

自然免疫異常症の診療ガイドライン作成

研究分担者 岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科 教授）

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むけて、自然免疫異常症の診療ガイドライン作成を担当した。具体的には、1) 単純ヘルペス脳炎を示す免疫不全症、2) 重症ウイルス感染症を示す免疫不全症、3) CARD9 欠損症、4) 疣贅状表皮発育異常症（EV）、5) WHEM 症候群、6) 孤立性先天性無脾症、7) トリパノソーマ、の 7 疾患について診療ガイドラインを作成した。原発性免疫不全症では遺伝子検査が診断に重要な役割を示すこと、本症に対する遺伝子検査が保険収載されたことを踏まえ、診断フローチャートに遺伝子検査の項目を盛り込み、International Union of Immunological Societies (IUIS) から 2019 年に発表された責任遺伝子群を網羅するようにして作成した。

A. 研究目的

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むけて、自然免疫異常症の診療ガイドライン作成を担当した。

B. 研究方法

過去に報告された論文を参考に、診断、治療を中心にした臨床ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

該当せず

C. 研究結果

以下に示すガイドラインを作成した。

《単純ヘルペス脳炎を示す免疫不全症》 疾患概要

（家族性）単純ヘルペス脳炎を示す免疫不全症（herpes simplex encephalitis: HSE）は、単純ヘルペスウイルス（HSV）に対して易感染性を示し、乳幼児期に急性脳炎を発症する原発性免疫不全症であり、その原因遺伝子として Toll 様受容体 3

（TLR3）シグナル伝達に関連する 7 遺伝子（*UNC93B1*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *DBR1*）が知られている¹⁻⁸⁾。遺伝形式は責任遺伝子によって異なり、常染色体劣性遺伝形式（*UNC93B1*, *TLR3*, *TRIF*, *DBR1*）のものと常染色体優性遺伝形式（*TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*）のものが混在する。

【診断方法】

臨床症状

1. 急性脳炎

- ✓ HSV 感染によって発熱、けいれん、意識障害を呈する急性脳炎を発症する。
- ✓ 初回の HSE は、多くは乳幼児期に発症するが、治療により回復後、数ヶ月から数年を経て再発することがある。
- ✓ DBR1 異常症では急性脳幹脳炎を発症する。

検査所見

1. 患者血清免疫グロブリン値は年齢相応の正常範囲である。
2. 患者末梢血血球分画、リンパ球サブセットは正常範囲である。
3. 血清 HSV 特異 IgM, IgG は増加する。
4. PCR 法等で血液、髄液から HSV が検出される*。

4. *UNC93B1*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *DBR1* 遺伝子変異を認める。

*PCR法は、ACV開始後も7-10日のあいだはHSVの検出が可能。一方、発症早期のCSFでは偽陰性になることがある⁹⁾。

補助条項

特記すべき事項なし

診断の進め方 (フローチャート参照)

HSEを発症した症例について、患者血清免疫グロブリン値、末梢血血球分画、リンパ球サブセットを確認し異常がみられない場合、既知7遺伝子の解析を行う。特に、家系内にHSV急性脳炎の既発症者が存在する場合、遺伝子解析が推奨される。7遺伝子のうち最も頻度が高いのは*TLR3*遺伝子変異であり、HSE患者の約5%を占める¹⁰⁾。通常、HSE症例の約5-10%で再発を認めるが、*TLR3*異常症(66%)、*UNC93B*異常症では再発のリスクが高い^{9, 10)}。一方で、大部分の再発例では既知遺伝子の異常を認めず、潜伏したHSVの再活性化が原因と考えられている⁹⁾。頻度は少ないが、再発例で*IKBK*G (NEMO)、*STAT1*遺伝子変異を認めることがあり注意が必要である⁹⁾。これらの症例では他のウイルスに対する易感染性も合併する。*DBR1*異常症では、ヘルペスウイルス以外に、インフルエンザ、ノロウイルスに伴う急性脳幹脳炎が報告されている⁸⁾。HSE以外に重篤なウイルス感染がみられる場合、抗酸菌(BCG接種後など)による侵襲性感染がみられる場合、肺炎球菌等の化膿性細菌感染を反復する場合、その他の原発性免疫不全症を鑑別する必要がある。

診断基準

単純ヘルペス脳炎を発症した症例で、遺伝子検査により*UNC93B1*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *DBR1*のいずれかに病的変異を認めた場合(家族性)単純ヘルペス脳炎と診断する。新規遺伝子変異の場合、患者皮膚線維芽細胞を樹立し、*TLR3*リガンドやHSV-1刺激等に対するI型インターフェロンの産生能低下を確認する必要がある。*TLR3*欠損症と*TRIF*異常症には常染色体優性遺伝形式と常染色体劣性遺伝形式の2種類が存在し、*UNC93B1*異常症、*DBR1*異常症は常染色体劣性遺伝形式、*TRAF3*異常症、*TBK1*異常症、*IRF3*異常症は常染色体優性遺伝形式をとる。

重症度分類

重症：HSEを発症した症例

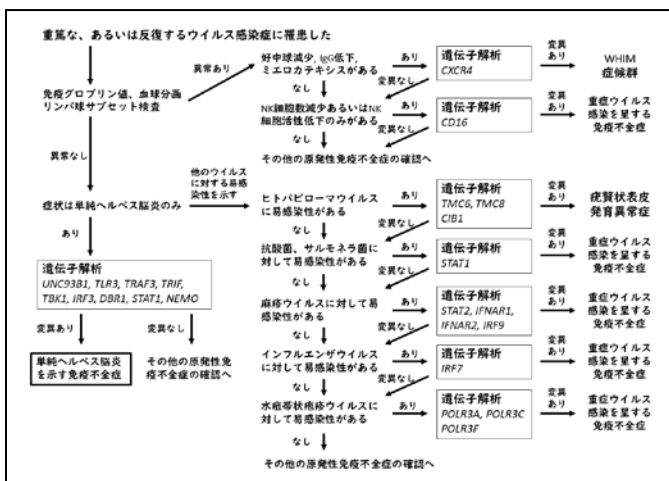
治療は、急性脳炎に対して一般支持療法と抗ウイルス薬の投与を行う。アシクロビルが第一選択薬であり、早期の抗ウイルス療法開始が重要である。回復後も、てんかん、麻痺、精神運動発達障害等の後遺症に対する継続的な治療が必要である。また、HSEの再発に対する注意が必要である。

