

その他の複合免疫不全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： 複合免疫不全症（Combined immunodeficiencies: CID）は、T細胞系、B細胞系の両者の機能不全を有する疾患の総称である。その中で、最もT細胞機能不全が重篤な疾患群は、重症複合免疫不全症（severe CID: SCID）である。指定難病でCIDの9つの疾患として挙げられていないCIDなどは「その他の複合免疫不全症」に分類され、SCIDからより軽症のCIDまでがここに含まれる。

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”その他の複合免疫不全症”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、その他の複合免疫不全症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)：その他の複合免疫不全症

疾患背景

複合免疫不全症（Combined immunodeficiencies: CID）は、T細胞系、B細胞系の両者の機能不全を有する疾患の総称である。B細胞が存在していても、B細胞の成熟や

活性化にヘルパーT細胞が必要なため、ヘルパーT細胞の障害は結果としてCIDを示す。このうち、最もT細胞機能不全が重篤な疾患群が、重症複合免疫不全症（severe CID: SCID）である。SCIDに分類される遺伝子でも、変異によって表現型の重症度は様々である。機能が残存する場合（hypomorphic mutation）は、残存機能の程度により、leaky SCIDやOmenn症候群、遅発型のCIDなどの表現型を呈する¹⁾。

2017年の国際免疫学会（International Union of Immunological Societies: IUIS）の分類では、Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunityと表現されたCIDとして48疾患が記載され、その内訳はSCID 17遺伝子疾患、SCIDほど重篤でないCID 31遺伝子疾患である²⁾。表1にあるように、指定難病の原発性免疫不全症候群は、CIDを9つの疾患と「その他の複合免疫不全症」に分類したものになっている。そのため、2017年IUIS分類のCID疾患のうち、9つの疾患として挙げられていない疾患については、指定難病においては「その他の複合免疫不全症」に分類され、SCIDからより軽症のCIDまでがここに含まれることになる。また、2017年IUIS分類で「免疫系以外の異常や症候性の特徴を伴うCID」は「その他」を含む10症

候群 67 遺伝子疾患が記載されているが、指定難病においてはこの分類にあたる「免疫不全を伴う特徴的な症候群」は 13 疾患のみが挙げられており、それ以外の疾患の多くは、指定難病では「その他の複合免疫不全症」に分類されることになる。新規遺伝子変異の追加や分類間での移動のため、指定難病疾患との相違があり、注意する必要がある。

疫学

米国の一部の州で 2008 年から 2013 年に、のべ 3,030,083 名の新生児に TREC (T-cell receptor excision circles) による SCID のスクリーニングを行った結果では、52 名の CID が見つかかり、SCID 42 名、leaky SCID 9 名、Omenn 症候群 1 名であった。CID は 58,000 人に 1 人の頻度であり、以前の想定よりも高い頻度でみられた³⁾。TREC スクリーニングでは検出されない疾患も多く含まれており、「その他の複合免疫不全症」に分類される個々の疾患の正確な頻度は不明である。また、それぞれの疾患の頻度は国によって異なるものも多く、海外では頻度が比較的高い IL7R α の異常は日本ではほとんどみられない。日本においては、RAG1, DCLRE1C, DOCK8, JAK3 などの変異が複数例でみられている。

病因

CID は主に T 細胞の発生、分化や増殖に必要なシグナルの異常 (JAK3, IL7R α , CD45, CD3 δ , CD3 γ , CD3 ϵ など)、T/B 細胞受容体 (TCR/BCR) の遺伝子再構成に必要な分子の異常 (RAG1, RAG2, DNA-PKcs など)、DNA 二本鎖修復に関わる分子の異常 (LIG4, NHEJ1, DCLRE1C など) や、T, B 細胞の活性化に関わる分子の異常 (IKBKB, NIK, RelB など) など、多岐にわたる。その多くは常染色体劣性遺伝を示す。

