

## MHC クラス I 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： MHC クラス I 欠損症は、MHC クラス I 分子の発現が低下し、その結果 CD8 陽性細胞が欠損または著減する疾患で、Bare lymphocyte syndrome type I とも呼ばれる。ペプチドの transport および loading に必須の分子をコードする遺伝子 (*TAP1*, *TAP2*, *TAPBP*, *B2M*) の異常が報告されており、いずれも常染色体劣性遺伝を示す。無症状のものから重篤なものまで症状には幅があり、肺病変が高度の場合は呼吸不全が主な死因となり、その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合がある。

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、クリニカルクエスシ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 MHC クラス I 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、MHC クラス I 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)： MHC クラス I 欠損症

疾患名(英語)： MHC class I deficiency

OMIM 番号： 604571

### 疾患概要

MHC クラス I (HLA class I) は、ほとんど全ての有核細胞と血小板の表面に発現し、ウイルスなどの抗原ペプチドを CD8 陽性 T 細胞に提示する分子である。MHC クラス I 欠損症は、この分子の発現が低下し、その結果 CD8 陽性細胞が欠損または著減する疾患で、Bare lymphocyte syndrome type I とも呼ばれる。ペプチドの transport および loading に必須の分子をコードする遺伝子 (*TAP1*, *TAP2*, *TAPBP*, *B2M*) の異常が報告されており、いずれも常染色体劣性遺伝を示す。MHC クラス I は主にウイルスに対する免疫に関与するため、ウイルスに対する易感染性や悪性化のリスクが高くなることが予想されるが、この疾患ではウイルス感染症が重篤化することはまれで、悪性化のリスクも高くなく、他の機序が代償していると推測されている。しかし、ウイルスが十分に除去されないために、好中球や炎症性サイトカインによる感染局所、特に気道の上皮細胞障害をきたし、二次的に細菌に対する易感染性をきたすと考えられている。主な病原菌はインフルエンザ桿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌などである。無

症状のものから重篤なものまで症状には幅があり、肺病変が高度の場合は呼吸不全が主な死因となり、その他、壊疽性膿皮症(pyoderma gangrenosum)や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合がある。

## 疫学

MHC クラス II 分子の発現があり、クラス I 発現が低下する確実な報告は現時点では 28 例にとどまっている<sup>2)</sup>。そのうちの多くは *TAP1*<sup>3)</sup> または *TAP2*<sup>2)</sup> 遺伝子の異常に起因する。我が国ではこれまで報告されていないとされる。*TAPBP* (*tapasin*) 変異例は日本から報告されているが人種は不明である<sup>4)</sup>。*B2M* 遺伝子の異常に起因する MHC クラス I 欠損症は、血族婚の 2 家系で報告されている<sup>5,6)</sup>。

## 臨床症状

1. 無症状から重篤な感染症を呈するものまで様々
2. 慢性上下気道感染 (インフルエンザ桿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌など)
3. 気管支拡張症
4. 壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変

MHC クラス I 欠損症の多くは *TAP1*<sup>3)</sup> または *TAP2*<sup>2)</sup> 遺伝子の異常に起因する。乳児期を通して無症状で、その後、呼吸器系に局限した細菌感染を反復するようになり、慢性肺疾患や気管支拡張症をきたすことが多い。その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合があり、血管炎の関与が示唆されている。*TAP1*, *TAP2* 遺伝子異常に起因するものでは、無症状で経過している例がある。*TAPBP* (*tapasin*) 遺伝子異常に起因するのは 1 例のみであり、遅発性の糸球体腎炎を発症しているが、*TAP* 遺伝子異常でみられる症状はみられていない<sup>4)</sup>。*B2M* 遺伝子異常の 2

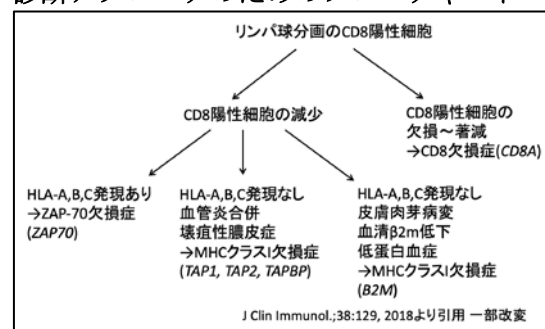
家系では、いずれも低蛋白血症がみられている<sup>5,6)</sup>。

## 検査所見

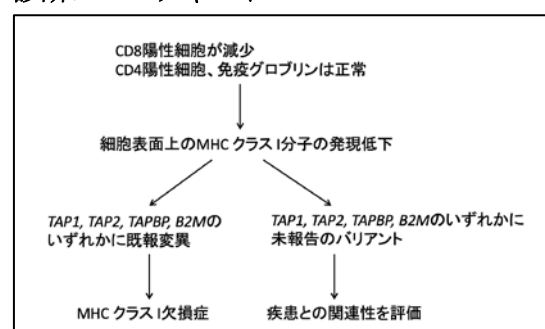
1. CD8 陽性細胞の欠損または著減
2. CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値は正常
3. 細胞膜表面上の MHC クラス I 分子の低下
4. *B2M* 遺伝子異常では、血清  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2m) 低値

ただし、*B2M* 遺伝子異常では CD8 陽性  $\alpha\beta$  細胞は減少するものの CD8 陽性  $\gamma\delta$  細胞が増加するために、総 CD8 分画は減少しないことが報告されている<sup>6)</sup>。

## 診断アプローチのためのフローチャート



## 診断フローチャート



## 診断基準

- a. CD8 陽性細胞が欠損または著減、CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値が正常で、細胞膜表面上の MHC クラス I 分子の発現が低下し、責任遺伝子 (*TAP1*, *TAP2*, *TAPBP*, *B2M*) のいずれかに既報の変異がみられる場合に

MHC クラス I 欠損症と診断する。

- 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。

### 重症度分類

無症状のものから重篤な症状をきたすものまで幅があるが、報告症例に限られており、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。
- ・ ST 合剤による細菌感染予防
- ・ 免疫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。
- ・ パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防

#### 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)

根治治療は確立されていない。造血幹細胞移植はドナーNK 細胞による GVHD のリスクがあり一般的ではない。

### 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. HSCT 施行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。

### 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。

### 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 8 MHC クラス I 欠損症  
厚生労働省告示 36

### クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

#### 推奨

細菌に対して易感染性があるため、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。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 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

#### 推奨

通常、低ガンマグロブリン血症はみられないため、明らかな効果は期待できないが、有効であったという報告はある。

根拠の確かさ C

## 背景

免疫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、免疫グロブリン補充療法を行なった報告が少ないため、今後の症例の蓄積が必要である。

### ③ 造血幹細胞移植 (HSCT)

#### 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

根治療法として考えられるが、これまでの報告ではドナーNK細胞などによる移植片対宿主病 (GVHD) のリスクが高い。また、感染が重症化しない例も多いため、HSCT の適応については慎重に判断する必要がある。

## 文献

1. Hanna S, Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:269–275.
2. de la Salle H, Hanau D, Fricker D, Urlacher A, et al. Homozygous human TAP peptide transporter mutation in HLA class I deficiency. *Science.* 1994;265:237–241.
3. de la Salle H, Zimmer J, Fricker D, Angenieux C, et al. HLA class I deficiencies due to mutations in subunit I of the peptide transporter TAP1. *J Clin Invest.* 1999;103:R9–R13.
4. Yabe T, Kawamura S, Sato M, Kashiwase K, et al. A subject with a novel type I bare lymphocyte syndrome has tapasin deficiency due to deletion of 4 exons by Alu-mediated recombination. *Blood.* 2002;100:1496–1498.
5. Wani MA., Haynes LD, Kim J, Bronson CL, et al. Familial hypercatabolic hypoproteinemia caused by deficiency of the neonatal Fc receptor, FcRn, due to a mutant beta-2-microglobulin gene. *Proc Nat Acad Sci.* 2006;

103:5084–5089.

6. Ardeniz O, Unger S, Onay H, Ammann S, et al. Beta-2-microglobulin deficiency causes a complex immunodeficiency of the innate and adaptive immune system. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:392–401.

## 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

MHC クラス I 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. 1<sup>st</sup>&2<sup>nd</sup> 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, Yukihiro 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