軽症：HSEを発症していない症例

不完全浸透であり、遺伝子変異を有していてもHSEを発症しない症例も存在する。

文献

- 1) Andersen LL, Mork N, Reinert LS, et al.: Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J Exp Med.* 212(9): 1371-9, 2015
- 2) Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al.: Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science.* 314(5797): 308-12, 2006
- 3) Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al.: Heterozygous *TBK1* mutations impair *TLR3* immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med.* 209(9): 1567-82, 2012
- 4) Perez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, et al.: Human *TRAF3* adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor



3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity*. 33(3): 400-11, 2010

- 5) Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L, et al.: Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest*. 121(12): 4889-902, 2011
- 6) Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al.: TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*. 317(5844): 1522-7, 2007
- 7) 久保田一生, 山本崇裕, 大西秀典: (家族性)単純ヘルペス脳炎(UNC93B1,TLR3,TRAF3,TRIF および TBK1 の異常). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 (近藤直実、平家俊男編), 診断と治療社, 117-20, 2012
- 8) Zhang SY, Clark NE, Freije CA, et al.: Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. *Cell*. 172(5): 952-65 e18, 2018
- 9) Alswed A, Alsuhibani M, Casanova JL, et al.: Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 5(2): 35-8, 2018
- 10) Lim HK, Seppanen M, Hautala T, et al.: TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology*. 83(21): 1888-97, 2014

《重症ウイルス感染症を示す免疫不全症》 疾患概要

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症として、STAT1 欠損症、STAT2 欠損症、IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF7 欠損症、IRF9 欠損症、CD16 欠損症、MDA5 欠損症、POLR3A 異常症、POLR3C 異常症、POLR3F 異常症の 11 疾患が同定されている¹⁻⁹⁾。RNA ポリメラーゼ 3 異常症に属する POLR3A 異常症、POLR3C 異常症、POLR3F 異常

症は常染色体優性遺伝を示す一方で、他の疾患は全て常染色体劣性遺伝を呈する。STAT1 遺伝子は MSMD の責任遺伝子としても知られているが、常染色体劣性遺伝型 STAT1 完全欠損症では、抗酸菌などの細胞内寄生菌に対して易感染性を示すのみならず、単純ヘルペスウイルスなどによる重篤な致死性ウイルス感染症を発症する。STAT2 欠損症は、麻疹ワクチン接種後に、ウイルス感染症が重症化した患者を発端者として同定された。IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF9 欠損症も、IFN- α シグナル伝達に基づき STAT2 欠損症と同様の臨床症状を示す。CD16 欠損症では NK 細胞数は正常であるが、NK 細胞活性が障害されており、同様に重症ウイルス感染症や EB ウイルス関連キャスルマン病などの症状を示すことが報告されている。IRF7 欠損症は、特に形質細胞様樹状細胞における I 型及び III 型 IFN の産生障害に起因して、重症インフルエンザウイルス感染を発症する。RNA ポリメラーゼ 3 異常症では、水痘帯状疱疹ウイルスによる脳炎、肺炎を発症する。

【診断方法】

臨床症状

1. 反復する、あるいは重症のウイルス感染症 (特に単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹水痘ウイルス、EB ウイルス、サイトメガロウイルス) を発症する
2. 常染色体劣性遺伝型 STAT1 欠損症では抗酸菌 (特に播種性 BCG 感染症)、サルモネラ菌感染が認められる
3. STAT2 欠損症、IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF9 欠損症では、汎発性麻疹ウイルス感染 (特に弱毒化ワクチン株に起因して) が認められる
4. IRF7 欠損症では、重症インフルエンザ感染が認められる
5. MDA5 欠損症では、繰り返すライノウイルス感染が認められる
6. CD16 欠損症では、HPV ウイルス感染による皮膚疣贅が認められる
7. RNA ポリメラーゼ 3 異常症では、水痘帯状疱疹ウイルスによる脳炎、肺炎が認められる

検査所見

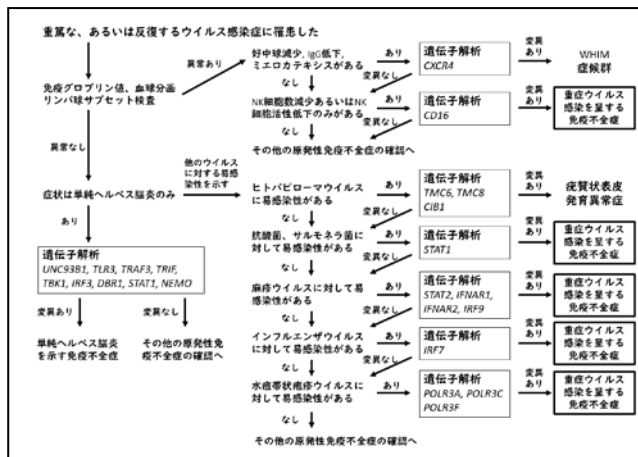
1. *STAT1, STAT2, IFNAR1, IFNAR2, IRF7, IRF9, CD16, MDA5, POLR3A, POLR3C, POLR3F* 遺伝子変異を認める。
2. ウイルス感染に対する特異抗体価の上昇は障害されない。
3. CD16 欠損症では NK 細胞活性が低下する。

補助条項

特記すべき事項なし

診断の進め方 (フローチャート参照)

