

診療ガイドライン

細網異形成症

1. 疾患背景

細網異形成症 (Reticular Dysgenesis: RD) は、AK2 欠損により発症する常染色体劣性遺伝形式をとる、好中球減少と難聴を伴う複合免疫不全症である^{1,2}。1959年に De Vaal らがリンパ球・顆粒球の分化が障害された双胎児として、始めて報告した³。骨髄においてリンパ球・顆粒球の分化が抑制されている一方、赤血球系・巨核球系造血細胞の分化・増殖はほぼ正常に保たれていることから、造血幹細胞自体の異常ではないと考えられている¹。典型例ではTリンパ球分化障害、骨髄系細胞分化障害、感音性難聴を呈する。非典型例では、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、先天性造血不全症候群との鑑別が困難である。

重症複合免疫不全症 (SCID; severe combined immunodeficiency) で本疾患が占める割合は2%以下であり、発症頻度は300-500万出生に1人と推定されている⁴。

2. 病因・病態

2009年に Pannicke と Lagresle-Peyrou らによって AK2 遺伝子 (1番染色体 p. 35.1) が責任遺伝子であることが報告された。AK2 はミトコンドリアのエネルギー代謝酵素 adenylate kinase 2 (AK2) をコードする遺伝子である。AK2 はミトコンドリアの内膜と外膜の間に局在し、AMP 分子と ATP 分子を ADP 分子に変換している。AK2 遺伝子のノックアウトマウスは発生初期に胎生致死に至るため、AK2 遺伝子異常と本疾患の発症機序の関連は十分に解明されていないが、活性酸素 (ROS; reactive oxidative species) の増加と細胞アポトーシスの誘導が亢進することが患者由来の線維芽細胞で推察されており¹、患者由来 iPS 細胞で見られる顆粒球分化障害は、抗酸化物質の投与により改善する⁵。AK2 は蝸牛管内にある血管条で発現しており AK2 欠損症に合併する感音性難聴の発症と関与していると考えられている²。

また、AK2 に変異を持たない細網異形成症患者が存在しており¹、家系分析による新規原因遺伝子の同定が進行中である。

3. 臨床像

(1) 臨床症状

RD は通常生後数週間以内に重症感染症を発症する。他の SCID と異なり、細菌感染症で発症することが多い。根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。造血幹細胞移植により長期生存が得られた例では、感音性難聴が特徴的である。

(2) 検査所見

本疾患では末梢血 T 細胞は欠損または著減 ($<300/\mu\text{L}$) しており、PHA 幼若化試験が正常の10%未満である。好中球も欠損または著減しており ($<200/\mu\text{L}$)、骨髄では骨髄系細胞の分化障害を呈するのが特徴的である。

RD が疑われる場合は遺伝子検査を行い、AK2 遺伝子異常の検出によって確定診断する。RD を疑うべき臨床症状と検査所見を Table1 にまとめる。

4. 診断

生後数週間以内の重症感染症（特に細菌感染症）、および好中球減少（骨髄球の分化障害）を認めた場合にはRDを疑う。

(1) 鑑別診断

他のSCID、先天性骨髄不全症が鑑別となる。他のSCIDと異なる点はニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス感染などの日和見感染症よりも細菌感染症で発症することが多いということと、G-CSF製剤に反応しない好中球減少を伴う点である。

(2) 診断基準

①の臨床症状かつ②の検査所見を満たし、③のAK2遺伝子異常を認めたものをRDと確定診断する。病的意義の報告がある変異を片アレルのみ、あるいは変異は検出しないが臨床症状および検査所見からRDの疑いが強いものについては、専門家にコンサルトする。

①臨床症状

- ・生後数週間以内に重症感染症（特に細菌感染症）または日和見感染症を発症する

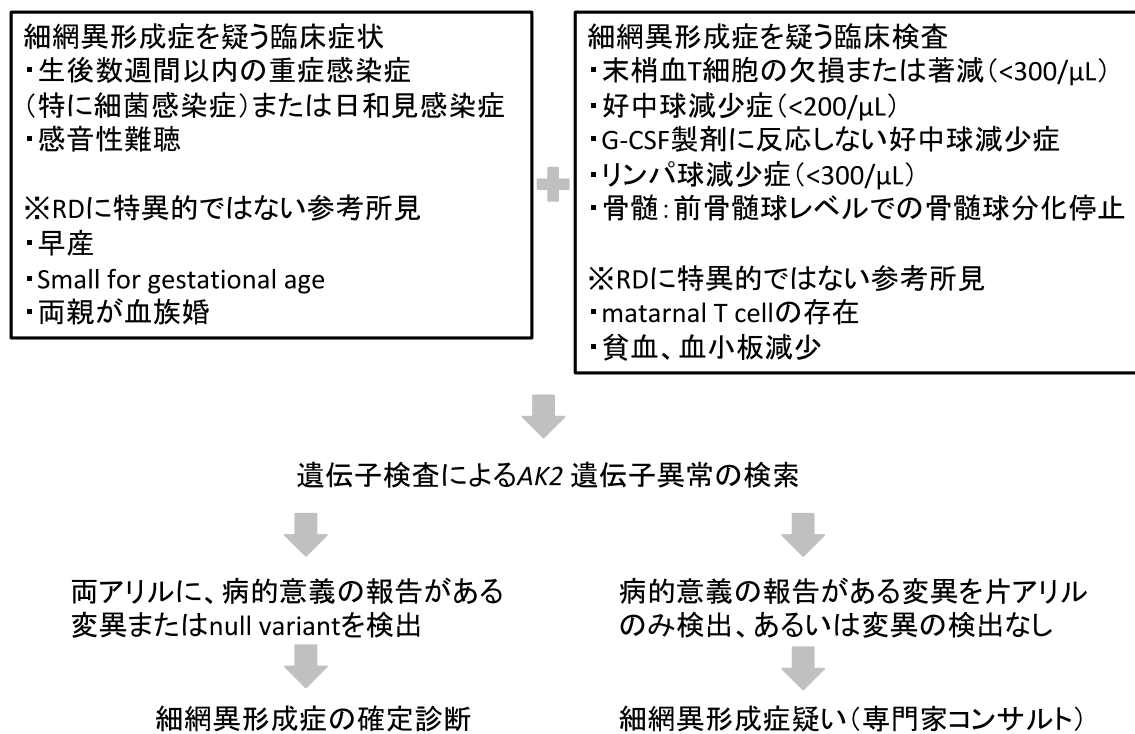
②臨床検査

- ・末梢血T細胞の欠損または著減： $<300/\mu\text{L}$
- ・好中球の欠損または著減： $<200/\mu\text{L}$
- ・PHA幼若化反応が正常の10%未満
- ・骨髄所見において骨髄系細胞分化障害

③遺伝子検査

- ・AK2遺伝子異常

(3) 診断フローチャート



6. Hoenig M, et al. *Br J Haematol.* 2018から改変

5. 重症度分類

AK2 遺伝子異常を有する RD の典型例は好中球減少を伴う複合免疫不全症を発症し、重症であるが、抗体産生不全が中心で好中球減少症や T 細胞機能低下は伴わない症例も報告されている⁶。

重症

治療で、補充療法（阻害薬等の代替治療薬の投与を含む）、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、一つ以上を継続的に実施する（断続的な場合も含めて概ね6か月以上）場合。

中等症 上記治療が継続的には必要で無い場合。

軽症 上記治療が不要な場合。

6. 治療

本疾患は出生後数週間以内に重症感染症（特に細菌感染症）で発症し、免疫能を再構築できなければ致命的となる疾患である。現時点では造血幹細胞移植が唯一の根治的治療であり、可及的速やかに造血幹細胞移植を施行することが望まれる。

7. 長期予後

感音性難聴を高率に合併する⁷。

Table1. RD が疑われる臨床症状と検査所見

RD を疑うべき兆候:

- ・生後数週間以内の細菌感染症
- ・好中球数低値
- ・G-CSF 製剤不応性の好中球数低下
- ・リンパ球数低値
- ・骨髄所見:前骨髄球レベルでの骨髄球分化停止
- ・感音性難聴/聴力障害

付加的所見(RD に特異的ではない):

- ・母由来の血球生着(maternal T cell の検出)
 - ・早期産児
 - ・Small for gestational age
 - ・貧血、血小板減少
 - ・血族婚の両親
-

参考文献

1. Pannicke U, Hoenig M, Hess I, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet.*2009;41(1):101-5.
2. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet.*2009;41(1):106-11.
3. De Vaal O, Seynhaeve V. Reticular dysgenesis. *Lancet.*1959;2:1123-1125.
4. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood.* 2017;129(21):2928-2938.
5. Rissone A, Weinacht KG, la Marca G, et al. Reticular dysgenesis-associated AK2 protects hematopoietic stem and progenitor cell development from oxidative stress. *J Exp Med.*2015;212(8):1185-202.
6. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.*2016;137(6):1780-1787.
7. Small TN, Wall DN, Kurtzberg J, et al. Association of reticular dysgenesis (thymic aplasia and congenital aleukocytosis) with bilateral sensorineural deafness. *J Pediatr.* 1999;135(3):387-9.

CQ

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
4. 造血幹細胞移植には骨髄破壊的前処置を用いるべきか

1. ST 合剤は感染予防に使用すべきか

推奨

細菌およびニューモシスチス・イロベチイ感染の予防に用いることが推奨される
根拠の確かさ C

背景

この疾患では液性免疫、細胞性免疫に障害がみられ、細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染の予防は重要な課題である¹。

科学的根拠

この疾患における ST 合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ニューモシスチス・イロベチイ感染予防における ST 合剤の有効性は確立している²⁻⁵。また、慢性肉芽腫症などの免疫不全症において、細菌感染予防に対して有効であると考えられている⁵。

解説

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 合剤が用いられている。この疾患では、黄色ぶどう球菌などの菌血症や臍炎といった細菌感染症で発症することが多く⁶、細菌感染予防に ST 合剤を使用することは推奨される。

1. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
3. 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.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983;99(5):657-674.
6. Hoenig H, Pannicke U, Gasper HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. *Br J Haematol.* 2018;180(5):644-653

2. 抗真菌薬は感染予防に使用するべきか

推奨

この疾患では、カンジダなどの真菌感染症が起りやすく、重症化することがあるため、感染予防のために用いることが推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では細胞性免疫不全のため真菌感染症を起こしやすく、重症化することがあるため、感染予防が重要な課題である。

科学的根拠

この疾患における抗真菌薬の予防効果を確認した報告はないが、同様に真菌感染症を起こしやすい慢性肉芽腫症では、イトラコナゾール予防内服の効果が確認されている¹⁾。

解説

好中球減少症や細胞性免疫不全症を呈する RD では、カンジダ血症を起こした症例も報告されており²⁾、真菌感染予防は推奨される。

1. Gregorek H, Olczak-Kowalczyk D, Dembowska-Bagińska B, et al. Oral findings in patients with Nijmegen breakage syndrome: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(5):e39-45.
2. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood.* 2017;129(21):2928-2938.

3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、低ガンマグロブリン血症を呈することが多い。低ガンマグロブリン血症を呈している場合や易感染性が強い場合、ガンマグロブリンの定期補充が推奨される
根拠の確かさ C

背景

この疾患では液性免疫、細胞性免疫が障害されており、低ガンマグロブリン血症を呈することが多く、易感染性に影響を与えている。

科学的根拠

この疾患における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、他の原発性免疫不全症や二次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^{1,2}。

解説

低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

1. 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.
2. 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.

4. 造血幹細胞移植には骨髄破壊的前処置を用いるべきか

推奨

ドナー骨髄球の生着を確保し、移植後の好中球数減少を避けるためには骨髄破壊的前処置を用いることが推奨される。

根拠の確かさ B

背景

重症複合免疫不全を呈する RD に対しては造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。生後早期から細菌感染症で発症することが多く、合併する感染症や臓器障害の程度から前処置強度を検討する必要性がある。

科学的根拠

前処置なしでの造血幹細胞移植では生着が得られず、前処置を行っても一次生着不全・二次生着不全の発生頻度が高いことが報告されている¹。32例の RD に対する移植をまとめた報告によると、移植後6か月以降に死亡した3例は、移植後にリンパ球生着は得られていたが、骨髄球の生着が得られずに好中球数減少が遷延していた。また、強度減弱前処置で造血幹細胞移植を受けた6人のうち、1人は一次生着不全、3人は好中球減少再燃のため、いずれも2回目の造血幹細胞移植を受けていた²。

解説

リンパ球生着だけでなく、骨髄球の生着も確保するために、骨髄破壊的前処置を用いることが推奨される。ただし移植症例がまだ少ないため、推奨できる前処置レジメンは現時点では定まっておらず、症例数の蓄積が望まれる。

1. Hoenig H, Pannicke U, Gasper HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. *Br J Haematol.* 2018;180(5):644-653
2. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood.* 2017;129(21):2928-2938.

診療ガイドライン

オーメン (Omenn) 症候群

疾患背景

オーメン (Omenn) 症候群は、新生児・乳児期に網内系および皮膚の細胞浸潤と好酸球増多を呈する複合免疫不全症であり、*RAG1* あるいは *RAG2* 遺伝子異常を含む重症複合型免疫不全症 (SCID) を来すいくつかの疾患責任遺伝子産物の活性が残存している (hypomorphic) 変異によって発症する疾患である。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体劣性遺伝形式あるいは X 連鎖性遺伝形式をとる。

原因・病態

本症候群の原因は、*RAG1* あるいは *RAG2* 遺伝子異常を含む重症複合型免疫不全症 (SCID) を来すいくつかの疾患責任遺伝子産物の活性が残存している (hypomorphic) 変異として発症する疾患である¹⁻³⁾。*RAG1*、*RAG2*の他に、*Artemis*、*IL2RG*、*IL7RA*、*ADA*、*DNA Ligase VI*、*RMRP*、*AK2*の hypomorphic 変異によるが、DiGeorge 症候群に関連して発症する症例や、原因の特定できない症例もある⁴⁻⁹⁾。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体劣性遺伝形式あるいは X 連鎖性遺伝形式をとる。

本症候群の病態は、T 細胞機能不全にともなう SCID 様の病態と、残存する T 細胞のオリゴクローナルな増殖・浸潤による病態を示す。T 細胞分化ないし機能不全は制御性 T 細胞も分化障害も含み、また胸腺髄質上皮細胞の発育障害をもたらす。その結果免疫寛容破をともなう自己反応性 T 細胞の増殖・活性化を来し、種々の自己免疫疾患を生じる。また Th2 細胞分化への偏位により残存 B 細胞による IgE 産生増加と好酸球増加がみられる¹⁰⁻¹⁴⁾。

重症複合型免疫不全症に母親由来 T 細胞が児に生着し、移植片対宿主病 (GVHD) 様症状をともなう場合は、いわゆるオーメン様 (Omenn-like) 症候群の臨床像を呈する。

臨床像

1. 皮膚症状

生後間もなくからみられる湿疹様皮膚病変で、重症アトピー性皮膚炎に類似する。紅皮症を呈する。細胞浸潤に伴う症状である。

2. リンパ節腫脹

著明なリンパ節腫脹がみられる。細胞浸潤に伴う症状である。

3. 肝脾腫

細胞浸潤に伴う症状である。

4. 易感染性

通常生後数ヶ月以内に T 細胞機能不全の症状として、日和見感染を含む様々な重症感染

症を発症する。慢性下痢、肺炎、体重増加不良などを呈する。

検査所見

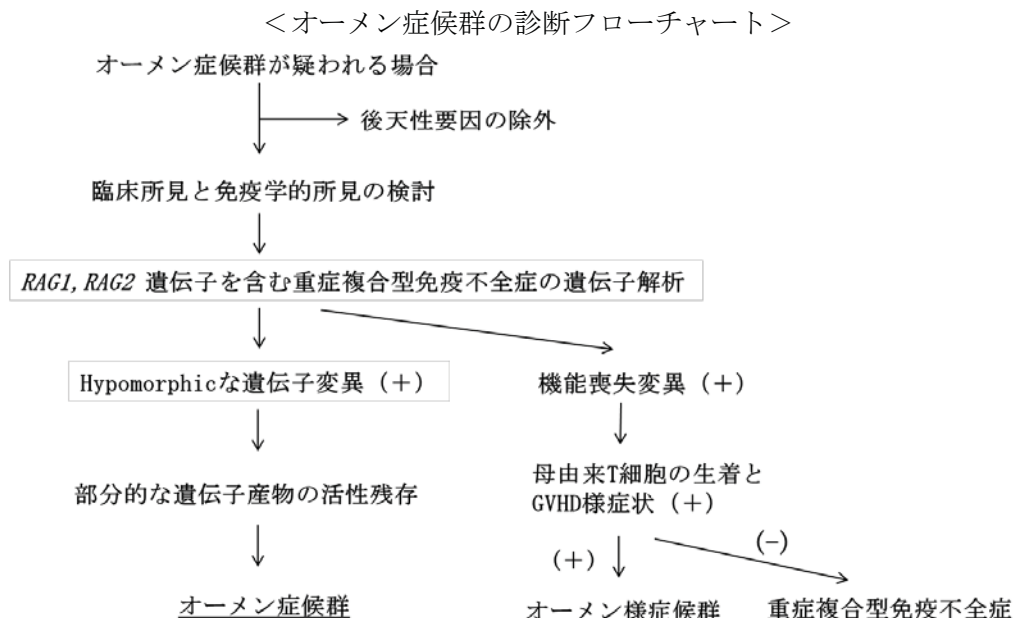
1. 末梢血 T 細胞は存在し(300/ μ l 以上)、T 細胞はオリゴクローナルな分化・増殖を呈する。
2. 末梢血 B 細胞数は低下する。血清 IgG、IgA、IgM 値は低下する。
3. 好酸球数は増加し、総 IgE 値は高値を示す。
4. *RAG1*、*RAG2* を含む重症複合型免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic 変異による。

補助条項

1. T 細胞クローナリティーの検討には、T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析が有用であり、その多様性が限局的となる。
2. TREC 定量検査にて有意な低下を認める。

診断とフローチャート

臨床所見に多様性を認めるため、本症候群が疑われる場合、後天性要因の除外を行った後、臨床所見と免疫学的所見の検討を行い、最終的に複数の重症複合型免疫不全症の hypomorphic な遺伝子変異を同定する。残存活性がない場合は、母由来 T 細胞の有無を検討し、オーメン様症候群あるいは重症複合型免疫不全症の鑑別診断を行う。



診断基準

臨床症状と免疫学的検査所見を満たし、*RAG1* あるいは *RAG2* 遺伝子を含む上記重症複合型免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic な遺伝子変異と残存活性を認める場合にオーメン症

候群と診断する。

重症度分類

重症

通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症するため、継続的な感染症及び合併症に対する予防と治療が必要である。自己免疫疾患合併に対する副腎皮質ステロイド剤やシクロスポリン A などの免疫抑制剤の効果は一時的である。

唯一の根治療法としては同種造血幹細胞移植があり、早期に施行されなかった場合の予後は不良である。

治療

日和見感染を含む様々な重症感染症に対しては、細菌感染症の可能性がある場合には迅速に静注抗生剤による治療を開始すること必須である。易感染性が強い場合、抗真菌剤や ST 合剤および免疫グロブリン補充療法による感染予防が必要になる。

免疫寛容破綻にともなう種々の自己免疫疾患に対して、副腎皮質ステロイド剤やシクロスポリン A などの免疫抑制剤の効果は一時的である。

唯一の根治療法としては同種造血幹細胞移植があり、臨床経過により時期を逸せず適切な時期に施行することが重要である。

長期予後

症例数が少なく長期予後は明らかではない。

予防接種

生ワクチンの接種は禁忌である。

文献

1. Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. N Engl J Med 1965; 273: 427-432.
2. Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. Cell 1998; 93: 885-896.
3. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. Blood 2001; 97: 81-88.
4. de Villartay JP, Lim A, Al-Mousa H, et al. A novel immunodeficiency associated with hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection. J Clin Invest 2005; 115:

- 3291-3299.
5. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
 6. Markert ML, Alexieff MJ, Li J, et al. Complete DiGeorge syndrome: Development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 734-741.
 7. Giliani S, Bonfim C, de Saint Basile G, et al. Omenn syndrome in an infant with IL7RA gene mutation. *J Pediatr* 2006; 148: 272-274.
 8. Shibata F, Toma T, Wada T, et al. Skin infiltration of CD56bright CD16- natural killer cells in a case of X-SCID with Omenn syndrome-like manifestations. *Eur J Haematol* 2007; 79: 81-85.
 9. Roifman CM, Zhang J, Atkinson A, et al. Adenosine deaminase deficiency can present with features of Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1056-1058.
 10. Wada T, Toma T, Okamoto H, et al. Oligoclonal expansion of T lymphocytes with multiple second-site mutations leads to Omenn syndrome in a patient with RAG1-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood* 2005; 106: 2099-2101.
 11. Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 148-155.
 12. Schandene L, Ferster A, Mascart-Lemone F, et al. T helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon-gamma in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome). *Eur J Immunol* 1993; 23: 56-60.
 13. Wong SY, Roth DB. Murine models of Omenn syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 1213-1216.
 14. Cassani B, Poliani PL, Marrella V, et al. Homeostatic expansion of autoreactive immunoglobulin-secreting cells in the Rag2 mouse model of Omenn syndrome. *J Exp Med* 2010; 207:1525-1540.

CQ

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
4. 造血幹細胞移植は根治療法として適応となるか

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか

推奨

幼少時より易感染性がある場合が多く、重症細菌感染およびニューモシスチス感染の予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では複合免疫不全に起因する重症細菌感染やニューモシスチス感染の予防は重要である¹⁻³⁾。

科学的根拠

この疾患における ST 合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 合剤の有効性は確立しており⁴⁻⁵⁾、オーメン症候群でも重症細菌感染やニューモシスチス感染予防として有効であると考えられる。

解説

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、重症感染症の予防に有用である。また、ニューモシスチス感染の感染予防のためにも推奨される。

文献

1. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood* 2001; 97: 81-88.
2. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
3. Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 148-155.
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.

2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

この疾患では、真菌感染症が起りやすく重症化する事があるため、易感染性が強い場合には感染予防のために用いることが推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では免疫不全状態は様々であるが、一般的に細胞性免疫不全のため真菌感染症を起こしやすく、かつ重症化しやすいため、感染予防が重要な課題である^{1,2)}。

科学的根拠

本疾患におけるフルコナゾールやイトラコナゾールなどの抗真菌剤予防内服の効果は確認されていないが、同様に真菌感染症を起こしやすい慢性肉芽腫症では、イトラコナゾールの予防内服の効果が確認されている³⁾。

解説

この疾患では易感染性による真菌感染症のリスクは高いため、易感染性の強い場合にはフルコナゾールやイトラコナゾールの投与が推奨される。

文献

1. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood* 2001; 97: 81-88.
2. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
3. 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.

3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、液性免疫不全による低ガンマグロブリン血症と特異抗体産生不全がみられる事が多い。低ガンマグロブリン血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ガンマグロブリン投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では、細胞性免疫と液性免疫のいずれも障害が見られる。液性免疫不全により、低ガンマグロブリン血症および特異抗体産生不全が高頻度で見られる。液性免疫不全は易感染性に大きな影響を与える¹⁻³⁾。

科学的根拠

この疾患における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⁴⁻⁵⁾。

解説

低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

文献

1. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood* 2001; 97: 81-88.
2. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
3. Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 148-155.
4. 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.
5. 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.

4. 造血幹細胞移植は根治療法として適応となるか

推奨

この疾患で重症の易感染性により感染症のコントロールが困難である場合が多く、あるいは合併する自己免疫疾患のコントロールが困難である場合が多く、造血幹細胞移植が適応となる。

根拠の確かさ B

背景

この疾患では、易感染性が強く、種々の感染予防を行っても、感染症のコントロールが困難な場合がある。また、合併する自己免疫疾患に対しては免疫抑制療法が施行されるが、コントロールが困難な場合が多く、根治療法として造血幹細胞移植が必要である。

科学的根拠

造血幹細胞移植による免疫能の回復が報告されている¹⁻⁴。一方、この疾患に対する造血幹細胞移植の至適前処置法や移植幹細胞ソースについては、多症例での一定した見解がなく、今後の臨床的課題である²⁻⁵。

解説

易感染性あるいは自己免疫疾患の合併がコントロール困難な場合には造血幹細胞移植の適応である。造血幹細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標はまだ確立していない。

文献

1. Schönberger S, Ott H, Gudowius S, et al. Saving the red baby: successful allogeneic cord blood transplantation in Omenn syndrome. *Clin Immunol.* 2009;130(3):259-263.
2. Gozdzik J, Czogala W, Skoczen S, et al. Rapid full engraftment and successful immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in Omenn syndrome. *Pediatr Transplant.* 2009;13(6):760-765.
3. Nahum A, Reid B, Grunebaum E, Roifman CM. Matched unrelated bone marrow transplantation for Omenn syndrome. *Immunol Res.* 2009;44(1-3):25-34.
4. Mellouli F, Torjmen L, Ksouri H, et al. Bone marrow transplantation without conditioning regimen in Omenn syndrome: a case report. *Pediatr Transplant.* 2007;11(8):922-966.
5. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood.* 2012;119(12):2949-2955.

