

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の診療ガイドラインの作成について

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

研究要旨

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（MSMD）は、BCG や非定型抗酸菌（NTM）などの細胞内寄生菌に対する選択的な易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。一方で患者は、他の病原体に対する免疫能は原則的に保たれている。そのため細胞内寄生菌に易感染性を示す複合型免疫不全症などの T 細胞障害、慢性肉芽腫症などは MSMD に含まない。IFN- γ が細胞内寄生菌の排除に重要で、IFN- γ 産生障害と作用障害が病態の中核をなす。播種性 BCG 感染症、抗酸菌感染が原因と考えられる多発性骨髄炎が本症の特徴的症状であること、MSMD 患者の約半数で既知の責任遺伝子に異常を認めないことから、臨床症状を重視した診療ガイドラインの作成に努めた。一方で、責任遺伝子の違いで臨床症状、治療選択が異なることを示し、遺伝子解析を推奨する記載も含めた。平成 30 年 9 月 3 日に MSMD 患者への BCG 接種を契機に厚生労働省健康局健康課から各都道府県衛生種幹部に、MSMD の情報提供がなされた。それを受けて、クリニカルクエスチョンに BCG の副反応についての項目を盛り込んだ。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

該当せず

C. 研究結果

以下に示すガイドラインを作成した。

疾患概要

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease; MSMD）は、マイコバクテリア、サルモネラなどの細胞内寄生菌に対する易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。原因遺伝子により様々な遺伝形式を示し、常染色体優性遺伝（3 遺伝子）、常染色体劣性遺伝（8 遺伝子）、伴性劣性遺伝（2 遺伝子）が報告されている。細胞内寄生菌の排除に IFN- γ が重

要であり、患者の多くは IFN- γ 産生障害 (*IL12B*, *IL12RB1*, *TYK2*, *ISG15*, *RORC*, *SPPL2A*, *IRF8*, *IKBK* 遺伝子異常)、ないしは IFN- γ 作用障害 (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1* の遺伝子異常) を認める。遺伝子解析が確定診断に重要で、MSMD 患者の約半数で何らかの遺伝子変異が同定される。一方で、残りの症例は未だ原因が不明である。

疫学

非常に稀な原発性免疫不全症である。本邦から、少なくとも常染色体優性遺伝 (AD) *IFNGR1* 部分欠損症 (6 家系 7 例)、常染色体劣性遺伝 (AR) *IFNGR2* 異常症 (1 例)、AD *STAT1* 部分欠損症 (4 家系 11 症例)、X 連鎖劣性 (XR) *NEMO* 異常症 (1 例) が報告されている。AD *STAT1* 部分欠損症や *IL12RB1* 異常症などでは不完全浸透が知られており、遺伝子変異を有する無症状保因者が存在する⁹⁾。全世界的な調査では、遺伝子変異を認めた MSMD 症例では、*IL12RB1* 異常症 (44%)、AD *IFNGR1* 部分欠損症 (17%)、AR *IL12B* 異常症 (12%) の順で頻度が高いと報告されている。

診断基準

以下の①あるいは②のいずれかを満たした場合、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症と確定診断する

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

i) BCG、非定型抗酸菌 (NTM) 感染による播種性感染症や多発性骨髄炎をきたす。

ii) 難治性・反復性の BCG 感染症、NTM 感染症をきたす。

② 遺伝子検査で MSMD の既知遺伝子 (*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC*, *SPPL2A*) に

病的変異を認める。

診断のための検査と鑑別疾患

1) 検査所見

1. 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。

2. 遺伝子検査 (*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC*, *SPPL2A*) が診断に有用。これらの責任遺伝子群のうち、*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC* は、かずさ DNA 研究所において医療保険にて検査可能 (メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症遺伝子検査: 8000 点)。遺伝子検査提出にあたり、実施施設とかずさ DNA 研究所との間で直接契約が必要であり、詳細はリンクを参照 (<https://www.kazusa.or.jp/genetest/initial.html>)。