ウイルスに対する易罹患性を示す場合、各種免疫学的検査により T 細胞機能不全 (特に重症複合型免疫不全症) は最初に鑑別しておく必要がある。単純ヘルペス脳炎を発症した場合、(家族性) 単純ヘルペス脳炎を考慮する。ヒトパピローマウイルスに対する易感染性 (多発疣贅など) を認める場合は、WHIM 症候群あるいは疣贅状表皮発育異常症を考慮する。また WHIM 症候群では、好中球減少、IgG 低下、骨髄ミエロカテキシスを認めることがある点にも留意する。原因ウイルスの特定できない重症ウイルス感染を反復する場合、常染色体劣性遺伝型 *STAT1* 欠損症、*STAT2* 欠損症、*IFNAR1* 欠損症、*IFNAR2* 欠損症、または *IRF9* 欠損症を考慮する。これらの疾患は、*IFN-α* の作用障害を基本病態とする。NK 細胞活性低下がみられる場合、*CD16* 欠損症を考慮する。インフルエンザウイルスにより重症感染を呈した症例、ないしは水痘帯状疱疹ウイルスによる重症感染 (脳炎、または肺炎) を呈した症例のうち、他のウイルスに対する易感染性を認めない場合、それぞれ *IRF7* 欠損症、RNA ポリメラーゼ 3 異常症を考慮する。



診断基準

遺伝子検査により *STAT1, STAT2, IFNAR1, IFNAR2, IRF7, IRF9, CD16, MDA5, POLR3A, POLR3C, POLR3F* 遺伝子に病因変異を認めた場合、重症ウイルス感染症を示す免疫不全症と診断する。*RNA* ポリメラーゼ 3 異常症 (*POLR3A, POLR3C, POLR3F*) は常染色体優性遺伝を、他の疾患は常染色体劣性遺伝を示す。

重症度分類：重症

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症は、致死的なウイルス感染症に罹患する可能性があること、腫瘍発生のリスクがあることなどから重症と判断される。

文献

- Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P, et al.: Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human *IRF7* deficiency. *Science*. 348(6233): 448-53, 2015
- Duncan CJ, Mohamad SM, Young DF, et al.: Human *IFNAR2* deficiency: Lessons for antiviral immunity. *Sci Transl Med*. 7(307): 307ra154, 2015
- Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al.: Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human *STAT1* deficiency. *Nat Genet*. 33(3): 388-91, 2003
- Grier JT, Forbes LR, Monaco-Shawver L, et al.: Human immunodeficiency-causing mutation defines *CD16* in spontaneous NK cell cytotoxicity. *J Clin Invest*. 122(10): 3769-80, 2012
- Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, et al.: *STAT2* deficiency and susceptibility to viral illness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(8): 3053-8, 2013
- Hernandez N, Bucciol G, Moens L, et al.: Inherited *IFNAR1* deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med*. 2019
- Asgari S, Schlapbach LJ, Anchisi S, et al.: Severe viral respiratory infections in children with *IFIH1* loss-of-function mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114(31): 8342-7, 2017

Hernandez N, Melki I, Jing H, et al.: Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. *J Exp Med.* 215(10): 2567-85, 2018

9. Lamborn IT, Jing H, Zhang Y, et al.: Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency. *J Exp Med.* 214(7): 1949-72, 2017

《CARD9 欠損症》

疾患概要

CARD9 欠損症は、CARD9 遺伝子の機能喪失型変異により発症する常染色体劣性の遺伝形式をとる原発性免疫不全症である。CARD9 は、真菌の構成成分を認識する受容体である Dectin-1、Dectin-2、Mincle の下流に存在する分子で、その欠損により真菌特異的に易感染性を示す。CARD9 欠損症患者は、ほぼ 100%の割合で真菌感染症を発症すると考えられているが、その初発時期は小児期から成人まで幅広い。中枢神経感染症（髄膜炎、脳膿瘍）に代表される侵襲性真菌感染症が特徴的な臨床症状であるが、慢性皮膚粘膜カンジダ感染（chronic mucocutaneous candidiasis: CMC）などの表在性真菌感染症の併発も認める。また、表在性真菌感染症のみを呈する症例も少数ではあるが報告されている。起炎菌は *Candida* 属が中心であり、そのほかに *Trichophyton* 属（皮膚糸状菌）、*Phialophora verrucosa*（黒色真菌）、*Exophiala dermatitidis*（黒色真菌）、*Aspergillus* 属などが報告されている。

【診断方法】

臨床症状

1. 侵襲性真菌感染症

- ✓ *Candida* 属の真菌による髄膜炎、髄膜脳炎、脳膿瘍、腸炎、多発骨髄炎、眼内炎などの発症。
- ✓ 皮膚糸状菌、黒色真菌による全身リンパ節、脳、肝臓、消化管、骨など深部感染、及び広範な皮膚病変の発症。
- ✓ *Aspergillus* 属の真菌による全身リンパ節、脳、

肝臓、腹腔内などの肺外病変の発症。

2. 表在性真菌感染症

- ✓ 慢性皮膚粘膜カンジダ感染の発症。
- ✓ 皮膚糸状菌による白癬の発症。

検査所見

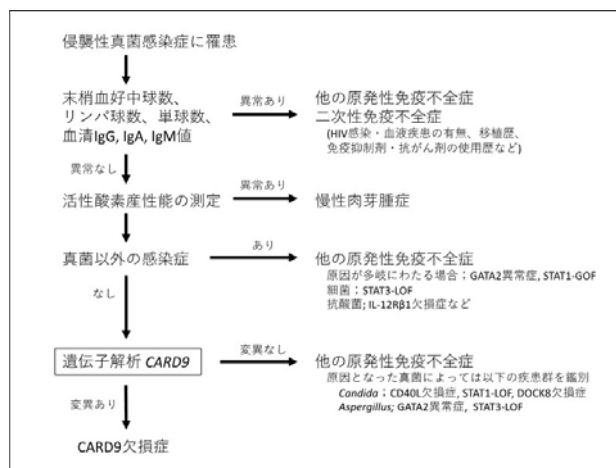
1. 感染病巣から真菌が検出される。
2. 末梢血好中球数、リンパ球数、単球数は正常範囲である。
3. 末梢血好酸球数、血清 IgE 値が増加することがある。
4. CARD9 遺伝子変異を認める。

