

## ミエロペルオキシダーゼ欠損症の診療ガイドラインに関する研究

研究分担者 和田 泰三 金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科  
研究協力者 村岡 正裕、白橋 徹志郎、東馬 智子、谷内江 昭宏

### 研究要旨

ミエロペルオキシダーゼ (Myeloperoxidase : MPO) 欠損症は、好中球のアズール顆粒ならびに単球の lysosome 顆粒に含まれる酵素の一つである MPO の欠損のため、細胞内殺菌能が低下する疾患である。常染色体性劣性遺伝形式を示し、17 番染色体長腕上にある MPO が責任遺伝子である。カンジダに対する易感染性を特徴とするが、無症状で経過することが多く、5%未満でカンジダ症を認めるとされる。ペルオキシダーゼ (PO) 活性を用いる自動白血球分類装置で異常な分画として認識され、偶然発見される症例が多いことが知られている。末梢血スミアの MPO 染色や遺伝子検査を基に診断を行う。この際、好酸球 PO 活性は正常であることが特徴である。好中球殺菌能における MPO の役割は補助的であり、この欠損によりカンジダ症以外の感染症が重篤化することはない。カンジダ症を合併した場合には適切な抗真菌剤による治療が必要となるが、それ以外の場合には特別の治療を要しない。本研究では、国内外でこれまで集められた MPO 欠損症の知見を基に、診療ガイドラインを作成した。本診療ガイドラインの整備により、MPO 欠損症について優れたエビデンスの蓄積および病態の理解に繋がることが期待される。

### A. 研究目的

ミエロペルオキシダーゼ (Myeloperoxidase: MPO) は、好中球ならびに単球の細胞質内顆粒に存在する酵素タンパクである。活性酸素の代謝酵素として、NADPH オキシダーゼで産生されたスーパーオキシドが過酸化水素に変換されたのち、次亜塩素酸が産生される反応を触媒する。したがって、先天的に MPO が欠損すると好中球や単球における殺菌能の低下が引き起こされる可能性がある。ただし、MPO 欠損症では、同じ殺菌能の異常に起因する慢性肉芽腫症と異なり、重篤な感染症を認めることは稀である。約 5% の患者でカンジダ感染を認めるが、無症状で経過し偶然発見されることが多い。1969 年に播種性カンジダ症で初めて MPO の欠損が報告され、これまでに欧米では完全欠損が 4000 人に 1 人、部分欠損が 2100 人に 1 人の頻度で認められると報告されている。本邦では完全欠損が 57135 人に 1 人、部分欠損が 17501 人に 1 人と欧米に比べ発生頻度は低いものの、他の免疫不全症に比べると高い頻度の疾患といえる。

近年、ペルオキシダーゼ活性を利用して好中

球を識別する自動白血球分類装置が登場したことにより、MPO 欠損症が発見されやすい環境にある。そこで本研究では、的確な診断に基づいた診療を提供するために、Minds に準拠した診療ガイドラインの作成を試みた。

### B. 研究方法

国内外でこれまでに集められた MPO 欠損症の知見を基に、MPO 欠損症の診療ガイドライン案を本研究班で統一された形式で作成した。

(倫理面への配慮)

情報収集は、既存の公開データあるいは他の研究で行われたデータを用いるもので、倫理的な問題はない。

### C. 研究結果

#### MPO 欠損症診療ガイドライン

##### 1) 疾患背景

ミエロペルオキシダーゼ (Myeloperoxidase: MPO) は、好中球のアズール顆粒ならびに単球の lysosome 顆粒に含まれる酵素群の一つであり、過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) と塩素イオン ( $Cl^-$ ) から殺菌能のある次亜塩素酸 ( $HOCl$ ) を産生するという

独特の機能を持つ。その責任遺伝子は17番染色体長腕上にあるMPO遺伝子にコードされている。1969年に播種性カンジダ症で初めてMPOの欠損が報告され、これまでに欧米では2000-4000人に1人、本邦では57,000人に1人の頻度でMPO欠損を認めるとされている。MPO欠損症の遺伝形式は常染色体性劣性である。

## 2) 原因・病態

MPO欠損症では、MPOの酵素活性低下または消失により細胞内殺菌能が低下する。MPOはin vitroで強力な抗菌特性を示すことが知られており、ノックアウトマウスを用いた解析においてカンジダの接種菌量によって生存率が異なることが報告されている。一方でMPO欠損症は免疫不全としては臨床像がごく軽症であることが多く、糖尿病などの病態が併存する場合を除き重篤な感染症を認めることは稀である。