診療ガイドライン

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)欠損症

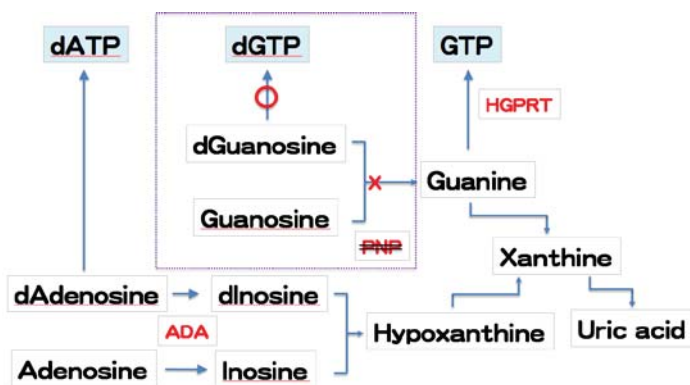
疾患背景

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)欠損症 (OMIM#613179) は常染色体劣性遺伝形式をとるプリン代謝異常症であり、PNP が欠損することで細胞内に deoxy-guanosine triphosphate (dGTP)が蓄積することでリンパ球に障害をもたらす疾患である¹⁾。患者は消化器障害や呼吸器障害を伴う感染症を繰り返し、また、運動障害や精神遅滞を伴う神経障害も伴う。溶血性貧血、血小板減少等の自己免疫性疾患やリンパ腫等の悪性腫瘍の発生も比較的多く観察される。SCID の約1~2%を占め、2014年の段階で80名の登録があり²⁾、国内ではこれまで数例のみ報告されるにすぎない³⁾。

原因・病態

- ・ inosine を hypoxanthine、guanosine と guanine に変換する酵素の PNP をコードする PNP 遺伝子 (OMIM#164050、14q13.1) に変異に起因する。
- ・ PNP 活性が低下することでリン酸化核酸代謝産物の dGTP が細胞内に蓄積し、リンパ球や神経細胞に障害をもたらす。特に、中枢神経系において細胞質内の一定量の GTP 濃度が高分子の合成や神経伝達に重要と考えられていることから患者で見られる神経障害は GTP の濃度低下が原因と考えられている。
- ・ PNP が DNA の合成に用いられる ribonucleotide から deoxy-ribonucleotide の変換に関与するため、細胞質の dGTP 蓄積はミトコンドリア DNA 複製に障害を与え、結果、細胞死を誘導する。このため患者の骨髄やリンパ球は放射線に対して感受性が高い⁴⁾。

図1 プリン代謝酵素系と PNP 欠損症



ADA: adenosine deaminase, PNP: purine nucleoside phosphorylase, HGPRT: hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase

臨床症状

1. 臨床症状

- ・ 遺伝子変異による残存酵素量により症状、発症時期異なる（4ヶ月～6歳）が、明確な genotype-phenotype correlation は確立されていない。
- ・ 日和見感染症を伴う重篤な感染症に罹患し、呼吸器系の感染症が多く、肝膿瘍やリンパ節炎を伴う。
- ・ ワクチンによる播種性 BCG 感染症や水痘の重症化、JC ウイルスによる多発性白質脳症が報告されている。

2. 神経症状

- ・ 約 2/3 の患者で著明な進行性の神経障害⁵⁾
- ・ 神経症状として運動神経障害、脳性麻痺、筋緊張・低下、痙性麻痺、錐体路兆候を伴う不均衡症候群
- ・ 知的障害として知能低下、発達遅滞、行動異常が認められることがある
- ・ 脳血管障害や感音性難聴も認める。

3. 自己免疫性疾患

- ・ 約 1/3 の患者で様々な自己免疫疾患（溶血性貧血、血小板減少、好中球減少、甲状腺炎、SLE、脳血管炎、硬化性胆管炎等）を呈する。

4. 悪性腫瘍

- ・ リンパ腫等の悪性腫瘍の発症が多い⁶⁾

検査

- ・ 赤血球、白血球、線維芽細胞中の PNP 低下（5%）or 欠損
- ・ 血漿、尿中の尿酸値の低下
- ・ T 細胞数（CD3, CD4, CD8）の減少、B 細胞（CD19）は正常のことが多い
- ・ カンジダ、破傷風等に対する DTH 反応の低下
- ・ ガンマグロブリン値は正常か上昇
- ・ 骨髄異形成や好中球減少症を呈した症例も報告されている

診断

- 易感染性や成長障害から SCID を疑い、神経症状や自己免疫性疾患、尿酸値の低値 (<2mg/dl) より PNP 欠損症を考える。
- TREC 測定は遅発型を検出できない場合があり、タンデムマススペクトロメーター (TMS)によるろ紙血中の purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides 測定が有用である。
- 確定診断は PNP 酵素活性測定と PNP 遺伝子解析による。
- 除外診断としては DiGeorge 症候群、Ataxia-telangiectasia、ADA 欠損症、DNA ligase IV 欠損症が上げられる。

治療

- 予防投与として通常の SCID と同様に抗菌剤、抗真菌剤、ガンマグロブリン補充療法を行う。
- 造血幹細胞移植が唯一の根治療法であるが、神経障害に対する効果は不明⁷⁾
- ADA 欠損症に対するような酵素補充療法は開発されておらず、頻回なる赤血球の輸血が移植に向けて行われる場合もある。

予後

- 造血幹細胞移植を行わなければ感染症により 10~20 歳台で死亡する。

【診断手順フローチャート】

1. 易感染性、成長障害より T 細胞不全症 (SCID) を疑う
リンパ球数、免疫グロブリン値、リンパ球機能解析、フローサイトメトリ、TREC/KREC
2. 神経症状、自己免疫性疾患、血漿・尿中の尿酸値低値より PNP 欠損症を疑う
TMS による purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides、PNP 活性の測定
3. PNP 欠損症の確定診断
PNP 遺伝子解析

【治療手順フローチャート】

1. 重症例では無菌管理
2. 抗菌剤 (ST 合剤)、抗真菌剤 (イトラコナゾール)、ガンマグロブリン補充 (静注、皮下投与)
3. 必要に応じて抗ウイルス剤 (GCV)
4. 生ワクチン接種の禁止 (ロタウイルスワクチン、BCG 等)。既に接種されている場合は抗結核剤等の投与検討
5. 輸血は赤血球内に PNP が大量に含まれていることから代謝や免疫能の回復に効果があるとされるが、その効果は一過性であり、輸血による副作用により治療は限定的である。ただ、マウスの研究で乳児期で神経障害抑制効果があると報告されていることから生下時より造血幹細胞移植までの bridging として交換輸血を検討することもある

推奨

1. 重症型 (SCID) を呈する症例に輸血療法は推奨される。

根拠の確かさ B

6. 造血幹細胞移植 (HSCT)^{8,9)}
 - ・ 症例数はこれまで 20 名程度であるが、唯一の根治療法であり、その多くは HLA 一致あるいは一座不一致の移植である。ハプロ一致の移植の成績は不良。
 - ・ フルダラビン、メルファラン、抗胸腺グロブリンによる非破壊的移植が行われている。

推奨

2. 重症型（SCID）を呈する症例での根治療法としての造血幹細胞移植は必須である
根拠の確かさ A
3. 重症型（SCID）を呈さない症例での根治療法としての造血幹細胞移植は推奨される
根拠の確かさ B
4. HLA 一致あるいは一座不一致の血縁ドナーでの造血幹細胞移植は必須である。
根拠の確かさ A
5. 上記ドナーが不在のときの HLA 一致臍帯血移植は推奨される。
根拠の確かさ A

文献

1. Giblett ER, Ammann AJ, Wara DW, et al. Nucleoside-phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. *Lancet* 1975; 1:1010.
2. Yeates L, Slatter MA, Gennery AR. Infusion of Sibling Marrow in a Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Leads to Split Mixed Donor Chimerism and Normal Immunity. *Front Pediatr* 2017; 5:143.
3. Sasaki Y, Iseki M, Yamaguchi S, et al. Direct evidence of autosomal recessive inheritance of Arg24 to termination codon in purine nucleoside phosphorylase gene in a family with a severe combined immunodeficiency patient. *Hum Genet* 1998;103:81.
4. la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, et al. Diagnosis of immunodeficiency caused by a purine nucleoside phosphorylase defect by using tandem mass spectrometry on dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:155.
5. Tabarki B, Yacoub M, Tlili K, et al. Familial spastic paraplegia as the presenting manifestation in patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *J Child Neurol* 2003; 18:140.
6. Watson AR, Evans DI, Marsden HB, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a fatal lymphoproliferative disorder. *Arch Dis Child* 1981; 56:563.
7. Baguette C, Vermylen C, Brichard B, et al. Persistent developmental delay despite successful bone marrow transplantation for purine nucleoside phosphorylase deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:69.
8. Celmeli F, Turkkahraman D, Uygun V, et al. A successful unrelated peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity-conditioning regimen in a patient with late-onset purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Pediatr Transplant* 2015; 19:E47.
9. Myers LA, Hershfield MS, Neale WT, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency (PNP-def) presenting with lymphopenia and developmental delay: successful correction with umbilical cord blood transplantation. *J Pediatr* 2004; 145:710.

診療ガイドライン

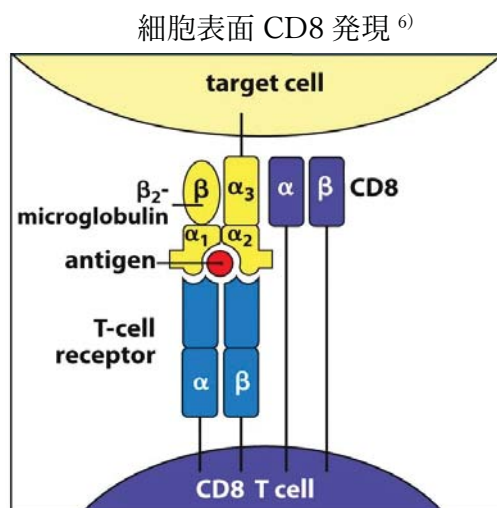
CD8 欠損症

疾患背景

- 2017 年の IUIS 免疫不全症分類では複合免疫不全症の中の generally less profound than SCID に分類されている¹⁾。
- 2001 年に初めて Spanish Gypsy の 1 家系が報告され²⁾、その後 Spanish Gypsy 1 家系³⁾、ポルトガル 1 家系⁴⁾の計 3 家系のみ報告されており、本邦からの報告はない。
- いずれの家系も、同一変異 p.Gly111Ser を有する。
- CD8A 欠損マウスでは、アロ抗原やウイルス抗原に対する細胞障害活性が著明に低下していることが報告されている⁵⁾。
- CD8B 欠損症は報告されていない。

原因・病態

- CD8 α 、CD8 β をコードする *CD8A*、*CD8B* 遺伝子は 2p11.2 に位置し、CD8 欠損症は *CD8A* 遺伝子変異により生じる常染色体劣性遺伝形式の疾患である。
- CD8 は α サブユニット 2 つまたは $\alpha \cdot \beta$ サブユニット各 1 つずつから構成され、細胞表面に発現する。CD8 β サブユニットの発現は CD8 α サブユニットの発現に依存しており、CD8 α サブユニットの異常により、細胞表面の CD8 発現は欠損する。
- *CD8A* 遺伝子欠損マウスの解析から、細胞障害性 T 細胞の機能障害をきたすと考えられるが、CD8 欠損症患者解析では機能障害は証明されていない。



臨床像と重症度分類

臨床像

- ・ 乳児期から小児期発症で、中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎などを繰り返し、気管支拡張症の合併がみられる。
- ・ 気管支拡張症のある例で呼吸器感染が加わり、33歳で呼吸不全が原因で死亡した例がある一方で、同変異をホモで有するその妹2人は発症していない。
- ・ 免疫学的には CD8 陽性細胞の完全欠損と CD4 及び CD8 の double-negative (DN) $\alpha\beta$ T 細胞増多が特徴である。

3 家系 3 症例のまとめ

	症例1	症例2	症例3
年齢 人種 近親婚の有無 性別	25歳 Spanish Gypsy 近親婚 男性	16歳 Spanish Gypsy 非近親婚 女性	14歳 ポルトガル 近親婚 男性
発症時期	5歳	1-2ヶ月	3ヶ月
症状	気管支炎、中耳炎 気管支拡張症	細気管支炎、肺炎、 中耳炎、一部無気肺	細気管支炎、肺炎、COPD 鼻咽頭炎、気管支拡張症
合併症	体重減少	体重増加不良	成長障害無し
検査所見	CD4陽性細胞数正常 CD8陽性細胞完全欠損 DN $\alpha\beta$ T細胞増多	CD4陽性細胞数正常 CD8陽性細胞完全欠損 DN $\alpha\beta$ T細胞増多	CD4陽性細胞数正常 CD8陽性細胞完全欠損 DN $\alpha\beta$ T細胞増多
細胞障害活性	MLRで低下示せず	記載なし	記載なし
NK活性	正常	記載なし	
CD8A変異	Homozygous c.331G>A, p.Gly111Ser		
リスク	ヘビースモーカー	特記なし	
転帰	呼吸不全で33歳時に死亡	生存	
家族歴	同変異をホモで持つ 2人の妹は無症状。	ヘテロ変異を持つ家族がいるが、症状はなし。	

重症度分類

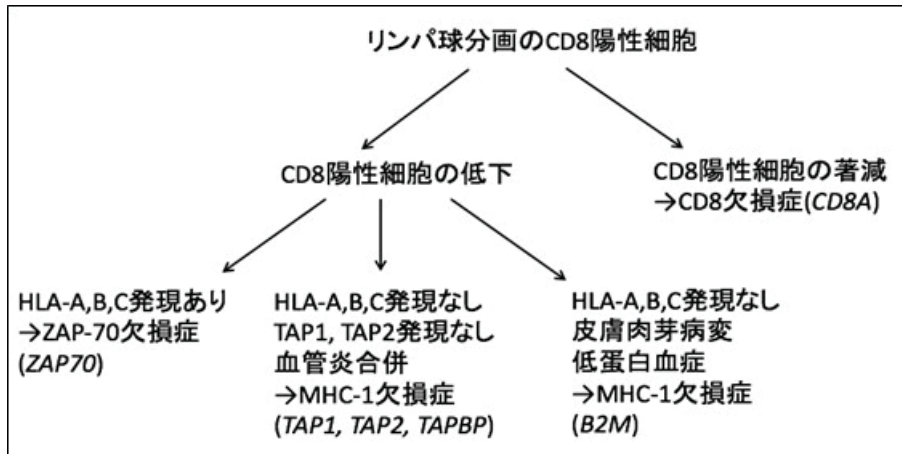
同一変異 p.Gly111Ser をホモで有する 3 症例の報告しかないこと、33歳で呼吸不全が原因で死亡した 1 例が存在する一方で、同変異をホモで有するものの無症状の同胞が 2 例存在することから、CD8 欠損症例の中での重症度分類は困難である。

診断

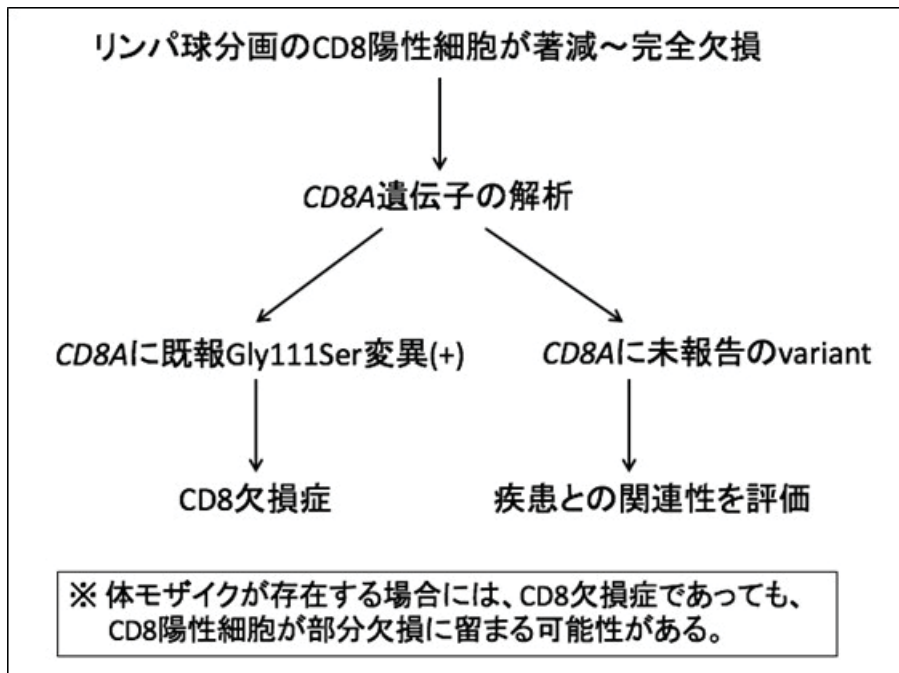
中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎の反復、気管支拡張症の合併がみられる疾患であるが、非特異的なために症状から疑うことは困難である。リンパ球分画で CD8 陽性細胞が完全欠損し、さらに DN α β T 細胞増多がみられる場合に強く疑う。

【診断手順フローチャート】

2015 IUIS 鑑別診断フローチャートの抜粋を下記に示す⁷⁾。



上記フローチャートで CD8 欠損症を疑った場合は、さらに下記のフローチャートで確定診断を行う。



CD8 欠損症の治療

- 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、生ワクチン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 合剤による細菌感染予防
 - ガンマグロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、ガンマグロブリン補充療法を行なった報告がないため、今後の症例の蓄積が必要である。
- 感染症治療
 - 中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎に対しては、抗菌剤などによる適切な治療
 - 耳鼻咽喉科や呼吸器科へのコンサルト
- 根治治療：造血幹細胞移植(HSCT)
 - 重症感染を繰り返す例や肺病変の進行がコントロール困難な場合には、考慮されるべきである。至適な前処置やドナーについては HSCT の報告がないため不明である。

フォローアップ指針

- 白血球数, リンパ球数, リンパ球分画, 血清 IgG, IgA, IgM, IgE, KL-6, 喀痰培養など
- 呼吸機能検査
- 耳鼻咽喉科や呼吸器科などの定期的な受診
 - 感染の反復、気管支拡張症の合併がみられる疾患であり、耳鼻咽喉科や呼吸器科との併診が重要である。特に、呼吸不全で死亡している例があり、不可逆的な肺病変への進展に留意する必要がある。
- 胸部 CT などによる肺病変の評価
- 体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
- 喫煙が増悪因子になっている可能性があり、禁煙指導も行う。
- HSCT 例では各血球系でのキメラ解析, 前処置による短期的・長期的な副作用評価も行う。

予後、成人期の課題

- 気管支拡張症の合併の頻度が高いことが予想され、進行性の呼吸機能低下を生じる可能性がある。

社会保障

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 6 CD8 欠損症

厚生労働省告示 34

推奨

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

細菌感染を反復している例においては、予防に用いることが推奨される。

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。しかし、こ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。この疾患では、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 パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

RSVを含めたウイルス感染症を反復する疾患であるため、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

背景

ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、実際 1 例で入院を要する RSV 感染症に罹患しており、抗 RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体 (パリビズマブ) による RSV 感染予防は重要である。

③ ガンマグロブリン定期補充は感染予防として必要か。

**報告例では抗体産生障害はなく期待はできない。
しかし、抗体産生障害を合併する場合には期待できる。**

根拠の確かさ C

背景

報告された3例では、血清IgG, IgA, IgMはいずれも正常で、そのうち1例は肺炎球菌、Hib 特異抗体産生も陽性であった。このような例では、ガンマグロブリン定期補充の効果は期待できないが、症例数が限られており、抗体産生障害を合併する場合には期待できる。

④ 造血幹細胞移植

推奨

重症の感染症を反復する例や、呼吸機能の増悪がみられる例では検討すべきである。

根拠の確かさ C

背景

気管支拡張症に反復感染が重なり、呼吸不全で死亡した例が報告されている。感染の重症化や遷延、肺病変や呼吸機能の増悪がみられる場合には、造血幹細胞移植も検討すべきである。

文献

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, 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.
2. de la Calle-Martin O, Hernandez M, Ordi J, et al. Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. *J Clin Invest.* 108: 117-123, 2001
3. Mancebo E, Moreno-Pelayo MA, Mencía A. Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. *Mol Immunol.* 45: 479-484, 2008
4. Dumontet E, Osman J, Guillemont-Lambert N. Recurrent Respiratory Infections Revealing CD8 α Deficiency. *J Clin Immunol.* 35: 692-695, 2015
5. Fung-Leung WP, Schilham MW, Rahemtulla A, et al. CD8 is needed for development of cytotoxic T cells but not helper T cells. *Cell.* 65:443-449, 1991
6. Gao GF, Jakobsen BK. Molecular interactions of coreceptor CD8 and MHC class I: the molecular basis for functional coordination with the T-cell receptor. *Immunol Today.* 21:630-636, 2000
7. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 35:727-738, 2015

診療ガイドライン

毛細血管拡張性運動失調症

毛細血管拡張性運動失調症 (A-T) による免疫不全症は、特徴的な症候を伴う免疫不全症に分類され、運動失調、毛細血管拡張を主症状とし、様々な程度で免疫不全症を合併する。多くの患者は1歳の後半より歩行困難が出現し、10歳台で車椅子が必要になる。眼球または顔面の毛細血管拡張は4-8歳で気づかれることが多い。多くの患者で低ガンマグロブリン血症のため反復性の呼吸器感染症を合併する。免疫不全は複合型免疫不全であるが、低ガンマグロブリン血症が様々な程度に認められる。乳幼児期に致死的となる日和見感染症の合併はないが、上下気道の易感染性は高頻度に認められ、嚥下調節障害により、誤嚥性肺炎を発症することが多い。運動失調のある児で、上下気道の反復感染や、毛細血管拡張症を合併していれば診断を疑い、血液検査でα-フェトプロテインの上昇やリンパ球の染色体異常を検出することで、診断できる。確定診断はATM遺伝子解析による。20-30%の症例に悪性腫瘍を合併し。また、間質性肺炎、気管支拡張症の合併も多い。感染予防のために投薬や免疫グロブリン投与が行われるが、有効性は明らかとはなっていない。根本的治療法はない。

1. 診断フローチャート

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調（体幹失調）：必発症状
徐々に確実に進行（2歳から5歳までの間には進行がマスクされることもある）
2. 小脳性構語障害・流涎
3. 眼球運動の失行、眼振
4. 舞踏病アテトーゼ（全例ではない）
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張 6歳までに50%、8歳時で90%があきらかになる。
7. 免疫不全症状（反復性気道感染症） 但し30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍:特にT細胞性腫瘍の発生頻度が高い。
9. その他：発育不良、内分泌異常(耐糖能異常：インスリン非依存性糖尿病)、皮膚、頭髮、血管の早老性変化

B.検査所見

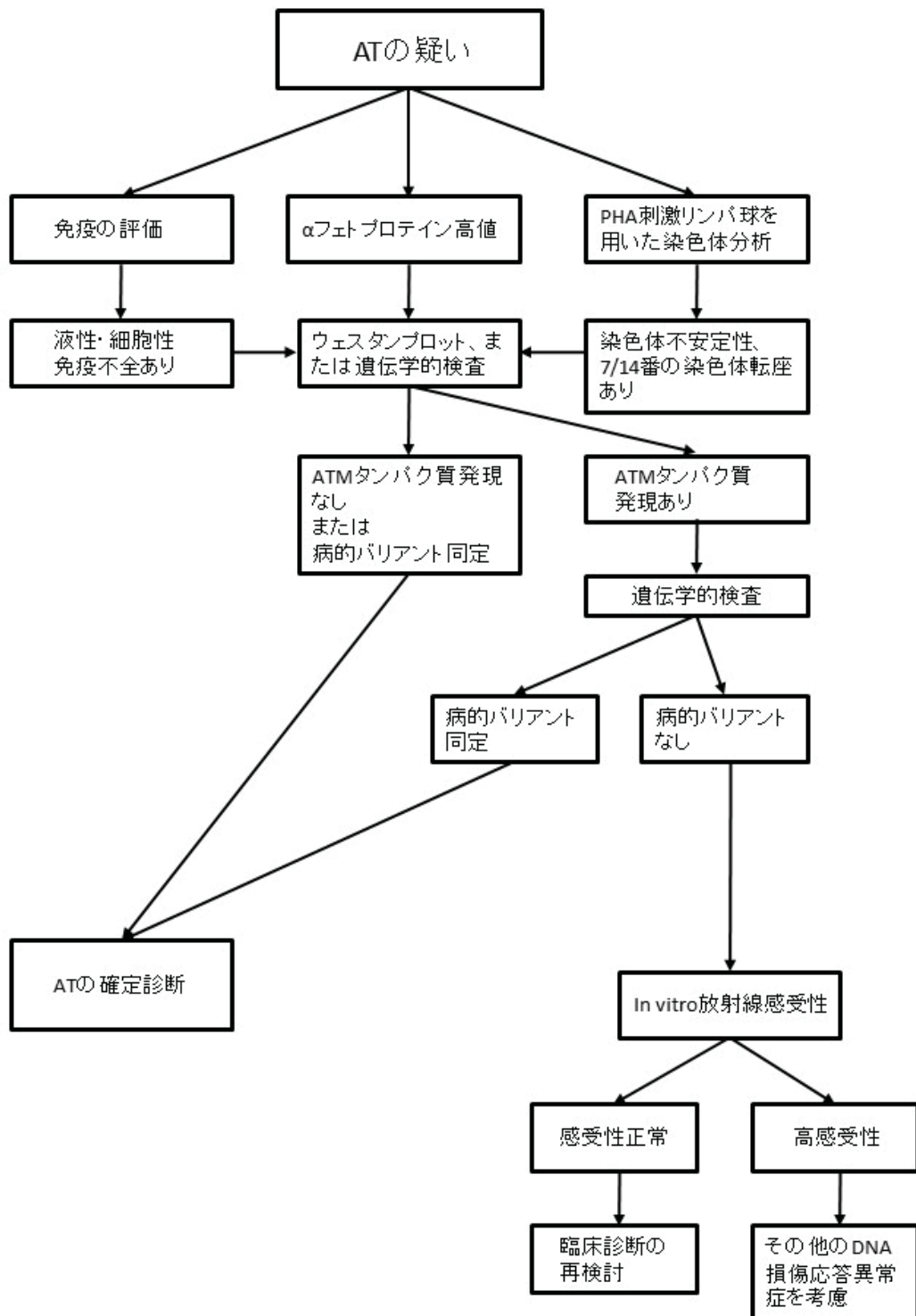
1. α フェトプロテインの上昇(2歳以降:95%で)
2. 末梢血 PHA 刺激染色体検査で T 細胞受容体(7番)や免疫グロブリン遺伝子領域 (14番)を含む転座をもつリンパ球の出現
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性
培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

C. 補助条項

1. 小脳失調からの誤嚥性肺炎、免疫不全による重篤な感染症、化学療法薬（抗がん剤）や放射線治療に際しての重篤な副作用などが問題となる。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

進行性の小脳失調があり、血清 α フェトプロテイン高値を示す場合、本疾患の可能性が高い。細胞を用いた ATM タンパク質の発現解析、遺伝学的解析で確定診断ができる。



2. 診断基準

A. 確定診断

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調、培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存率の低下、*ATM*遺伝子に両アレルの機能不全型の病的バリエーションがあるもの

診断を強く疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち3つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張

血清 IgA の正常値からの-2SD 以上の低下

α フェトプロテインの正常値からの-2SD 以上の上昇

培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存率の低下

診断を疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち1つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張