補助条項

原発性免疫不全症の中で、侵襲性真菌感染症と表在性真菌感染症を併発する疾患は CARD9 欠損症のみである。また、皮膚糸状菌による侵襲性真菌感染症は CARD9 欠損症に特異的で、本症患者以外における報告は認めない。黒色真菌による侵襲性真菌感染症は、稀に慢性肉芽腫症でも発症するが、CARD9 欠損症ではより高頻度に認められる。

診断の進め方（フローチャート参照）

診断は臨床診断と遺伝子診断を組み合わせで行う。侵襲性真菌感染症を発症した症例において、末梢血血球分画の確認、活性酸素産生能の測定を行い、他の原発性免疫不全症、及び二次性免疫不全症の除外を行う。次に、細菌、ウイルスなど真菌以外の病原体に対する易感染性の有無を確認する。真菌に対して特異的に易感染性を示す場合、CARD9 の遺伝子解析を行う。



診断基準

遺伝子検査により *CARD9* に有害変異を認めた場合、*CARD9* 欠損症と診断する。

重症度分類

重症：侵襲性真菌感染症（広範な皮膚感染も含む）を発症した症例

侵襲性真菌感染症を発症した症例は、複数の抗真菌薬を組み合わせた治療が必要となる²⁾。また治療の中止により症状の再燃を認めることも多い。治療抵抗例に対しては、GM-CSF, G-CSF が著効したという報告や^{3,4)}、造血幹細胞移植が有効であったという報告がある⁵⁾。

軽症：

1) 表在性真菌感染症が局所に限局する症例

症状が軽微であるため、治療を必要としない症例がほとんどである。

2) *CARD9* に有害変異を認めるが、発症していない症例

長期的経過における浸透率は 100%と考えられており¹⁾、*CARD9* に有害変異を認めた場合、無症状であっても注意深い観察が必要である。

文献

- 1) Corvilain E, Casanova JL, Puel A. Inherited *CARD9* deficiency: invasive disease caused by ascomycete fungi in previously healthy children and adults. *J Clin Immunol.* 38: 656-93, 2018
- 2) 早川誠一、岡田賢：CARD9欠損症(CANDF2). 免疫症候群, 日本臨床社, 709-13,2016
- 3) Gavino C, Hamel N, Zeng B, Legault C, Guiot M, Chankowsky J, et al. Impaired RASGRF1/ERK-mediated GM-CSF response characterizes *CARD9* deficiency in French-Canadians. *J Allergy Clin Immunol.* 137(4):1178–88, 2015
- 4) Celmeli F, Oztoprak N, Turkkahraman D, Seyman D, Mutlu E, Frede N, et al. Successful granulocyte colony-stimulating factor treatment of relapsing *Candida albicans* meningoenophalitis caused by

CARD9 deficiency. *Pediatr Infect Dis J.* 35:428–31, 2016

- 5) Queiroz-Telles, F., Mercier, T., Maertens, J. et al. Successful allogeneic stem cell transplantation in patients with inherited *CARD9* deficiency. *J Clin Immunol.* 39: 462-9, 2019

《疣贅状表皮発育異常症：EV》

疾患概要

疣贅状表皮発育異常症 (Epidermodysplasia Verruciformis ; EV) は、遺伝性の皮膚疾患で、β ヒトパピローマウイルスを中心とした特定の遺伝子型をもつヒトパピローマウイルス (epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus ; EV-HPVs) に対して極めて高い感受性をもつ。EV-HPVs 感染に伴う皮膚症状は、平坦～疣贅状の丘疹および褐色斑で、主に露光部位に認められる。また本疾患では、高率に皮膚癌（主に扁平上皮癌）を合併する。発症頻度は不明であるが、10%の患者は家族歴のない孤発例である [1]。

EV は、免疫不全状態を基礎に EV-HPVs へ感受性を示し、多発性の皮膚病変を形成する疾患と定義づけられる。そのため、EV-HPVs に選択的に感受性を示す典型例だけでなく、他の病原体への易感染性を合併する例や自己免疫疾患を合併する例、または後天的な要因により発症した例などが混在している。EV は発症原因により、遺伝的背景に基づく『遺伝性 EV』と、HIV や免疫抑制剤投与による免疫不全状態に続発した『後天性 EV』に分類される。さらに遺伝性 EV は、*TMC6*、*TMC8*、あるいは *CIB1* 遺伝子変異をもち EV-HPVs に選択的な易感染性を示す『古典的 EV』と、他の遺伝子変異に基づき、EV-HPVs に加えて他の病原体への易感染性をもつ『非古典的 EV』に分類される。こういった分類を用いることで基礎となる疾患背景を明確にすることが可能である。

古典的 EV では、*TMC6* (EVER1) あるいは *TMC8* (EVER2) 遺伝子変異、*CIB1* 遺伝子変異が検出される [4]。一方で、非古典的 EV 例では *RHOH*, *IL7*, *CORO1A*, *MST1*, *CXCR4* (WHIM 症候群) などの遺伝子異常が同定される。これらの遺伝性 EV の大

部分は常染色体劣性遺伝であるが、*CXCR4* 異常症は常染色体優性遺伝を示す[2,3]。また、これらの遺伝子に変異を認めない患者も存在する[1,5]。

TMC6 と *TMC8* は、膜貫通チャネル様遺伝子ファミリー(transmembrane channel-like(TMC) gene family)に属しており、亜鉛トランスポーター(*ZnT-1*)と相互作用して、亜鉛の細胞内濃度勾配に影響を与えている[6]。これにより、EV-HPVsの複製に必要な転写因子(AP-1)の活性が抑制されるが、*TMC*の機能喪失型変異を持つ患者はEV-HPVsの複製が制御できず、持続感染をきたすと考えられる[7]。一方で*CIB1*は、カルシウムおよびインテグリン結合タンパク質1をコードしており、ヒトの皮膚に強発現している。*CIB1*は、*TMC*と複合体を形成することが知られており、その機能不全によりEV-HPVsに対する防御不全をきたすと考えられている[4]。

EV皮膚症状の増悪因子として、紫外線への暴露が重要である。紫外線によるケラチノサイトDNAの直接障害、HPVによるUVB誘発性のケラチノサイトアポトーシス抑制[8]、UVBによるHPVプロモーターの活性化[9]、紫外線による局所免疫抑制などが発症や症状増悪に関与していると考えられる[10]。

【診断方法】

臨床症状

1. 乳児期および小児期早期にEV-HPVsによる皮膚病変を発症する。
2. 皮膚病変は、多発性/多形成で、増悪または退縮を繰り返し、難治性である。
3. 発症早期の皮膚病変は、主に露光部位である顔面/頸部/上肢の赤～赤褐色あるいは色素異常のある斑や平坦頂の丘疹である[1]。経過中に疣贅様の乳頭腫や脂漏性角化症様の病変を認めることがある[11]。
4. およそ60%の患者において、20～30年の経過で露光部位に日光角化症や皮膚扁平上皮癌(表皮内癌であるBowen病を含む)を合併する[12,13]。

検査所見

1. 組織病理所見：EV扁平疣贅とも呼ばれ、斜子織状の過角化、軽度の表皮肥厚、表皮上層の空胞化細胞を認める。核は凝集しており、核周囲明庭がみられることがある。障害された細胞の細胞質は淡青色に染まり、多数の好塩基性ケラトヒアリン顆粒を含む。
2. HPV感染の証明：抗HPV抗体によるin situハイブリダイゼーションまたは免疫組織化学的手法を用いて、角化細胞内のHPVを検出する。病変部位からのHPVDNAの検出も可能であるが、研究室レベルの検査であり実施可能な施設は限定されている。
3. 遺伝子変異の検出：古典的EVでは、*TMC6*(*EVER1*)あるいは*TMC8*(*EVER2*)遺伝子変異、*CIB1*遺伝子変異が検出される。非古典的EV例では*RHOH*, *IL7*, *CORO1A*, *MST1*, *CXCR4*(WHIM症候群)などの遺伝子異常が報告されている[1,5,14]。

補助条項

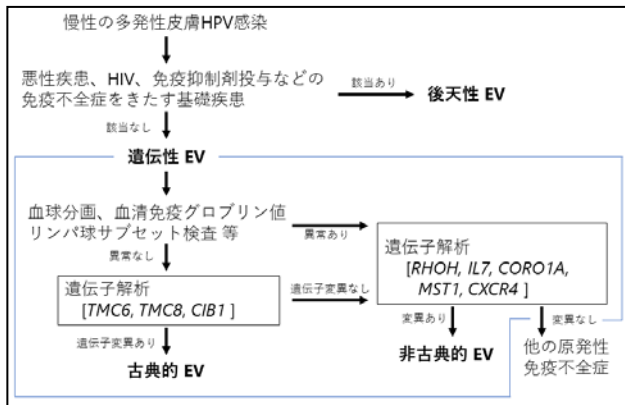
1. 古典的な典型例において、通常診療で行われる末梢血および骨髓検体で明らかな免疫学的異常所見を認めない。
2. *TMC6*や*TMC8*の遺伝子変異は、古典的EV患者の60～75%程度でしか同定されないとの報告がある[1,5]。
3. EV-HPVsとして、HPV3型、5型、8型、9型、10型、12型、14型、15型、17型、19-25型、28型、29型、36型、46型、47型、49型、50型が知られている[14]。

診断の進め方

乳児期および小児期早期の多発性の平坦あるいは疣贅様の皮膚病変を有する患者で、本疾患が疑われる。皮膚生検により、組織学的に過角化、軽度の表皮肥厚、表皮上層における空胞化細胞の所見 および 皮膚病変におけるEV-HPVs感染を証明する。遺伝子検査を行うことは、診断の参考になる。

診断基準

多発性の皮膚病変を発症した症例で、皮膚生検での組織学的所見と EV-HPVs 感染が証明された場合に EV と診断する。あるいは遺伝子解析により、遺伝性 EV に関与する遺伝子異常を同定した場合 EV と診断する。



重症度分類

重症：皮膚病変に対して継続的な治療が必要な症例

軽症：治療的介入が不要で、経過観察のみの症例。青年期以降で多くの症例が皮膚悪性腫瘍を発生するため、継続的な経過観察は必須となる

合併症と治療

遺伝性 EV に対する根治療法はない。重大な合併症として、日光角化症や皮膚扁平上皮癌があり、生涯にわたり定期的な検査が推奨される。また合併症予防として、厳格な日焼け防止が推奨される。

後天性 EV では、免疫抑制剤の減量や、基礎疾患の治療が行われる。

参考文献

1. Przybyszewska J, Zlotogorski A, Ramot Y. Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1161
2. Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. *Arch Dermatol.* 1985 Jul;121(7):864-8
3. McDermott DF, Gammon B, Snijders PJ, et al. Autosomal dominant epidermodysplasia verruciformis lacking a known EVER1 or EVER2 mutation. *Pediatr Dermatol.* 2009 May-Jun;26(3):306-10
4. de Jong SJ, Créquer A, Matos I, et al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to β -papillomaviruses. *J Exp Med.* 2018;215(9):2289
5. Youssefian L, Vahidnezhad H, Mahmoudi H, et al. Epidermodysplasia Verruciformis: Genetic Heterogeneity and EVER1 and EVER2 Mutations Revealed by Genome-Wide Analysis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(1):241
6. Lazarczyk M, Pons C, Mendoza JA, et al. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J Exp Med.* 2008;205(1):35
7. Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, et al. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2009;73(2):348
8. Jackson S, Harwood C, Thomas M, et al. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev.* 2000;14:3065–3073
9. Akgül B, Lemme W, García-Escudero R, et al. UV-B irradiation stimulates the promoter activity of the high-risk, cutaneous human papillomavirus 5 and 8 in primary keratinocytes. *Arch Virol.* 2005 Jan;150(1):145-51
10. Horton JS, Stokes AJ. The transmembrane channel-like protein family and human papillomaviruses: Insights into epidermodysplasia verruciformis and progression to squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2014 Jan;3(1):e28288
11. Foong HB, Ibrahim OA, Elpern DJ, et al. Multiple facial seborrheic keratosis-like lesions in a young woman with epidermodysplasia

verruciformis. Int J Dermatol. 2008 May;47(5):476-8.

12. de Oliveira WR, Festa Neto C, Rady PL, et al. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 Jul;17(4):394-8.
13. Majewski S, Jablonska S. Skin autografts in epidermodysplasia verruciformis: human papillomavirus-associated cutaneous changes need over 20 years for malignant conversion. Cancer Res. 1997;57(19):4214.
14. Simo Huang, Julie H. Wu, Daniel J. Lewis et al. A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis. International Journal of Dermatology 2018,57,1344-1350
15. Horev L, Unger S, Molho-Pessach V, Meir T, Maly A, et al. Generalized verrucosis and HPV-3 susceptibility associated with CD4 T-cell lymphopenia caused by inherited human interleukin-7 deficiency. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6):1082-4

《WHIM 症候群》

疾患概要

WHIM 症候群は warts（疣贅），hypogammaglobulinemia（低ガンマグロブリン血症），infections（易感染性），myelokathexis（ミエロカテキシス）を特徴とする症候群であり、それぞれの兆候の頭文字から症候群名が名付けられている。責任遺伝子は、CXC chemokine receptor 4(CXCR4)遺伝子であり、常染色体優性遺伝形式をとる。CXCR4はGタンパク質共役型受容体で、そのリガンドであるCXCL12の刺激後に脱感作・内部移行が生じ抑制的に制御されている¹⁾。その機序にはC末端ドメインが重要であり、Gタンパク質共役型受容体キナーゼによるアミノ酸リン酸化が脱感作、β-arrestin-2(ARRB2)が内部移行にそれぞれ関与している²⁾。既報の変異はいずれもC末端ドメインをコードする領域のナンセンス変異あるいはフレームシフト変異であ

り、脱感作・内部移行が障害されることによりCXCR4シグナル増強が起こり、上記の症状を引き起こすと考えられている³⁾。

【診断方法】

臨床症状

1. 難治・再発性の疣贅。
2. 易感染性（HPV以外にも、乳幼児期から肺炎、副鼻腔炎、中耳炎、蜂窩織炎、歯周炎などの細菌感染症を繰り返す）。
3. HPVに関連した悪性腫瘍（頭頸部扁平上皮癌、外陰部癌など）。
4. リンパ増殖性疾患、リンパ腫。

検査所見

1. 末梢血好中球減少を認める。
2. 骨髓検査でミエロカテキシスを認める（成熟した顆粒球過形成、過空胞の細胞質と過分葉した核を持つ好中球の増加）。
3. 末梢血リンパ球減少を認める。
4. 血清IgG値が低値（IgA, IgMの低下を伴うこともある）。
5. CXCR4遺伝子変異を認める。

補助条項

1. 疣贅の好発部位は手足だが、時に四肢全体に及び、顔にも出現する。好発年齢は10-20歳だが、疣贅を認めない例もある。
2. 感染症急性期は反応性に好中球増加を認める事が多いので注意が必要である。
3. 細菌感染症は多くの場合経口抗菌薬で治療可能であり侵襲性感染症の頻度は少ないが、頻回再発による難聴や気管支拡張症の合併を認める事もある。
4. 約10%の患者に心血管形成異常を認める（特にファロー四徴症の報告が多い）。

診断の進め方（フローチャート参照）

診断は臨床診断と遺伝子診断を組み合わせて行う。上記の4主徴（W：warts, H：hypogammaglobulinemia, I：infections, M：myelokathexis）全てを認める例では診断は容易であるが、表現型は様々でありWHIM症候群105

2)。

責任遺伝子として *RPSA* が同定されている。*RPSA* 遺伝子変異はハプロ不全による常染色体優性遺伝形式をとる。完全浸透と考えられていたが、最近の報告では、不完全浸透を呈する家系の報告もあり、遺伝子型により浸透率が異なる可能性が示唆されている^{2,3)}。*RPSA* 遺伝子変異は ICA 患者の 41% (家族性の 92%、散発性の 24%) で同定されると報告されており²⁾、特に散発性では責任遺伝子がまだ解明されていない症例が多く存在する。

血管内容血、血管炎、腎症、成長障害を伴う無脾症において *HMOX1* (heme oxygenase : 責任遺伝子 *HMOX1*) の異常が報告され、脾臓における血管新生の障害により無脾症を呈する可能性が示唆されている⁴⁾。IUIS2017 分類では *HMOX1* 異常症は ICA の責任遺伝子に分類されており、常染色体劣性遺伝形式をとる⁵⁾。

ICA 症例の約 60%において、小児期に莢膜多糖体を有する細菌、主に肺炎球菌による侵襲性感染症を起こすと報告されており²⁾、適切な感染予防対策が重要である。

【診断方法】

臨床症状

莢膜を有する細菌 (肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型など) による侵襲感染症を呈する。ほとんどが敗血症または化膿性髄膜炎として発症するが、中耳炎、関節炎や骨髄炎も含まれる⁶⁻⁸⁾。

検査所見

1. 血清免疫グロブリン値は年齢相応の正常範囲である。
2. 末梢血血球分画、リンパ球サブセットは正常範囲である。
3. 末梢血塗抹標本にて Howell-Jolly 小体を認める。
4. 一部の症例で血小板血症を認める場合がある。
5. 画像所見 (超音波検査、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査、シンチ) で脾臓が存在しない、または、重度の低形成であることを確認する。
6. *RPSA*, *HMOX1* の遺伝子変異を認める。

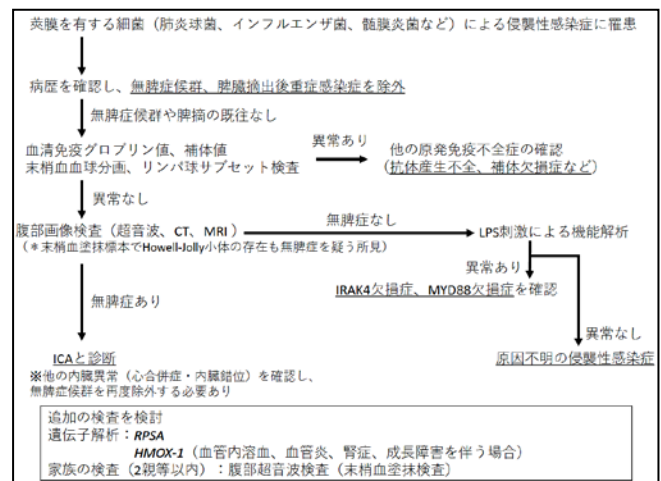
補助条項

1. *RPSA* 遺伝子検査にて責任遺伝子変異を認めない症例も存在するため、遺伝子検査は必須ではない。
2. 外科的処置にて脾臓を摘出した症例は除外する。

診断の進め方 (フローチャート参照)

無脾症患者では、肺炎球菌を主体とした莢膜を有する細菌に対する侵襲性感染症が診断の契機となる。

莢膜を有する細菌による侵襲性感染症を呈した症例で、血液検査等の免疫学的検査で異常を認めなかった場合、画像検査により脾臓の有無を確認する必要がある。ICA 患者の一部で血小板血症を認めるが、リンパ球サブセット、免疫グロブリン、補体値は正常である。無脾または脾臓低形成を認めた場合、心血管合併症の有無や内臓逆位の有無を確認し、先天性無脾症候群を除外する。*RPSA* 遺伝子変異の同定は診断の確定に有用である。無症候性患者も存在するため、2 親等までの近親者を対象とし、感染症を発症する前の段階で脾臓の状態を確認することが重要である。



診断基準

1. 画像検査にて解剖学的に脾臓の存在が確認できない。
2. 先天性心疾患等の他の内臓奇形を合併しない。

※1, 2 をともに満たす症例を ICA と診断する。

重症度分類

重症: ICA 患者の約 60%が小児期に肺炎球菌を中心とする莢膜を有する細菌による侵襲性感染症を発症するとされている。感染予防や感染症罹患時の対応など継続的な管理が必要となるため、重症例に分類される。

無症状変異保有者: *RPSA* 遺伝子変異による ICA は不完全浸透であり、同一遺伝子変異を有しても、脾臓の構造的、機能的異常を呈さない無症状変異保有者が報告されている。

文献

- 1) Price VE et al.: The Prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia : practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer*. 46: 597-603, 2006
- 2) Alexandre Bolzea et al.: Incomplete penetrance for isolated congenital asplenia in humans with mutations in translated and untranslated *RPSA* exons. *PNAS*. 115: E8007-E8016, 2018
- 3) Bolze A et al.: Ribosomal protein SA haploinsufficiency in humans with isolated congenital asplenia. *Science*. 340:976-978, 2013.
- 4) Koizumi S.: Human heme oxygenase-1 deficiency: a lesson on serendipity in the discovery of the novel disease. *Pediatr Int*. 49: 125-32, 2007
- 5) Picard C. et al.: International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 38: 96-128, 2018
- 6) Mahlaoui N et al.: Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr*. 158:142-148, 2011.
- 7) Yoshiko Uchida et al.: Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in

an isolated asplenic child. *J Infect Chemother*. 18: 576-580, 2012

- 8) 松原康策ら: 孤立先天性無脾症. 免疫不全症候群 (第2版), 日本臨牀, 736-740, 2016

《トリパノソーマ》

疾患概要

トリパノソーマ原虫(*Trypanosoma*)に対するヒトにおける生体防御には、血清中の apolipoprotein L-1 (APOL1) が重要な役割を果たしているとされている。APOL1 による生体防御は、特異抗体産生誘導以前の段階での初期防御能であるため、APOL1 欠損に伴うトリパノソーマ原虫に対する易感染性は自然免疫の異常に分類されている。トリパノソーマ原虫はヒトに感染する一部の亜種(*T. brucei rhodesiense*, *T. brucei gambiense*, *T. cruzi*等)を除き通常はヒトには感染しないとされているが、*T. evansi* 感染症を発症したインドの症例で、*APOL1* 遺伝子が欠損していた事が報告されている。国内での発症例の報告はない。

【診断方法】

臨床症状

1. 発熱(間欠熱)
2. 感覚障害
3. 見当識障害
4. 不穏症状

検査所見

1. 発熱発作時の末梢血塗抹ギムザ染色等にてトリパノソーマ原虫が証明される
2. 血清トリパノソーマ溶菌活性の低下
3. *APOL1* 遺伝子変異を認める

補助条項

APOL1 欠損によるトリパノソーマ感染症は、下記の 2 疾患とは異なる。

1. トリパノソーマ症
アフリカ睡眠病等とも呼ばれ、ツェツェバエが媒介して感染する *T. brucei rhodesiense* あるいは

は *T. brucei gambiensi* が原因で発症する。病状が進行して中枢神経感染期に至ると睡眠周期の異常により、朦朧状態となり、さらに進行すると次第に昏睡状態となり死に至る。アフリカの風土病である。

2. シャーガス病

サシガメが媒介して感染する *T. cruzi* が原因であり、サシガメに刺された後数十年の潜伏期間を経て発症する。症状は、筋肉痛、不整脈、心筋炎、心不全等。サシガメは中南米に生息しているため、同地域で多くみられる疾患である。

診断の進め方

トリパノソーマ原虫に感染した症例について、一般的にヒトに感染しない型のトリパノソーマであった場合、*APOL1* 遺伝子解析を行う。

診断基準

トリパノソーマ感染症を発症した症例で、遺伝子検査により *APOL1* に病因変異を認めた場合「トリパノソーマ原虫に易感染性を示す免疫不全症」と診断する。

重症度分類

重症：適切な治療が行われない場合、死に至る疾患であり重症である。

文献

- 1) Vanhollebeke B et al. Human Trypanosoma evansi infection linked to a lack of apolipoprotein L-I. *N Engl J Med.* 355:2752-2756, 2006.
- 2) Joshi PP et al. Human trypanosomiasis caused by Trypanosoma evansi in India: the first case report. *Am J Trop Med Hyg.* 73:491-495, 2005.
- 3) Zhang SY et al. Human inborn errors of immunity to infection affecting cells other than leukocytes: from the immune system to the whole organism. *Curr Opin Immunol.* 59:88-100, 2019.

D. 考察・結論

自然免疫異常症の診療ガイドラインを作成した。今回作成した診療ガイドラインを定期的に見直すことで、最新の情報を踏まえ、実臨床に即した診療ガイドラインにしていきたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2020 Mar 16. doi: 10.1007/s12185-020-02860-7.
- 2) Nakamura-Utsunomiya A, Nakamae T, Kagawa R, Karakawa S, Sakata S, Sakura F, Tani C, Matsubara Y, Ishino T, Tajima G, **Okada S**. A Case Report of a Japanese Boy with Morquio A Syndrome: Effects of Enzyme Replacement Therapy Initiated at the Age of 24 Months. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 2;21(3). pii: E989. doi: 10.3390/ijms21030989.
- 3) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, **Okada S**, Ohno H, Kobayashi M. Human Gain-of-Function STAT1 Mutation disturbs IL-17 Immunity in Mice. *Int Immunol.* 2019 Dec 23. pii: dxz079. doi: 10.1093/intimm/dxz079.
- 4) Maeshima K, **Okada S**, Shibata H. Dr. Maeshima, et al, reply. *J Rheumatol.* 2019 Jun;46(6):655-656. doi: 10.3899/jrheum.181455.
- 5) Niihori T, Nagai K, Fujita A, Ohashi H, Okamoto N, **Okada S**, Harada A, Kihara H, Arbogast T, Funayama R, Shirota M, Nakayama

K, Abe T, Inoue SI, Tsai IC, Matsumoto N, Davis EE, Katsanis N, Aoki Y. Germline-Activating RAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2019 Jun 6;104(6):1233-1240. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.04.014.

6) Henrickson SE, Dolan JG, Forbes LR, Vargas-Hernández A, Nishimura S, **Okada S**, Kersun LS, Brodeur GM, Heimall JR. Gain-of-Function STAT1 Mutation With Familial Lymphadenopathy and Hodgkin Lymphoma. *Front Pediatr.* 2019 Apr 30;7:160. doi: 10.3389/fped.2019.00160.

7) Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, **Okada S**, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. *Int J Hematol.* 2019 Apr;109(4):382-389. doi: 10.1007/s12185-019-02614-0.

8) 浅野 孝基, **岡田 賢**. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD; Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease) これまでの流れから最近の話題まで. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2020年2月. 56巻5号. Page 379-387. DOI : 10.11412/jspho.56.379.

9) **岡田 賢**. 非結核性抗酸菌ならびに真菌に易感染性を示す免疫不全症. 小児科診療. 2020年3月. 83巻3号. Page 335-340.

10) 山崎 文之, 木下 康之, 碓井 智, **岡田 賢**, 高野 元気, 米澤 潮, 田口 慧, 宮河 真一郎, 富永 篤, 杉山 一彦, 栗栖 薫. 小児、AYA 世代の悪性脳腫瘍サバイバーにおける内分泌学的問題点 GH 補充療法を中心に. 日本内分泌学会雑誌. 2019年9月. 95巻 Suppl.HPT. Page 36-38.

11) 古森 遼太, 土居 岳彦, 野間 康輔, **岡田 賢**, 小林 正夫. 発熱、貧血、歩行障害を主訴に小児壊血病を発症した自閉スペクトラム症. 日本小児科学会雑誌. 2019年8月. 123巻8号.

Page 1283-1289.

12) 玉浦 萌, **岡田 賢**. 真菌感染症. 小児内科. 2019年8月. 51巻8号. Page 1147-1150

13) 宇都宮 朱里, 檜山 武史, **岡田 賢**, 小林 正夫. 成人例も含む国内本態性高 Na 血症 12 例での脳弓下器官への特異的抗体解析. 日本内分泌学会雑誌. 2019年6月. 95巻 Suppl.Update. Page 34-37

14) 浅野 孝基, **岡田 賢**. 免疫不全症. 臨床検査. 2019年4月. 63巻4号. Page 536-537. DOI : 10.11477/mf.1542201999.

2. 学会発表

1) **岡田 賢**. 反復する風邪, 重症インフルエンザ感染症・・・:免疫不全症ではないですか?, 第122回 日本小児科学会学術集会. 2019/4/19, 国内, 口頭

2) **岡田 賢**. ELANE 変異アレル破壊による遺伝子治療の検討. 第122回 日本小児科学会学術集会. 2019/4/20, 国内, ポスター

3) **岡田 賢**, 坂田園子, 香川礼子, 宇都宮朱里, 兵頭麻希, 神野和彦, 小林正夫. 当院で経験した完全型アンドロゲン受容体異常症の5例. 第92回 日本内分泌学会学術総会. 2019/5/11, 国内, ポスター

4) **Satoshi Okada**. Primary immunodeficiency caused by gain-of-function mutations in STAT1. Infectious Diseases Society of Taiwan. 2019/10/5. 国外 (Taipei) , 口頭

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし