

PMS2 異常症および RIDDLE 症候群の診療ガイドラインについて

研究分担者 笹原 洋二
東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・准教授

研究要旨

PMS2 異常症は、DNA ミスマッチ修復を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。RIDDLE 症候群は、蛋白ユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。

本研究分担では、PMS2 異常症および RIDDLE 症候群の診断基準を作成し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめた。また、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行うことにより、診療ガイドラインを作成したので報告する。

A. 研究目的

PMS2 異常症および RIDDLE 症候群の診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行うことにより、診療ガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

これまでの同2疾患において作成した診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行うことにより、診療ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成した。

C. 研究結果

以下に作成した診療ガイドラインおよびCQの内容を示す。

<PMS2異常症>

疾患背景

PMS2 異常症(PMS2 deficiency)は、DNA ミスマッチ修復を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。リンチ症候群(Lynch syndrome)とともにMismatch repair cancer syndromeを構成する症候群の一つであり、カフェオレ班があり、悪性腫瘍を高率に合併するが、免疫学的には低 γ グロブリン血症を呈する^{1,2)}。本邦からの症例はまだ報告されていない。

原因・病態

DNA ミスマッチ修復に重要な PMS2 遺伝子異常による。常染色体劣性遺伝形式をとる。類縁疾患概念として *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 遺伝子異常によるリンチ症候群があり、DNA ミスマッチ修復遺伝子群の生殖細胞系列の変異による常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である^{1,2)}。

臨床像

A. 臨床症状

1. 易感染性
2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併
造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他を高率に合併する。

B. 検査所見

1. T細胞数は正常
2. B細胞数の減少
3. IgGとIgAの低下、IgMの上昇
免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

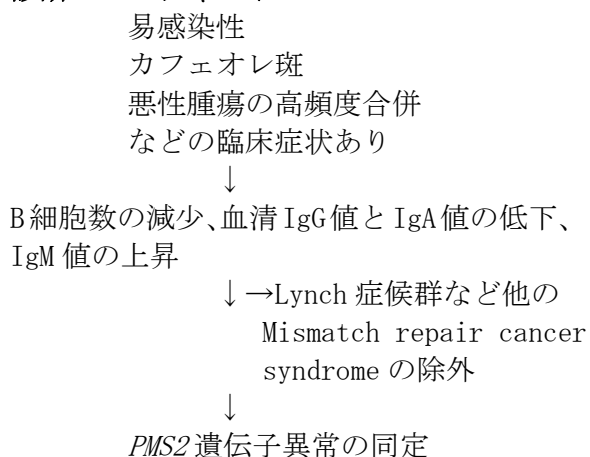
C. 補助条項

MLH1、MSH2、MSH6とともにMismatch repair cancer syndromeを構成する。特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症で類似疾患概念としてLynch症候群がある。

診断基準

特徴的な身体所見としてカフェオレ斑を認め、低IgG血症と高IgM血症を示した場合に本症候群を疑う。特に悪性腫瘍合併例ではその可能性が高い。確定診断としてはDNAミスマッチ修復に重要なPMS2遺伝子異常を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

診断フローチャート



重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

治療

免疫不全状態の程度により、ガンマグロブリン補充療法などによる感染症予防と治療を行う。但し、免疫不全状態は症例により明らかでない症例もあるため、免疫学的検査所見と臨床経過を参考にして治療方針を決定すべきである³⁾。

放射線感受性が高いため、被爆を伴う画像検査や放射線治療については控えることが望ましい。

長期予後

症例数が少なく長期予後は明らかではない。造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他の悪性腫瘍の合併が高率であり、予後に大きく影響する。

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *Proc One* 2010; 5: e12260.
3. Tesch VK, IJspeert H, Raicht A, et al. No overt clinical immunodeficiency despite immune biological abnormalities in patients with constitutional mismatch repair deficiency. *Front Immunol* 2018; 9: 2-17.