血清 IgA の正常値からの-2SD 以上の低下

α フェトプロテインの正常値からの-2SD 以上の上昇

培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

B. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ナイミーヘン断裂症候群、ブルーム症候群、毛細血管拡張性小脳失調症様疾患1型、2型、眼球運動失行を伴う失調症1型、2型

C 遺伝学的検査

*ATM*遺伝子の病的バリエーションの検出、遺伝子の欠失も報告されている。

3. 重症度分類

原発性免疫不全症候群全体における重症度分類もしくは神経症状、全身状態を指標とした重症度分類いずれかを参考に判定する

A. 原発性免疫不全症候群全体における重症度分類

原発性免疫不全症候群全体について、中等症以上を対象とする。

重症

治療で、補充療法（阻害薬等の代替治療薬の投与を含む。）、G-CSF療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、1つ以上を継続的に実施する（断続的な場合も含めて概ね6か月以上）場合。

中等症

上記治療が継続的には必要でない場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

B. 神経症状、全身状態を指標とした重症度分類

Modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を重症の対象とする。

Modified Rankin Scale (mRS)

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害：	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

	発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

4. 診療ガイドライン

【治療・療育の手引き】

A. 遺伝カウンセリング

A-T は常染色体劣性性遺伝で発症する。A-T の同胞を持つ両親は、次子をどうするか、臨床遺伝専門医と相談し決めることが望ましい。

保因者が他の保因者と結婚する確立は約 1/200 であり、この A-T 保因者同士のカップルに A-T の子供が生まれる確立はやはり 1/4 となる。ここから計算すると A-T 患者の兄弟姉妹やおじ、おばが A-T 保因者と結婚をして、さらに A-T の子供ができる確立は約 1/1200 となる。子供が深刻な障害を抱えて生まれるリスクが 1% であることと比較して、小さな数字と考えられ、一般の人に対し A-T 保因者であるのかを尋ねることは非常に困難であり、積極的に保因者診断を行う必然性は少ないと考える。

B. 神経症状

A-T 患者さんの運動障害に有効な薬物はない。少量デキサメタゾンの有効性を示唆する論文がいくつか報告されている。長期投与が必要であり、ステロイドの副作用が問題となる。この副作用を軽減する目的でデキサメタゾンを赤血球に取り込ませ、投与する試みがなされている。基底核症状に対して L-DOPA やアマンタジンの有効例が報告されている。

C. 免疫

A-T 患者のうちおおよそ 13 の患者には、IgA、IgG2 欠損が認められる。総 IgG レベルが 500mg/dL の人は 10-20%程度である。約 80%で CD3 陽性 T 細胞数が 1000/ μ l であり、CD3 陽性 T 細胞数が 450/ μ l 以下で重症感染症を合併しやすいと考えられる。

感染症の起因为菌としては上気道、下気道感染症として *Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenza*、*Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* が多い。また EB ウイルスの不顕性の持続感染のある症例が存在する。

総 IgG レベルが 500mg/dL 以下の症例に対して免疫グロブリンの定期補充が行われるケースが多い。一定の有効性があると考えられるが、これまで比較試験は行われていない。最近では皮下投与型免疫グロブリン製剤の使用も行われている。感染予防としての ST 合剤や抗真菌薬の投与が行われる症例もあるが、有用性は明らかとなっていない。A-T 患者ではカリニ肺炎の

報告はない。

免疫機能が正常ならば、定期的に行われる小児用予防接種は全て（4種混合、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、麻疹、おたふくかぜ、風疹、水痘）接種する。また患者とその家族はインフルエンザワクチンを毎秋、接種する。

D. 呼吸器

A-T患者の約80%が何らかの呼吸器感染症を経験するといわれている。25%の症例で間質性肺炎など慢性呼吸器疾患が死因となっている。こういった症例ではステロイドの投与が行われ、症状の改善を見るが、長期的には生存率の改善にはつながらない。呼吸が浅い、あるいは咳がうまくできないような患者には気道クリアランス用の器具（バイブレータ、胸壁に高振動を与える器具、痰除去を補助する器具）、胸部理学療法、ステロイド薬の吸引、気管支拡張剤によるサポートが重要と思われる。

A-T患者が慢性的な肺疾患を患っている場合、アジスロマイシンなどの予防的な抗菌薬の使用により細菌性肺炎や気管支拡張症のリスクを抑えることができるかもしれない。

E. 栄養

A-T患者の多くに低栄養が認められる。また嚥下障害により簡単に誤嚥性肺炎を引き起こす。これを回避するために、食事回数を多くし、頭の位置に気を付け正しい姿勢で食事を行わせる。食品によってはとろみをつけることで誤嚥のリスクを低減できる。

F. 糖尿病・脂質代謝異常

A-Tの30%に糖尿病の発症をみとめる、多くは2型糖尿病であるが、1型糖尿病の報告もある。血糖値、脂質代謝異常にたいして、対症的に血糖降下剤、脂質改善薬を投与する。

G. 悪性腫瘍

A-Tの20-30%に悪性腫瘍の合併を認める。通常の化学療法では毒性が強く、用量を減量した化学療法が必要となる。

化学療法における治療薬選択のガイドライン:

1) A-Tの患者は放射線に高感受性を示す。放射線を用いた治療は可能な限り避けるべきと考える。同様に、放射線類似の作用を示す薬剤ブレオマイシンなどの使用も避けるべきである。も

し、放射線療法が必須と考えられる場合には、十分な減量(危険量の 1/3 程度)が必要である。

2) A-T の患者は運動失調を伴うことから、ビンクリスチンの神経毒性による筋力低下からの回復が困難である。このため、毎週のビンクリスチン投与は耐えられないと考える。投与後に筋力低下の徴候が現れた場合には、以降の投与について中止もしくは減量を行うべきである。ビンブラスチンはビンクリスチンよりも神経毒性が軽微と考えられ、より安全に使用可能と考える。治療レジメに毎週のビンクリスチン投与が計画されている場合には、ビンブラスチンで代替すべきである。ビンクリスチン 1.5 mg/m^2 はビンブラスチン 6 mg/m^2 に置き換え可能である。なお、経験がないため推測の域を出ないが、ネララビンも神経毒性を有することから、A-T の患者では毒性が増強する可能性がある。適応は投与による利益を考え慎重に決定されるべきと考える。

3) A-T の患者は毛細血管拡張の存在からも示唆されるように、シクロフォスファミドまたはイフォスファミドによる出血性膀胱炎の発症リスクが高いと考える。更に、A-T の患者では、投与後数カ月たって現れてくる可能性もある。したがって、投与量にかかわらず、十分な輸液とメスナの投与が必要である。また、これらアルキル化剤に対しても A-T の患者は高感受性を示すことから、2/3 から 1/2 程度への減量が必要と考えられる。

4) A-T の患者にメトトレキサートを使用した場合に、重篤かつ難治性の消化管粘膜障害が起こり、癒痕形成、狭窄を起こすことが経験される。それゆえ、メトトレキサート血中濃度モニタリング、ロイコボリンの投与を計画的に行い、薬剤の体外排泄を速やか誘導する必要がある。すなわち、十分な輸液、適切な尿のアルカリ化、腎障害性のある薬剤投与の回避について、配慮すべきである。

5) A-T の患者は、エトポシドやドキソルビシンなどのトポイソメラーゼ阻害剤に対する高感受性がある。St. Jude 小児研究病院における治療指針では、治療反応性が不良でない場合には 3/4 程度に減量して投与することを推奨している。しかし細胞生物学的に、A-T の患者は明らかにエトポシドやドキソルビシンに対する高感受性があり、最近の小児急性リンパ性白血病の治療においては二次がんなど発がんのリスクも考慮して、可能な限り投与を避ける方向にすすんでおり、可能であればトポイソメラーゼ阻害剤を含まない治療計画を立てるべきと考える。

6) リツキシマブなど分子標的薬の使用を積極的に考慮する。

がん化学療法時のサポートケア

- ・ダブルルーメンの中心静脈カテーテルを留置し、安全な薬剤投与、十分な栄養の補給を行う。栄養の管理に十分な配慮を行う。A-T の患者は化学療法による体重減少が著明であり回復が難しい。
- ・治療の前に脳 MRI の撮影と、小児神経科医による診察を受けるべきである。
- ・発熱時には好中球減少の有無に関わらず、また発熱がなくても全身状態良好でない場合には、速やかに血液培養を実施し、広域スペクトラムを有する抗菌薬を投与するべきである。
- ・A-T の患者では、X 線撮影など放射線診断は避けるべきであり、可能な限り MRI や超音波検査で代用すべきである。しかし X 線診断により有用な情報が得られると判断したときは、行うべきである。
- ・ST 合剤の予防投与を行う
- ・H2 ブロッカーもしくはプロトンポンプ阻害剤の予防投与を行う。
- ・免疫グロブリンの補充療法を行う。
- ・長期臥床による筋力低下、歩行困難が著明に出現してくるので、積極的なリハビリテーションを行う。

H. 免疫不全症、悪性腫瘍を発症した患者の造血細胞移植

A-T とその類縁疾患の造血幹細胞移植は、前処置毒性の強さと、造血幹細胞移植では治癒しえない全身合併症の存在から敬遠されており、報告は限られている。

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) から後方視的な A-T に対する造血細胞移植の報告がなされている。全 8 例のうち生存は 2 名で、生存例の最長観察期間は 27 か月であった。生存例の 2 例はいずれも強度減弱前処置(RIC)で行われたものであった。RIC は全 3 例で行われ、1 例 GVHD 間質性肺炎で死亡している。一方、骨髄破壊的前処置(MAC)で移植が行われた、5 例はいずれも死亡していた。それ以外の報告として Ussowicz らは Fanconi 貧血に用いられる前処置を用いて 3 例に移植を行い 3 例とも生存を得ている(最長観察期間 9 年、1 例は前述の EBMT の報告に含まれる)。またこの他に 2 例の A-T への移植が報告され、いずれも RIC で行われ、生存している(観察期間 2 年、6 年)

以上をまとめると、これまで 5 例の MAC の移植が報告され全例死亡している。7 例の RIC の移植 8 例のうち死亡は 1 例のみであった。

5. クリニカルクエスション（推奨度）、根拠となる文献

推奨文草案

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に <i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎の予防は必要か		
推奨草案：毛細血管拡張性運動失調症において <i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎の sulfamethoxazole trimethoprim 製剤による予防の必要性は明らかになっていない。		
作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み エキスパートオピニオンより過去の症例報告を重視した		
CQ に対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) A(強) B(中) C(弱) ○D(非常に弱い)		
推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	これまで毛細血管拡張性運動失調症に <i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎を合併した報告は少ない。
益と害のバランスが確実（コストは含まず）	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	毛細血管拡張性運動失調症において sulfamethoxazole trimethoprim 製剤の有害事象と、発症のリスクを比較した報告はない
推奨の強さに考慮すべき要因 毛細血管拡張性運動失調症が <i>Pneumocystis jirovecii</i> に対して易感染性を示すとする化学低証拠はない。また毛細血管拡張性運動失調症における <i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎の症例報告も乏しい。100名の後方視的研究から <i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎の発症はなかったと報告されている。		

推奨の強さ決定投票用紙

CQ：毛細血管拡張性運動失調に <i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎の予防は必要か
推奨文：毛細血管拡張性運動失調において <i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎の sulfamethoxazole trimethoprim 製剤による予防は、sulfamethoxazole trimethoprim 製剤による有害事象発症

とのリスクを比較し、慎重に検討する。	
推奨 (いずれかに○)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 行うことを強く推奨する ○ 行うことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを強く推奨する

推奨提示

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に <i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎の予防は必要か	
推奨：毛細血管拡張性運動失調において <i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎の sulfamethoxazole trimethoprim 製剤による予防は、sulfamethoxazole trimethoprim 製剤による有害事象発症とのリスクを比較し、慎重に検討する。	
エビデンスレベル 5 推奨 C1	
推奨の強さ (いずれかに○)	<input checked="" type="radio"/> 1. (強い) <input type="radio"/> 2. (弱い)
エビデンスの強さ (いずれかに○)	A(強) B(中) C(弱) ○D(非常に弱い)

推奨作成の経過

<p>ataxia telangiectasia AND pneumocystis carinii</p> <p>4 件</p> <p>内 1 件 Eur J Pediatr. 1986 Apr;145(1-2):121-4.において剖検でカリニ原虫を証明</p> <p>2. ataxia telangiectasia AND pneumocystis jirovecii</p> <p>0 件</p> <p>ataxia telangiectasia AND sulfamethoxazole trimethoprim</p> <p>1 件 関連なし</p>

一般向けサマリ

毛細血管拡張性運動失調に対してカリニ肺炎の予防は、必要性を慎重に検討する

文献

Ataxia telangiectasia with generalized skin pigmentation and early death. Tsukahara M, Masuda M, Ohshiro K, Kobayashi K, Kajii T, Ejima Y, Sasaki MS. Eur J Pediatr. 1986 Apr;145(1-2):121-4.

Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. Nowak-Wegrzyn A1, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. J Pediatr. 2004 Apr;144(4):505-11.

推奨文草案

CQ 毛細血管拡張性運動失調症に免疫グロブリン補充療法は必要か		
推奨草案 毛細血管拡張性運動失調症に免疫グロブリン補充療法の必要性は明らかになっていない。		
作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み 毛細血管拡張性運動失調症に対する免疫グロブリン補充療法に関する論文はなく、毛細血管拡張性運動失調症を広義の原発性免疫不全症のうちの一疾患としてとらえる。		
CQ に対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) A(強) B(中) C(弱) ○D(非常に弱い)		
推奨の強さを決定するための評価項目 (下記の項目について総合して判定する)		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	症例観察研究で、免疫グロブリン補充療法により毛細血管拡張性運動失調症における感染症の頻度の減少を確認したとする。報告がある。
益と害のバランスが確実 (コストは含まず)	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	毛細血管拡張性運動失調症において免疫グロブリン補充療法の有害事象による有害事象の発症頻度を比較した報告はない。
推奨の強さに考慮すべき要因 毛細血管拡張性運動失調症は原発性免疫不全症のひとつであり、感染予防の観点からガンマグロブリン値低値を示す原発性免疫不全症にたいして免疫グロブリン製剤の投与は有効		

推奨の強さ決定投票用紙

CQ : 毛細血管拡張性運動失調症に免疫グロブリン補充療法は必要か	
推奨文 毛細血管拡張性運動失調症に免疫グロブリン補充療法の必要性は明らかになっていない。	
推奨	・ 行うことを強く推奨する

(いずれかに○)	○・行うことを弱く推奨する（提案する） ・行わないことを弱く推奨する（提案する） ・行わないことを強く推奨する
----------	---

推奨提示

CQ ：毛細血管拡張性運動失調症に免疫グロブリン補充療法は必要か	
推奨：毛細血管拡張性運動失調に免疫グロブリン補充療法の必要性は明らかになっていない。ただし、毛細血管拡張性運動失調症を広義の原発性免疫不全症としてとらえれば、感染予防の観点から免疫グロブリン製剤の投与は有効 エビデンスレベル 4 推奨 C1	
推奨の強さ (いずれかに○)	1. (強い) ○2. (弱い)
エビデンスの強さ (いずれかに○)	A(強) B(中) C(弱) ○D(非常に弱い)

推奨作成の経過

ataxia telangiectasia AND intravenous immunoglobulin 20 件
ataxia telangiectasia AND IVIG 15 件
内 1 件が ataxia telangiectasia における免疫グロブリン補充療法について論じたものであった。
Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 2004 Apr;144(4):505-11. 本論文では「呼吸器、副鼻腔感染症があり、IVIG 療法を受けた 13 例においては、IVIG 療法後感染症の頻度は減少した。」と記載がある。
エビデンスレベル 4 推奨 C1

一方で、毛細血管拡張性運動失調症を広義の原発性免疫不全症としてとらえれば、感染予防の観点からガンマグロブリン製剤の投与は有効

エビデンスレベル 2B 推奨 B

Primary immune defects with hypogammaglobulinemia and impaired specific antibody production. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence

Journal of Allergy and Clinical Immunology Volume 139, Issue 3, Supplement, March 2017, Pages S1-S46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>

一般向けサマリ

毛細血管拡張性運動失調に免疫グロブリン補充療法の必要性は明らかになっていない。ただし、毛細血管拡張性運動失調症は原発性免疫不全症のひとつであり、感染予防の観点から免疫グロブリン値低値を示す原発性免疫不全症にたいして免疫グロブリン製剤の投与は有効。

文献

Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 2004 Apr;144(4):505-11. PubMed PMID: 15069401.

Journal of Allergy and Clinical Immunology Volume 139, Issue 3, Supplement, March 2017, Pages S1-S46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>

推奨文草案

CQ 毛細血管拡張性運動失調症の失調症状にデキサメタゾン是有効か		
推奨草案 毛細血管拡張性運動失調症の失調症状はデキサメタゾンで短期的に一部改善がみられるが、長期的予後は不明である。一方、デキサメタゾンによる有害事象は必発である。		
作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み 多くの臨床試験によって示されたデキサメタゾンによる失調症状の改善であるが、いずれも短期的な経過の報告で、長期的な有用性は示されていない。		
CQ に対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) A(強) B(中) C(弱) ○D(非常に弱い)		
推奨の強さを決定するための評価項目 (下記の項目について総合して判定する)		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	症例観察研究およびランダム化比較試験により、デキサメタゾンによる失調症状の短期的な改善は明らかである。
益と害のバランスが確実 (コストは含まず)	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	副腎抑制などの、デキサメタゾンによる有害事象は必発である。また一生、継続する失調症に対して、短期的な効果しか示されていない。
推奨の強さに考慮すべき要因 幾つかの症例観察研究および1つのランダム化比較試験がある。しかしいずれもがイタリアの限られたグループからの報告である。EryDEX (赤血球内包デキサメタゾン) を用いた、臨床試験では、一定の有効性と有害事象の軽減が報告されている。現在、国際共同で第 III 相試験が進行中であり、その結果が、デキサメタゾンによる失調症状の改善と有害事象のリスクベネフィットを明らかにすることが期待されている。		

推奨の強さ決定投票用紙

CQ : 毛細血管拡張性運動失調症の失調症状にデキサメタゾン是有効か

<p>推奨文</p> <p>毛細血管拡張性運動失調症の失調症状はデキサメタゾンで短期的に一部改善がみられるが、長期的予後は不明である。一方、デキサメタゾンによる有害事象は必発である。</p>	
<p>推奨</p> <p>(いずれかに○)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 行うことを強く推奨する ・ 行うことを弱く推奨する (提案する) ○ ・ 行わないことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを強く推奨する

推奨提示

<p>CQ：毛細血管拡張性運動失調症の失調症状にデキサメタゾンは有効か</p>	
<p>推奨：毛細血管拡張性運動失調症の失調症状はデキサメタゾンで短期的に一部改善がみられるが、長期的予後は不明である。一方、デキサメタゾンによる有害事象は必発である。</p>	
<p>推奨の強さ</p> <p>(いずれかに○)</p>	<p>1. (強い)</p> <p>○2. (弱い)</p>
<p>エビデンスの強さ</p> <p>(いずれかに○)</p>	<p>A(強) B(中) C(弱) ○D(非常に弱い)</p>

推奨作成の経過

<p>ataxia telangiectasia AND dexamethasone</p> <p>25 件</p> <p>そのうち臨床試験にかかわるもの 8 件、うち一つ小規模のランダム化比較試験</p> <p>エビデンスレベル 1B 推奨 C1</p>
--

一般向けサマリ

<p>毛細血管拡張性運動失調症の失調症状はデキサメタゾンで短期的に一部改善がみられるが、長期的予後は不明である。</p>
--

文献

1. Buoni S, Zannolli R, Sorrentino L, Fois A. Betamethasone and improvement of neurological symptoms in ataxia-telangiectasia. *Arch Neurol.* 2006;63(10):1479-1482.
2. Broccoletti T, Del Giudice E, Amorosi S, et al. Steroid-induced improvement of

- neurological signs in ataxia-telangiectasia patients. *Eur J Neurol*. 2008;15(3):223-228.
3. Broccoletti T, Del Giudice E, Cirillo E, et al. Efficacy of very-low-dose betamethasone on neurological symptoms in ataxia-telangiectasia. *Eur J Neurol*. 2011;18(4):564-570.
 4. Zannolli R, Buoni S, Betti G, et al. A randomized trial of oral betamethasone to reduce ataxia symptoms in ataxia telangiectasia. *Mov Disord*. 2012;27(10):1312-1316.
 5. Quarantelli M, Giardino G, Prinster A, et al. Steroid treatment in Ataxia-Telangiectasia induces alterations of functional magnetic resonance imaging during prono-supination task. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(2):135-140.
 6. Cirillo E, Del Giudice E, Micheli R, et al. Minimum effective betamethasone dosage on the neurological phenotype in patients with ataxia-telangiectasia: a multicenter observer-blind study. *Eur J Neurol*. 2018;25(6):833-840.
 7. Chessa L, Leuzzi V, Plebani A, et al. Intra-erythrocyte infusion of dexamethasone reduces neurological symptoms in ataxia teleangiectasia patients: results of a phase 2 trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:5.
 8. Leuzzi V, Micheli R, D'Agnano D, et al. Positive effect of erythrocyte-delivered dexamethasone in ataxia-telangiectasia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(3):e98.

推奨文草案

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に造血細胞移植は必要か		
推奨草案：毛細血管拡張性運動失調症において造血細胞移植が患者の予後を改善するかは明らかになっていない。		
作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み エキスパートオピニオンより過去の症例報告を重視した		
CQ に対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) A(強) B(中) C(弱) ○D(非常に弱い)		
推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	これまで毛細血管拡張性運動失調症に対する造血細胞移植により血液腫瘍、免疫不全状態の改善が報告されている。
益と害のバランスが確実（コストは含まず）	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	毛細血管拡張性運動失調症において造血細胞移植は、免疫状態以外の臨床症状を改善する根拠は乏しい。 過去の骨髄破壊的移植の経験から毛細血管拡張性運動失調症における造血細胞移植は、前処置関連毒性による死亡を含め強い有害事象が懸念される。
推奨の強さに考慮すべき要因 毛細血管拡張性運動失調症に対する造血細胞移植の経験は少なく、血液免疫学的に視点においては有効性が期待されるが、運動失調症などの改善は期待できず、疾患全体で見た有効性は疑問がのこる。倫理的、医療経済学的な視点から、移植の適応について、議論がされている。		

推奨の強さ決定投票用紙

CQ ：毛細血管拡張性運動失調症に造血細胞移植は必要か	
推奨文：毛細血管拡張性運動失調症において造血細胞移植が患者の予後を改善するかは明らかになっていない。しかし血液免疫学的な要因が患者の生命予後にかかわる場合、血液免疫学的な予後の改善は期待される。	
推奨 (いずれかに○)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 行うことを強く推奨する ○ 行うことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを強く推奨する

推奨提示

CQ ：毛細血管拡張性運動失調症に造血細胞移植は必要か	
推奨：毛細血管拡張性運動失調症において造血細胞移植が患者の予後を改善するかは明らかになっていない。しかし血液免疫学的な予後の改善は期待され、血液免疫学的な要因が患者の生命予後にかかわる場合、臨床試験として造血細胞移植が行われることは、今後の医学の進歩のために必要と考える。	
エビデンスレベル 5 推奨 C1	
推奨の強さ (いずれかに○)	<input checked="" type="radio"/> 1. (強い) <input type="radio"/> 2. (弱い)
エビデンスの強さ (いずれかに○)	A(強) B(中) C(弱) <input type="radio"/> D(非常に弱い)

推奨作成の経過

<p>ataxia telangiectasia AND transplantation</p> <p>198 件</p> <p>そのうち造血細胞移植に関連している文献 8 件</p> <p>そのうち 1 例は 1975 年の造血細胞移植の技術が確立される前の論文であり、対象から除いた。</p>
--

そのうち3件は重複の症例の報告

一般向けサマリ

血液腫瘍や重度の免疫不全が患者の生命予後にかかわる場合、造血細胞移植は利益があるかもしれない。しかし臨床試験として行われるべきである。

文献

1. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleesing J, Booth C, Buechner J, Buckley RH, Ouachée-Chardin M, Deripapa E, Drabko K, Eapen M, Feuchtinger T, Finocchi A, Gaspar HB, Ghosh S, Gillio A, Gonzalez-Granado LI, Grunebaum E, Güngör T, Heilmann C, Helminen M, Higuchi K, Imai K, Kalwak K, Kanazawa N, Karasu G, Kucuk ZY, Laberko A, Lange A, Mahlaoui N, Meisel R, Moshous D, Muramatsu H, Parikh S, Pasic S, Schmid I, Schuetz C, Schulz A, Schultz KR, Shaw PJ, Slatter MA, Sykora KW, Tamura S, Taskinen M, Wawer A, Wolska-Kuśnierz B, Cowan MJ, Fischer A, Gennery AR; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiencies; Stem Cell Transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE); Center for International Blood and Marrow Transplant Research; Primary Immunodeficiency Treatment Consortium. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):322-328.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.036. Epub 2017 Apr 7. PubMed PMID: 28392333; PubMed Central PMCID: PMC5632132.
2. Allogeneic Stem Cell Transplantation after Fanconi Anemia Conditioning in Children with Ataxia-Telangiectasia Results in Stable T Cell Engraftment and Lack of Infections despite Mixed Chimerism. Ussowicz M, Wawrzyniak-Dzierżek E, Mielcarek-Siedziuk M, Salamonowicz M, Frączkiewicz J, Rybka B, Ryczan-Krawczyk R, Kalwak K. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Nov;24(11):2245-2249. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.001. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30454873
3. Pre-emptive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Ataxia Telangiectasia. Bakhtiar S, Woelke S, Huenecke S, Kieslich M, Taylor AM, Schubert R, Zielen S, Bader P. *Front Immunol*. 2018 Oct 29;9:2495. doi: 10.3389/fimmu.2018.02495.

eCollection 2018.

4. Allogeneic-matched sibling stem cell transplantation in a 13-year-old boy with ataxia telangiectasia and EBV-positive non-Hodgkin lymphoma. Beier R, Sykora KW, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Sauer M, Kreipe HH, Dörk-Bousset T, Kratz C, Lauten M. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Sep;51(9):1271-4. doi: 10.1038/bmt.2016.93. Epub 2016 May 9. No abstract available. PMID: 27159176
5. Ghosh S, Schuster FR, Binder V, Niehues T, Baldus SE, Seiffert P, Laws HJ, Borkhardt A, Meisel R. Fatal outcome despite full lympho-hematopoietic reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in atypical ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol*. 2012 Jun;32(3):438-40. doi: 10.1007/s10875-012-9654-7. Epub 2012 Feb 23. PubMed PMID: 22354567.
6. Bone marrow and thymus transplantation in ataxia-telangiectasia. Buckley RH. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(1):421-4.