臨床症状

ウイルス感染症: サイトメガロウイルス、水痘ウイルス、RS ウイルスなど。ロタウイルスワクチンによる下痢症もみられる。

細菌、真菌感染症: 反復、持続、重症化など。BCG による播種性感染も生じうる。

日和見感染症: *Pneumocystis jiroveci* 肺炎など
参考所見:

慢性的な下痢や体重増加不良

肋骨、肩甲骨、椎体、腸骨稜などの骨の異常発達の遅れや難聴、けいれんなどの神経症状
特に遅発例で溶血性貧血、血小板減少症、自己免疫性甲状腺炎、好酸球増多や高 IgE 血症、糖尿病などの合併

検査所見

重症例では末梢血リンパ球の著減 (<500/mm³)、末梢血 CD3+T 細胞<300/mm³、CD19+B 細胞、CD16+NK 細胞が欠損、もしくは著減。残存酵素活性のある場合も含め、CD3+細胞が生後 2 か月未満<2000/mm³、2 か月~6 か月未満<3000/mm³、6 か月~1 歳未満<2500/mm³、1 歳~2 歳未満<2000/mm³、2 歳~4 歳未満<800/mm³、4 歳以上<600/mm³を陽性所見とする。

TRECs の低値 (<100 copies/ μ g DNA 全血)

PHA リンパ球幼若化反応が正常の 30% 未満
無~低ガンマグロブリン血症 (生後数ヶ月間は母体からの移行抗体によって保たれる)

胸部 CT で間質性肺炎や肺胞蛋白症などの所見

胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

1 歳未満で発症し、本人由来 CD3+ T リンパ球数が < 300/mm³ かつ PHA によるリンパ球幼若化反応がコントロールの 10% 未満の時、または血中に母由来リンパ球が存在するときは、SCID と臨床診断する。

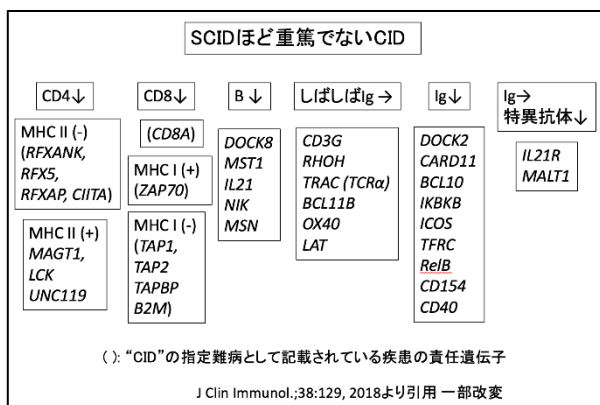
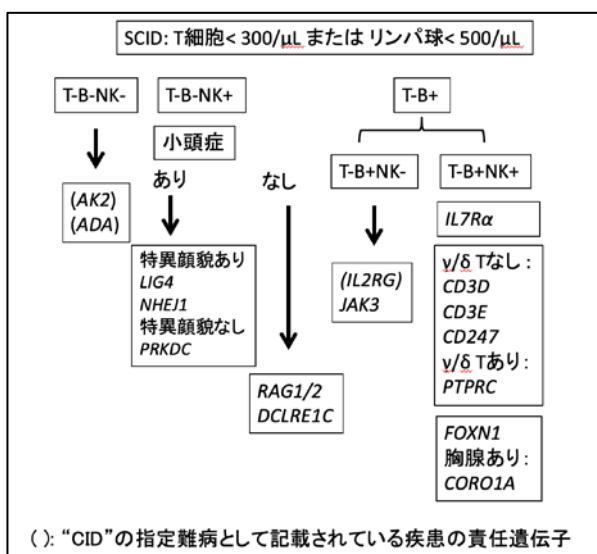
HIV 感染による免疫不全が否定される。

注意点: 進行性のリンパ球減少をきたす場合

もあるため、出生時検査で異常がみられなくても否定できない。生後早期の TREC も低値にならないこともある。

診断フローチャート

Bousfiha らの論文でのフローチャートを改変し、作成した⁴⁾。下記の「複合免疫不全症の臨床診断における注意点」にあるような理由で、フローチャートのみでは診断に結びつかない場合もあるため、あくまでも参考として利用されたい。



