

## 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症の診療ガイドラインの策定について

研究分担者 村松 秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 講師

研究協力者 今屋 雅之 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 医員

**研究要旨** 原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり、肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症（Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency; VODI）を担当した。VODI は、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症の1つで、メモリーT細胞数の減少、メモリーB細胞の欠損および低ガンマグロブリン血症に肝静脈閉塞や肝線維症を伴う。生後12ヶ月以内に発症し、無治療での生後1年の死亡率は85～100%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。これまでの文献的知見をまとめた上で、診断基準を作成した。

### A. 研究目的

原発性免疫不全症候群、および先天性造血不全症候群の一つである、VODI の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

### B. 研究方法

VODIに関してこれまでに得られている知見に基づき、診断基準を策定した。

### C. 研究結果

#### ●診断基準

VODIは、Pneumocystis jirovecii感染、粘膜皮膚カンジダ症、サイトメガロウイルス感染を含む細菌および日和見感染症、肝中心静脈閉鎖症・肝線維症を生後12ヶ月以内に発症する。検査所見としてメモリーT細胞数の減少、メモリーB細胞の欠損および低ガンマグロブリン血症を認め、原因遺伝子である*SP110*遺伝子のホモ接合性変異を証明することで確定診断される。HIV感染を含むVODI以外の複合免疫不全症における移植片対宿主病や悪性腫瘍、環境由来のアルカロイドや医原性類洞内皮細胞毒性による肝中心静脈閉鎖症と鑑別を要する。診断フローチャートを図に示す。

#### ●重症度分類

VODIにおける*SP110*遺伝子変異の遺伝子型と臨床症状における表現型に有意な差は認められない。呼吸不全、腎不全、脳症などの多臓器不全を伴う患者を重症患者とする。

### D. 考察

VODIは、1976年に初めてオーストラリアのレバノン民族で報告された。原因遺伝子として前骨髄球性白血病（Promyelocytic leukemia; PML）核体の構成因子である*SP110*遺伝子の変異が同定されているが、詳しい発症機序については不明である。合併症として、患者の30%にてんかん発作や注意欠陥多動性障害等の神経障害を認め、そのうち20%に脳脊髄白質ジストロフィーが報告されている。無治療での生後1年の死亡率は85～100%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。造血幹細胞移植が有効な症例も報告されている。症例数が少なく、長期予後や合併症リスク、幹細胞移植時の適切な前処置等についてさらなる知見の蓄積が必要である。本邦における正確な症例数の統計はなく、文献報告は確認できない。

### E. 結論

肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症の診断基準を作成した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M,

Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019 Oct;104(10):1962-1973.

3. その他  
なし

2) Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, Nishida Y. Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis. *Haematologica*. 2020 Jan 31;105(2):e61-e64.

3) Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S; Aplastic Anaemia Working Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation Group. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2019 Oct;187(2):227-237.

4) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. *Exp Hematol*. 2019 May;73:25-37.e8.

## 2. 学会発表

1) Hideki Muramatsu. Optional Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Aichi Prefecture. The 3rd Annual Meeting of Japanese Society of Immunodeficiency and Autoimmunity (JSIAD). 2020 Feb. Tokyo.

## 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

- A) 複合免疫不全症を疑う所見
  - ・生後12ヶ月以内の重症感染症
  - または日和見感染症
  - ・低ガンマグロブリン血症
  - ・メモリーT細胞数の減少
  - ・メモリーB細胞の欠如
- B) VOD・肝機能異常の所見
  - ・腹水, 黄疸, 肝腫大
  - ・肝臓超音波等の画像所見
  - ・肝生検による確定診断

A) を2項目以上満たし, B) のいずれかを伴う

VODI疑い症例

<遺伝子検査>  
SP110遺伝子のホモ接合性変異の証明

VODIの確定診断

- ▶ <VODを起こす他の要因の除外>
  - ・環境由来のアルカロイド
  - ・医原性の類洞内皮細胞毒性
  - ・ウイルス感染
  - ・移植片対宿主病, 悪性腫瘍
  - ・その他のVOD関連疾患

- <付加的所見>
  - ・脾腫
  - ・血小板減少
  - ・血族婚の両親
  - ・常染色体劣性遺伝の家族歴
  - ・同胞の生後12ヶ月以内の死亡