推奨文草案

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法は投与量を減量すべきか		
推奨草案：毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法においては薬剤の減量、変更などを考慮すべきである。		
作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み これまでの多数の症例報告に基づく経験を優先した。		
CQ に対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) A(強) B(中) ○C(弱) D(非常に弱い)		
推奨の強さを決定するための評価項目 (下記の項目について総合して判定する)		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	これまで毛細血管拡張性運動失調症に発症した多くの悪性腫瘍が症例報告がされている。またそれに対する化学療法の経験が報告されている。
益と害のバランスが確実 (コストは含まず)	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	これまで毛細血管拡張性運動失調症に発症した多くの悪性腫瘍において通常量の薬剤を用いた化学療法を行うことにより、生命予後を含めた重篤な有害事象が報告されている。
推奨の強さに考慮すべき要因 毛細血管拡張性運動失調症に対するに発症した多くの悪性腫瘍が症例報告がされている。また通常量の薬剤を用いた化学療法を行うことにより、生命予後を含めた重篤な有害事象が報告されている。		

推奨の強さ決定投票用紙

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法は投与量を減量すべきか

推奨文：毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法においては薬剤の減量、変更などを考慮すべきである。しかし毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍は予後不良であり、経験あるチームにより最適化された治療が提供されることが必要である。	
推奨 (いずれかに○)	<input type="radio"/> ・行うことを強く推奨する <input type="radio"/> ・行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="radio"/> ・行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="radio"/> ・行わないことを強く推奨する

推奨提示

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法は投与量を減量すべきか	
推奨：毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法においては薬剤の減量、変更などを考慮すべきである。しかし毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍は予後不良であり、経験あるチームにより最適化された治療が提供されることが必要である。	
エビデンスレベル 2b 推奨 A	
推奨の強さ (いずれかに○)	<input type="radio"/> 1. (強い) <input type="radio"/> 2. (弱い)
エビデンスの強さ (いずれかに○)	A(強) B(中) <input type="radio"/> C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

ataxia telangiectasia AND chemotherapy 198 件 そのうち悪性腫瘍の症例報告、化学療法の報告、化学療法による有害事象の報告 60 件 そのうち 1 件は少数例の非ランダム化臨床試験 そのうち 1 件は後ろ向き症例研究

一般向けサマリ

毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法においては薬剤の減量、変

更などを考慮すべきである。しかし毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍は予後不良であり、経験あるチームにより最適化された治療が提供されることが必要である。

文献

1. Sandlund JT, Hudson MM, Kennedy W, Onciu M, Kastan MB. Pilot study of modified LMB-based therapy for children with ataxia-telangiectasia and advanced stage high grade mature B-cell malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):360-2. doi: 10.1002/pbc.24696. Epub 2013 Jul 30. PubMed PMID: 23900766; PubMed Central PMCID: PMC4254821.
2. Sandoval C, Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia-telangiectasia. *Med Pediatr Oncol*. 1998 Dec;31(6):491-7. PubMed PMID:9835901.

推奨文草案

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよいか		
推奨草案：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよい。ただし十分な有効性が得られない可能性もある。		
作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み これまでの多数の症例報告に基づく経験を優先した。		
CQ に対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) A(強) B(中) ○C(弱) D(非常に弱い)		
推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い	<input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	100 名の後方視的な研究から生ワクチンでの有害事象は報告されなかった。また一定の有効性が報告されている。
益と害のバランスが確実（コストは含まず）	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	肺炎球菌ワクチンに対する免疫能の獲得が報告されている。一方で免疫能を獲得しない例も 43%～71%と多く、免疫を獲得したのは 17.2%との報告もある。破傷風トキソイドに対しては 62.1%が抗体を獲得した。ジフテリア、破傷風、百日咳、麻疹、インフルエンザ、ムンプス、風疹、ポリオ、水痘ワクチンに対する抗体の獲得は報告されている。 100 名の後方視的な研究から生ワクチンでの有害事象は報告されなかった。一方、

		風疹ワクチン関連皮膚肉芽腫症の8例が報告されている。またポリオワクチン関連麻痺の1症例が報告されている。
<p>推奨の強さに考慮すべき要因</p> <p>ワクチンの有効性は不十分とする報告もあるが、有害事象報告は少ない。風疹ワクチンに関しては風疹ワクチン関連皮膚肉芽腫症の8例が報告されており、接種は慎重であるべきかもしれない。</p>		

推奨の強さ決定投票用紙

CQ ：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよいか	
<p>推奨文：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよい。ただし十分な有効性が得られない可能性もある。しかし、有害事象の発症の報告が少ないことから、免疫機能強化といった観点からはワクチン接種を行うことを推奨する。</p>	
<p>推奨</p> <p>(いずれかに○)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 行うことを強く推奨する ○ ・ 行うことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを強く推奨する

推奨提示

CQ ：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよいか	
<p>推奨：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよい。ただし十分な有効性が得られない可能性もある。しかし、有害事象の発症の報告が少ないことから、免疫機能強化といった観点からはワクチン接種を行うことを推奨する。ただし風疹ワクチンに関しては風疹ワクチン関連皮膚肉芽腫症の発症が報告されており、接種は、益と害のバランスを考慮して判断すべき。</p>	
エビデンスレベル 2b 推奨 C	
<p>推奨の強さ</p> <p>(いずれかに○)</p>	<p>1. (強い)</p> <p>○ 2. (弱い)</p>
<p>エビデンスの強さ</p> <p>(いずれかに○)</p>	A(強) B(中) ○C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

ataxia telangiectasia AND vaccine

32 件

そのうち毛細血管拡張性運動失調症とワクチンの有用性、有害事象に関する論文

12 件

ataxia telangiectasia AND vaccination

4 件

そのうち毛細血管拡張性運動失調症とワクチンの有用性、有害事象に関する論文

3 件

すべて後ろ向き症例研究

一般向けサマリ

毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよい。ただしワクチン接種の効果が得られない場合がある。また風疹ワクチンで有害事象の報告がある。

文献

1: Leclerc-Mercier S, Moshous D, Neven B, Mahlaoui N, Martin L, Pellier I, Blanche S, Picard C, Fischer A, Perot P, Eloit M, Fraitag S, Bodemer C. Cutaneous granulomas with primary immunodeficiency in children: a report of 17 new patients and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Mar 14. doi: 10.1111/jdv.15568. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30869812.

2: Buchbinder D, Hauck F, Albert MH, Rack A, Bakhtiar S, Shcherbina A, Deripapa E, Sullivan KE, Perelygina L, Eloit M, Neven B, Pérot P, Moshous D, Suarez F, Bodemer C, Bonilla FA, Vaz LE, Krol AL, Klein C, Seppanen M, Nugent DJ, Singh J, Ochs HD. Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J Clin Immunol*. 2019 Jan;39(1):81-89. doi: 10.1007/s10875-018-0581-0. Epub 2019 Jan 3. PubMed PMID: 30607663.

- 3: Davies EG. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 Sep;5(5):565-75. doi: 10.1586/eci.09.35. PubMed PMID: 20477642.
- 4: Guerra-Maranhão MC, Costa-Carvalho BT, Nudelman V, Barros-Nunes P, Carneiro-Sampaio MM, Arslanian C, Nagao-Dias AT, Solé D. Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Mar-Apr;82(2):132-6. PubMed PMID: 16614768.
- 5: Stray-Pedersen A, Aaberge IS, Früh A, Abrahamsen TG. Pneumococcal conjugate vaccine followed by pneumococcal polysaccharide vaccine; immunogenicity in patients with ataxia-telangiectasia. *Clin Exp Immunol*. 2005 Jun;140(3):507-16. PubMed PMID: 15932512; PubMed Central PMCID: PMC1809395.
- 6: Sanal O, Ozbaş-Gerçeker F, Yel L, Ersoy F, Tezcan I, Berkel AI, Metin A, Gatti RA. Defective anti-polysaccharide antibody response in patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Pediatr*. 2004 Jul-Sep;46(3):208-13. PubMed PMID: 15503472.
- 7: Sanal O, Ersoy F, Tezcan I, Metin A, Turul T, Gariboglu S, Yel L. Antibody response to a seven-valent pneumococcal conjugated vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol*. 2004 Jul;24(4):411-7. PubMed PMID: 15163897.
- 8: Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2004 Apr;144(4):505-11. PubMed PMID: 15069401.
- 9: Schubert R, Reichenbach J, Rose M, Zielen S. Immunogenicity of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Mar;23(3):269-70. PubMed PMID: 15014308.
- 10: Sanal O, Ersoy F, Yel L, Tezcan I, Metin A, Ozyürek H, Gariboglu S, Fikrig S,

Berkel AI, Rijkers GT, Zegers BJ. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol.* 1999 Sep;19(5):326-34. PubMed PMID: 10535610.

11: Pohl KR, Farley JD, Jan JE, Junker AK. Ataxia-telangiectasia in a child with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Pediatr.* 1992 Sep;121(3):405-7. PubMed PMID: 1517916.

12: Weemaes CM, The TH, van Munster PJ, Bakkeren JA. Antibody responses in vivo in chromosome instability syndromes with immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 1984 Sep;57(3):529-34. PubMed PMID: 6467678; PubMed Central PMCID: PMC1536265.

診療ガイドライン

ナイミーヘン染色体不安定症候群

疾患背景

ナイミーヘン染色体不安定症候群 (Nijmegen breakage syndrome; NBS) は、染色体不安定性を基盤とした、小頭症や鳥様顔貌、成長発達障害などの特徴的な身体所見と放射線感受性の亢進による高頻度の悪性腫瘍（とくにリンパ腫や固形腫瘍）を呈する免疫不全症である。1981年に小頭症、成長障害、精神遅滞、皮膚症状、免疫不全症などの臨床症状をとまなう染色体不安定性症候群の一つとして、Weemaesらが10代の兄弟例が初めて報告し、その後8番染色体長腕に位置する *NBS1* 遺伝子の変異が原因で発症することが明らかとなった稀な疾患である¹。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。

原因・病態

本疾患の原因遺伝子産物である *nibrin* は、MRE11、RAD50 と MRN 複合体を形成し、DNA 二重鎖切断(DSB)部位の修復と ATM を通じた細胞周期チェックポイントの活性化を担っている。MRN 複合体は、DSB が生じるとすみやかに同部位に集まり、ATM の活性化を引き起こす。活性化した ATM は、CHK1/2 や p53 などの複数のタンパク質をリン酸化し、シグナルを下流に伝達することで DNA 損傷に対する修復機構が作用する。しかし、患者のほとんどで認める *NBS1* 遺伝子 exon6 で両アレルに 5 塩基の欠失(c.657_661del5)を生じた場合には、本来の機能の一部しか持たない 70kDa と N 末端側の 26kDa の *nibrin* が産生され、DNA 損傷に対する修復機構が障害されるために、本疾患を発症する¹。このように、*nibrin* と ATM は相互に関連し DNA 修復を担うため、それぞれの遺伝子が原因で発症する NBS と毛細血管拡張性運動失調症 (A-T)はいずれも放射線感受性の亢進を認め、悪性腫瘍の発症が高率であるという類似した表現型を示す²。

nibrin は神経細胞、とくに小脳の成長を阻害することが知られ、本疾患では小頭症を認める。また、免疫グロブリンのクラススイッチにも関与しており、*NBS1* 遺伝子の変異により液性免疫、さらに細胞性免疫も低下し、免疫不全症を呈する。

疫学

本邦での報告例はない。スラブ人で発症率が高く、チェコ、ウクライナ、ポーランド人で保因者頻度が高いとされる。

臨床像

(1) 臨床症状

NBS の臨床症状として、小頭症、後退した額と下顎、長い人中、高い鼻梁、顔面中部の

突出などの特徴的な鳥様顔貌、および成長障害などの身体的特徴が挙げられる。特徴的な顔貌は年齢とともにより明らかになることが多い。多くが、細胞性免疫と液性免疫の低下による易感染性を呈し、副鼻腔炎や肺炎などの気道感染や EBV, CMV などによるウイルス感染を発症する。NBS は他の染色体不安定性症候群と比べても悪性腫瘍を高率に合併し、発症時の年齢中央値は 10 歳で、20 歳までに半数近くがリンパ系悪性腫瘍（特に非ホジキンリンパ腫）、もしくは固形腫瘍などの悪性腫瘍を発症する³。

ほかに、指趾癒合や彎指趾症などの骨格異常の先天奇形、軽症から中等症の精神発達遅滞、カフェ・オ・レ斑などの皮膚色素沈着、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）や特発性血小板減少性紫斑病（ITP）などの自己免疫性疾患を合併する場合がある。性成熟において性的二型を示し、女性患者は思春期初来を欠き、原発性性腺機能不全を呈す一方で、男性患者は健常人同様に思春期がはじまることが多い。本疾患における臨床症状につき、Table1 に示す。

(2) 検査所見

臨床症状から NBS が疑われるときは、遺伝子診断によって確定診断を行う。本疾患では、*NBS1* 遺伝子 exon6 における 5 塩基欠失(c.657_661del5)を両アリルに認める場合がほとんどである。ただし、この欠失を認めない、もしくは片アリルのみ認める場合にも、強く疑われる場合には *nibrin* の発現や他の *NBS* 遺伝子変異、さらに鑑別疾患の原因遺伝子における変異の有無を検索した方がよい。

ほかに、colony survival assay (CSA) や radio resistant DNA synthesis (RDS) assay による *in vitro* で放射線感受性の亢進やリンパ球と線維芽細胞における染色体不安定性（7 番と 14 番染色体の再構成が多い）、*NBS1* 遺伝子がコードする *nibrin* の発現低下をウエスタンブロットで確認することも有用な参考所見となる。

免疫学的検査として CD3+および CD4+T リンパ球数（とくに CD4+CD45RA+T リンパ球）の減少、CD4/8 比の低下などを認める。一方で、B リンパ球数の減少（とくに IgG サブクラスと IgA, IgE の低下、IgM の上昇）を認めることが多い⁴。本疾患における検査所見につき、Table2 に示す。

診断

(1) 鑑別診断

小頭症、成長障害、染色体不安定性症候群を認める他の疾患として、DNA Ligase IV（LIG4）欠損症、A-T, non-homologous end joining factor 1（NHEJ1）症候群、Bloom 症候群などが挙げられる。この中でも、LIG4 欠損症は、特徴的な顔貌、小頭症、成長発達遅滞、汎血球減少、多様な皮膚所見、免疫不全症を呈し、身体症状および臨床所見が NBS に類似する⁵。LIG4 欠損症は、細胞周期チェックポイント機能は正常であるが、DNA 二本鎖切断の修復機構が障害される。確定診断には LIG4 活性の低下、もしくは *LIG4* 遺伝子変異を確認する必要がある。他に、*NHEJ1* 遺伝子のスプライス変異

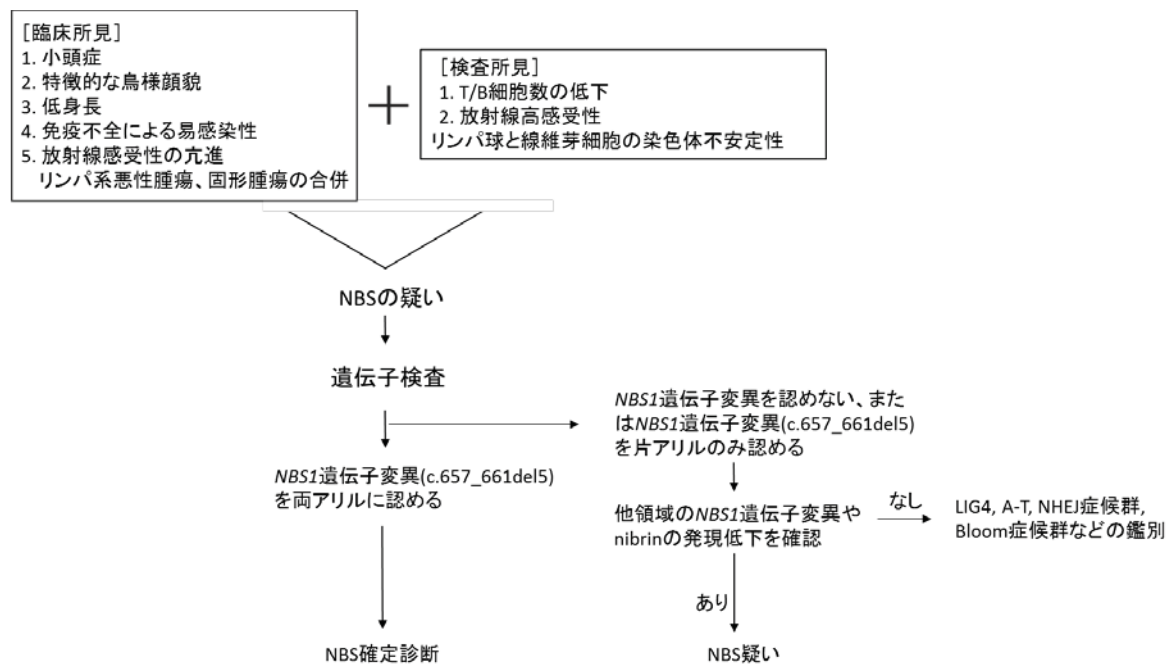
によって発症する *NHEJ1* 症候群が鑑別となる。*NBS1* 遺伝子変異を認めない場合には、*NHEJ1* 遺伝子変異の検索が望ましい⁶。また、*ATM* 遺伝子の変異が原因で発症する A-T や DNA ヘリカーゼをコードする *BLM* 遺伝子が原因で発症する Bloom 症候群も本疾患と同様の表現型を呈するため、鑑別には遺伝子検査が必要である。

(2) 診断基準

①小頭症や顔貌、成長障害の臨床症状、②染色体不安定性や放射線感受性の亢進、細胞性免疫および液性免疫の低下の検査所見、③*NBS1* 遺伝子における両アレル欠失、④*NBS1* 遺伝子がコードする nibrin 発現低下、これらの所見に基づいて確定診断を行う。

ただし、ごく稀に *NBS1* 遺伝子 exon6 における c.657_661del5 を片アレルのみ、もしくは認めない患者が存在し、そのような場合には、ウエスタンブロットで nibrin 発現を確認し、発現低下を認めるならば promotor もしくは splicing 変異を検索する。

(3) 診断フローチャート



重症度分類

免疫不全症も軽症から重症までさまざまである。免疫不全症の重症度と放射線感受性の亢進による悪性疾患の発症が予後を左右する。

治療

本疾患に対する有効な治療法はなく、臨床像に応じて治療方針を立てる必要がある。副鼻腔炎や気道感染を反復し、IgG、および IgA 低下を認める場合も多く、大部分の患者でガン

マグロブリンの定期補充が必要となる。易感染性が強い場合、抗真菌剤やST合剤による感染予防が必要になる。

2次癌を含む血液悪性腫瘍や重症の免疫不全症を呈する場合に、同種造血幹細胞移植が適応となるが、これまで放射線感受性の亢進による移植関連合併症の懸念や2次癌などの問題から、移植を施行した例の報告は少ない。フルダラビンを含む、ファンconi貧血に準じた強度減弱前処置による同種造血幹細胞移植をNBS14例に施行し、結果として中央値6年間のフォロー期間中に生存した9例はいずれも免疫能が回復し、フォロー期間中に2次癌を発症することはなかった^{7,8}。ただし、移植の施行例が少なく、移植後の長期的な有効性や2次癌の発症リスク増大なども懸念され、その有効性や安全性について明らかではない。

長期的予後

症例数が少なく長期予後は明らかではないが、とくに感染の反復や悪性腫瘍を発症した場合に予後が厳しい⁸。

診療上注意すべき点

生ワクチン接種は禁忌である。悪性腫瘍や2次癌の発症に注意して、長期間に渡るフォローアップが必要となるが、その際に単純X線撮影やCTより、MRIや超音波画像検査が定期的なスクリーニング検査として望ましい。また、免疫機能も定期的に評価し、必要時にガンマグロブリン補充や感染予防のためにST合剤や抗真菌薬の内服を開始する。

表 1. 臨床症状

主症状
1. 小頭症 2. 特徴的な鳥様顔貌 3. 低身長 4. 免疫不全による易感染性 5. 放射線感受性の亢進 リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併
副症状
1. 指趾癒合、彎指趾症などの骨格異常 2. ITP, AIHA などの自己免疫性疾患 3. 精神発達遅滞 4. 原発性性腺機能不全（とくに女兒） 5. カフェ・オ・レ斑などの皮膚異常

表 2. 検査所見

検査所見
1. T 細胞数の低下、CD3+および CD4+T リンパ球数の減少、CD4/8 の低下 2. B 細胞数の低下、IgG サブクラスと IgA、IgE の低下、IgM の上昇 3. 放射線高感受性 リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性（7 番と 14 番染色体の再構成が多い） 4. <i>NBS1</i> 遺伝子 exon6 の両アレル欠失(c.657_661del5) 5. <i>nibrin</i> 発現低下

参考文献

1. Varon R, Vissinga C, Platzer M, Cerosaletti KM, Chrzanowska KH, Saar K, et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell*. 1998;93(3):467-476.
2. Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, McDonald ER, 3rd, Hurov KE, Luo J, et al. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science*. 2007;316(5828):1160-1166.
3. Pastorczyk A, Szczepanski T, Mlynarski W, International Berlin-Frankfurt-Munster ALLhgvgwg. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *European journal of medical genetics*. 2016;59(3):126-132.
4. Gregorek H, Chrzanowska KH, Dzierzanowska-Fangrat K, Wakulinska A, Pietrucha B, Zapasnik A, et al. Nijmegen breakage syndrome: Long-term monitoring of viral and immunological biomarkers in peripheral blood before development of malignancy. *Clinical immunology*. 2010;135(3):440-447.
5. van der Burg M, van Veelen LR, Verkaik NS, Wiegant WW, Hartwig NG, Barendregt BH, et al. A new type of radiosensitive T-B-NK+ severe combined immunodeficiency caused by a LIG4 mutation. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(1):137-145.
6. Dutrannoy V, Demuth I, Baumann U, Schindler D, Konrat K, Neitzel H, et al. Clinical variability and novel mutations in the NHEJ1 gene in patients with a Nijmegen breakage syndrome-like phenotype. *Human mutation*. 2010;31(9):1059-1068.
7. Albert MH, Gennery AR, Greil J, Cale CM, Kalwak K, Kondratenko I, et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(4):622-626.
8. Wolska-Kusnierz B, Gregorek H, Chrzanowska K, Piatosa B, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, et al. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options - a Retrospective Analysis. *Journal of clinical immunology*. 2015;35(6):538-549.

CQ

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか

推奨

易感染性がある場合には、細菌およびニューモシスチス・イロベチイ感染の予防に用いることが推奨される

根拠の確かさ C

背景

本疾患では重症度は軽症から重症まで様々であるが、液性免疫、細胞性免疫の低下を認める。細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染に対する予防は重要な課題である¹。

科学的根拠

本疾患における ST 合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、他の免疫不全状態でのニューモシスチス・イロベチイ感染症予防における ST 合剤の有効性は確立しており²⁻⁵、細菌感染の予防に対し、有効であると考ええる。

解説

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いる。本疾患では、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎などの気道感染を繰り返し、気管支拡張を呈す場合もあり、易感染性を認める場合に細菌感染の予防に ST 合剤の使用は推奨される。

1. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
3. 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.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983;99(5):657-674.

2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

この疾患では、カンジダなどの真菌感染症が起こりやすく重症化する事があるため、易感染性が強い場合には感染予防のために用いることが推奨される

根拠の確かさ C

背景

本疾患では細胞性免疫不全のため真菌感染症を起こしやすく重症化しやすく、感染予防が重要な課題である。

科学的根拠

本疾患における抗真菌剤予防内服の効果は確認されていないが、この疾患の患者では口腔カンジダ症や反復する気道感染を起こしやすいことが知られている^{1,2}。

解説

本疾患では易感染性の程度が様々であるが、易感染性が強く、感染を反復する場合には、抗真菌薬の投与が推奨される。

1. Gregorek H, Olczak-Kowalczyk D, Dembowska-Bagińska B, et al. Oral findings in patients with Nijmegen breakage syndrome: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(5):e39-45.
2. Pastorczak A, Szczepanski T, Mlynarski W, et al. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016;59(3):126-132.

3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、低ガンマグロブリン血症を呈することが多い。低ガンマグロブリン血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ガンマグロブリン投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

本疾患では、軽症から重度までさまざまであるが、低ガンマグロブリン血症を認め、気道感染を繰り返すことも多い。

科学的根拠

本疾患における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、他の原発性免疫不全症や二次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の効果については、明確なエビデンスがある^{1,2}。

解説

低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

1. 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.
2. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immun*. 2017;139(3):S1-S46.

4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

推奨

この疾患では①重症な免疫不全状態を呈し、感染症のコントロールが困難である場合、②化学療法抵抗性、もしくは再発性の血液悪性腫瘍に対して、同種造血幹細胞移植が適応となる。ただし、症例数が少なく、その安全性や有効性については明確ではない。

根拠の確かさ C

背景

本疾患は軽症から重症までの免疫不全症を示し、重症な場合では感染を繰り返し、感染症のコントロールが困難な場合がある。また、患者のおよそ半数が成人になるまでに悪性腫瘍を発症し、死因として感染症よりも大きな割合を占める。しかしながら、本疾患は放射線感受性の亢進を認めるため、化学療法や前処置関連毒性が懸念されてきた^{1,2}。

科学的根拠

このような背景から、本疾患に対する移植成績のまとまった報告は少ないが、移植を行ったNBS患者14例のうち、大部分が移植前処置としてフルダラビンを含む、ファンconi貧血に準じた強度減弱前処置を用い、前処置関連毒性を許容範囲に抑えることができた¹。また、そのうち9例が中央値6年(1.4-11年)のフォロー期間中に悪性腫瘍を再発することなく、免疫能の回復を認めた¹。

解説

易感染性が強い場合や化学療法抵抗性、もしくは再発性の血液悪性腫瘍を発症した場合に、造血幹細胞移植を検討することになる。しかしながら、未だ移植を施行した例は少なく、そのフォロー期間も短いため、移植の有効性や移植後に血液腫瘍以外の悪性腫瘍を発症するリスクなどの長期的な安全性については明らかではない。

1. Wolska-Kuśnierz B, Gregorek H, Chrzanowska K, et al. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options - a Retrospective Analysis. *J Allergy Clin Immun.* 2015;35(6):538-49.
2. Albert MH, Gennery AR, Greil J, et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(4):622-6.