3. ただし、約半数の症例で既知の責任遺伝子に変異を認めないことに留意が必要である。

2) 特殊検査

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

3) 鑑別診断

1. 多発性骨髄炎をきたしランゲルハンス細胞組織球症との鑑別が必要なことがある。

2. IFN- γ に対する自己抗体が原因で、本症に類似した臨床像を呈することがある。

診断フローシート

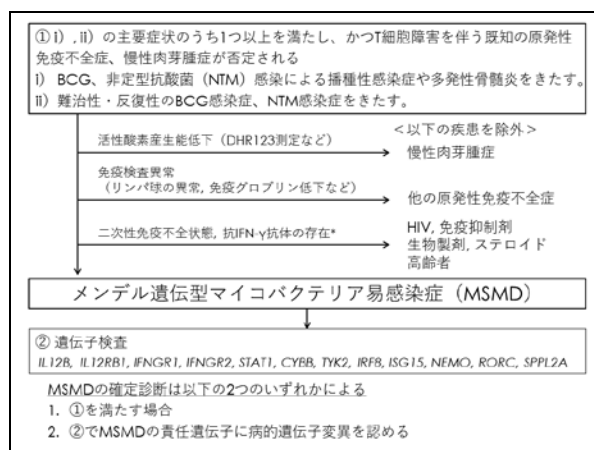


図1: MSMD 診断のフローチャート

*クオンティフェロンで陽性コントロールの結果が測定感度以下になる場合、抗 IFN- γ 抗体の測定を考慮する

合併症

播種性 BCG 感染症や NTM 感染症で発症する症例が多いが、サルモネラなどそれ以外の細胞内寄生菌感染症で発症する症例も存在する。多くは、細胞内寄生菌以外の菌に対しては易感染性を認めないが、*STAT1* や *TYK2* 遺伝子異常によるものではヘルペス属を中心としたウイルスに対する易感染性を、*IL12RB1*、*IL12B* や *RORC* 遺伝子異常によるものではカンジダに対する易感染性(慢性皮膚粘膜感染)を合併する。*ISG15* 遺伝子異常では、てんかん、大脳基底核の石灰化を合併する。

重症度分類

i) 重症

BCG、NTM による難治性・重症感染症を起す場合。欠損分子の機能障害の程度により重症度は異なり、AR *IFNGR1* 完全欠損症、AR *IFNGR2* 完全欠損症は最重症で、造血幹細胞移植が唯一の根治療法となる

ii) 中等症

BCG、NTM による感染症に対して継続した治療や予防法を行う場合

iii) 軽症

症状が軽微で有り、継続した治療や予防法を要しない場合。不完全浸透が知られており、遺伝子異常を持つ無症状保因者の存在も知られている。

治療

播種性 BCG 感染症では、イソニアジド (INH)、リファンピシン (REF)、ストレプトマイシン (SM) が投与される。12 ヶ月以上の治療が必要な場合が多い。M. bovis BCG はピナジナミド (PZA) に耐性を示すため注意が必要である。NTM に対しては、クラリスロマイシン (CAM)、エタンブトール (EB)、REF、SM、カナマイシン (KM) が有効で、少なくとも 1 年程度の治療が必要となる。IFN- γ 産生障害がある場合は IFN- γ の投与が治療に有効である。IFN- γ に対する反応性が低下する AD *IFNGR1* 部分欠損症でも IFN- γ 投与は有効と報告されており、そのような症例では 125-200 万単位/m²/week (週 1-2 回で投与) の大量投与が行われている。一方で AR *IFNGR1* 完全欠損症、AR *IFNGR2* 完全欠損症では、抗菌薬による抗酸菌のコントロールが困難で、造血幹細胞移植が行われる。