診断基準

上記臨床症状と検査所見が CID として合致し、遺伝子解析で指定難病に記載された疾患に属さない SCID や CID の遺伝子に疾患を説明可能な変異が検出された場合、その他の複合免疫不全症と診断する。

複合免疫不全症の臨床診断における注意点

変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る reversion 現象、あるいはモザイクを呈している症例や、hypomorphic mutation により T 細胞が存在する例、Omenn 症候群、母の T 細胞による GVHD を呈する例など、非典型例が存在するため、上記疾患を疑った場合は専門施設に早期に相談することが望ましい。日本免疫不全自己炎症学会 ” 症例相談 ” (<https://www.jsiad.org/consultation/>) から専門医へ相談を行うことが可能である。

また、この複合免疫不全症の診断基準は IUIS 免疫不全症分類に含まれる全ての複合免疫不全症を網羅しておらず、基準に当てはまらない場合でも複合免疫不全症の診断を除外することはできない。

重症度分類⁵⁾

SCID :

CD3+T 細胞が欠損又は著減し (<300/mm³)

PHA 幼若化反応が正常の 10%未満のもの

CID (leaky SCID) :

CD3+T 細胞が生後 2 か月未満<2000/mm³、 2 か月~6 か月未満<3000/mm³、 6 か月~1 歳未満<2500/mm³、 1 歳~2 歳未満<2000/mm³、 2 歳~4 歳未満<800/mm³、 4 歳以上<600/mm³

PHA 幼若化反応が正常の 30%未満のもの

合併症

様々な感染症や、成長障害など合併する。症候性の特徴をもつ疾患では、それぞれの疾患特有の症状を呈する。

DNA リガーゼIV、Cernunnos、Artemis 欠損症などは、DNA 修復が障害されており、放射線感受性が高く、悪性疾患のリスクが高いため注意を要する。

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

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疾患が多く存在する。

乳児期早期からの重症化がみられる場合には、根治治療として早期の造血幹細胞移植(HSCT)が必要である。

1) SCID

A. 造血幹細胞移植 (HSCT)

根本治療は HSCT であり、Pai らは、3.5 カ月未満に HSCT を施行すれば 5 年生存率は 94% に上り、それより月齢が進んでいても、感染症に罹患する前に移植することが重要だと報告している⁶⁾。

アウトカムに直結する要因として、ドナー (HLA 一致同胞が最も良い)、SCID のタイプ (T-B-SCID が最も予後が悪い)、先行感染症の有無、HSCT を行う年齢 (6 カ月未満がより良い)、HSCT を行う無菌環境、予防内服の有無が挙げられる⁷⁾。いかに早期に発見し、HSCT にもっていけるかが重要である。

B. 感染管理

診断がつけば、感染しないよう隔離を行い、抗菌薬と抗真菌薬の予防内服を行う。抗ウイルス薬の使用も検討する。また、免疫グロブリンの静注もしくは皮下注での投与も行う。

C. 栄養

慢性下痢や反復性の感染症によって成長障害が生じるため、場合によっては経管栄養も行われる。また、母乳を介した CMV 感染の報告もあり、基本的には母親の CMV 抗体が陰性でない限り、母乳栄養は控える。

D. その他

皮膚の管理も重要である。特に、母親由来の T 細胞の生着がある際に、GVHD で湿疹がひどくなる。

2) CID

基本的には、SCID と同様に、HSCT が根本治療となるが、その疾患が HSCT で根治可能か、専門家との相談が必要である。感染症やその他の合併症への対症療法を行う。生ワクチン接種は SCID 同様禁忌である。

予後

早期に HSCT を行うことが、より良い予後につながる。TREC/KREC による新生児マススクリーニングの導入が行われれば、早期に HSCT を行うことが可能となり、より良い移植成績が望まれる。

診療上注意すべき点

乳児期の重篤な感染症や反復する感染症を診た際には、リンパ球絶対数のカウントもしっかりと行い、リンパ球減少を確認した場合には、本症を想起し、PIDJ などを通して、より早期に専門家と相談することが肝要である。