診療ガイドライン

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群

1. 疾患背景

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群は1999年に免疫不全、動原体不安定性、顔貌異常を三主徴とする稀な常染色体劣性遺伝病として報告された¹⁾。免疫不全としては、多様な低ガンマグロブリン血症に伴う易感染性が知られており、末梢血中の記憶B細胞(CD27+CD19+ or CD27+CD20+)の減少が報告されている²⁾³⁾。動原体不安定性(Centromeric instability)は第1・9・16番染色体のヘテロクロマチン領域の伸長や分枝染色体が特徴である。一方で、検討する細胞数が20細胞未満と少ない場合や、刺激反応時間が48時間未満と短い場合には、放射線被曝・抗癌剤治療後の染色体構造異常などと判断され見逃される例が存在する⁴⁾⁵⁾。顔貌異常としては、小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位などが知られるがいずれも軽度な例が存在するため注意を要する。知能低下、言語発達遅滞も症状として知られている。原因遺伝子は4つ(*DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*)知られているが、いずれも常染色体劣性遺伝形式であり、極めて稀な疾患である。我が国ではICF1・ICF2を合わせた11例のまとめ⁵⁾、ICF4が1例⁷⁾の報告があるが、世界では77例⁶⁾をまとめた報告がある。我が国では、分類不能型免疫不全症(common variable immunodeficiency: CVID)と診断されていた抗体産生不全症患者の中でICF症候群と診断された例が多く⁵⁾、潜在的にはさらに多くの患者が存在すると考えられる。

2. 原因・病態

原因遺伝子として4つの遺伝子が報告されている。1999年に報告された*DNMT3B*遺伝子の異常はType1(ICF1)¹⁾⁸⁾、2011年に報告された*ZBTB24*遺伝子の異常はType2(ICF2)⁹⁾、2015年に報告された*CDCA7*、*HELLS*の異常はそれぞれType3(ICF3)、Type4(ICF4)と呼ばれる⁷⁾。2017年の世界でのICF症候群の報告によると、77例のうちICF1は56%、ICF2は31%、ICF3・ICF4は13%であった⁶⁾。我が国での報告では、ICF1が7例、ICF2が4例⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾、ICF4が1例⁷⁾¹²⁾報告されている。*DNMT3B*遺伝子はde novo型DNAメチル化酵素であり、cell developmentの早期に働いていると考えられている⁷⁾。*ZBTB24*遺伝子の機能についてははっきりとは解明されていないものの、B細胞の分化のDNAメチル化に関わっているとする報告がある⁹⁾。*CDCA7*遺伝子は胎生期の造血幹細胞の発生や分化に、*HELLS*遺伝子は植物やマウスでのDNAメチル化に関与するとされていたが、最近*CDCA7*遺伝子、*HELLS*遺伝子が動原体領域のDNAメチル化制御に関わる事や⁷⁾、DNAの非同源末端結合(non-homologous end joining: NHEJ)に必要な事が報告されている¹²⁾。

3. 臨床像

1) 臨床症状

感染症状として、繰り返す細菌感染（肺炎、副鼻腔炎など）を呈する。更に、ウイルス感染を契機で死亡する例の報告や⁵⁾、ニューモシスチス肺炎や持続カンジダ感染、持続サイトメガロウイルス感染症、JCウイルスに伴う進行性多巣性脳症など日和見感染を呈する例も報告されており¹³⁾、複合免疫不全症に準じた管理が必要となる場合がある⁵⁾。

栄養吸収不全、特に難治性の下痢が遷延する例も知られており成長障害の原因となる。知的障害を伴う例も報告されており、ICF1では半数程度と報告されているのに対し、ICF2では多くの例で知的障害が認められている¹⁴⁾。

自己炎症/自己免疫症状が一部の例で報告されている³⁾⁵⁾¹⁵⁾。

性腺機能低下例の報告が一部の症例である⁵⁾¹⁶⁾。

悪性腫瘍の合併の報告例もある（血管肉腫、急性リンパ性白血病、Hodgkin病、骨髄異形成症候群、再生不良貧血、副腎皮質腺腫）¹³⁾¹⁴⁾。

その他先天奇形（先天性心疾患、口唇口蓋裂、尿道下裂、彎指趾症、指趾癒合、後鼻孔狭窄、先天性股関節脱臼、馬蹄腎など）を認める例の報告もある¹³⁾¹⁴⁾。

ICF症候群の平均余命は不良で、特に乳幼児期から重症感染症を呈する例、慢性胃腸障害を呈する例、成長障害を呈する例では不良であると報告されている¹³⁾。

2) 身体所見

顔貌異常として、小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位などが知られるが、ICF1では顔貌異常が軽度であり分かりにくく、見逃されることも多いため注意が必要である¹⁴⁾。

3) 検査所見

染色体検査（G-banding）において見られる特徴的な所見として、第1・9・16番染色体のヘテロクロマチン領域の伸長や分枝染色体を呈する動原体不安定性（Centromeric instability）がある。一方で、検討する細胞数が20細胞未満と少ない場合や、刺激反応時間が48時間未満と短い場合には、放射線被爆・抗癌剤治療後の染色体構造異常などと判断され見逃される例が存在する為⁴⁾⁵⁾、G-bandingの提出の際にはICF症候群疑いとのコメントが望ましく、診断には刺激時間が48–92時間、検討する細胞数は20細胞以上（可能であれば50細胞以上）の観察が望ましい⁴⁾。

低ガンマグロブリン血症としては、IgGは全例で低値が知られている。IgAも全例で低値であるが、特にICF1ではIgA欠損をほぼ全例で認める。IgMは多くは正常から低

値である¹⁴⁾。

T細胞増殖能(PHA, Con A)は一部の例で低下を示す⁵⁾。

末梢血中のT細胞は減少あるいは正常、B細胞は存在するが記憶B細胞(CD27⁺CD19⁺ or CD27⁺CD20⁺)の減少が報告されている²³⁾。

TREC/KRECは多くの例で正常であるが、一部の例でTRECが低下を示す⁵⁾。

4. 診断

1) 診断基準

- ① 細菌感染に対する易感染性
- ② 低ガンマグロブリン血症 (IgG 低値を示し、IgM か IgA、あるいは両者が低値を示すこと (年齢を考慮し・2SD 以下))

かつ

(ア) 染色体異常:1・9・16番染色体の Centromeric instability(染色体検査の際には ICF 症候群疑いとのコメントが望ましい。)

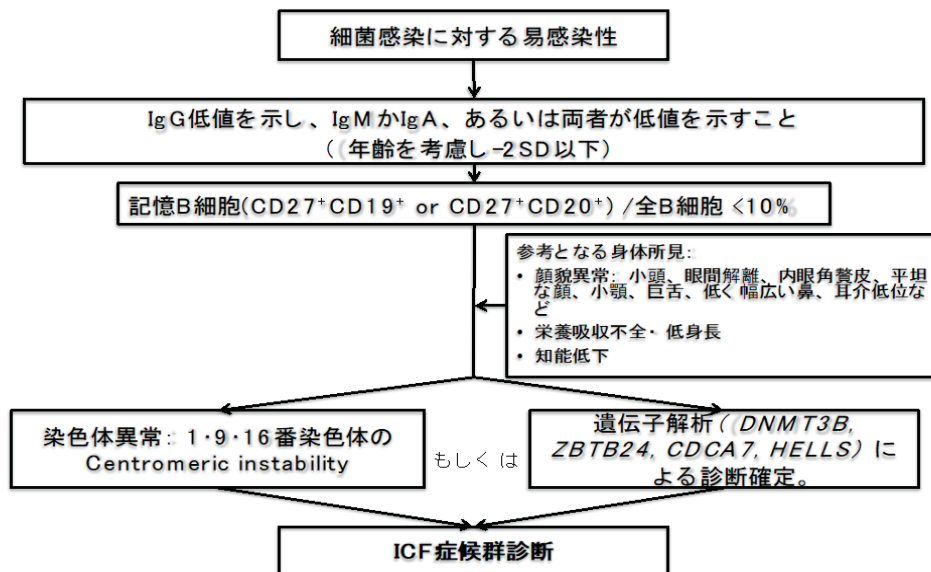
または

(イ) *DNMT3B*, *ZBTB24*, *CDCA7*, *HELLS* 遺伝子いずれかの解析による診断確定。

参考所見

- i. 顔貌異常：小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位など
- ii. 栄養吸収不全・低身長
- iii. 知的障害
- iv. 記憶B細胞(CD27⁺CD19⁺ or CD27⁺CD20⁺)/全B細胞 <10%
- v. T細胞数は減少あるいは正常、B細胞数は減少あるいは正常、NK細胞数は減少あるいは正常、T細胞増殖能は低下あるいは正常

2) 診断フローチャート (案)



5. 治療

1) 免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリン製剤（静注および皮下注）の定期補充により改善が得られることが多い。IgG 700~1000 mg/dl を目安とするが、患者の易感染状態に応じて適宜増減する。

2) 感染予防

一部の患者でみられる T 細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは、易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。また、マクロライド系抗菌薬の予防投薬も有用である。

3) 各種感染症罹患時の治療

細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入が必要である。免疫グロブリンの追加投与も必要となる。

4) 免疫抑制療法

ICF 症候群において自己免疫性疾患、自己炎症性疾患を合併する事は稀であるが、合併した際には免疫抑制薬が必要となることがある。症例の集積が少なく今後更なる検討が必要である³⁾。

5) 造血幹細胞移植療法

ICF の一部は T 細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり、HLA 一致の血縁者がいる場合には造血幹細胞移植が検討される場合がある。症例の集積が少なく今後更なる検討が必要である³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

6. 参考文献

- 1) Xu GL, Bestor TH, Bourc'his D *et al.* Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. *Nature* 1999; 402: 187-91.
- 2) Blanco-Betancourt CE, Moncla A, Milili M *et al.* Defective B-cell-negative selection and terminal differentiation in the ICF syndrome. *Blood* 2004; 103: 2683-90.
- 3) Sterlin D, Velasco G, Moshous D *et al.* Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: a French National Survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 149-59.
- 4) Ehrlich M, Jackson K, Weemaes C. Immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome (ICF). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 2.
- 5) Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, *et al.* Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. *J Clin Immunol.* 2018; 38(8):927-937.
- 6) van den Boogaard ML, Thijssen PE, Aytekin C, Licciardi F, Kiykim AA, Sposito L, *et al.* Expanding the mutation spectrum in ICF syndrome: Evidence for a gender bias in ICF2. *Clin Genet.* 2017;92(4):380-7.
- 7) Thijssen PE, Ito Y, Grillo G *et al.* Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. *Nat Commun* 2015; 6: 7870.
- 8) Hansen RS, Wijmenga C, Luo P *et al.* The DNMT3B DNA methyltransferase gene is mutated in the ICF immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 14412-7.
- 9) de Greef JC, Wang J, Balog J *et al.* Mutations in ZBTB24 are associated with immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome type 2. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 796-804.
- 10) Shirohzu H, Kubota T, Kumazawa A *et al.* Three novel DNMT3B mutations in Japanese patients with ICF syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 112: 31-7.
- 11) Nitta H, Unoki M, Ichiyangi K *et al.* Three novel ZBTB24 mutations identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 2013; 58: 455-60.
- 12) Unoki M, Funabiki H, Velasco G, Francastel C, Sasaki H. CDCA7 and HELLS mutations undermine nonhomologous end joining in centromeric instability syndrome. *J Clin Invest.* 2019; 129(1): 78-92.
- 13) Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P *et al.* Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF

- syndrome). *J Med Genet* 2008; 45: 93-9.
- 14) Weemaes CM, van Tol MJ, Wang J *et al.* Heterogeneous clinical presentation in ICF syndrome: correlation with underlying gene defects. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1219-25.
 - 15) von Bernuth H, Ravindran E, Du H *et al.* Combined immunodeficiency develops with age in Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 2 (ICF2). *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 116.
 - 16) 本間あおい, 金兼弘和, 森尾友宏, *et al.* IgA および IgG サブクラス欠損症としてフォローされていた ICF 症候群の姉妹例. *日本小児科学会誌* 2018 : 122 : 1036-1042
 - 17) Gennery AR, Slatter MA, Bredius RG *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation corrects the immunologic abnormalities associated with immunodeficiency-centromeric instability-facial dysmorphism syndrome. *Pediatrics* 2007; 120: e1341-4.
 - 18) Harnisch E, Buddingh EP, Thijssen PE, Brooks AS, Driessen GJ, Kersseboom R, Lankester AC. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient With ICF2 Syndrome Presenting With EBV-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Transplantation*. 2016 Jul;100(7):e35-6.
 - 19) Gössling KL, Schipp C, Fischer U *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation in an Infant with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomaly Syndrome. *Front Immunol* 2017; 8: 773.

CQ

CQ 1：「ICF 症候群の診断」において、「免疫不全」、「染色体脆弱性」、「顔貌異常」のどの所見が有用か？

推奨：「ICF 症候群の診断」においては、「免疫不全（低ガンマグロブリン血症）」が有用である。

根拠の確かさ：B

解説：ICF 症候群において「免疫不全（低ガンマグロブリン血症）」は全例で認められる¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。一方「染色体脆弱性」は検査方法によっては見逃される例が存在する事がある¹⁾⁴⁾。「顔貌異常」は軽症であり目立たない例も多く存在する¹⁾²⁾⁴⁾。

- 1) Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P *et al.* Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet* 2008; 45: 93-9.
- 2) Weemaes CM, van Tol MJ, Wang J *et al.* Heterogeneous clinical presentation in ICF syndrome: correlation with underlying gene defects. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1219-25.
- 3) Sterlin D, Velasco G, Moshous D *et al.* Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: a French National Survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 149-59.
- 4) Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, *et al.* Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. *J Clin Immunol*. 2018; 38(8):927-937.

CQ2：「ICF 症候群の診断」において、「染色体検査」は有用であるか？

推奨：「ICF 症候群の診断」において染色体検査は有用とは言えない。むしろ疑って遺伝子検査を行い、確認検査として検査施設で ICF 症候群疑いと明記した上で慎重に観察をして頂く必要がある。

根拠の確かさ：B

解説：染色体検査(G-banding)が検討された症例は最終的には全例で Centromeric Instability が陽性であり確実に診断出来る^{1) 2) 3) 4) 5) 6)}。一方で、検討する細胞数が 20 細胞未満と少ない際や刺激反応時間が 48 時間未満と短い場合には、放射線被曝・抗癌剤治療後の染色体構造異常などと判断され見逃される例が存在する⁵⁾⁶⁾。その為、G-banding の提出の際には ICF 症候群疑いとのコメントが望ましく、診断には刺激時間が 48－92 時間、検討する細胞数は 20 細胞以上であれば適当であるし、50 細胞以上観察するのが望ましい⁶⁾。

- 1) Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P *et al.* Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet* 2008; 45: 93-9.
- 2) Thijssen PE, Ito Y, Grillo G *et al.* Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. *Nat Commun* 2015; 6: 7870.
- 3) Sterlin D, Velasco G, Moshous D *et al.* Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: a French National Survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 149-59.
- 4) van den Boogaard ML, Thijssen PE, Aytekin C, Licciardi F, Kiykım AA, Spossito L, *et al.* Expanding the mutation spectrum in ICF syndrome: Evidence for a gender bias in ICF2. *Clin Genet.* 2017;92(4):380-7.
- 5) Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, *et al.* Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. *J Clin Immunol.* 2018; 38(8):927-937.
- 6) Ehrlich M, Jackson K, Weemaes C. Immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome (ICF). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 2.

CQ3 : ICF 症候群において造血幹細胞移植は有用か？

推奨：一部の症例で必要かつ有効であったこと、一方で移植後合併症での死亡例もあることが報告されているが、症例の集積が少なく、今後注意深い観察及び更なる検討が必要。

根拠の確かさ：C

解説：

- 持続感染と消化器合併症で苦しんでいた 3 例の ICF 症候群（ICF1 型 2 名と変異不明の 1 名）において HLA 一致造血幹細胞移植（1 例は血縁 HLA 一致、2 例は非血縁 HLA full match）が行われ、移植後（18～46 ヶ月）時点で消化器症状、感染症状、成長障害が改善し免疫不全が補正されたと報告されている¹⁾。
- 重症な血球減少と自己免疫疾患を合併した ICF1 型 1 例において HLA 一致造血幹細胞移植が実施され移植後 1 年後には免疫グロブリン補充療法は不要になったが移植後 2 年で重症乾癬と持続汎血球減少が出現し、移植後 6 年後に原因不明での死亡が報告されている²⁾。
- EBV 関連血球貪食性リンパ球組織球症を呈した ICF2 型 1 例において HLA 一致血縁造血幹細胞移植が実施され、移植後 4 年経過し免疫不全の回復が確認されている³⁾。
- ニューモシスチス肺炎を発症した ICF1 型 1 例において、血縁 HLA 一致造血幹細胞移植が実施され、移植後半年後には免疫グロブリン値を含め検査結果の正常化が確認された報告がされている⁴⁾。

- 1) Gennery AR, Slatter MA, Bredius RG *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation corrects the immunologic abnormalities associated with immunodeficiency-centromeric instability-facial dysmorphism syndrome. *Pediatrics* 2007; 120: e1341-4.
- 2) Sterlin D, Velasco G, Moshous D *et al.* Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: a French National Survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 149-59.
- 3) Harnisch E, Buddingh EP, Thijssen PE, Brooks AS, Driessen GJ, Kersseboom R, Lankester AC. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient With ICF2 Syndrome Presenting With EBV-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Transplantation*. 2016 Jul;100(7):e35-6.
- 4) Gössling KL, Schipp C, Fischer U *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation in an Infant with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomaly Syndrome. *Front Immunol* 2017; 8: 773.

診療ガイドライン

分類不能型免疫不全症

1章 疾患の解説

a) 疾患概要

Common variable immunodeficiency (CVID)は、1970年代に発生数が多く（Common）多彩な臨床症状を取る（Variable）、分類不能な疾患であるために暫定的につけられた名称がそのまま持続しているものであり、分類不能型免疫不全症と翻訳されている。近年、CVIDの病態は徐々に明らかになってきており、一部では原因遺伝子も判明している。一方、CVIDと暫定的に診断されている中に、複合免疫不全症(CID)、B細胞欠損症、免疫グロブリンクラススイッチ異常症（高IgM症候群）、などの疾患が含まれやすいため、注意が必要である。「分類不能型」の暫定診断のために正確な診断と適切な治療が妨げられている可能性があるため、疾患の正確な理解が必要である。

現時点での定義は、欧州免疫不全症学会（ESID）が2014年に発表したもの（<http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>）と、それをもとにした小児慢性特定疾病診断の手引きによるものが（http://www.shouman.jp/instructions/10_3_24/0）参考になる。基本的には、「成熟Bリンパ球、特に記憶B細胞、および抗体産生細胞である形質細胞への分化障害による低ガンマグロブリン血症のため、易感染性を呈する原発性免疫不全症候群である」と考えられている¹。

b) 疫学

正確な患者数は不明だが、抗体産生不全は、自己炎症性疾患を除いた原発性免疫不全症の1/3程度を占めることが分かっており、原発性免疫不全症を1/10000人ほどと考えると（全国で1万人）、2500人程度と考えられる。個々の遺伝子異常症については、かなり稀で、たとえばICOS欠損症は全国に2家系のみで、CD19は1家系、LRBA、IKZF1は数家系である。欧米で比較的多いTACI欠損症も日本では数家系にとどまる。

c) 診断方法

診断基準

- ①IgG低値を示し、IgMかIgA、あるいは両者が低値を示すこと（年齢を考慮し-2SD以下）
- ②予防接種あるいは罹患病原体に対する抗体反応の欠損または低下を示すこと
- ③その他の免疫不全症がないこと（原発性あるいは続発性免疫不全症を含む）

参考所見

- ①2歳以降の発症であること
- ②末梢血B細胞1%以上であること
- ③記憶B細胞(CD27+CD19+ or CD27+CD20+)への分化異常を認めること
記憶B細胞/全B細胞 <10%
- ④形質細胞への分化異常その他の免疫不全症がないこと
- ⑤T細胞増殖能正常であること

参考基準

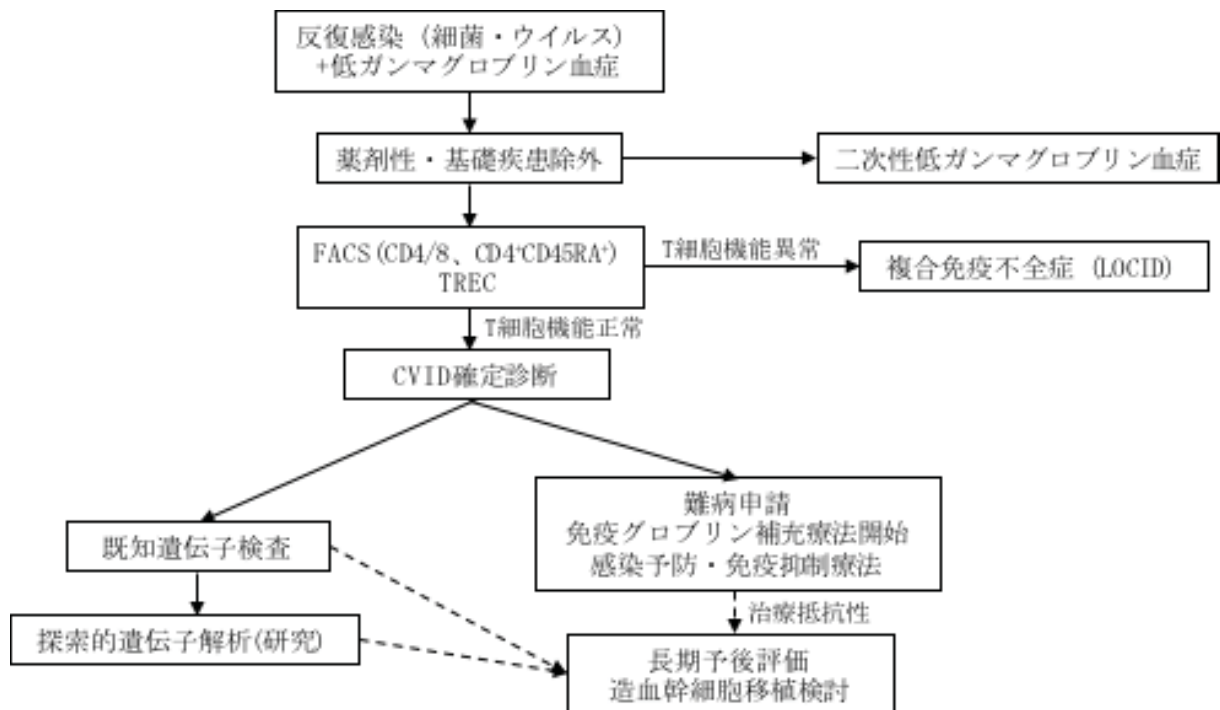
1. CVID の原因遺伝子として以下のものが知られている。
 - (1) CD19 複合体分子異常: CD19, CD21, CD81
 - (2) 副刺激分子異常: ICOS, TACI, BAFF-R, TWEAK
 - (3) サイトカイン異常: IL-21
 - (4) NF κ B 異常: NF κ B1, NF κ B2
 - (5) PI3K 異常: PIK3CD, PIK3R1, PTEN
 - (6) 転写因子異常: Ikaros (IKZF1), TCF3 (E2A, E47)
 - (7) その他: MSN, MOGS, TRNT1, TTC37 など

2. 2 歳以下の低ガンマグロブリン血症患者の場合、下記の原因性免疫不全症、および、乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (TIH) があり、注意を要する。

3. CVID と鑑別が必要な免疫不全症として以下の遺伝子の異常がある。
 - (1) 複合免疫不全症 (SCID を含む)
 - IL2RG, RAG1, RAG2, Artemis, ADA, CD25, STAT5b, ITK, DOCK8, LIG4 NHEJ1, RMRP, など
 - (2) B 細胞欠損症
 - BTK, μ heavy chain, Ig α , Ig β , λ 5, BLNK など
 - (3) 免疫グロブリンクラススイッチ異常症 (高 IgM 症候群)
 - CD40LG, CD40, AID, UNG, PMS2, RNF168, NEMO, IKB α , PIK3CD, PIK3R1, PTEN, など
 - (4) リンパ増殖性疾患
 - SAP, XIAP, ITK, CD27, CD70
 - (5) 自己免疫性リンパ増殖性疾患: PRKCD, CTLA4, LRBA
 - (6) ICF 症候群
 - DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS
 - (7) 胸腺腫を伴う免疫不全症
 - (8) その他
 - VODI, WHIM など

4. 経過中に B 細胞欠損 (B 細胞<1%) を呈する場合もある。
5. IgA 欠損症の経過中に CVID に移行することがあり、また逆の可能性もある。

診断フローチャート



d) 合併症

- 自己免疫性溶血性貧血、血小板減少、乾癬、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、関節炎、などの自己免疫疾患・自己炎症性疾患、肝脾腫、リンパ節腫脹、扁桃腫大などのリンパ増殖性疾患を 30-50%で合併する。
- 10-20%で悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を合併する。
- 気道感染症を繰り返す例では、気管支拡張症を呈することも多い。

e) 重症度分類

該当なし

f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

A. 免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリン製剤（静注および皮下注）の定期補充により改善が得られることが多い。IgG 700~1000 を目安とするが、患者の易感染状態に応じて適宜増減する。

B. 感染予防

一部の患者でみられる T 細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは、易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。また、マクロライド系抗菌薬の予防投薬も有用である。

C. 各種感染症罹患時の治療

細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入が必要である。免疫グロブリンの追加投与も必要となる。

D. 免疫抑制療法

多くの患者が自己免疫性疾患、自己炎症性疾患を合併するため、様々な免疫抑制薬が必要となることも多い。シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メソトレキセート、ロイケリンなどに加え、生物学的製剤である、TNF α 阻害薬、アバタセプトなどが必要になることもある。