予後

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

診療上注意すべき点

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、貧血等を主症状とし、細胞内寄生菌感染の診断が困難な症例があるので注意が必要である。

2. 多発性骨髄炎をきたすものの、生検組織から抗酸菌の検出が困難な症例があるので注意が必要である。

予防接種

MSMD の診断がついている患者では、BCG の接種は回避する。

文献

- 1) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol* 2014; 26: 454-470.
- 2) Okada S, Markle JG, Deenick EK, et al. IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science* 2015; 349: 606-613.
- 3) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 2011; 31: 309-314.
- 4) Okada S, Ishikawa N, Shirao K, et al. The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-gamma receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-gamma signal transduction. *J Med Genet* 2007; 44: 485-491.
- 5) Tsumura M, Okada S, Sakai H, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Hum Mutat* 2012; 33: 1377-1387.
- 6) Hirata O, Okada S, Tsumura M, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. *Haematologica* 2013; 98: 1641-1649.
- 7) Imamura M, Kawai T, Okada S, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. *J Clin Immunol* 2011; 31: 802-810.
- 8) Ueki M, Yamada M, Ito K, et al. A heterozygous dominant-negative mutation in the

coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Clin Immunol* 2017; 174: 24-31.

9) de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 381-402.

10) Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 1999; 21: 370-378.

11) Edgar JD, Smyth AE, Pritchard J, et al. Interferon-gamma receptor deficiency mimicking Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 139: 600-603.

12) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012; 367: 725-734.

13) Prando C, Samarina A, Bustamante J, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 109-122.

14) Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015; 212: 1641-1662.

15) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25: 745-755.

16) Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 2015; 517: 89-93.

17) Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, et al. Augmentation of antitubercular therapy with IFN-gamma in a patient with dominant partial IFN-gamma receptor 1 deficiency. *Clin Immunol* 2014; 151: 25-28.

18) Sharma VK, Pai G, Deswarte C, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in a child with partial dominant interferon gamma receptor 1 deficiency in India. *J Clin Immunol* 2015; 35: 459-462.

D. 考察・結論

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

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, Okada S, Mandel H, Garcia P, Ciancanelli MJ, Biran A, Lafaille FG, Tsumura M, Cobat A, Luo J, Volpi S, Zimmer B, Sakata S, Dinis A, Ohara O, Garcia Reino EJ, Dobbs K, Hasek M, Holloway SP, McCammon K, Hussong SA, DeRosa N, Van Skike CE, Katolik A, Lorenzo L, Hyodo M, Faria E, Halwani R, Fukuhara R, Smith GA, Galvan V, Damha MJ, Al-Muhsen S, Itan Y, Boeke JD, Notarangelo LD, Studer L, Kobayashi M, Diogo L, Fairbrother WG, Abel L, Rosenberg BR, Hart PJ, Etzioni A, Casanova JL. Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. **Cell**. 2018 Feb 22;172(5):952-965.e18. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.019

2) Martínez-Barricarte R, Markle JG, Ma CS, Deenick EK, Ramírez-Alejo N, Mele F, Latorre D, Mahdavian SA, Aytakin C, Mansouri D, Bryant VL, Jabot-Hanin F, Deswarte C, Nieto-Patlán A, Surace L, Kerner G, Itan Y, Jovic S, Avery DT, Wong N, Rao G, Patin E, Okada S, Bigio B, Boisson B, Rapaport F, Seeleuthner Y, Schmidt M, Ikinogullari A, Dogu F, Tanir G, Tabarsi P, Bloursaz MR, Joseph JK, Heer A, Kong XF, Migaud M, Lazarov T, Geissmann F, Fleckenstein B, Arlehamn CL, Sette A, Puel A, Emile JF, van de Vosse E, Quintana-Murci L, Di Santo JP, Abel L, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Tangye SG, Sallusto F, Casanova JL. Human IFN- γ immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23. **Sci Immunol**. 2018 Dec 21;3(30). pii: eaau6759. doi: 10.1126/sciimmunol.aau6759

3) Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, da

Silva E, Hoshino A, Okada S, Chand R, Asano T, Tsumura M, Yoshida K, Ohnishi H, Kato Z, Yamazaki M, Okuno Y, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Andrews TD, Field MA, Burgio G, Morio T, Vinuesa CG, Kanegane H, Cook MC. Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency. **J Exp Med**. 2018 Nov 5;215(11):2715-2724. doi: 10.1084/jem.20180639

4) Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihira H, Shiba T, Tanaka T, Chrabieh M, Bigio B, Hur H, Itan Y, Liang Y, Okada S, Izawa K, Nishikomori R, Ohara O, Heike T, Abel L, Puel A, Saito MK, Casanova JL, Hagiwara M, Yasumi T. Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency. **J Clin Invest**. 2019 Feb 1;129(2):583-597. doi: 10.1172/JCI124011

5) Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovadia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Devlin LA, Christie S, Depner M, Fuchs S, van Royen-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpaci F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Aldave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Gennery AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. **J Allergy Clin Immunol**. 2018 Feb;141(2):704-717.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.049

6) Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Dybedal I, Haddock JA, Sansom DM, Lucena JM, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Reiser V, Emmerich F, Frede N, Bulashevskaya A, Salzer U, Schubert D, Hayakawa S, Okada S, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzelkova L, Sumnik Z, Sediva A, Slatter M, Arkwright PD, Cant A, Lorenz HM, Giese T, Lougaris V, Plebani A, Price C, Sullivan KE, Moutschen M, Litzman J, Freiberger T, van de Veerdonk FL, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Speckmann C, Ehl S, Leichtner A, Blumberg R, Franke A, Snapper S, Zeissig S, Cunningham-Rundles C, Giulino-Roth L, Elemento O, Dücker G, Niehues T, Fronkova E, Kanderová V, Platt CD, Chou J, Chatila TA, Geha R, McDermott E, Bunn S, Kurzai M,

Schulz A, Alsina L, Casals F, Deyà-Martinez A, Hambleton S, Kanegane H, Taskén K, Neth O, Grimbacher B. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. **J Allergy Clin Immunol.**2018 Dec;142(6):1932-1946. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.055

7) Egg D, Schwab C, Gabrysch A, Arkwright PD, Cheesman E, Giulino-Roth L, Neth O, Snapper S, Okada S, Moutschen M, Delvenne P, Pecher AC, Wolff D, Kim YJ, Seneviratne S, Kim KM, Kang JM, Ojaimi S, McLean C, Warnatz K, Seidl M, Grimbacher B. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA4 Mutation Carriers. **Front Immunol.** 2018 Sep 10;9:2012. doi: 10.3389/fimmu.2018.02012

8) Asano T, Okada S, Tsumura M, Yeh TW, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, Imai K, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M.. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3K δ Syndrome. **Front Immunol.** 2018 Apr 5;9:568. doi: 10.3389/fimmu.2018.00568

2. 学会発表

- 1) Satoshi Okada. STAT1 gain of function etiology, molecular biology, and treatment. The 2nd APSID Scientific Congress, Chongqing, China, May 7, 2018 (symposium)
- 2) Satoshi Okada. HSCT in Patients with STAT1 Gain-of-function Mutation. 2018 the Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology Autumn Meeting, Seoul, Korea, Oct 19, 2018 (symposium)
- 3) 岡田賢. 未来を担う若手への『研究』のススメ, 第46回 日本臨床免疫学会総会, 軽井沢, Nov 10, 2018 (symposium)
- 4) 岡田賢. MSMD update. 第60回 日本小児血液・がん学会, 京都, Nov 15, 2018 (symposium)
- 5) 岡田賢. 原発性免疫不全症患者の分子学的診断. 第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会, 東京, Feb 2, 2019 (symposium)

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし