

II 分担研究報告

ZAP70 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

研究要旨： ZAP70 欠損症は、ZAP70 の遺伝子異常に起因する常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、CD4 陽性 T 細胞の機能不全と CD8 陽性 T 細胞の欠損による複合免疫不全症を呈する。2017 年の IUIS 分類では SCID ほど重篤でない CID に分類されているが、SCID と同様に乳児期から感染が重症化し、造血幹細胞移植(HSCT)が行なわれている例が多い。
本研究班では、診断基準と診断のフローチャートを作成し、さらに重症度分類、治療などをまとめた。また、クリニカルクエスチョンの策定を行なうことにより診療ガイドライン案を作成し、今回報告する。

A.研究目的

本研究では ZAP70 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、ZAP70 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。

(倫理面への配慮)

本研究は文献に基づいた診療ガイドライン作成であり、患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため、倫理的に問題を伴うものではない。

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)： ZAP70 欠損症

疾患名(英語)： ZAP70 deficiency

OMIM 番号： 269840

疾患背景

ZAP70 (zeta-chain associated protein kinase 70-kd) は T 細胞や NK 細胞に発現する 70 kDa のタンパクチロシンキナーゼであり、T 細胞受容体の刺激伝達に重要な役割を担っている。ZAP70 の活性化は、下流のタンパクのリン酸化を介して細胞内にカルシウムイオンを動員し、T 細胞を活性化させる下流の経路を活性化させたり、T 細胞の特異的反応を誘導したりする。また、マウスでは ZAP70 は胸腺における CD4 陽性細胞や CD8 陽性細胞の選択に重要であるが、ヒトの胸腺においては ZAP70 を欠損させても CD4 陽性細胞は選択されることが確認されている。

ZAP70 欠損症は、ZAP70 の遺伝子異常に起因する常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、CD4 陽性 T 細胞の機能不全と CD8 陽性 T 細胞の欠損による複合免疫不全症を呈する。2017 年の国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類では、「SCID ほど重篤でない CID」 (Combined immunodeficiencies generally less

profound than severe combined immunodeficiency) に分類されているが、SCID と同様に乳児期から感染が重症化し、造血幹細胞移植(HSCT)が行なわれている例が多い^{2,3)}。1989年にカナダから最初に報告され、その後、1994年にZAP70遺伝子の変異が同定された。

疫学

これまで世界で30人以上の報告があり、我が国からは数例の報告がある。

臨床症状

1. ウイルス、細菌、真菌に対する易感染性
2. 難治性下痢症
3. 体重増加不良
4. 自己免疫疾患の合併
5. リンパ増殖疾患や悪性リンパ腫の合併

反復する上気道感染、中耳炎がみられる。T細胞機能不全に起因する重症ウイルス感染や真菌感染も多くみられる。*Pneumocystis jiroveci*肺炎やサイトメガロウイルス肺炎、慢性下痢やそれに伴う成長・栄養障害も報告されている。自己免疫によると思われる湿疹や皮膚浸潤、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病などを呈した患者や、EBV関連リンパ増殖疾患やdiffuse large B-cell lymphomaを呈した患者も報告されている。

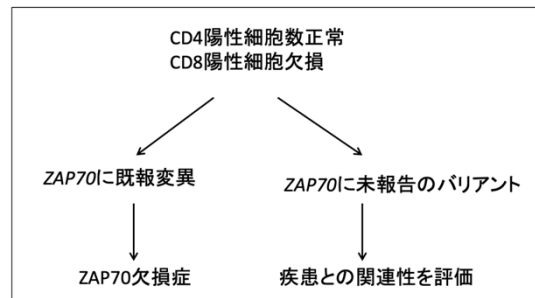
検査所見

1. 末梢血リンパ球数は正常か増加
2. CD8陽性T細胞の欠損または減少
3. CD4陽性細胞数は正常
4. T細胞のPHAやCD3抗体刺激に対する反応低下
5. T細胞はPMA+イオノマイシン刺激では正常に増殖する。

補助項目

1. 多くの患者で低ガンマグロブリン血症と特異抗体産生不全を呈する。一部正常の患者も存在する。
2. 乳児期以降の生存例では自己免疫疾患を合併することがある。

診断フローチャート



診断基準

1. CD8陽性T細胞の欠損または減少
2. CD4陽性細胞数は正常
3. T細胞のPHAやCD3抗体刺激に対する反応低下
 - a. 1, 2, 3がみられ、責任遺伝子ZAP70に既報変異がみられる場合にはZAP70欠損症とし診断する。
 - b. 未報告のバリエーションがみられる場合には疾患との関連性評価が必要である。
 - c. hypomorphic mutationを有する例では、CD8陽性T細胞の低下がみられない場合があるので、注意が必要である。

CD8陽性T細胞が完全に0でなくても、CD8陽性T細胞が低下している場合はZAP70蛋白発現や遺伝子変異を確認する。

ZAP70蛋白発現解析は診断に有用であるが必須ではない。

重症度分類

典型例ではZAP70タンパクが欠損し、CD4陽性T細胞の機能不全とCD8陽性T細胞の欠

損がみられ、SCIDと同様に乳児期から様々な病原体による重症感染症を呈する。

Leaky なスプライス異常により正常なZAP70蛋白がわずかに検出される hypomorphic mutation を有する例も散見され、遅発型で自己免疫を伴わない例⁴⁾や、Epstein-Barr virus (EBV)血症の後にEBV関連リンパ増殖疾患を発症した例^{5, 6)}、hypomorphic mutation と軽度の hyperactive mutation の複合ヘテロ接合変異により、易感染性はみられないが、皮膚の自己免疫による類天疱瘡を発症した例⁷⁾などが報告されている。

hypomorphic mutation を有する場合は、典型例に比べて感染の重症度は軽い傾向がみられるが、症例が少ないため、重症度分類は困難である。

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、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの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合剤による感染予防
免疫グロブリン補充療法

b. 感染症の治療

各種感染に対しては、抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬などによる治療が必要となるが、複合免疫不全症を呈し、乳児期早期からの重症化がみられるため、根治治療として早期のHSCTが必要である。

HSCTに関する情報は乏しいが、Cuvelierらは一施設において1992年以降に行なったZAP70欠損症に対するHSCTの成績を2016年に報告している³⁾。8人に対して施行し、いずれも生存し

ている。3例はHLA一致同胞から前処置なしで施行し、T細胞は安定した混合キメラ状態で、B細胞、骨髄球系は低い生着であったが、免疫グロブリン値は正常で移植後に行なったワクチンに対して特異抗体を産生しており、免疫グロブリン補充療法は終了している。残りの5例のうち3例はHLA半合致ドナーから、2例は臍帯血ドナーからの骨髄破壊的移植であり、完全キメラ状態を維持している。このことから、ドナーのsourceに関わらず、また前処置の有無に関わらずZAP70欠損症に関してはHSCTは救命的で、長期的な効果も期待できる治療法であると結論している。

各病原体に対する予防治療も推奨される。遺伝子治療はまだ施行されていないが、研究レベルでは検討・検証が進められている。

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7 ZAP70欠損症
厚生労働省告示33

クリニカルクエスチョン

- ① ST合剤は感染予防に使用すべきか。

推奨

Pneumocystis jiroveci 感染や、種々の細菌に対して易感染性があるため、行なうべきである。

根拠の確かさ B

背景

Pneumocystis jiroveci 感染が高い頻度で生じるため、ST合剤投与が推奨される。また、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。

② 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

カンジダ感染を発症する頻度が高く、予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ C

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

低ガンマグロブリン血症を呈する場合はほとんどであり、免疫グロブリン定期補充は感染予防に必要である。

根拠の確かさ B

背景

ZAP70 欠損症の一部で低ガンマグロブリン血症をきたさない例も存在するが、多くの患者で低ガンマグロブリン血症と特異抗体産生不全を呈し、重症感染をきたすため、免疫グロブリン定期補充は必要な治療である。

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

パリビズマブによる RSV 感染予防は必要である。

根拠の確かさ B

背景

ウイルス感染の重症化がみられ、実際に RSV 肺炎を発症した例も報告されており、抗 RSV 化モノクローナル抗体 (パリビズマブ)による RSV 感染予防は必要である。

⑤ 造血幹細胞移植 (HSCT)

推奨

HSCT を行わないと乳児期から重症感染を発症する例が多く、造血幹細胞移植が現時点では唯一の根治治療である。

根拠の確かさ B

背景

HSCT を行わないと重症感染を発症する例が多く、早期の HSCT が重要である。合併症の少ない 2 歳前に施行されると成績が良いといわれている。

文献

1. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38:96-128.
2. Taylor N, Elder ME. SCID due to defects in T-cell-receptor-associated protein kinases (ZAP-70 and Lck). *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*, 3rd edition. 231-240. Oxford University Press, New York, 2014.
3. Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-Term Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ZAP70 Deficiency. *J Clin Immunol.* 2016;36:713-724.
4. Picard C, Dogniaux S, Chemin K, et al. Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity. *Eur J Immunol.* 2009;39:1966-1976.
5. Gavino C, Landekic M, Zeng J, et al. Morpholino-based correction of hypomorphic ZAP70 mutation in an adult with combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1688-1692.
6. Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, et al. Dysregulation of Epstein-Barr Virus Infection in Hypomorphic ZAP70 Mutation. *J Infect Dis.* 2018;218:825-834.
7. Chan AY, Punwani D, Kadlec TA, et al. A novel human autoimmune syndrome caused

by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. *J Exp Med.* 2016;213:155-165.

D. 考察

ZAP70 欠損症はまれな疾患であるが、国内例も報告されている。今回作成したフローチャートに従って CD4, CD8 分画に基づいた遺伝子解析を行うことにより、典型例の診断は可能であると考えられる。重篤な経過をたどることが多く、早期の診断に基づいて HSCT を行うことが重要である。また、hypomorphic mutation を有する例では非典型的な所見を呈することがあるため、早期から専門施設に相談することが重要と考えられる。

E. 結論

ZAP70 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

1. Yoshikawa T, Ihira M, Higashimoto Y, Hattori F, Miura H, Sugata K, Komoto S, Taniguchi K, Iguchi A, Yamada M, Ariga T. Persistent systemic rotavirus vaccine infection in a child with X-linked severe combined immunodeficiency. *J Med Virol.* 2019;91,1008-1013.
2. Tozawa Y*, Abdrabou SS*, Nogawa-Chida N*, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M*. A deep intronic mutation of c.1166-285T>G in *SLC46A1* is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). *Clin Immunol.* 2019. Authors with * contributed equally to this work.

3. Kobayashi I, Okura Y, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Yamada M and Ariga T: Evaluation of systemic activity of pediatric primary Sjögren's syndrome by EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI). *Mod Rheumatol.* 2019;29,130-133.

4. Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, Tozawa Y, Okura Y, Yamada M, Kuwana M and Ariga T: Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Mod Rheumatol.* 2019;29, 351-356.

5. Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, Akimoto T, Kobayashi N, Ikemoto S, Tanino M, Fujita A, Hayasaka I, Miyamoto S, Tanaka-Kubota M, Nakata K, Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N and Ariga T: Heterozygous mutations in *OAS1* cause infantile-onset pulmonary alveolar proteinosis with hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet.* 2018;102,480-486. 1st&2nd authors contributed equally to this work.

6. Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T: Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. *Int J Hematol.* 2018;107,610-614.

7. Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, Ikeda M, Uzuki Y, Yamada M, Nakata K, Furuta I, Ariga T and Minakami H. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. *Pediatr Res.* 2018;83,477-483.

2.学会発表

1. Yamada M, Shima A, Abdrabou, Takiko Nobuta, Yusuke Tozawa, Masahiro Ueki, Shunichiro Takezaki, Atsushi Manabe, Yuho Yoto, Yukihiko Kawasaki, Tsunehisa Nagamori, Hiroshi Azuma, Tadashi Ariga. 日本免疫不全・自己炎症学会学術集会 東京 2020年2月16日

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