## 3) 臨床像

MPO欠損症はカンジダに対する易感染性を特徴とするが、重症化に至る頻度は5%未満とされており、多くの症例では感染症が重篤化することなく経過する。そのため、好中球殺菌能におけるMPOの役割は補助的であり、この欠損によりカンジダ症以外の感染症が重篤化することはないと考えられる。近年はペルオキシダーゼ活性を用いる自動白血球分類装置が登場したことに伴い、無症状の症例が偶発的に発見・診断されることもある。

## 4) 診断

### 1. 検査所見

ペルオキシダーゼ活性を用いる自動白血球分類装置では、MPO活性のない、異常な顆粒球分画として認識される。末梢血スミアを用いたMPO染色は陰性となる。

### 2. 鑑別診断

カンジダ症を認める場合には、その背景となる多様な疾患の一つとしてMPO欠損症が鑑別対象となる。慢性肉芽腫症（CGD）との鑑別を目的に行われるDHR123法では、MPO欠損症でも殺菌能の著しい低下が認められる場合があり注意を要する。

### 3. 診断フローチャート

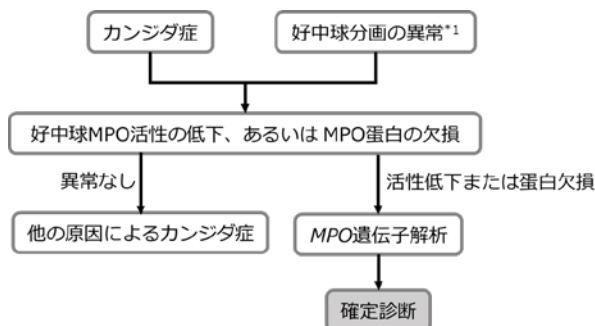
カンジダ症の既往（歴）や、ペルオキシダーゼ活性を用いた自動白血球分類装置により検出された好中球分画の異常が診断の契機となる。疑診例では好中球MPO活性の消失、あるいはMPO蛋白の欠損を確認のうえ、MPO遺伝子解析を行い確定診断する。

### 4. 重症度分類

本疾患は、多くの症例が無症状のまま経

過するため軽症と考えられるが、一部の症例で重篤な感染症を認める重症例も知られている。

## <MPODの診断フローチャート>



\*1 ペルオキシダーゼ活性を用いる自動白血球分類装置により検出された異常

## 5) 治療

カンジダ症を合併した場合には適切な抗真菌剤による治療が必要となるが、それ以外の場合には特別の治療を要しない。ただしMPO欠損症に糖尿病を伴う場合は、早期から積極的に抗菌薬を開始し、十分な治療期間を設けることが重要とされている。

MPO欠損症と診断した症例の経過観察を行うにあたり、抗菌薬の予防内服についてClinical Question (CQ) とその推奨を作成した。

### CQ1. MPO欠損症と診断した場合、抗菌薬の予防内服は必要か？

推奨：MPO欠損症に対する予防的な抗菌薬治療は推奨されない。  
根拠の確かさ：C

解説：MPOはin vitroにおける強力な抗菌特性が知られている。また、ノックアウトマウスを用いたin vivoにおける実験では、病原菌量が多い際の生体防御におけるMPOの重要性が示唆されている。これらのデータとは対照的に、MPO欠損症における臨床像の殆どが軽症であることは、MPO欠損による免疫能低下がその他の免疫システムにより補完されやすいからだと考えられている。一部のMPO欠損症では、症例で重症感染症を認めるものの感染症に難渋することが少ないことから、予防的な抗菌薬治療は推奨されない。糖尿病合併のMPO欠損症では感染の重症化が危惧されるものの、予防内服の効果についてはエビデンスがみあたらない。

- 6) 長期予後  
MPO欠損症では重篤な感染症を呈することが少なく、予後は良好とされる。
- 7) 予防接種  
生ワクチンを含めて、予防接種による重篤な有害事象の報告はみあたらない。

#### D. 考察

MPO欠損症は、高頻度でみられる疾患であるが、多くの場合は無症状で経過し、重篤な感染症の原因とならない。このため、2005年のIUISからは原発性免疫不全症の分類から除外されている。しかし、一部でカンジダ症が重症化する症例も知られており、診療ガイドライン整備を含む適切な診療体制の構築が望まれてきた。

今回、本研究班によりMPO欠損症診療ガイドラインが作成された。MPO欠損症以外に殺菌能の低下する疾患は多数知られており、鑑別診断に際して本診療ガイドラインが果たす役割は大きいと考えられる。また、本研究班は原発性免疫不全症データベースPIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan) を管理する日本免疫不全・自己炎症学会との連携により、確定診断に必須である原因蛋白の欠損や機能異常の証明、遺伝子解析などを担っている。今後もこのような診療体制を維持・発展することで、医療水準の向上、患者やその家族の生活の質の向上に寄与することが期待される。さらに近年、MPO欠損症は炎症性疾患や動脈硬化症など多彩な疾患との関連が指摘されている。今回の診療ガイドラインの整備により、易感染性以外にMPO欠損が及ぼす病態への理解が進むことが期待される。

#### E. 結論

MPO欠損症の診療ガイドライン案の作成を行った。本診療ガイドラインの整備により、MPO欠損症について優れたエビデンスの蓄積および病態の理解に繋がることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Muraoka M, Akagi T, Ueda A, Wada T, Koeffler H.P, Yokota T, Yachie A. C/EBP  $\epsilon$   $\Delta$ RS derived from a neutrophil-specific granule deficiency patient interacts with HDAC1 and its dysfunction is restored by trichostatin A. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;516:293-299
- 2) Iwata Y, Satou K, Furuichi K, Yoneda I, Matsumura T, Yutani M, Fujinaga Y, Hase A, Morita H, Ohta T, Senda Y, Sakai-Takemori Y, Wada T, Fujita S, Miyake T, Yasuda H, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A,

Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Kamikawa Y, Ikeo K, Shichino S, Ueha S, Nakajima T, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Infect Dis*. 2020;91:22-31

3) Iwata Y, Sakai N, Yoneda I, Satou K, Furuichi K, Senda Y, Sakai-Takemori Y, Wada T, Fujita S, Ogura H, Sato K, Minami T, Yamaguchi K, Kitajima S, Toyama T, Yamamura Y, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Sakai Y, Ikeo K, Shichino S, Ueha S, Nakajima T, Matsushima K, Wada T. The increased frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with low MIC of beta-lactam antibiotics isolated from hospitalized patients. *J Infect Chemother*. 2020; article in press

4) Hoshino, A., Nishimura, A., Naruto, T., Okano, T., Matsumoto, K., Okamoto, K., Shintaku, H., Tokoro, S., Okamoto, H., Wada, T., Takagi, M., Imai, K., Kanegane, H., Morio, T. (2020). High-throughput analysis revealed the unique immunoglobulin gene rearrangements in plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder. *Br J Haematol*. 2020; article in press

5) 和田泰三. 【小児科医に必要な免疫の知識】総論 サイトカインとケモカイン 知識の整理. *小児内科*. 2019; 51(8): 1108-1114

6) 村岡正裕, 和田泰三. 免疫不全症の診断に必要な検査. *小児科診療*. 2020; 83(3): 307-314

##### 2. 学会発表

1) 村岡正裕, 和田泰三, 白橋徹志郎, 松田裕介, 岡本浩之, 東馬智子, 小原收, 谷内江昭宏. p67phox欠損型慢性肉芽腫症におけるp67phox発現と活性酸素産生能(口演). 2019/4/19-21, 金沢(第122回日本小児科学会学術集会)

2) 村岡正裕, 赤木紀之, 上田篤, 和田泰三, Koeffler H. Phillip, 横田崇, 谷内江昭宏. 好中球二次顆粒欠損症で認めた変異型転写因子C/EBP  $\epsilon$   $\Delta$ RSのHDAC阻害剤による機能回復の可能性(口演). 2019/10/17-19, 札幌(第47回日本臨床免疫学総会)

3) 白橋徹志郎, 宮澤英恵, 小泉瑛子, 松田裕介, 村岡正裕, 榎暁子, 岡本浩之, 東馬智子, 和田泰三, 谷内江昭宏. NFKB1遺伝子の新規変異が同定された分類不能型免疫不全症の成人例(口演). 2019/10/26-27, 旭川(第51回日本小児感染症学会総会・学術集会)

4) 松田裕介, 宮澤英恵, 小泉瑛子, 村岡正裕, 白橋徹志郎, 榎暁子, 岡本浩之, 東馬智子, 和田泰三, 谷内江昭宏. 経過中に即時型アレルギー症状を呈するようになったFPIESの1例(口演). 2019/11/2-3, 千葉(第56回日本小児アレルギー学会学術大会)

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
特になし

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特になし