E. 造血幹細胞移植療法

CVIDの一部はT細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり、HLA一致の血縁者がいる場合には造血幹細胞移植が検討される。現在のところその成績は50%程度と必ずしもよくはないが、原因遺伝子の解明とともに、向上することが期待される²。非血縁者間移植や臍帯血移植も検討の必要はある。

g) 予後、成人期の課題

CVIDの一部、特に合併症がない群、および TREC, KREC が正常な群は、免疫グロブリン補充、予防的抗菌薬を用いることで長期予後は良好であるが、合併症を有する群あるいは TREC, KREC 陰性群、T細胞機能不全を呈する CVID の予後は不良である^{3,4}。こうした患者については、根治療法は造血幹細胞移植のみであるが、成人例では移植後合併症が問題になるケースが多く、臓器障害のため移植を断念せざるを得ないこともある。一方で、造血幹細胞移植を施行し長期生存を得ている症例も、晩期合併症のフォローアップは必須である。成人で発見された患者の場合、その移植適応については血液内科を中心とした内科医と連携した検討が必要である。

h) 診療上注意すべき点

CVIDは成人発症例が多く、内科（膠原病内科、リウマチ内科、消化器内科、血液内科、神経内科、など）との連携が不可欠である。

2章 推奨

CQ1 CVID 診断時に重要な鑑別診断及びそのために必要な検査はなにか？

推奨

① 二次性低ガンマグロブリン血症及び遅発性複合免疫不全症 (LOCID; late onset combined immunodeficiency) の除外診断が必要である。

根拠の確かさ B

② 末梢血 T・B 細胞数 (CD4/CD8 比、CD4⁺CD45RA⁺T 細胞、CD19⁺B 細胞)、TREC の評価を行い、T 細胞機能異常が無いことを確認する必要がある。

根拠の確かさ B

解説

CVID は抗体産生細胞の選択的な機能異常症によって定義され、その他複合免疫不全症や続発性免疫不全症とは臨床症状・治療が異なり、これらの除外診断が必要である。二次性低ガンマグロブリン血症をきたす原因として、薬剤性 (ステロイド、リツキシマブ、抗てんかん薬など)、悪性腫瘍・骨髄不全、胸腺腫、血管外漏出 (蛋白漏出性胃腸症、ネフローゼなど) を鑑別する⁵。さらに、本邦及びヨーロッパのグループの観察研究にて、CVID の一部に T 細胞機能異常に伴い日和見感染症や悪性腫瘍・自己免疫疾患を合併するより予後の悪い一群が存在することが示された (LOCID)^{4,6}。LOCID では B 細胞数減少、CD4⁺ヘルパー T 細胞数減少、特に CD45RA⁺CD4⁺ナイーブヘルパー T 細胞の減少が特徴的であり、ナイーブ T 細胞の新性能を示す TREC が低値となるため、CVID 診断時にはこれらの評価を行い、T 細胞機能異常の有無を鑑別する必要がある。

CQ2 CVID に対する免疫グロブリン補充療法における目標血清 IgG トラフ値はどれくらいか？

推奨

① 感染予防に十分な血清 IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）には個人差があり、400-600mg/dL 以上を目安に十分量のトラフ値を患者ごとに設定する必要がある。

根拠の確かさ B

② 肺炎発症リスクを健常者レベルに近づけるためには 1,000mg/dL 以上の血清 IgG トラフ値が必要である。

根拠の確かさ B

解説

CVID を含む原発性免疫不全症患者に対する免疫グロブリン補充療法と感染症発症頻度についての観察研究がヨーロッパのグループから報告され⁷、感染症発症頻度の改善のため必要な IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は患者個人間で異なることが示された。400-600mg/dL 以上を目安に、症例ごとに症状に応じて適切な目標トラフ値を設定することが重要である。

さらに、2010 年に報告された既報 17 研究 676 症例を対象としたメタアナリシス⁸では、肺炎罹患頻度を健常者レベルに近づけるためには 1,000mg/dL 以上が必要であることが示された。これらの目標値を参考とし、患者ごとの感染症状に応じて、適切な生物学的 IgG トラフ値を維持するよう補充療法を行うことが重要である。

CQ3 CVID 患者に対し、造血幹細胞移植は推奨されるか？

推奨

① 十分な免疫グロブリン補充療法、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合、造血幹細胞移植が考慮される。

根拠の確かさ C

② CVID の原因遺伝子によって長期予後・移植成績が異なるため、可能な限り遺伝学的な解析を行い、原因遺伝子に応じて移植療法を最適化することが望ましい。

根拠の確かさ C

解説

CVID を対象とした造血幹細胞移植の報告は限られており^{2,9}、生存率 50%程度と成績は決して良くないが、生存している症例では高確率に低ガンマグロブリン血症や自己免疫・悪性リンパ腫といった合併症の改善が報告され、有効性も示唆される。十分な感染予防・合併症治療を行っても治療困難な一部の症例に対しては造血幹細胞移植が考慮されることが考えられる。

一方、近年の網羅的遺伝子解析技術の進歩により、従来 CVID と診断されていた症例の中で多くの原因遺伝子が同定され (PIP3KCD、NFKB1、NFKB2、CTLA4、STAT1 など)、それら原因遺伝子ごとに長期予後や造血幹細胞移植の適応・適切な前処置の議論が進んでいる^{10,11,12,13}。また、特に LOCID の原因の一部である DNA 修復異常を伴う一群 (RAG1、RAG2、Artemis、LIG4 など) では、移植前処置の化学療法や放射線治療に高感受性を示し、骨髄破壊的前処置に対して致命的な移植合併症を発症する可能性がある¹⁴。

よって、可能な限り移植療法前に CVID の原因遺伝子検索を行うことが重要であり、原因遺伝子に応じて適切な長期的治療を検討し、必要な症例に対して造血幹細胞移植を施行することが望ましい。

1. Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. “A rose is a rose is a rose,” but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol* 2011;111:47-107.
2. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:988-997. e6.
3. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112:277-86.
4. Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, et al. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ -deleting recombination excision circles. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1437-1440. e5.
5. Salzer U, Warnatz K, and Peter HH. Common variable immunodeficiency: an update. *Arthritis Res Ther* 2012 24;14:223.
6. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis* 2009 1;49:1329-38.
7. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, and Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008 122:210-2.
8. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, and Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010 137:21-30.
9. Rizzi M, Neumann C, Fielding AK, Marks R, Goldacker S, Thaventhiran J, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2011 128:1371-1374.
10. Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC, Neven B, Fischer A, Suarez F, et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2017 139:1046-1049.
11. Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Yoshida K, Kamae C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol* 2018 pii: S0091-6749(18)30707-3. [Epub ahead of print]
12. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient

subjects. J Allergy Clin Immunol 2018 pii: S0091-6749(18)30630-4. [Epub ahead of print]

13. Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. J Allergy Clin Immunol 2018 141:704-717. e5.
14. Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleesing J, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. J Allergy Clin Immunol 2018 141:322-328. e10.

診療ガイドライン

高 IgM 症候群 (Hyper IgM syndrome: HIGM)

a) 疾患背景

高 IgM 症候群 (Hyper IgM syndrome: HIGM) は、繰り返す細菌感染症などの易感感染性を呈し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値であることを特徴とする症候群である。1961 年に Rosen らによって初めて報告され¹⁾、1990 年代に入り、CD40L 欠損症 (HIGM1 or XHIGM) がその原因であることが報告された^{2, 3)}。以降も、AID 欠損症 (HIGM2)⁴⁾、CD40 欠損症 (HIGM3)⁵⁾、UNG 欠損症 (HIGM5)⁶⁾が同定され、HIGM4 は、HIGM2 に似た臨床像を呈するも原因不明な疾患として報告された⁷⁾。HIGM2 の多くは常染色体劣性遺伝形式だが、一部の症例では常染色体優性遺伝も報告されている⁸⁾。その後も、ミスマッチ修復異常症 (MSH6, MLH1, PMS2)、常染色体優性遺伝の PI3 キナーゼ δ 活性化症候群 1 型 (APDS1)、2 型 (APDS2)、に加え、毛細血管拡張性運動失調症 (AT)、Cernunnos 欠損症、X連鎖性遺伝の NEMO 異常症など、多数の遺伝子異常で HIGM の臨床像を呈することが報告されている⁹⁾。

原発性免疫不全症の分類では、1974 年に世界保健機関 (WHO) 分類へ記載され¹⁰⁾、最新の IUIS 分類では、table3 抗体産生不全のなかに、AID 欠損症 (HIGM2)、UNG 欠損症 (HIGM5)、INO80 欠損症、MSH6 欠損症が記載されている¹¹⁾。HIGM1 と HIGM3 は、その病態から、table1 複合免疫不全症に分類されている。

b) 疫学

HIGM は、原発性免疫不全症の 0.3-2.9%を占めるとされ、HIGM1 がそのうち最多で、HIGM の約半数を占めるとされる。最も多い HIGM1 で、出生 10 万人あたり約 0.1 人と推定される⁹⁾。

2016 年までに遺伝子診断された本邦での HIGM1 は約 60 例で、HIGM 全体の約半数を占めた。HIGM2 は本邦では 10 数例と希少疾患である。HIGM3 は血族婚家系での発症が主であり、本邦では見つかっていない。HIGM5 は更に希少で全世界に 3 例だが、うち 1 例は本邦の症例である⁶⁾。

c) 病因・病態

CD40L と CD40 によるシグナルは、B 細胞において、免疫グロブリンクラススイッチと体細胞変異に重要である。免疫グロブリンクラススイッチの障害が起これば、IgG, IgA, IgE を産生できず、グロブリンは IgM で留まることになる。これが、HIGM の中心的な病態である。また、免疫グロブリンクラススイッチと体細胞変異では、DNA 修復機構が重要な役割を担う。そのため、これらのシグナル、DNA 修復機構の障

害が起きることで、HIGM の臨床像を呈し、様々な関連分子の異常で HIGM を発症することとなる。

d) 診断方法

A. 臨床症状

1. 繰り返す細菌感染症を呈する
2. HIGM1 は男児に発症し、家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）を有することがある（X連鎖劣性遺伝形式）
3. HIGM1/3 はしばしばニューモシスチス肺炎（PCP）、クリプトスポリジウム感染などの日和見感染症を発症する

B. 検査所見

1. 血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴う
2. 血清 IgM は正常または高値
3. HIGM1 はしばしば好中球減少を伴う
4. *CD40L*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* 遺伝子変異を有することがある
5. *In vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常がある

（参考所見）

6. 各責任遺伝子の蛋白発現解析（FACS、ウェスタンブロット）

C. 鑑別診断

1. *PMS2*, *MSH6*, *INO80*, *NEMO*, *ATM*, *XLF*, *NBN*などの遺伝子変異でも高 IgM 血症を呈することがある
2. *PIK3CD* の機能獲得型変異及び *PIK3R1* の機能喪失性変異による activated PI3K-delta syndrome (APDS1/2)も高 IgM 血症を呈することがある

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

感染症を反復し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値を示し、その他の免疫不全症が否定された場合には、本症の可能性が高い。*CD40LG*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* 遺伝子変異があるか、*in vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常が証明されれば、本症と確定診断される。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、他の免疫不全症が否定された場合に HIGM と診断する。

e) 合併症

HIGM1 の約半数の患者で好中球減少を伴うほか、自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生も報告されている。また、HIGM1 におけるクリプトスポリジウム感染は、抗菌薬（アジ

スロマイシンなど)では治癒困難で持続感染をきたし、下痢の遷延から中心静脈栄養を必要とすることもある。さらに上行性に胆管に到達し、硬化性胆管炎、肝硬変、肝不全、胆管癌、肝細胞癌をおこす。HIGM2, 4及び5では自己免疫疾患を合併することがある。

f) 重症度分類

免疫グロブリン定期補充が必要なほか、感染予防、合併症対策が必要な疾患である。全例重症に分類する。

g) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

A. 免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリンの定期補充により改善が得られることが多い。

一方で、静注用免疫グロブリン（IVIG）で加療した HIGM2 患者において、抗 IgG-IgM 抗体の産生によるアナフィラキシー反応の報告がある¹²⁾。HIGM では、IgG および IgA を異物と認識する IgM が補体を誘導することによる副反応が起きやすいため注意が必要である。

皮下注用免疫グロブリン（SCIG）であれば、緩徐に吸収されるため、重篤な副反応が起こりにくく、血中濃度も安定しやすい¹³⁾。IVIG で副反応の既往があった場合も使用は可能である。

B. 感染予防

1. HIGM1, 3 でみられる T 細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。

2. HIGM1 のクリプトスポリジウム感染症の予防策として、水道水からの感染が散発しているため、患者は煮沸した水やフィルターでろ過した水を飲むことが推奨される。

3. 好中球減少症を合併する HIGM1 に対して G-CSF 投与を行うことがあるが、効果・必要量はさまざまである。

C. 各種感染症罹患時の治療

細菌感染症罹患時は適切な抗菌薬による早期治療介入が必要である。

D. 造血幹細胞移植療法

HIGM1, 3 は T 細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり、HLA 一致の血縁者がいる場合には早期の造血幹細胞移植が推奨される。また、非血縁者間移植や臍帯血移植も施行されている。HIGM1 では、5 歳以上になると臓器障害や合併症の頻度が増すため、5 歳以下での造血幹細胞移植が望ましいとする報告もある¹⁴⁾。

h) 予後、成人期の課題

国内 HIGM1 患者 56 例において、生存年齢中央値は 23 歳で、40 歳での全生存率は 31.6%だった¹⁴⁾。死因は感染症が最多で、次いで肝不全、悪性腫瘍となっており注意が必要である。現時点で根治療法は造血幹細胞移植のみであるが、成人例では移植後合併症が問題になるケースが多く、臓器障害のため移植を断念せざるを得ないこともある。一方で、造血幹細胞移植を施行し長期生存を得ている症例も、晩期合併症のフォローアップは必須である。

i) 診療上注意すべき点

HIGM1, 3 では、T 細胞機能不全を伴うため、各種日和見感染症の罹患が報告されており、臨床的に重症なことが多い。HIGM1 に好発する PCP や、クリプトスポリジウム感染による硬化性胆管炎・肝不全は致命的である。特に乳児期に PCP を初発症状とする患者が多い。

図 クラススイッチに必要な刺激とその障害による HIGM の分類

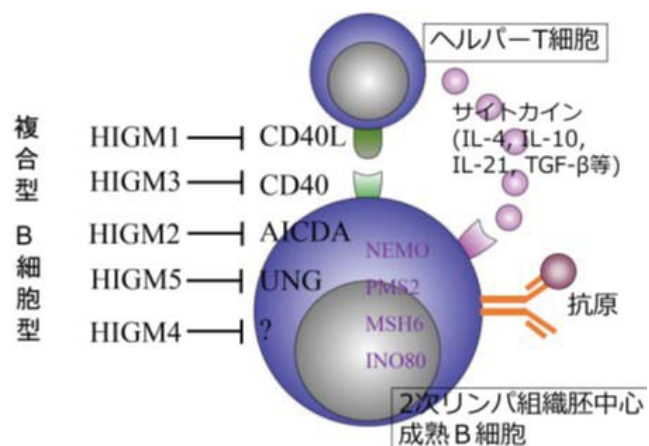


表 高 IgM 症候群の病型¹⁵⁾

サブタイプ	原因遺伝子	HIGM中の症例頻度	OMIM*	日和見感染	合併症	CD27陽性B細胞	in vitro B細胞増殖**	in vitro IgE産生**	SmuDSB***	VH-SHM頻度
HIGM1	CD40LG	約50%	#308230	あり	好中球減少・自己免疫疾患	低下	正常	正常	ND	障害
HIGM2-AR	AICDA	約20%	#605258	なし	リンパ組織腫脹・自己免疫疾患	正常	正常	障害	障害	障害
HIGM2-AD	AICDA	10例前後	#605258	なし	リンパ組織腫脹	正常	正常	障害	正常	正常
HIGM3	CD40	7例	#606843	あり	好中球減少・自己免疫疾患	低下	障害	障害	ND	ND
HIGM4	不明	約20%	608184	なし	リンパ組織腫脹・自己免疫疾患	正常(M)/低下(N)	正常	障害	障害(M)/正常(N)	正常
HIGM5	UNG	3例	#608106	なし	リンパ組織腫脹・自己免疫疾患	正常	正常	障害	障害	正常****
その他のHIGM	PMS2	3例	600259	なし	カフェオレ斑・悪性腫瘍	低下~正常	正常	障害	障害	正常
	MSH6	8例	600678	なし	自己免疫疾患・悪性腫瘍	正常	正常	障害	ND	正常
	INO80	2例	*610169	あり	なし	低下	正常	障害	ND	正常
EDA-ID-XL	IKBK(G(NEMO)	国内10例前後	#300291	あり	外胚葉異形成症	低下	低下	低下	ND	障害
EDA-ID-AD	NFKBIA(IkBa)	5例	#612132	あり	外胚葉異形成症	低下	低下	低下	ND	障害
APDS1	PIK3CD	国内20例以上	#615513	あり	リンパ組織腫脹・下痢・悪性リンパ腫	低下	正常	正常	ND	正常
APDS2	PIK3R1	4例	#616005	あり	扁桃腫大・成長障害	低下	低下	不明	ND	正常

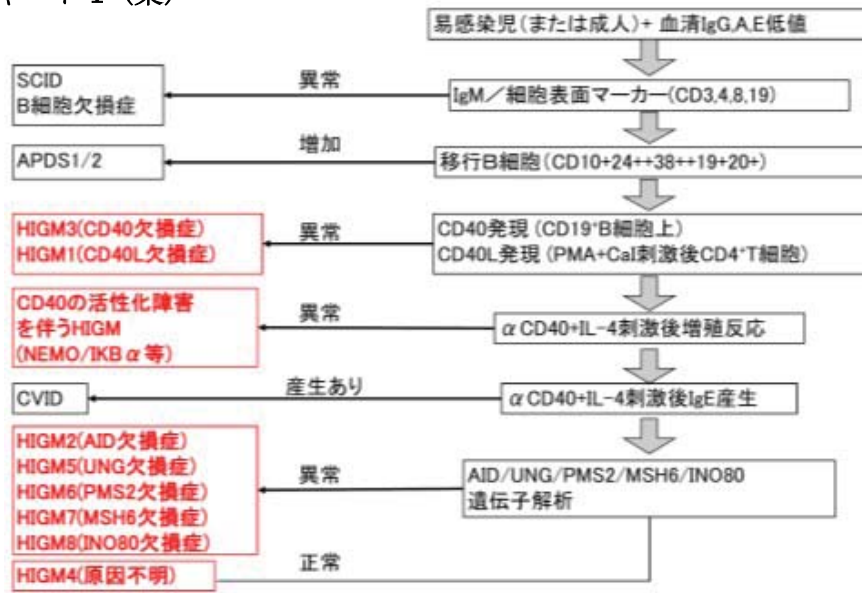
*: OMIM=online mendelian inheritance in man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>)

** : CD40+IL-4刺激後

***: SmuDSB=IgMスイッチ領域のDNA double strand breaks (DNA二重鎖断裂)

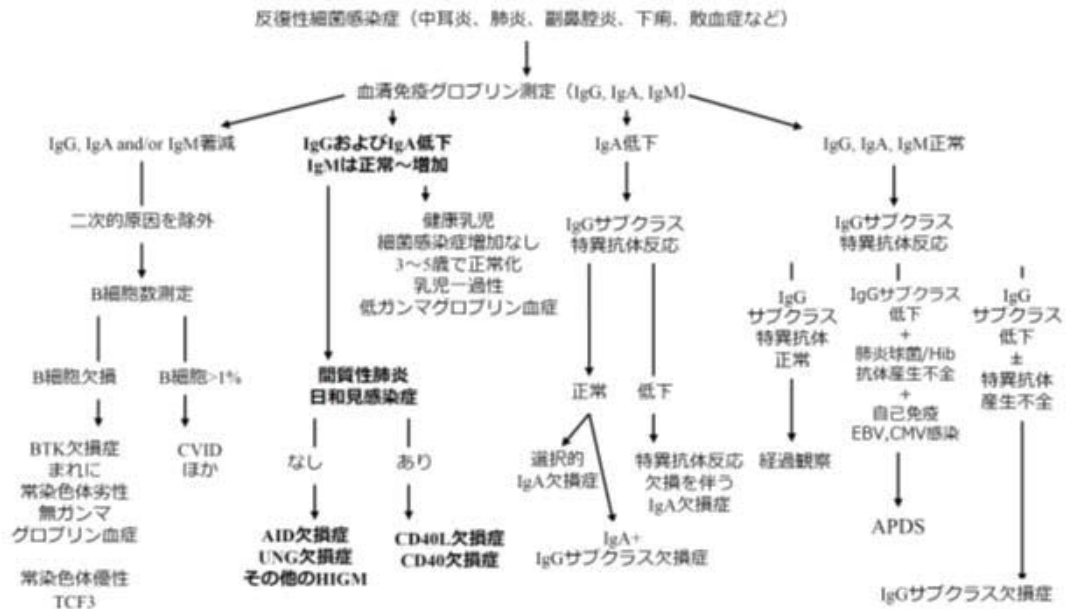
****: SHMの変異塩基にはバイアス(偏移)がある

フローチャート 1 (案)



フローチャート 2 (案)

文献 16 改変



参考文献

- 1) F.S. Rosen, et al. Recurrent bacterial infections and dysgamma-globulinemia: deficiency of 7S gamma-globulins in the presence of elevated 19S gamma-globulins. Report of two cases. *Pediatrics* 28: 182-95, 1961.
- 2) Allen, R. C., et al. CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science* 259: 990-993, 1993.
- 3) Aruffo, A., et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 72: 291-300, 1993.
- 4) Revy, P., et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 102: 565-575, 2000.
- 5) Ferrari, S., et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 98: 12614-12619, 2001.
- 6) Imai, K., et al. Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nature Immun.* 4: 1023-1028, 2003.
- 7) Imai, K., et al. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte-intrinsic selective deficiency in Ig class-switch recombination. *J. Clin. Invest.* 112: 136-142, 2003.
- 8) Imai K, et al. Analysis of class switch recombination and somatic hypermutation in patients affected with autosomal dominant hyper-IgM syndrome type 2. *Clin Immunol.* 115: 277-85, 2005.
- 9) Yazdani R, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol.* 198: 19-30, 2018.
- 10) Cooper, M. D., et al. Meeting report of the second international workshop on primary immunodeficiency diseases in man. *Clin. Immun. Immunopath.* 2: 416-445, 1974.
- 11) 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.
- 12) Tsujita Y, et al. A Severe Anaphylactic Reaction Associated with IgM-Class Anti-Human IgG Antibodies in a Hyper-IgM Syndrome Type 2 Patient. *J Clin Immunol.* 38: 144-148, 2018.
- 13) 足洗美穂ら. 低または無ガンマグロブリン血症 50 例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入. *日児誌.* 120: 1772-1781, 2016.
- 14) Mitsui-Sekinaka K, et al. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Clin Immunol.* 136: 1018-24, 2015.
- 15) 関中佳奈子、今井耕輔: 高 IgM 症候群 (HIGM) . 日本免疫不全症研究会 (編) : 原発性免疫不全症候群診療の手引き. 診断と治療社. 東京. pp65-68, 2017.
- 16) Bousfiha A, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 38: 129-143, 2018.

CQ1. IgM が低い症例では、高 IgM 症候群を否定して良いか

推奨：IgM が低値の症例も報告があるため、抗体産生不全症の鑑別において、IgM が低くとも、鑑別診断には入れておく方が良い。

根拠の確かさ：B

解説：Levy らは 55 例の HIGM1 のコホートにおいて、全例 IgM は正常か高値だったと報告しているが¹⁾、それ以外の報告も含めたレビューでは、合計 219 例の HIGM の報告において、14 例（6.4%）は IgM が低かったと報告している²⁾。また、最近の米国からの報告では、101 例中、17 例（16.8%）で IgM が低値だったと報告している³⁾。そのため、IgM が低いということからは、高 IgM 症候群を否定はできない。

- 1) Levy J, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr.* 131: 47–54, 1997.
- 2) Heinold A, et al. Pitfalls of "hyper"-IgM syndrome: a new CD40 ligand mutation in the presence of low IgM levels. A case report and a critical review of the literature. *Infection.* 38: 491-6, 2010.
- 3) Leven EA, et al. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 36: 490-501, 2016.

CQ2. 高 IgM 症候群の治療として、造血幹細胞移植を施行すべきか

推奨：複合免疫不全症（T 細胞の異常）を伴う HIGM1 においては、臓器障害を合併する前に施行を考慮した方が良い。本邦の HIGM1 についての疫学調査では、5 歳までに施行した場合、良好な予後が得られていた。

根拠の確かさ：B

解説：本邦の HIGM1 についての疫学調査では、造血幹細胞移植を受けた 29 例と、受けなかった 27 例を比較すると、10 年生存率はそれぞれ 100%、62.5%であり、30 年生存率は 65.9%、35%と、明らかな長期予後の改善を認めた。また、造血幹細胞移植を受けた症例において、移植前に臓器障害を合併していたのは全例 6 歳以上の症例であり、5 歳以下で移植を受けた症例の長期予後の方が有意に良かった¹⁾。米国、欧州の疫学調査からも同様の報告がなされており、少なくとも、10 歳以下で肝合併症を来す前に移植することがすすめられている²⁾。欧州の報告では、移植前の肺障害が予後の増悪因子だったと報告もしており³⁾、何らかの臓器障害が出現する前に移植をすることが、一貫した推奨と考えられる。

- 1) Mitsui-Sekinaka K, et al. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Clin Immunol.* 136: 1018-24, 2015.
- 2) de la Morena MT, et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 139: 1282-1292, 2017.
- 3) Gennery AR, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2002. *Blood.* 103: 1152-7, 2004.