CQ

1. ST合剤および抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
2. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
3. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か

1. ST合剤および抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

免疫学的異常や易感染性は症例によって異なるため、ST合剤による重症細菌感染およびニューモシスチス感染の予防と、抗真菌剤による重症真菌感染予防は、各症例の臨床所見によって考慮する。

根拠の確かさ C

背景

DNA修復機構と免疫グロブリンクラススイッチ異常により、IgGとIgAの低下、IgMの上昇と易感染性を伴う^{1,3)}。一方で、臨床的に明らかな免疫不全を呈しない症例も報告されている³⁾。

科学的根拠

この疾患における ST 合剤および抗真菌剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態での重症細菌感染およびニューモシスチス感染症予防における ST 合剤の有効性^{4,5)}および重症真菌感染症予防における抗真菌剤の有効性⁶⁾は確立しており、易感染性の強い症例に対しては、予防投与が推奨される。

解説

一般的に易感染性を呈する原発性免疫不全症では、細菌感染症およびニューモシスチス感染の予防に ST 合剤がよく用いられており、重症感染症の予防に有用である。重症真菌感染予防として抗真菌剤の予防投与も用いられている。本疾患においても、各症例の易感染性を考慮の上、予防投与を検討すべきである。

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *Pros One* 2010; 5: e12260.
3. Tesch VK, IJspeert H, Raicht A, et al. No overt clinical immunodeficiency despite immune biological abnormalities in patients with constitutional mismatch repair deficiency. *Front Immunol* 2018; 9: 2-17.
4. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1977;297(26):1419-1426.
5. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1987;316(26):1627-1632.
6. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous

disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2416-2422.

2. ヒト免疫グロブリン製剤の定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、免疫グロブリンクラススイッチ異常による低 IgG 血症と特異抗体産生不全がみられ場合がある。低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ヒト免疫グロブリン製剤投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では DNA 修復機構と免疫グロブリンクラススイッチ異常により、IgG と IgA の低下、IgM の上昇と易感染性を伴う^{1,2)}。

科学的根拠

この疾患におけるヒト免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性および続発性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある^{3,4)}。

解説

本疾患においても、低 IgG 血症を呈している場合、あるいは低 IgG 血症がみられなくても易感染性が強い場合には、ヒト免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *Pros One* 2010; 5: e12260.
3. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):210-212.
4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al.

Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3): S1-S46.

3. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か 推奨

この疾患では DNA 修復異常が病態の基盤にあるため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要である。

根拠の確かさ C

背景

この疾患は DNA ミスマッチ修復に重要な *PMS2* 遺伝子異常により、造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他の悪性腫瘍を高率に合併する^{1,2)}。

科学的根拠

PMS2 遺伝子の生殖細胞系列異常による DNA ミスマッチ修復不全を基盤としているため、造血器腫瘍やその他の悪性腫瘍の合併は予後に大きく影響する¹⁻²⁾。DNA ミスマッチ修復異常を伴う疾患群に対する腫瘍発生のモニタリングの必要性が報告されており、生命予後の改善に寄与している³⁾。一方、この疾患に対する腫瘍合併の具体的なモニタリング方法については、症例数が少ないために一定した見解がなく、今後の臨床的課題である。

解説

DNA ミスマッチ修復不全を基盤とする本疾患に対する悪性腫瘍合併のモニタリングは重要であるが、その具体的な方法についてはまだ確立していない。

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human *PMS2* deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. J Exp Med 2008; 205: 2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. Pros One 2010; 5: e12260.
3. Scollon S, Anglin AK, Thomas M, et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. J Gnet

Counsel 2017; 26: 387-434.

<RIDDLE症候群>

疾患背景

蛋白ユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。 α フェトプロテインが高値となることも特徴である。責任遺伝子は、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子である¹⁻³⁾。本邦からの症例はまだ報告されていない。

原因・病態

RING型E3ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子異常による。*RNF168* は ATM によりリン酸化されたヒストン H2A へ結合し、DNA 二重鎖損傷修復機構に重要な役割を果たす分子である。常染色体劣性遺伝形式をとる^{1,2)}。

臨床像

A. 臨床症状

1. 放射線高感受性 (Radiosensitivity)
2. 免疫不全による易感染性 (Immunodeficiency)
3. 特徴的顔貌 (Dysmorphic feature)
4. 運動機能障害
5. 学習障害 (Learning difficulties)
6. 低身長

