

## MHC クラス II 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 II 欠損症は、MHC クラス II 分子の発現が低下する疾患で、液性、細胞性免疫不全を呈する。Bare lymphocyte syndrome type II とも呼ばれる。プロモーター領域の X box に結合する転写調節因子複合体 regulatory factor X(RFX)の構成タンパク RFXANK, RFX5, RFXAP の異常と、転写に重要な役割を果たすトランスアクチベーターである CIITA (MHC2TA 遺伝子)の異常が報告されている。いずれも常染色体劣性遺伝形式を示す。

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 II 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 II 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 II 欠損症

疾患名(英語)： MHC class II deficiency

OMIM 番号： 209920

#### 疾患背景

MHC クラス II は、単球、マクロファージ、樹状細胞、B 細胞などの抗原提示細胞や胸腺

上皮細胞の膜表面に恒常的に発現し、外来抗原由来ペプチドを CD4 陽性 T 細胞に提示する膜貫通型グリコプロテインの二量体で、 $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖からなる。MHC クラス II 欠損症はこの分子の発現が低下する疾患で、その結果として CD4 陽性 T 細胞への抗原提示が起こらないため、CD4 陽性 T 細胞が減少し、細胞性、液性免疫不全を呈する。2017 年の国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類<sup>1)</sup>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、乳児期から感染が重症化する例が多い。Bare lymphocyte syndrome type II と呼ばれ、病因としては MHC クラス II 遺伝子の転写調節因子の異常によって MHC クラス II が欠損する。プロモーター領域の X box に結合する転写調節因子複合体 regulatory factor X(RFX) の構成タンパク RFXANK, RFX5, RFXAP の異常<sup>2)</sup>と、転写に重要な役割を果たすトランスアクチベーターである CIITA の異常<sup>3)</sup>が報告されている。いずれも常染色体劣性遺伝形式を示す。

## 疫学

2011年に報告された日本における免疫不全症疫学調査では、MHCクラスII欠損症疑いの患者は1名で、その後 *CIITA* の異常の1例が免疫不全症データベース (PIDJ) に登録されているのみである。世界でも200例程度の報告しかない、まれな疾患である<sup>4)</sup>。

## 臨床症状

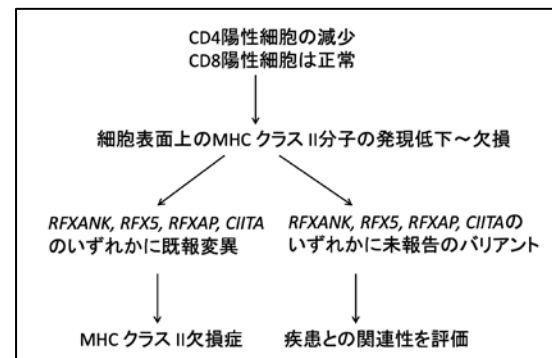
1. ウイルス、細菌、真菌、原虫に対する易感染性
2. 難治性下痢症 (*Candida albicans*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*)
3. 胆道炎 (*Cryptosporidium*)
4. 肝炎や脳炎 (*Cytomegalovirus*)

ウイルス、細菌、真菌、原虫に対して易感染性を示す。重篤な経過をたどることが多く、造血幹細胞移植(HSCT)を行わないと平均4歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったと報告されている<sup>5)</sup>。まれに軽症な患者が存在する。種々の細菌感染、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎、皮膚粘膜カンジダ感染、*Cryptosporidium* による難治性下痢症などをしばしば認める。*Cryptosporidium* による胆道炎、サイトメガロウイルスなどによる肝炎、ウイルス性脳炎の報告がある。血液検査ではCD4陽性T細胞数の減少を示し、ほとんどの患者で全ての免疫グロブリンの低下を認めるが、正常な患者も存在する。既知の4つの原因遺伝子間で臨床像の明らかな違いはみられない。

## 検査所見

1. CD8の増加により末梢血リンパ球数は正常
2. CD4陽性細胞の減少
3. B細胞表面上のMHC class IIが欠損または低下
4. 低～無ガンマグロブリン血症

## 診断フローチャート



## 診断基準

- a. CD4陽性細胞の減少
- b. B細胞、樹状細胞等の膜表面上のMHCクラスII分子の欠損または低下
- c. *RFXANK*, *RFX5*, *RFXAP*, *CIITA* のいずれかに既報の変異がみられる場合にMHCクラスII欠損症と診断する。
- d. 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。

**注意事項：**MHCクラスI分子やβ2ミクログロブリンの発現には *CIITA* の活性化が重要であるため、MHCクラスI分子も欠損している場合がある。

## 重症度分類

**典型例：**細菌、ウイルス、真菌、原虫に対して易感染性を示し、HSCTを行わないと平均4歳で死亡する。本疾患の多くが典型例である。

**非典型例(軽症例)：**まれに存在し、HSCTを行わなくても成人期まで生存が可能である。このような例では、細胞表面のMHCクラスII分子の発現と抗原提示能が残存し、アミノ酸置換を生じるミスセンス変異が多い<sup>6)</sup>が、北アフリカの大規模なスタディでは、*RFXANK* 遺伝子の26-bp欠損を含む患者がHSCTを受けずに長期生存していることを報告している<sup>7)</sup>。このことから、MHCクラスII分子を介さない系による感染防御機構

が働いていることが示唆されており、単なる genotype からの重症度の予測は困難と考えられる。

## 合併症

好中球減少症や、自己免疫性血球減少症を認めることがある。

## 治療

抗生剤の予防投与、ガンマグロブリンの定期補充が推奨され、難治性下痢症を示すものには完全静脈栄養が有用なことがある。造血幹細胞移植が唯一の根治治療であり、合併症の少ない2歳前に移植を行った患者の成績が良い。GVHDのリスクは他の免疫不全症と変わらないとされている。移植後も胸腺上皮細胞での MHC クラス II の発現が低いいため CD4 陽性 T 細胞は低いままとなる。

### a. 感染症の予防

a. 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。

b. パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防

c. ST 合剤による感染予防

d. 免疫グロブリン補充療法

### b. 感染症の治療

e. 抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤などによる治療

f. 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)

細菌、ウイルス、真菌、原虫に対して易感染性を示し、造血幹細胞移植を行わない例では特に重篤なウイルス感染で死亡する例が多いため、HSCT が行なわれているケースが

多くみられる。今までに本疾患に対して 100 人以上で施行されており、Lum らが総説でまとめている<sup>8)</sup>。以前の移植例では生存率が 60%を下回っており、これらの大部分の例では Busulfan を中心とした骨髄破壊的前処置が行われていた<sup>9,10,11)</sup>。最近の報告では骨髄非破壊的前処置(RIC)が行われている例が多く、66-100%と良好な生存率が得られている<sup>12,13,14)</sup>。2 歳以下でウイルス感染のない状態での HSCT を施行した例で良好な成績がみられており<sup>11)</sup>、早期に移植することが重要であることが示唆されている。完全キメラ状態を獲得することは必須ではなく、主に家族内の HLA 一致ドナーからの RIC 前処置による HSCT で、12 人全員がリンパ球系と骨髄球系の混合キメラ状態となったが、長期間治療した状態を維持していることが報告されている<sup>12)</sup>。

## 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 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 9 MHC クラス II 欠損症

厚生労働省告示 37

### クリニカルクエスト

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、予防に用いることが推奨される。

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べきか。

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

抗体産生障害による低ガンマグロブリン血症が大部分の患者でみられ、免疫グロブリン定期補充は必要である。

根拠の確かさ B

背景

ほとんどの患者で全ての免疫グロブリンの低下を認め、種々の細菌感染に易感染性を呈することから、免疫グロブリン定期補充は感

染予防として必要と考えられる。

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

ウイルスに対する易感染性を呈する疾患であり、パリビズマブによる 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し、抗 RSV ウイルスヒト化モノクローナル抗体 (パリビズマブ)による RSV 感染予防は重要である。

⑤ 造血幹細胞移植 (HSCT)

推奨

十分な移植前からの管理を行いながら、HSCT を行なうことが推奨される。

根拠の確かさ C

背景

HSCT が現時点では唯一の根治治療である。HSCT を行わないと平均 4 歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったこと、2 歳以下でウイルス感染のない状態での HSCT を施行した例で良好な成績がみられていることから、2 歳前に施行することが望ましい。

HSCT 後も胸腺上皮細胞での MHC クラス II 分子の発現が低いために、CD4 陽性 T 細胞は少ないとされている。

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. Reith W, Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:331–373.

3. Steimle V, Otten LA, Zufferey M, Mach B. Complementation cloning of an MHC class II transactivator mutated in hereditary MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). *Cell* 1993;75:135–146.
4. Hanna S, Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:269–275.
5. Klein C, Lisowska-Grospierre B, LeDeist F, Fischer A, et al. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features, and outcome. *J Pediatr*. 1993;123:921–928.
6. Nekrep N, Jabrane-Ferrat N, Wolf HM, Eibl MM, Geyer M, Peterlin BM. Mutation in a winged-helix DNA-binding motif causes atypical bare lymphocyte syndrome. *Nat Immunol*. 2002;3:1075–1081.
7. Ben-Mustapha I, Ben-Farhat K, Guirat-Dhouib N, Dhemaied E, Larga\_eche B, Ben-Ali M, et al. Clinical, immunological and genetic findings of a large Tunisian series of major histocompatibility complex class II deficiency patients. *J Clin Immunol*. 2013;33:865–870.
8. Lum SH, Neven B, Slatter MA, Gennery AR. Hematopoietic cell transplantation for MHC Class II deficiency. *Front Pediatr*. 2019 Dec 11;7:516. doi: 10.3389/fped.2019.00516. eCollection 2019. Review.
9. Saleem MA, Arkwright PD, Davies EG, Cant AJ, et al. Clinical course of patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Arch Dis Child*. 2000;83:356–359.
10. Renella R, Picard C, Neven B, Ouachee-Chardin M, et al. Human leukocyte antigen-identical hematopoietic stem cell transplantation in major histocompatibility complex class II immunodeficiency: reduce survival correlated with an increase incidence of acute graft-versus-host disease and pre-existing viral infections. *Br J Hematol*. 2006;134:510–516.
11. Klein C, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, Jabado N, et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. *Blood*. 1995;85:580–587.
12. Al-Mousa H, Al-Shammari Z, Al-Ghonaium A, Al-Dhekri H, et al. Allogeneic stem cell transplantation using myeloablative and reduced intensity conditioning in patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:818–823.
13. Small TN, Qasim W, Friedrich W, Chiesa R, et al. Alternative donor SCT for the treatment of MHC Class II deficiency. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:226–232.
14. Slatter MA, Rao K, Abd Hamid IJ, Nademi Z, Chiesa R, Elfeky R, et al. Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:529–536.

#### D. 考察

MHC クラス II 欠損症はまれな疾患であるが、今回作成したフローチャートに従って CD4, CD8, MHC クラス II 分子の発現に基づいた遺伝子解析を行うことにより、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。

#### E. 結論

MHC クラス II 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