診療ガイドライン

IgG サブクラス欠損症

疾患概要

ヒト免疫グロブリンには IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の 5 種類のアイソタイプが存在しているが、液性免疫を主に担当しているのは IgG、IgA および IgM である。IgG はさらに 4 種類のサブクラス、すなわち IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 に分けられる。これらのうち 1 つないしは複数のサブクラスが欠損し、総 IgG の低下がないものを IgG サブクラス欠損症という。単独の IgG サブクラス欠損症は IgG1~IgG4 のすべてについて報告されているが、IgG2 欠損症は IgG4 欠損症、さらには IgA 欠損症を伴っていることがある。IgG1 欠損の場合は免疫グロブリンが全て減少して CVID となることが多いが、単独欠損の報告も大多数が成人である¹。IgG2 欠損症は小児で多く、IgG3 欠損症は成人で多い²。IgG4 は健常人でも少なく無症候の場合も多いと考えられているが易感染性を呈した報告もある³⁴。

疫学

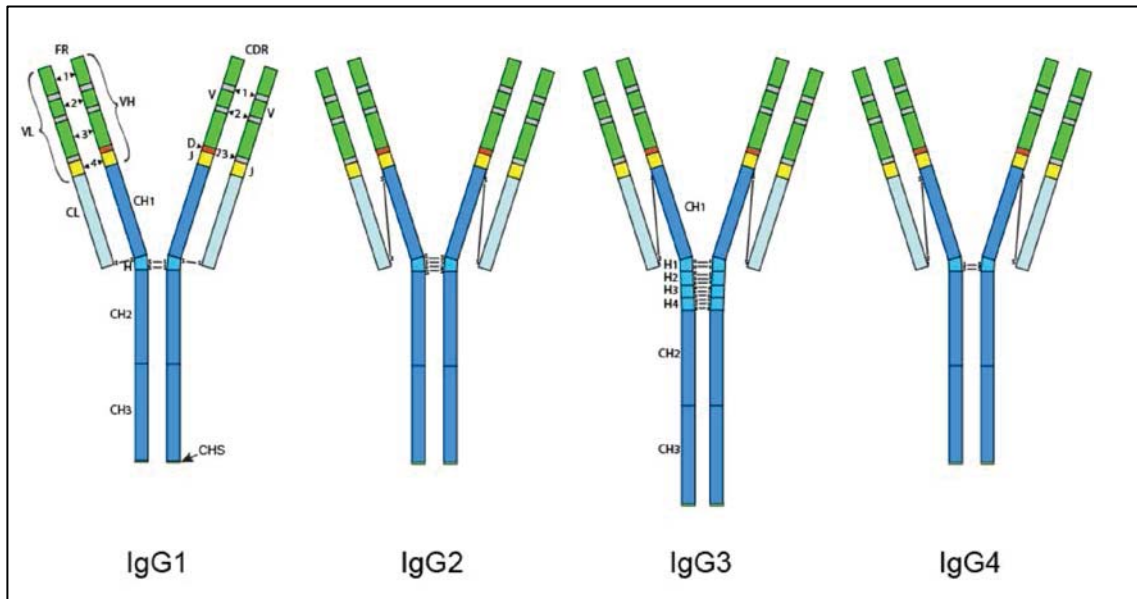
2011 年に発表されたわが国の原発性免疫不全症の疫学調査では IgG サブクラス欠損症は 66 例報告され、抗体産生不全症では X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA) の 182 例、分類不能型免疫不全症の 136 例に次いで多かった⁵。無症状のものも存在するので、潜在的にはもっと多くの患者が存在すると思われる。トルコからは 59 例の小児 IgG サブクラス欠損症例のうち IgG3 欠損症が 77%、IgG2 欠損症が 9%、IgG2+IgG3 欠損症が 14%と報告されている⁶。小児では男女比 3:1 と男児に多く、16 歳以上では女性の方が多²。

原因・病態

根本的な原因は不明であるが、遺伝子の欠失、転写異常、サイトカイン調節異常、免疫抑制療法、アロタイプの変異などが考えられている。

サブクラス間の三次構造は似ているが、図 1 に示すように各鎖間のジスルフィド結合の場所と数が異なっている。また全てモノマーとして存在し、胎盤を通過する点は共通している。血漿中の量は IgG1>IgG2>IgG3>IgG4、補体の古典経路活性化は IgG3>IgG1>IgG2 (IgG4 にはない)、Fc γ レセプターへの結合性は IgG1 と IgG3 は Fc γ R I II III 全てに、IgG4 は Fc γ R II III に、IgG2 は Fc γ R II のみにある。対象抗原は IgG1・IgG3 はウイルス抗原やタンパク質、IgG2・IgG4 は多糖体である⁷。そのため、肺炎球菌に対しては IgG2 が、ウイルスに対しては IgG1 と IgG3 が重要である。また溶連菌、モラキセラ、RS ウイルスに対しては IgG3 が重要である。各欠損症の易感染性は、対応する病原体の種類と概ね合致する⁸。

図 1



<http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/index.php?article=IGandBcells&chapter=Properties&lang=UK&nbr=3>

臨床像

1. 易感染性

IgG サブクラス欠損症は中耳炎や肺炎などの細菌感染症を繰り返すが、その程度は代表的な抗体産生不全症である XLA と比較して軽症なことが多い。なかには無症状のまま経過する症例も存在する。IgG2 欠損症では肺炎球菌やインフルエンザ桿菌による反復性の呼吸器感染症がしばしば問題となる。これは IgG2 には細菌由来の多糖体抗原に対する抗体を含むためである。その他に髄膜炎、敗血症、難治性下痢がみられることがある。特に中耳炎は難治性で完治しないまま増悪を繰り返すことが多い。タイの小児 55 人を対象とした研究における IgG サブクラス欠損症の内訳と臨床症状を表 1,2 に示す⁹。

表 1

IgG サブクラス欠損症	患者数 n(%)
IgG3 欠損症 (単独欠損)	31 (56.4)
IgG2+IgG3 欠損症	9 (16.4)
IgG2+IgG4 欠損症	6 (10.9)
IgG1+IgG3 欠損症	5 (9.1)
IgG2 欠損症 (単独欠損)	1 (1.8)
IgG4 欠損症 (単独欠損)	1 (1.8)

IgG3+IgG4 欠損症	1 (1.8)
IgG2+IgG3+IgG4 欠損症	1 (1.8)

表 2

症状	患者数 n (%)
頻回の副鼻腔炎	46 (83.6)
頻回の肺炎・気管支炎・無気肺	6 (10.9)
頻回の中耳炎	3 (5.4)
原発性免疫不全症の家族歴と頻回の鼻炎	2 (3.6)
頻回の皮膚感染症	1 (1.8)
吸収不良を伴う慢性の下痢	1 (1.8)

一部の小児は2つ以上の症状を呈した。

成人例では反復性の下気道炎の合併症として気管支拡張症を呈することも多い¹⁰。

2. アレルギー疾患

気管支喘息やアレルギー性鼻炎が高頻度に見られる⁸⁹。

3. 慢性閉塞性肺疾患

成人では気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患が高頻度に見られる¹¹²。

4. 自己免疫疾患

筋骨格系、内分泌系の自己免疫疾患や腸炎を併発することが報告されている¹⁰。

5. 他疾患との関連

APDS (activated PI3K- δ syndrome、後述あり)¹³、NEMO 欠損症、I κ B α 欠損症などの多くの特徴的な免疫不全症においては IgG サブクラス欠損だけでなく、特異抗体産生不全を伴っていることが多い¹⁴。

6. 合併症

孤発性 IgG サブクラス欠損症では特に合併症は認められないが、APDS ではリンパ節や肝臓、脾臓、腸管リンパ濾胞にリンパ組織の過形成を認めるほか、EB ウイルス感染の有無に関わらず悪性リンパ腫を合併しやすい。

検査所見

細菌感染に易感染性を示す症例をみた場合には、血清免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM, IgE) を測定する。また血算、白血球分画、リンパ球サブセットなども調べる。IgG 値が対象年齢

の基準範囲の場合、IgG サブクラス検査を行う。健常者の免疫グロブリン値ならびに血清 IgG サブクラス値にはかなりの幅があり、かつ年齢によっても異なるので、異常値の判定は正常値と比較しながら（表 3、4）、経過を追って複数回測定するなど慎重に行う。IgG サブクラス検査のうち、現在保険収載されているのは、IgG2 および IgG4 定量検査（388 点）のみである。IgG サブクラスが対象年齢の基準値以下のものをそれぞれ低下症とするが、特に IgG2 が 80mg/dL 以下のものを IgG2 欠損症として免疫グロブリン補充療法が 2015 年 2 月より保険適応となっている。サブクラス欠損の有無に関わらず、特異抗体（麻疹、風疹、百日咳、血液型抗 A 抗体・抗 B 抗体）産生不全がある場合は特に注意を要する¹⁵。

総 IgG 値ならびに IgG サブクラスに異常が認められないが、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌に易感染性を示す場合には、該当菌種の多糖体抗原に対する特異抗体欠損症の可能性が考えられる。肺炎球菌特異 IgG2 は保険収載されていないが、外注検査可能である。インフルエンザ桿菌特異 IgG2 は現在コマーシャルベースでは測定不能である。

表 3 各年齢における免疫グロブリン値⁶

年齢	IgG	IgM	IgA
新生児	1031±200	11±5	2±3
1-3 か月	430±119	30±11	21±13
4-6 か月	427±186	43±17	28±18
7-12 か月	661±219	54±23	37±18
13-24 か月	762±209	58±23	50±24
25-36 か月	892±183	61±19	71±37
3-5 歳	929±228	56±18	93±27
6-8 歳	923±256	65±25	124±45
9-11 歳	1124±235	79±33	131±60
12-16 歳	946±124	59±20	148±63
成人	1158±305	99±27	200±61

基準値は平均±標準偏差をあらわし、単位はすべて mg/dL。

表4 各年齢におけるIgGサブクラス値¹⁶

年齢	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
臍帯血	528.4-1457.6	173.5-756.7	19.4-131.2	3.9-140.9
0-2 か月	281.7-804.3	111.3-373.3	6.9-92.1	2.2-41.2
2-4 か月	159.1-483.4	34.5-291.8	6.3-83.8	0.3-22.0
4-7 か月	136.9-497.8	42.3-159.6	8.3-107.5	0.3-10.0
7-12 か月	234.0-830.6	50.8-224.0	18.7-95.4	0.3-16.5
1-2 歳	291.8-820.7	62.2-275.1	15.4-106.8	0.2-76.2
2-4 歳	391.2-955.2	58.5-292.1	11.4-98.8	1.2-76.7
4-6 歳	390.5-1289.8	106.4-381.9	12.8-92.5	2.7-66.3
6-8 歳	476.2-1233.3	110.4-412.5	9.3-146.6	2.3-83.3
8-10 歳	401.8-1305.4	147.7-459.9	10.9-134.1	2.4-89.5
10-12 歳	496.2-1099.5	190.3-501.7	11.4-142.4	2.6-104.0
12-14 歳	438.3-1284.3	190.7-587.1	13.6-106.4	3.0-122.4
14-16 歳	411.1-1138.4	181.5-700.0	13.1-120.2	1.6-143.2
成人 ¹⁷	280-800	115-570	24-125	5.2-125

単位はすべて mg/dL。

測定法：ELISA 法

診断

1. 鑑別診断

肺炎球菌やインフルエンザ桿菌に易感染性を示すのは IgG2 欠損症以外にも IRAK4/MyD88 などの自然免疫系の異常や無脾症などの鑑別が必要である。

抗てんかん薬などの薬剤投与、悪性腫瘍、全身性エリテマトーデスなどのリウマチ性疾患などで二次的に抗体産生不全となることもあるので、基礎疾患の有無を確認すべきである。

Phosphatidyl inositol-3-kinase (PI3K) の p110 δ サブユニットをコードする *PIK3CD* 遺伝子の機能獲得変異による新たな原発性免疫不全症 activated PI3K δ syndrome (APDS) が報告された¹⁸。APDS ではしばしば高 IgM 血症に加えて IgG サブクラス欠損症を伴う。PI3K の制御因子である p85 α サブユニットをコードする *PIK3R1* 遺伝子変異によっても同様の病態を呈し、前者を APDS1、後者を APDS2 と称する¹⁹。APDS1/2 は常染色体優性遺伝形式であり、孤発例も多く、わが国において

も相当数同定されている。これまで原因不明とされていた高 IgM 血症を伴う IgG サブクラス欠損症はこの疾患である可能性が高い。

2. 診断基準

反復性の重症感染症を呈し、ひとつまたはそれ以上の IgG サブクラス欠損を認め、総 IgG は正常か正常に近い場合に本診断とする。検査基準値は前項の通りである。

3. 重症度分類

乳児期は生理的に血清 IgG サブクラスが低値であり、いわゆる **slow starter** と思われる軽症例が存在する。しかし易感染性を示し、免疫グロブリン補充療法の対象となる患者は重症とする。

治療

易感染性を伴う症例では短期的には適切な抗菌薬投与を行い、長期的には XLA に準じて免疫グロブリン補充療法を行う。IgG サブクラス欠損症そのものに対する免疫グロブリン補充療法は保険収載されていないが、IgG2 欠損症に対して献血ヴェノグロブリン IH（日本血液製剤機構）のみが保険適用となっている。具体的には肺炎球菌またはインフルエンザ桿菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎または肺炎の発症抑制に対しての適用であり、ワクチン接種による予防および他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限るとされている。人免疫グロブリン G として初回は 300mg/kg 体重、2 回目以降は 200mg/kg 体重を投与し、投与間隔は通常 4 週間とする。

長期予後や成人期の課題

いわゆる **slow starter** で積極的治療を必要としない症例も含まれ、総じて予後は良好である。しかし感染症のコントロールが不十分な場合には、XLA や分類不能型免疫不全症と同様に気管支拡張症などの合併がみられるので、注意が必要である。

診療上注意すべき点

健常者の血清 IgG サブクラス値にはかなりの幅があり、かつ年齢による正常値も異なるので、経過を追って複数回測定し、IgG サブクラス欠損症の診断を行う。また APDS などの他の原発性免疫不全症の除外診断も必要である。

1. Lacombe C, Aucouturier P, Preud'homme JL. Selective IgG1 deficiency. Clin Immunol Immunopathol 1997;84(2):194-201.
2. Soderstrom T, Soderstrom R, Avanzini A, Brandtzaeg P, Karlsson G, Hanson LA.

- Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;82(3-4):476-80.
3. Heiner DC, Myers A, Beck CS. Deficiency of IgG4: a disorder associated with frequent infections and bronchiectasis that may be familial. *Clin Rev Allergy* 1983;1(2):259-66.
 4. Oxelius VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. *Clin Exp Immunol* 1974;17(1):19-27.
 5. Ishimura M, Takada H, Doi T, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol* 2011;31(6):968-76.
 6. Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, Kutukculer N. Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies. *Asian Pacific J allergy Immunol* 2009;27(1):43-8.
 7. Schroeder HWJ, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
 8. de Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, Kirschfink M, Grumach AS. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(3):195-202.
 9. Visitsunthorn N, Hengcrawit W, Jirapongsananuruk O, Luangwedchakam V. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency in Thai children. *Asian Pacific J allergy Immunol* 2011;29(4):332-7.
 10. Slade CA, Bosco JJ, Binh Giang T, et al. Delayed Diagnosis and Complications of Predominantly Antibody Deficiencies in a Cohort of Australian Adults. *Front Immunol* 2018;9:694.
 11. Kim JH, Park S, Hwang Y Il, et al. Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Adult Patients with Chronic Airway Diseases. *J Korean Med Sci* 2016;31(10):1560-5.
 12. Berger M, Geng B, Cameron DW, Murphy LM, Schulman ES. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respir Med* 2017;132:181-8.
 13. Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Progressive Combined Immunodeficiency and Lymphoproliferation in Activated PI3K δ Syndrome Type 1. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2018;(April):1-10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.032>
 14. Wahn V, von Bernuth H. IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(6):521-4.
 15. Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Oejo-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S.

- The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. *Lab Med* 2017;48(4):314-25.
16. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics* 1966;37(5):715-27.
 17. Schauer U, Stemberg F, Rieger CHL, et al. IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. *Clin Chem* 2003;49(11):1924-9.
 18. Angulo I, Vadas O, Garcon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science* 2013;342(6160):866-71.
 19. Deau M-C, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest* 2014;124(9):3923-8.

CQ1. IgG2 欠損症において、免疫グロブリン補充療法は有用か。

推奨：IgG2 欠損症において免疫グロブリン補充療法は推奨される。

推奨の強さ：弱い
エビデンスの確実性：低

本邦において1995年1月-1997年2月に実施されたIgG2欠損症に対する免疫グロブリンの有効性を検証した多施設共同非盲検非対照試験¹が実施された。登録された40症例中、33症例が解析対象（反復性の急性中耳炎25例、下気道炎8例）となり、感染症発症のない著効例が20例（急性中耳炎15例、下気道炎5例）、発症が1-2回への減少とする有効例が6例（急性中耳炎5例、下気道炎1例）と有効率は78.8%と良好であった。安全性解析は誤投与1例を除いた39例で行われ、副作用に対する治療を要した4例、投与中止となった4例を認め、安全性は79.4%であった。海外からは、非盲検²、後方視³な2つの研究で免疫グロブリン補充の有効性が報告されているが、大規模なRCTのデータはなく、議論の余地は残している⁴。

1. Sakiyama Y, Komiyama A, Shiraki K, et al. [Intravenous immunoglobulin (GB-0998) for prophylaxis of recurrent acute otitis media and lower respiratory tract infection in infancy with IgG 2 deficiency]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1998;21(2):70-9.
2. Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, Narra M, Hester JD, Halsey JF. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149(3):267-74.
3. Olinder-Nielsen A-M, Granert C, Forsberg P, Friman V, Vietorisz A, Bjorkander J. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis* 2007;39(1):44-50.
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(3S):S1-46.

CQ2. IgG3 欠損症において、免疫グロブリン補充療法は有用か.

推奨：予防的抗菌薬に反応不良な IgG3 欠損症においては、免疫グロブリン補充療法は推奨される。

推奨の強さ：強い
エビデンスの確実性：低

予防的抗菌薬を投与された成人 IgG3 欠損患者 17 人を対象とした後方視的研究においては、免疫グロブリン補充が行われた 13 人について解析が行われ、11 人に上気道炎・肺炎・副鼻腔炎の罹患数頻度低下や入院の回避などの有効性が認められた¹。小児患者 6 人を対象としたケースシリーズでは、全例に予防的抗菌薬が投与されていたが、効果の乏しかった 4 名には免疫グロブリン補充が行われ、全例で著効し抗菌薬からの離脱が可能であった²。また別の小児患者 22 人を対象とした研究でも、10 人は予防的抗菌薬に反応したが、12 人は免疫グロブリンの補充を要し、副鼻腔炎および中耳炎の罹患頻度の著明な低下を認めた³。大規模な RCT は存在せず、予防的抗菌薬のみで管理可能な症例もあることから、免疫グロブリンの補充を全例で推奨する根拠には乏しいが、予防的抗菌薬に不応な症例においては積極てきな補充を推奨する。

1. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 2010;159(3):344-50.
2. Meyts I, Bossuyt X, Proesmans M, De B. Isolated IgG3 deficiency in children: to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(7):544-50.
3. Barlan IB, Geha RS, Schneider LC. Therapy for patients with recurrent infections and low serum IgG3 levels. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(2):353-5.

CQ3. IgG サブクラス欠損症に合併する気管支喘息に、免疫グロブリン補充療法は発作予防に有用か.

推奨： 感染予防に難渋している場合は、IgG サブクラス欠損症に合併した気管支喘息の追加治療としての免疫グロブリン補充は選択肢の一つとなりうる。

推奨の強さ：弱い
エビデンスの確実性：非常に低い

韓国で、16歳から75歳の気管支喘息を合併したIgGサブクラス欠損症患者30人を対象として、非盲検非対照での免疫グロブリン補充について前方視的多施設共同研究が行われた¹。24人が完遂し、各サブクラス欠損の内訳はIgG1:6人、IgG2:8人、IgG3:18人、IgG4:1人であり、気管支喘息の重症度は、重症が11人、中等症が11人、軽症持続型が1人、間欠型が1人であり、前年に2回以上のステロイドの全身投与や抗菌薬投与を要する急性増悪歴があった。気管支喘息の標準治療に加え、毎月1回400mg/kgの免疫グロブリン補充を半年間継続したところ、感染症の頻度が治療開始前の 2.46 ± 1.96 回から 1.04 ± 1.46 ($p=0.012$)へ、急性増悪の頻度が 2.58 ± 1.72 回から 1.71 ± 2.39 回 ($p=0.0083$)へ減少した。ただし解析患者数が少ないため詳細なサブグループ解析は行われておらず、IgGサブクラス欠損症の中でどの患者で特に有効性が高いかという点は不明である。

診療ガイドライン

選択的 IgA 欠損症

疾患背景

ヒトの免疫グロブリンには IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の 5 種類のアイソタイプが存在しているが、血清中に存在し液性免疫を主に担当しているのは IgM と IgG 及び IgA である。IgG はさらに 4 種類のサブクラス、すなわち IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 に分けられ、IgA には IgA1 と IgA2 の 2 種類のサブクラスが存在する。また IgA には単量体として存在する血清型 IgA と二量体として存在する分泌型 IgA がある。IgA はヒトの粘膜において多量に分泌されており、粘膜防御機構において最初に抗原と接触する免疫グロブリンである。IgA1、IgA2 は各組織で存在比が異なっているが、多くの組織で IgA1 比率の方が優位に高い。また IgA2 は病原細菌のプロテアーゼにより認識されるヒンジ領域のアミノ酸配列が欠失していることから、IgA1 と比して分解されにくく、粘膜面での細菌感染に対する防御に重要であると考えられている。

IgA 欠損症は最も頻度の多い原発性免疫不全症のひとつとされており、有病率は欧米では、200～2,000 人に一人であるが、本邦での詳細な頻度は不明である。血清 IgA 値が 7mg/dl 以下で、他の免疫グロブリン値は正常範囲内であるものを選択的 IgA 欠損症とし、血清 IgA 値が年齢基準域以下であるが、7mg/dl より高いものを不完全 IgA 欠損症と呼ぶ。IgA 欠損症では、IgG あるいは IgM、B 細胞数は十分に認められるが、表面 IgA 陽性 B 細胞は、減少していることが多い^{1, 2}。IgA 欠損症は国際免疫学会 (The International Union of Immunological Societies; IUIS) が定期的に更新している原発性免疫不全症の分類の中で、抗体産生不全症のカテゴリーに含まれている³。抗体産生不全症ではすでに多くの責任遺伝子が報告されているが、IgA 欠損症の責任遺伝子は明確に定義されておらず詳細な病因は不明とされている⁴。

原因・病態

病態として IgA 産生形質細胞への分化障害が推定されているが、その病因は多彩と考えられている。一部の家系では常染色体劣性遺伝形式を示し、HLA-B8、HLA-DR3 などに連鎖しているとの報告がある。IgA 欠損症をきたす責任遺伝子の報告としては、IgA 定常部領域の欠失が報告されていたが^{5, 6}、2005 年に、TNF 受容体ファミリーに属する TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor) 遺伝子の異常により分類不能型免疫不全症 (Common variable immunodeficiency; CVID) 及び IgA 欠損が生じることが報告されている⁷。一方で、この単一遺伝子の変異のみで IgA 欠損症を発症しうるかどうかは議論の余地がある。また他の原発性免疫不全症の 1 表現型として IgA 欠損が認められることがある⁸。例えば、免疫グロブリン重鎖定常部領域遺伝子上の配置 (V/D/J 遺伝子

群のJ遺伝子下流に $\mu - \delta - \gamma 3 - \gamma 1 - \text{pseudo } \epsilon - \alpha 1 - \text{pseudo } \gamma - \gamma 2 - \gamma 4 - \epsilon - \alpha 2$ という並び順)に依存して、IgA1-IgG2-IgG4 の領域の連続した欠損により、IgG サブクラス欠損症(特にIgG2 及びIgG4)にIgA 欠損が伴う例が報告されている⁵。Ataxia-Telangiectasia や慢性皮膚粘膜カンジダ症で血清 IgA 値の低下がみられるのは有名な所見である。近年、PIK3CD の機能獲得型変異によって高 IgM 症候群が引き起こされることが報告された。PIK3CD の機能獲得型変異では、同じ遺伝子変異を有していてもその表現型は個体ごとに多様であり、中にはIgG サブクラス欠損やIgA 欠損のパターンを示す症例も報告されている^{9,10}。複合免疫不全症の責任遺伝子であるRAG1 の hypomorphic 変異により選択的IgA 欠損症の表現型を示した症例も報告されている¹¹。染色体異常に伴うIgA 欠損にも注意が必要である。4p 欠失症候群や18q 欠失症候群などで、選択的IgA 欠損症の表現型を示す例が報告されている¹²。

臨床像

IgA 欠損症はIgG サブクラス欠損症と同様に、易感染性を示さない症例もみられるが、多くの場合種々の程度の呼吸器感染、中耳炎、皮膚化膿症などを反復する。病原菌としては肺炎球菌やインフルエンザ菌によるものが多い。尿路感染や、慢性下痢(セリアック病など)、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎)などの消化器症状も時にみられ、これは sino-pulmonary infection とともに分泌型IgA の欠損ないし低下と関連がある。鼻炎、気管支喘息といったアレルギー疾患の発生頻度も高い。IgA 欠損症では小児期では易感染性が問題になることが多いが、成人期では自己免疫疾患(特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、I 型糖尿病など)の発症が問題になることが多いとされている¹³。また、COVID への進展や悪性腫瘍(悪性リンパ腫、胃癌、大腸癌など)の合併が認められることがあるので注意が必要である。

臨床症状	患者数 (%)
感染症	80 (63.5)
上気道炎	72
肺炎	44
下痢	30
皮膚感染症	4
尿路感染症	3
耳乳突洞炎	2
アレルギー	67 (53.2)
鼻炎	67
気管支喘息	61
アトピー性皮膚炎	3
自己免疫疾患	24 (19.0)
甲状腺炎	9
慢性関節炎	5
Celiac病	5
溶血性貧血	3
SLE	1
その他	2

診断

1. 鑑別診断

選択的 IgA 欠損症の診断には、複合免疫不全症や X 連鎖無ガンマグロブリン血症、ICF 症候群など、B 細胞不全に伴い、他の免疫グロブリンと同時に IgA の低下がみられることがあるので、それらは除外する必要がある。また血清 IgA 値の低下は、抗てんかん薬(フェニトイン、カルバマゼピンなど)、スルファサラジンなどの薬剤性、ウイルス持続感染(EB ウイルス、単純ヘルペスウイルス、肝炎ウイルスなど)、自己免疫疾患、悪性腫瘍などに起因して二次的に発症することがあるので鑑別が必要である。尚、その他の原発性免疫不全症の責任遺伝子が同定された場合、その診断が優先する。

2. 診断基準

以下の①臨床症状と②検査所見の 1 を満たし、③補助条項が除外されている場合に、選択的 IgA 欠損症と診断する。

① 臨床症状

1. 細菌感染症を繰り返すことがあるが、無症状の症例も多い
2. 4 歳以上 (4 歳以下では血清 IgA が正常化するまで経過観察が必要である)