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 10 その他の複合免疫不全症
厚生労働省告示 38

表

| 大分類 | 細分類 |
|------------------|--|
| 1 複合免疫不全症 | 1 X連鎖重症複合免疫不全症 |
| | 2 細網異形成症 |
| | 3 アデニンデアミナーゼ (ADA) 欠損症 |
| | 4 オーメン (Omenn) 症候群 |
| | 5 プリンヌクレオシドホスホラーゼ欠損症 |
| | 6 CD8欠損症 |
| | 7 ZAP-70欠損症 |
| | 8 MHCクラスII欠損症 |
| | 9 MHCクラスII欠損症 |
| | 10 1から9までに掲げるもののほか、複合免疫不全症 |
| 2 免疫不全を伴う特徴的な症候群 | 11 ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群 |
| | 12 毛細血管拡張性運動失調症 |
| | 13 ナイミーヘン (Nijmegen) 染色体不安定症候群 |
| | 14 ブルーム (Bloom) 症候群 |
| | 15 ICF症候群 |
| | 16 PMS2異常症 |
| | 17 RIDDLE症候群 |
| | 18 シムケ (Schimke) 症候群 |
| | 19 ネザートン (Netherton) 症候群 |
| | 20 胸腺低形成 (DiGeorge) 症候群, 22q11.2欠失症候群 |
| | 21 高IgE症候群 |
| | 22 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症 |
| | 23 先天性角化異常症 |

クリニカルクエスト

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

重症型(SCID)を呈する場合は *Pneumocystis jiroveci* 肺炎を発症するリスクが極めて高く、可及的早期に開始すべきである。

根拠の確かさ B

CID においても *Pneumocystis jiroveci* 肺炎を発症するリスクが高く、行なうべきである。

根拠の確かさ C

Pneumocystis jiroveci 肺炎を発症するリスクが高くない CID においても、一般細菌による易感染性を呈する場合には、行なうべきである。

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。これらの疾患における細菌感染症にどの程度有効かは不明であるが、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 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

重症型 (SCID) を呈する場合は真菌感染を発症するリスクが極めて高く、可及的早期に開始すべきである。

根拠の確かさ B

CID においても真菌感染を発症するリスクが高く、行なうべきである。

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

重症型(SCID)を呈する場合は無ガンマグロブリン血症を呈するため、免疫グロブリン定期補充は感染予防のために必須の治療法である。

根拠の確かさ B

CID においても抗体産生不全があるため、行なうべきである。

根拠の確かさ C

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

SCID においては RSV 感染が重症化するリスクが極めて高いため、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 B

CID においても RSV 感染が重症化するリスクが高いため、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

⑤ 造血幹細胞移植 (HSCT)

推奨

重症型 (SCID)を呈する場合の根治治療として、HSCT は必須である。

根拠の確かさ B

CIDにおいても、重症感染を生じたり、頻回に感染を繰り返す例、難治性の自己免疫の合併がみられる場合などには考慮されるべきである。

根拠の確かさ C

背景

特に重症型 (SCID)を呈する場合には、HSCT による造血系の再構築を行なうことが生命予後の改善に直結する。

文献

1. Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, et al. A systematic analysis of recombination activity and genotype-phenotype correlation in human recombination-activating gene 1 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1099-1108.
2. 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.
3. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312:729-738.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;38:129-143.
5. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the

Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1092-1098.

6. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014;371:434-446.
7. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, et al. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood.* 2013;122:3749-3758.

D.考察

“その他の複合免疫不全症”に属する疾患それぞれはまれであるが、多岐にわたる。そのため、臨床像や免疫学的な所見、重症度は様々である。今回作成したフローチャートに従うことで、典型例についてはある程度の鑑別は可能であるが、診断が困難な場合も予想される。SCID などの重症例では、診断を進めるのと並行して HSCT の準備を進めていく行うことが重要であり、早期から専門施設に相談する必要がある。

E.結論

その他の複合免疫不全症について、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, Shimaa 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