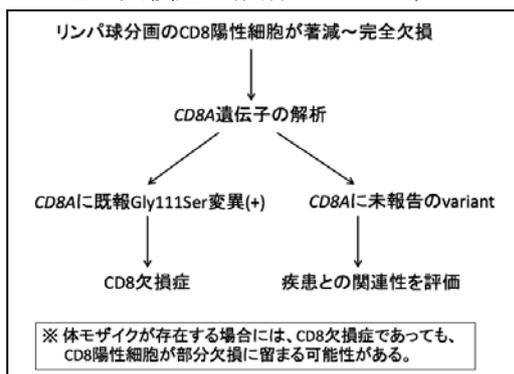
CD8 欠損症：DN α β T 細胞増多、抗 CD3 抗体刺激に正常に反応する。

ZAP70 欠損：CD8+細胞は欠損又は減少し、CD4+が CD3+細胞の大部分を占める。PHA や CD3 抗体刺激に低反応を示す。

TAP 欠損症：CD8+ α β T 細胞は減少し、NK 細胞と γ δ T 細胞が増加する。

β 2mg 欠損症：報告例では CD8+ α β T 細胞欠損するが、CD8+ γ δ T 細胞が著増するため、CD8+T 細胞の総和は正常である。

<CD8 欠損症の診断フローチャート>



5. 診断基準

a. CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が完全欠損し、両アレルの *CD8A* 遺伝子に既報の Gly111Ser 変異がある場合に CD8 欠損症と診断する。

b. 未報告の *CD8A* 遺伝子の変異がある場合には疾患との関連性評価が必要である。

c. CD8 陽性細胞が部分欠損の場合は同様に CD8 陽性細胞が部分欠損する責任遺伝子も解析することが必要である。

6. 重症度分類：報告症例に限られており、その中には呼吸不全が原因で死亡した例が存在する一方で、無症病例も存在するため重症度分類は困難である。

7. 治療

a. 感染症の予防

・ 予防接種：特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、生ワクチン接種は禁とすべきである。

・ パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防

・ ST 合剤による細菌感染予防

・ ガンマグロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、ガンマグロブリン補充療法を行なった報告がないため、今後の症例の蓄積が必要である。

b. 感染症治療

・ 中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎に対しては、抗菌剤などによる適切な治療

・ 耳鼻咽喉科や呼吸器科へのコンサルト

c. 根治治療：造血幹細胞移植(HSCT)

・ 重症感染を繰り返す例や肺病変の進行がコントロール困難な場合には、考慮されるべきである。至適な前処置やドナーについては HSCT の報告がないため不明である。

8. フォローアップ指針

a.白血球数, リンパ球数, リンパ球分画, 血清 IgG, IgA, IgM, IgE, KL-6, 喀痰培養など

b.呼吸機能検査

c.耳鼻咽喉科や呼吸器科などの定期的な受診
・感染の反復、気管支拡張症の合併がみられる疾患であり、耳鼻咽喉科や呼吸器科との併診が重要である。特に、呼吸不全で死亡している例があり、不可逆的な肺病変への進展に留意する必要がある。

d.胸部 CT などによる肺病変の評価

e.体重増加, 下痢, 栄養状態の評価

f.喫煙が増悪因子になっている可能性があり、禁煙指導も行う。

g.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。

9. 予後、成人期の課題

気管支拡張症の合併の頻度が高いことが予想され、進行性の呼吸機能低下を生じる可能性がある。

10. 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 6 CD8 欠損症

厚生労働省告示 34

11. クリニカルクエスチョン

①ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

細菌感染を反復している例においては、予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ C

背景

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おり、重症感染症予防に有効と

考えられている。しかし、この疾患における細菌感染症にどの程度有効かは不明である。この疾患では、下気道感染の反復や気管支拡張の合併、呼吸不全での死亡例もあることから、感染予防のために推奨される。

② ガンマグロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

抗体産生障害はなく、効果は期待できない。

根拠の確かさ C

背景

血清 IgG, IgA, IgM は 3 症例いずれも正常で、そのうち 1 例は肺炎球菌、Hib 特異抗体産生も陽性であり、ガンマグロブリン定期補充の効果は期待できず、必要とはいえない。

③パリーブズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

RSV を含めたウイルス感染症を反復する疾患であるため、パリーブズマブによる RSV 感染予防は推奨される。

根拠の確かさ C

背景

ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、実際 1 例で入院を要する RSV 感染症に罹患しており、抗 RSV ウイルスヒト化モノクローナル抗体 (パリーブズマブ)による RSV 感染予防は重要である。

④ 造血幹細胞移植

推奨

重症の感染症を反復する例や、呼吸機能の増悪がみられる例では検討すべきである。

根拠の確かさ C

背景

気管支拡張症に反復感染が重なり、呼吸不全で死亡した例が報告されている。

感染の重症化や遷延、肺病変や呼吸機能の増悪がみられる場合には、造血幹細胞移植も検討すべきである。

12. 参考文献

1) de la Calle-Martin O, Hernandez M, Ordi J, et al: Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. J Clin Invest.2001;108:117-123.

2) Mancebo E1, Moreno-Pelayo MA, Mencía A, et al: Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. Mol Immunol.2008;45:479-484.

3) Dumontet E, Osman J, Guillemont-Lambert N, et al: Recurrent Respiratory Infections Revealing CD8 α Deficiency. J Clin Immunol.2015;35:692-695.

D.考察

本疾患では呼吸不全による死亡例から無症状例まで幅広い表現型があり、また症例数が非常に限られているため、免疫学的所見を含めた臨床像の重症度やスペクトラムはさらに広い可能性がある。

E.結論

CD8欠損症について、診療ガイドラインを作成した。

F.研究発表

- 1.論文発表
なし
- 2.学会発表
なし

G.知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
該当なし
- 2.実用新案登録
該当なし
- 3.その他
該当なし