B. 検査所見

1. 血清 IgG 値と IgA 値の低下
2. α フェトプロテインの上昇

DNA 二重鎖損傷に対する修復機構として、ATM や制御因子の凝集体形成が必要であるが、これらの DNA 損傷部位への凝集体リクルートが欠損している。

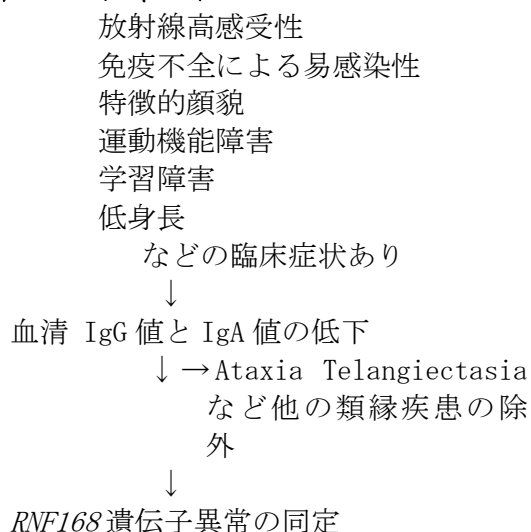
C. 補助条項

毛細血管拡張も認め、毛細血管拡張性小脳失調症と類似の症状所見をとるが、小脳失調は目立たないとされる。

診断基準

臨床症状及び検査所見 (低 IgG および低 IgA 血症、 α フェトプロテインの高値) から疑うが、確定診断として、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子異常を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

診断フローチャート



重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

治療

免疫不全状態の程度により、ガンマグロブリン補充療法などによる感染症予防と治療を行う。但し、免疫不全状態は症例により明らかでない症例もあるため、免疫学的検査所見と臨床経過を参考にして治療方針を決定すべきである。

放射線感受性が高いため、被爆を伴う画像検査や放射線治療については控えることが望ましい。

長期予後

症例数が少なく長期予後は明らかではない。悪性腫瘍の合併が高率であり、予後に大きく影響する。

文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-434.
2. Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16910-16915.
3. Mantere T, Tervasmäki A, Nurmi A, et al.

Case-control analysis of truncating mutations in DNA damage response genes connects TEX15 and FANCD2 with hereditary breast cancer susceptibility. *Sci Rep* 2017; 7: 681-690.

CQ

1. ST 合剤および抗真菌剤は感染予防に使用すべきか
2. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
3. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か

1. ST 合剤および抗真菌剤は感染予防に使用すべきか

推奨

免疫学的異常や易感染性は症例によって異なるため、ST 合剤による重症細菌感染およびニューモシスチス感染の予防と、抗真菌剤による重症真菌感染予防は、各症例の臨床所見によって考慮する。

根拠の確かさ C

背景

DNA 修復機構異常と IgG と IgA の低下を伴い、臨床的に易感染性を伴う疾患である^{1,2)}。科学的根拠

この疾患における ST 合剤および抗真菌剤の感染予防効果を確認した報告はない。しかし、既に他の免疫不全状態での重症細菌感染およびニューモシスチス感染症予防における ST 合剤の有効性^{3,4)}および重症真菌感染症予防における抗真菌剤の有効性⁵⁾は確立しており、易感染性の強い症例に対しては、予防投与が推奨される。

解説

一般的に易感染性を呈する原発性免疫不全症では、細菌感染症およびニューモシスチス感染の予防に ST 合剤がよく用いられており、重症感染症の予防に有用である。重症真菌感染症予防として抗真菌剤の予防投与も行われている。本疾患においても、各症例の易感染性を考慮の上、予防投与を検討すべきである。

文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136:

420-434.

2. Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Pros Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16910-16915.
3. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
4. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.
5. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2416-2422.

2. ヒト免疫グロブリン製剤の定期投与は感染予防として必要か 推奨

この疾患では、低 IgG 血症と低 IgA 血症がみられる。低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ヒト免疫グロブリン製剤投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では血清 IgG 値と IgA 値の低下を伴うため、易感染性を生じる疾患である^{1,2)}。
科学的根拠

この疾患におけるヒト免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性および続発性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対するヒト免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある^{3,4)}。

解説

本疾患において低 IgG 血症を呈している場合、あるいは低 IgG 血症がみられなくても易感染性が強い場合には、ヒト免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade

at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-434.

2. Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Pros Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16910-16915.
3. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210-212.
4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3): S1-S46.

3. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か 推奨

この疾患では DNA 修復異常が病態の基盤にあるため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要である。

根拠の確かさ C

背景

この疾患は DNA 損傷の修復に重要な *RNF168* 遺伝子異常により、悪性腫瘍を高率に合併する疾患である^{1,2)}。

科学的根拠

RNF168 遺伝子の生殖細胞系列異常による DNA 損傷修復不全を基盤としているため、悪性腫瘍の合併は予後に大きく影響する^{1,2)}。DNA 損傷修復異常を伴う疾患群に対する腫瘍発生のモニタリングの必要性が報告されており、生命予後の改善に寄与している³⁾。一方、この疾患に対する腫瘍合併の具体的なモニタリング方法については、症例数が少ないために一定した見解がなく、今後の臨床的課題である。

解説

DNA 損傷修復不全を基盤とする本疾患に対する悪性腫瘍合併のモニタリングは重要であるが、その具体的な方法についてはまだ確立していない。

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch

recombination. J Exp Med 2008; 205: 2465-2472.

2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. Pros One 2010; 5: e12260.
3. Scollon S, Anglin AK, Thomas M, et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. J Gnet Counsel 2017; 26: 387-434.

D. 考察

診断基準・重症度分類については策定が比較的容易であったが、CQに対する根拠は、症例数や文献数が少なくその確かさの改善には今後の更なる知見の蓄積が必要と考えられた。

E. 結論

PMS2異常症およびRIDDLE症候群の診断基準を作成し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめた。また、診療上注意すべき点およびクリニカルケースの策定を行うことにより、診療ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nochi T, Suzuki S, Ito S, Morita S, Furukawa M, Fuchimoto D, Sasahara Y, Usami K, Niimi K, Kitago M, Matsuda S, Matsuo A, Suyama Y, Sakai Y, Wu G, Bazer FW, Watanabe K, Onishi A, Aso H. Elucidation of the effects of a current X-SCID therapy on intestinal lymphoid organogenesis using an in vivo animal model. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, in press.
- 2) Moriya K, Suzuki T, Uchida N, Nakano T, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, Okada S, Imai K, Sasahara Y, Kure S. Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to STAT1 gain-of-function mutation. Int J Hematol, in press.
- 3) Moriya K, Kadowaki S, Nakano T,

Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Jean-Laurent Casanova JL, Puel A, Fukao T. The *IL1RN* mutation creating the most-upstream premature stop codon is hypomorphic because of a reinitiation of translation. J Clin Immunol, in press.

- 4) Okamura K, Uchida T, Hayashi M, Yaguchi Y, Hemmi A, Murata I, Ichikawa K, Koyama S, Onoda T, Sasahara Y, Suzuki T. Neutrophilic dermatosis associated with NFKB2 mutation. Clin Exp Dermatol, 44(3), 350-352, 2019.
- 5) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Hama A, Inoue M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Hara J, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; on behalf of the Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and *in vivo* T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant, 54(8), 1227-1236, 2019.
- 6) Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, Takaki Y, Konishi K, Joo M, Takahashi Y, Sasahara Y, Yamashita Y. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome. BMC Gastroenterol, 19(1), 9, 2019.
- 7) Yamazaki E, Kikuchi K, Sasahara Y, Kono M, Akiyama M, Aiba S. Atopic dermatitis without serum IgE elevation or loss-of-function filaggrin gene mutation in a patient with X-linked agammaglobulinemia. J Dermatol, 47(1), 58-60, 2020.
- 8) 中野 智太、新妻 秀剛、片山 紗乙莉、渡辺 祐子、入江 正寛、力石 健、笹原 洋二、呉 繁夫
Wiskott-Aldrich 症候群に合併した全身性自己免疫性炎症に Rituximab が奏効した一例. 日本小児血液・がん学会雑誌, 56(2), p221-224, 2019.

2. 学会発表

- 1) 片山紗乙莉、渡辺祐子、入江正寛、
新妻秀剛、力石健、笹原洋二、呉繁夫
自己免疫症状に対してリツキシマブを使用
した Wiskott-Aldrich 症候群の 3 例
第 122 回日本小児科学会学術集会
金沢市、2019 年 4 月 19 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。