

## 致死性出血性肺炎を契機に診断された X連鎖性 外胚葉形成不全免疫不全症(EDA-ID)の乳児例～分子剖検の意義について～

研究分担者	大賀正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学・教授
研究協力者	石村匡崇	九州大学大学院医学研究院成長発達医学・助教
	白石 暁	九州大学病院小児科・助教
	江口克秀	九州大学病院小児科・特任助教
	園田素史	九州大学大学院医学研究院成長発達医学・博士課程

### 研究要旨

急激な致死性出血性肺炎で搬送され死亡しMolecular autopsy（分子剖検）からX連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症(XL-EDA-ID)と診断した乳児を経験した。分子剖検の結果から家族に適切な遺伝カウンセリングを行って、次子の発症前診断、予防管理と治療に繋げることができた。本症の特徴的症候がまだ顕著でない乳児期早期の発症様式、及び重症感染の病原体は原発性免疫不全症の治療管理に重要な示唆を与える。

### A. 研究目的

致死性出血性肺炎を契機に診断されたXL-EDA-IDの乳児例を経験し、原発性免疫不全症候群の症例における分子剖検の意義について検討する。

### B. 研究方法

当科で診療し、突然死した患者および患者家族を対象とした。分子剖検を行ない、死因解明のために遺伝学的検査を行った。

（倫理面への配慮）

患者および患者家族への説明・同意の上で治療を実施した。また分子剖検および分子剖検に関わる解析、遺伝子検査に関しては当施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

症例報告：症例は月齢1の男児。周産期歴に特記事項なく、下肢に色素沈着を認めていた。喀血による呼吸困難のために、夜間急患診療センターを受診し著明な呼吸不全状態から当院小児救命救急センター搬送された。気管内挿管下での人工呼吸管理及び抗菌薬治療を開始された。その後体外式膜型人工肺（ECMO）を含めた集中管理を行われたが、入院後36時間で肺出血により死亡した。血液、喀痰および便培養より *Stenotrophomonas maltophilia* および *Klebsiella oxytoca* が同定された。剖検ではびまん性

肺泡出血と、グラム陰性桿菌およびサイトメガロウイルスの肺内浸潤を認めた。LPSによる単核球の刺激ではTNF $\alpha$ 産生の低下を認めた。分子剖検としての遺伝子解析から、*IKBK*遺伝子の既知の変異（c.1167dupC）を同定し、児がX連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症(EDA-ID)であることを確定診断した。母、叔母および祖母が四肢に色素沈着を示していたことから、遺伝子解析を実施して児と同じ変異を同定し、色素失調症（IP）と診断した。

遺伝カウンセリングを行い、次子の発症リスクについて説明を行った。その後、次子（男児）の妊娠発覚後より当院産科での妊娠管理を行った。出生後早期にLPSによる単核球の刺激および遺伝子診断にて次子もEDA-IDと診断した。出生後より $\gamma$ グロブリン投与、抗菌薬予防内服を行い感染のエピソードなく経過している。

### D. 考察

皮膚所見、家族歴を手掛かりに分子剖検を行い、XL-EDA-IDと診断した致死性出血性肺炎の乳児例を経験した。XL-EDA-IDはNF- $\kappa$ Bの活性化が障害されて起きる主に自然免疫異常に伴った原発性免疫不全症候群の1つである。出生直後に診断がつけば、感染予防や合併症検索、生ワクチンの回避が可能となり、早期診断・早期介入の意義は大きい。小児で分子剖検を行う意義は、患者の診断のみならず生存家族の発症

の可能性を正確に伝えること、次子の発症を予測し早期診断、早期治療に繋げることにもあることが本家系解析より示された。

## E. 結論

原発性免疫不全症候群の症例において分子剖検により生存家族や次子の診断・治療、遺伝カウンセリングに繋げることができる疾患があることを示し、研究発表論文4に報告した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sonoda M, Ishimura M, Ichimiya Y, Terashi E, Eguchi K, Sakai Y, Takada H, Hama A, Kanno H, Toki T, Ito E, Ohga S. Atypical erythroblastosis in a patient with Diamond-Blackfan anemia who developed del(20q) myelodysplasia. *Int J Hematol.* 2018. 108(2):228-231.
- 2) Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S. Nontuberculous mycobacteria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in MonoMAC syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2018. 65(7):e27017.
- 3) Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S. Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Mar;66(3):e27529.
- 4) Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S. Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2019 Apr 13. doi: 10.1007/s10875-019-00626-3. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

- 1) Fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* as the first presentation of anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. oral, Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kaku N, Mizuguchi S, Motomura Y, Muraoka M, Kanno S, Ishii K, Takada H, and Ohga S. 9<sup>th</sup> ACPID 2018 Fukuoka.
- 2) 致死性出血性肺炎を契機に診断された X

連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症(EDA-ID)の乳児例 ~molecular autopsyの意義について~, 口頭, 園田素史、一宮優子、石村匡崇、江口克秀、白石暁、賀来典之、村岡 衛、水口壮一、本村良知、神野俊介、石井加奈子、大賀正一.第9回 Q-PID 九州免疫不全症研究会(福岡)2018/9/29,国内.

## 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