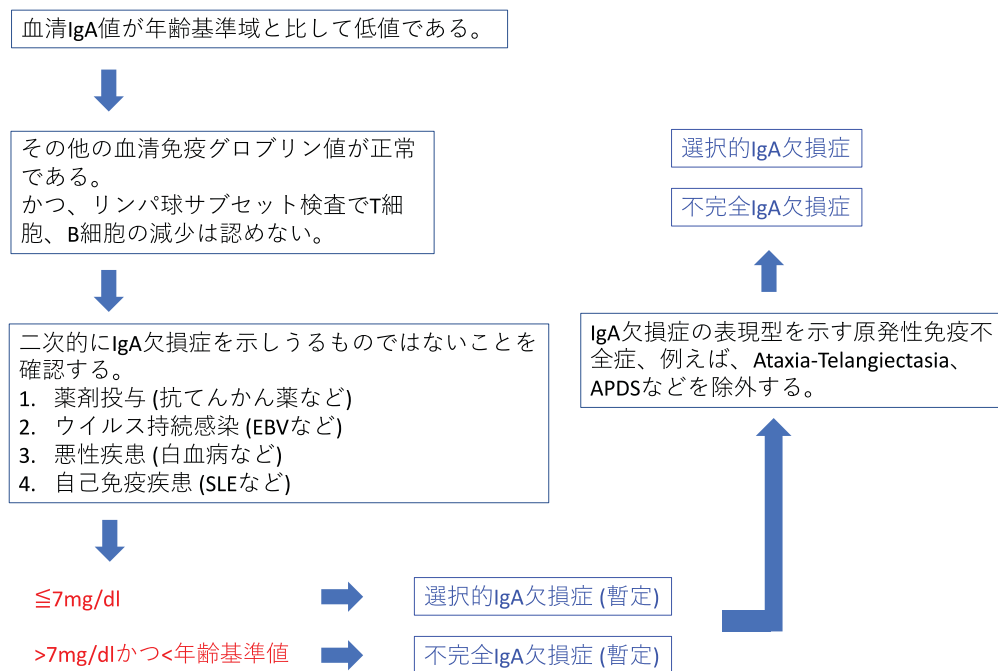
② 検査所見

1. 血清 IgA のみが低下 (7mg/dL 以下) しているが、血清 IgG および IgM は正常 (年齢基準値 \pm 2SD 範囲内)
2. 一部の症例に *TAC1* 遺伝子変異を認める
3. 染色体異常症に伴うことがある

③ 補助条項

1. 低ガンマグロブリン血症を呈する他の疾患が除外されている
2. 薬剤性、ウイルス持続感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍など二次的要因による血清 IgA 低下を除外する

3. 診断フローチャート



4. 重症度分類

重症

難治性・重症感染症を起こす場合や、炎症性腸疾患や自己免疫疾患、胃がん等の悪性腫瘍の合併症がある場合。

中等症

継続した治療や予防法を行う場合。

軽症

症状が軽微であり継続した治療や予防法を要しない場合。

治療

IgA 欠損症では、ガンマグロブリン製剤中にわずかに混入する IgA が、本症患者の約 1/4 にみられる抗 IgA 抗体と反応し、アナフィラキシーショックを誘発する可能性が否定できないため、ガンマグロブリン補充療法は後述の感染予防対策を講じて改善しない場合に限られる。新鮮凍結血漿や輸血についても同様にアナフィラキシーショック誘発のリスクがあるため慎重に投与する必要がある。易感染に対して抗菌薬投与で対応する。IgG2 欠損を伴わない選択的 IgA 欠損症では、多糖体抗原に対する応答は正常であるので、13 価肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチンが感染予防に有効である。

長期予後

IgA 欠損症は、比較的良性の免疫不全症と考えられてきたが、長期のフォローアップの結果、易感染性は小児期の主症状であり、10 歳代からは易感染傾向は減少し、自己免疫疾患の発症が目立ってくる。自己免疫疾患や悪性疾患を併発した場合、その予後はそれらの疾患に依存する。また、COVID への進展もみられるため、4-6 ヶ月間隔で定期的に経過観察する必要性がある¹¹。

予防接種

予防接種の制限事項は特にない。

1. 玉井裕也, 金子英雄. IgA と IgG サブクラスの欠損症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 36 免疫症候群(第二版), 2016, 428-430.
2. 森田秀行, 金子英雄. 選択的 IgA 欠損症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 36 免疫症候群(第二版), 2016, 433-435.
3. Picard C, Bobby Gaspar H, 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 Jan;38(1):96-128.
4. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jul;13(7):519-33.
5. Terada T, Kaneko H, Li AL, et al. Analysis of Ig subclass deficiency: First reported case of IgG2, IgG4, and IgA deficiency caused by deletion of C alpha 1, psi C gamma, C gamma 2, C gamma 4, and C epsilon in a Mongoloid patient. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct;108(4):602-6.
6. Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, et al. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. *Allergol Int*. 2009 Mar;58(1):111-7.
7. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TAC1 is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet*. 2005 Aug;37(8):829-34.
8. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Hammarström L. Monogenic mutations associated with IgA

- deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Dec;12(12):1321-1335.
9. Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013 Nov 15;342(6160):866-71.
10. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014 Jan;15(1):88-97.
11. Kato T, Crestani E, Kamae C, et al. RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2015 Apr;35(3):280-8.
13. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12.
14. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S56-61.

CQ

1. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
2. 新鮮凍結血漿の投与や輸血は可能か
3. 抗菌薬は感染予防に使用するべきか

1. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

選択的 IgA 欠損症に対してガンマグロブリン補充療法は原則的に適応外である。しかし、易感染性の重篤な症例に対しては IgA 含量の少ない製剤や皮下注製剤の使用が考慮される。

根拠の確かさ C

背景

選択的 IgA 欠損症の多くは無症状に経過するとされるが、ブラジル及びイタリアにおける選択的 IgA 欠損症患者でみられた臨床症状の調査においては、63.5～83.0%になんらかの感染症を認めており、有症状者の中での易感染性の頻度は比較的高いものと推定される^{1,2}。一般的には感染対策として抗菌薬の予防投与や多糖体結合ワクチン接種が行われるが、中には易感染性の継続する症例もみられる。

科学的根拠

選択的 IgA 欠損症に対するガンマ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複数例での使用実績の報告があり³、また他の原発性免疫不全症や二次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ガンマ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^{4,5}。

解説

国内で認可されているガンマグロブリン製剤の多くには IgA が少量混入しているとされており、各製剤の添付文書上に IgA 欠損症患者について、抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがあるため、慎重投与することと記載されている。一方で、ガンマガード(シャイアー・ジャパン)については製法上の特徴としてイオン交換樹脂処理の工程があるため、他製剤と比較して IgA の混入が少ないとされている⁶。また、静注製剤と比較して皮下注製剤の方が、アナフィラキシーのリスクが低いとする報告もある^{3,6,7}。抗菌薬予防投与など他の感染予防手段を講じても、易感染性への対応が困難で、ガンマグロブリン投与が必要な症例については、IgA 混入の少ない製剤を選択し、医療者がアナフィラキシーに対応できるじゅうぶんな体制を整えた上で投与することが推奨される^{6,8}。

1. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S56-61.
2. Moschese V, Chini L, Graziani S, et al. Follow-up and outcome of symptomatic

- partial or absolute IgA deficiency in children. *Eur J Pediatr.* 2018 Sep 29.
3. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3):628-34.
 4. 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 Jul;122(1):210-2.
 5. 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 Mar;139(3S):S1-S46.
 6. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol.* 2017 Jan;85(1):3-12.
 7. Horn J, Thon V, Bartonkova D, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol.* 2007 Feb;122(2):156-62.
 8. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010 Jan;30(1):10-6.

2. 新鮮凍結血漿の投与や輸血は可能か

推奨

選択的 IgA 欠損症患者に新鮮凍結血漿の投与や輸血を行う際は、アナフィラキシーの発現にじゅうぶん注意をしつつ行う必要がある。

根拠の確かさ C

背景

選択的 IgA 欠損症患者に IgA を含む血液製剤を投与するとアナフィラキシー反応が出現することがある。

科学的根拠

選択的 IgA 欠損症患者の一部で検出される抗 IgA 抗体が、血液製剤に含まれる IgA と反応した結果としてアナフィラキシー反応が発生するとされている。しかし、アナフィラキシー反応と抗 IgA 抗体との因果関係は結論がでていない¹。

解説

選択的 IgA 欠損症患者に IgA を含む血液製剤を投与するとアナフィラキシー反応が出現することがあるため、患者にメディカルブレスレットの装着を推奨する等、緊急輸血が必要な事態が発生した場合に備えておく必要がある。血液製剤の使用予定が事前に判明している場合、IgA 欠損者から抽出した血液で準備した製剤や、生理食塩水で洗浄した赤血球製剤を使用するなど、アナフィラキシーを低減させるための配慮が必要である。また、医療者がアナフィラキシーに対応できるじゅうぶんな体制を整えた上で投与することが推奨される^{2,3,4}。

1. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):628-34.
2. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):10-6.
3. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12.
4. 赤血球 M・A・P「日赤」を選択的 IgA 欠損者に投与して発生した非溶血性輸血副作用と洗浄操作の効果. *日本輸血学会雑誌*. 2000;第 46 巻第 3 号: 317-323.

3. 抗菌薬は感染予防に使用するべきか

推奨

選択的 IgA 欠損症で易感染性を示す症例に対して抗菌薬の予防投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

選択的 IgA 欠損症の多くは無症状に経過するとされるが、ブラジル及びイタリアにおける選択的 IgA 欠損症患者でみられた臨床症状の調査においては、63.5～83.0%になんらかの感染症を認めており、有症状者の中での易感染性の頻度は比較的高いものと推定される^{1,2}。このため、感染予防対策は選択的 IgA 欠損症患者の治療に重要である。

科学的根拠

選択的 IgA 欠損症に対して抗菌薬の感染予防効果を確認した臨床研究の報告は無いが、一般的に抗体産生不全症に伴う易感染性に対して、抗菌薬の予防投与が推奨されている^{3,4}。

解説

選択的 IgA 欠損症でみられる易感染性について、起炎菌の多くは肺炎球菌やインフルエンザ桿菌とされているが³、特定されない場合もあり、広域スペクトラムを有する抗菌薬、例えばクラリスロマイシンや ST 合剤などの予防内服が推奨される⁵。また、ST 合剤は 1 剤で 2 種類の葉酸代謝拮抗作用を有するため、細菌に対し耐性を獲得しにくいとされている。

1. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S56-61.
2. Moschese V, Chini L, Graziani S, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. *Eur J Pediatr*. 2018 Sep 29.
3. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):10-6.
4. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12.
5. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004 Dec 17;53(RR-15):1-112.

診療ガイドライン

チェディアック・東症候群

(Chédiak-Higashi syndrome; CHS)

疾患背景

チェディアック・東症候群 (CHS) は、細胞内蛋白輸送にかかわる *CHS1/LYST* 遺伝子の異常により引き起こされる先天性免疫不全症である。常染色体劣性遺伝形式をとる¹。最近は、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) の一つに分類されている²。非常にまれな疾患で、世界で 500 例以下、本邦では 15 例と報告されている³。

原因・病態

CHS1/LYST 蛋白は、ライゾゾームの細胞内生成や輸送に関わり、細胞内顆粒輸送や微小管機能調節に重要な役割を果たしている (図 1)⁴。このため CHS では、NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) の細胞傷害活性や脱顆粒の低下を認めるほか、食細胞、特に好中球の減少や機能異常を示す。また白血球内には、ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性の巨大顆粒が出現する。メラニン細胞の色素顆粒異常により部分的白皮症が引き起こされる。

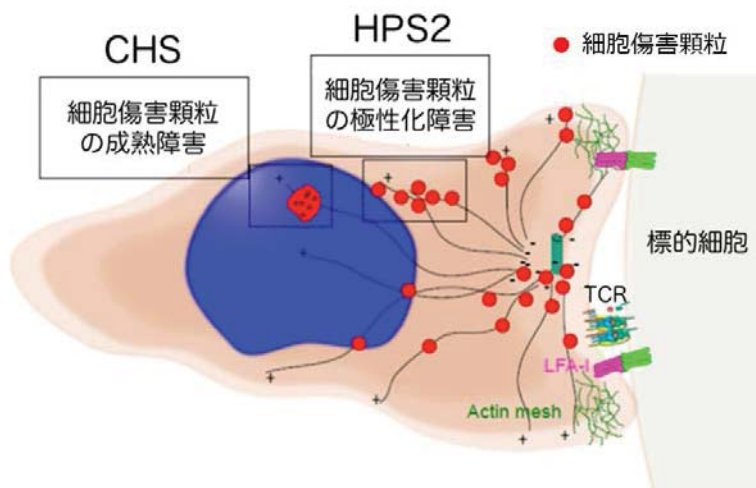


図 1. CHS における NK 細胞機能異常

CHS 患者では細胞傷害顆粒の生成ならびに微小管輸送に障害があると考えられている。最も鑑別が重要な HPS2 (Hermansky-Pudlak 症候群 2 型) では、生成された細胞傷害顆粒の微小管輸送と免疫シナプスへの極性化に障害がある。⁴

臨床像

1. 皮膚、毛髪、眼における部分的白皮症

典型的な CHS 症例において皮膚は部分的に脱色する。毛髪は銀色の特異な光沢を示し、光学顕微鏡下でメラニン色素の特徴的な分布異常が観察される（図 2）⁵。虹彩ならびに網膜色素上皮の色素脱失も認められ、これにより視力障害が起こる場合も知られている。

2. 一般化膿菌に対する易感染性

乳児期から頻繁に重症感染症を合併する。中でも、ぶどう球菌や連鎖球菌などの細菌感染症が多く、皮膚や呼吸器が標的となる。頻度は少ないが、ウイルス感染症や真菌感染症の合併も知られている。さらに、歯周囲炎の合併もしばしば見られ、診断のきっかけとなることもある。

3. 知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常（進行性）

血液学的・免疫学的異常の治療を目的に造血幹細胞移植を施行した患者においても、進行性の神経障害が発症することが知られている。したがって、これらの異常は血球系の機能異常によるものではなく、神経細胞自体の機能障害によるものであることが推測されている⁶。

4. 出血傾向

血小板機能異常により、CHS では鼻出血、歯肉・粘膜出血、紫斑など、様々な程度の出血傾向を認めることが知られている。しかし、重篤な出血傾向を伴うことは少ない。

5. 血球貪食性リンパ組織球症（HLH）の合併

CHS では NK 細胞数は正常であるが、*LYST* 遺伝子変異により NK 細胞機能ならびに CTL 機能は低下している⁷。およそ 85% の症例では、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、血球減少などを伴う“accelerated phase” と呼ばれる HLH を経験する⁸。様々な感染症が HLH の契機となることが知られており、特に EB ウイルス感染症はしばしばその要因となる。HLH の合併は CHS における最も重要な死亡原因となる。

診断

特徴的な臨床像（部分的白皮症や易感染性、神経症状など）に加え、下記に示すような身体症状や検査所見を参考に診断する。

1. 身体所見

毛髪ならびに皮膚の色素脱失が見られる。眼科的診察では虹彩や網膜色素上皮の異常が観察される。原因不明の進行性神経症状にこれらの所見を認める場合は、CHS を疑うきっかけとなる。

2. 検査所見

a. 白血球内の巨大顆粒（ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性）

細胞質内に巨大な封入体を認め、CHS 診断の重要な根拠となる。主として顆粒球で認められることが多いが、リンパ球でも認められる。骨髄での分化段階の顆粒球でも特徴的な顆粒が認められる。（図3）。

b. NK 細胞、細胞傷害性 T 細胞の機能障害

LYST 蛋白は多様な局面で NK 細胞や CTL 機能と深く関わっていることが明らかとされており、この異常である CHS では NK 細胞活性の著明な低下が起こることが知られている⁹。また、NK 細胞活性と同様に CTL による細胞傷害活性も低下している。NK 細胞機能の一般的な評価法としては、K562 を標的とした ⁵¹Cr 遊離試験が良く知られている。脱顆粒障害を直接評価する方法として、顆粒膜抗原である CD107a (Lamp-1) の細胞表面への発現をフローサイトメトリーにより評価する方法が用いられるようになっている¹⁰。

c. 毛髪顕微鏡所見

毛髪は銀色の特異な光沢を示し、顕微鏡でメラニン色素の集塊 (pigment clumping) が観察される (図2)⁵。

d. CHS1/LYST 遺伝子変異

CHS1/LYST 遺伝子が CHS の原因とされる唯一の遺伝子であり、多くの症例では両アレルに変異を認める。しかし、変異部位の特定ができない症例も報告されている。

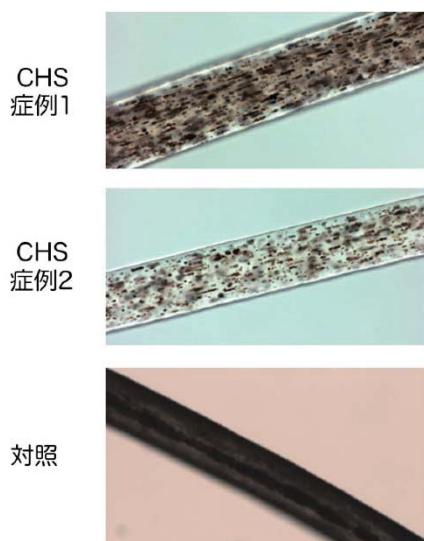


図2. CHS における毛髪メラニン凝集
顕微鏡下で観察すると、CHS 患者の毛髪はメラニン色素の減少とともに、特徴的な凝集 (pigment clumping) が観察される。⁵

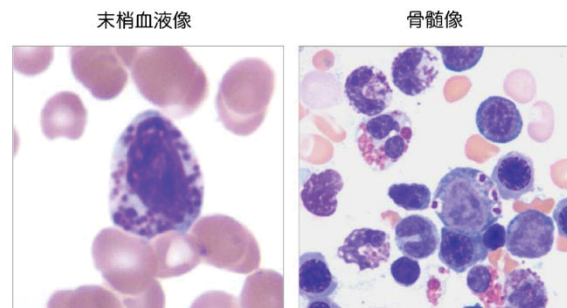


図3. 巨大細胞内顆粒（封入体）

CHS 患者では末梢血、骨髄のいずれにおいても、巨大な細胞内顆粒（封入体）が認められ、診断の根拠となる。

ASH Image Bank™ より引用

3. 鑑別診断

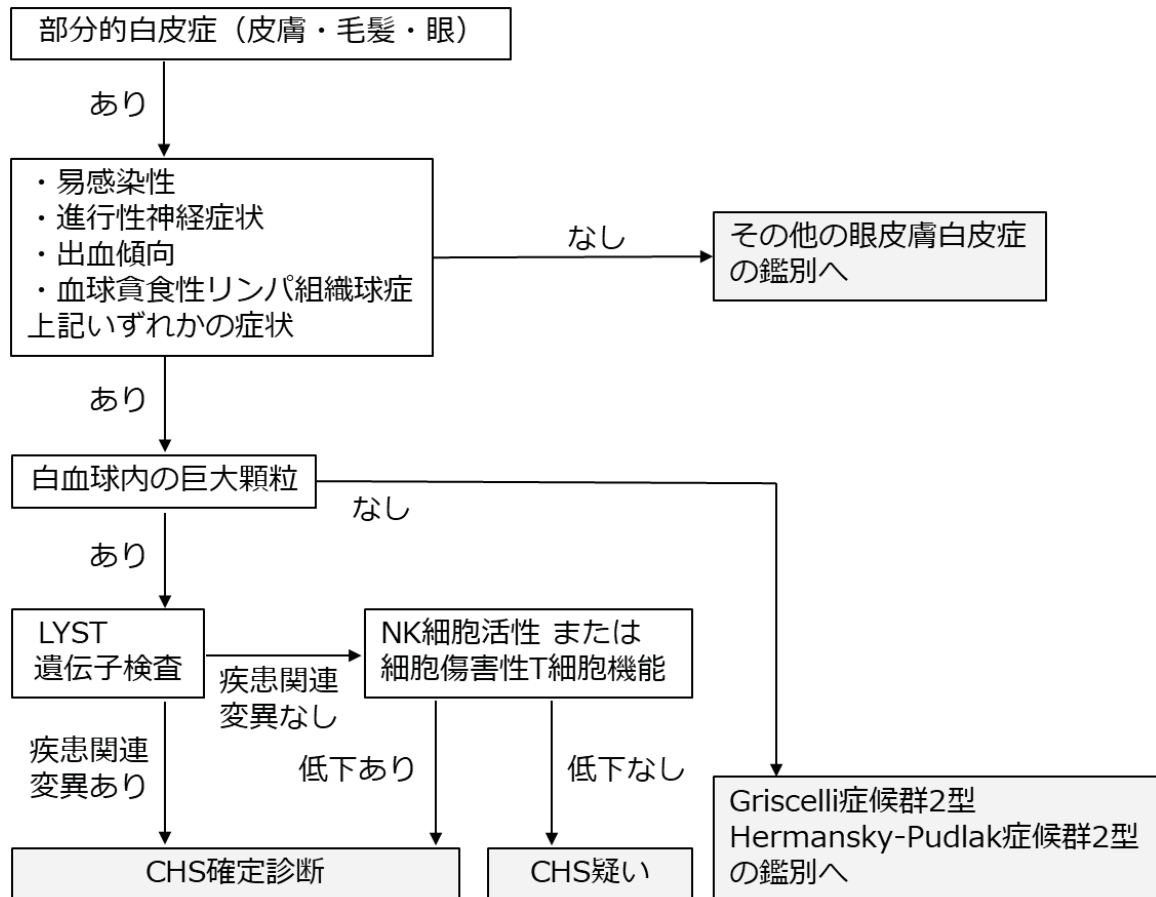
鑑別疾患として Hermansky-Pudlak 症候群 2 型 (HPS2)、Griscelli 症候群 2 型 (GS2) があげられる (表 1)¹¹。いずれも部分的白皮症を特徴とし、NK 細胞機能の低下を伴う疾患である。HPS2 は部分的白皮症や出血傾向に加えて、好中球減少、くりかえす細菌感染症、発達障害・失調症状などの神経症状をともなうことから、臨床像が最も CHS に類似する。末梢血白血球内に特徴的な巨大顆粒を認める場合、CHS である可能性が高く、さらに病的な *CHS1/LYST* 遺伝子変異が認められれば確定診断される。GS において血小板機能は正常であり、出血傾向は認められない。しかし、*RAB27A* の変異による GS2 は、部分的白皮症に加えて、免疫不全症と血球貪食症候群を合併することが知られている。

部分的白皮症を伴う症候群

疾患名	遺伝子異常	遺伝形式	皮膚症状	合併症状
HPS1 HPS4	<i>HPS1</i> <i>HPS4</i>	AR AR	白皮症	視力低下、眼振、出血傾向、肉芽腫性腸炎、肺線維症
HPS2	<i>AP3B1</i>	AR	白皮症	視力低下、眼振、好中球減少、出血傾向、易感染性、伝音性難聴
HPS3 HPS5 HPS6	<i>HPS3</i> <i>HPS5</i> <i>HPS6</i>	AR AR AR	白皮症	視力低下、眼振
HPS7 HPS8	<i>DTNBP1</i> <i>BLOC1S</i>	AR AR	白皮症	視力低下、眼振、出血傾向
CHS	<i>CHS1/LYST</i>	AR	白皮症 毛髪異常	虹彩脱色、斜視、眼振、血球減少、重症免疫不全、出血傾向、肝脾腫、好中球機能異常
GS1	<i>MYSA</i>	AR	皮膚・毛髪脱色	眼白皮症、発達障害、精神遅滞
GS2	<i>RAB27A</i>	AR	皮膚・毛髪脱色	免疫異常、血球貪食症候群
GS3	<i>MLPH</i>	AR	皮膚・毛髪脱色	

表 1. 部分的白皮症を伴う症候群¹¹

4. 診断フローチャート



5. 重症度分類

感染症や神経症状が認められれば重症である。*CHS1/LYST*遺伝子の機能喪失型変異の場合、重症型を示す場合が多い。一方、ミスセンス変異で機能が一部残存するような場合には、臨床症状が比較的軽微となる。しかし、易感染性がほとんどなく、HLHを合併しない症例においても、思春期以降に神経症状が進行することが多く、CHSと診断されれば基本的に重症として経過観察が必要と考えられる。

治療

造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。Accelerated phaseに進展する前に施行されることが望ましく、同 phaseで行うと予後不良となる。Accelerated phaseに対してはHLHに準じた治療を行い、寛解を得てから移植を行う。造血幹細胞移植を受けた35例の海外の成績では、5年生存率は62%と報告されている¹²。造血幹細胞移植により血液あるいは免疫学的な症状は改善されるが、神経学的予後の改善は見込めないとされる。

感染症に対しては適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬治療を行う。また、反復感染を予防するための抗菌薬予防投与や歯科治療や侵襲的処置の前の抗菌薬予防投与を検討する。

部分的白皮症に対しては、日焼けと皮膚癌を予防するため紫外線対策を行う。眼を守るためサングラスを使用する。神経症状は進行性であり、年長の患児はリハビリテーションを早期から開始することが望まれる。

侵襲的処置を行う前の出血傾向のコントロールに、デスマプレシンの経静脈的投与が有効とされる。また出血傾向を助長する可能性があり、非ステロイド性抗炎症薬の使用は避ける。

長期予後

神経症状の進行や悪性腫瘍の合併を認めることがあり、長期的な診療および支援対策が必要である。

予防接種

生ワクチンは、細胞性免疫不全を伴うため基本的には推奨されない。不活化ワクチンも疾患活動性に影響する可能性が否定できないため行わない方がよいと考えられるが、患者の免疫能などをもとにして患者ごとに決定する必要がある。

1. Karim MA, Suzuki K, Fukai K, et al. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak Higashi syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 108: 16-22.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, 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. Nagai K, Ochi F, Terui K, et al. Clinical characteristics and outcomes of Chediak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1582-1586.
4. Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when disease shed light on immune system functioning. *Front Immunol* 2014; 5: 1-19.

5. Morrone K, Wang Y, Huizing M, et al. *Case Reports in Medicine* 2010; ID 967535.
6. Tardieu M, Lacroix C, Neven B, et al. Progressive neurologic dysfunction 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2005; 106: 40-42.
7. Jessen B, Maul-Pavicic A, Ufheil H, et al. Subtle differences in CTL cytotoxicity determine susceptibility to hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice and human with Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2011; 118: 4620-4629.
8. Sood S, Biswas B, Kaushal V, et al. Chediak-Higashi syndrome in accelerated phase: a rare case report with review of literature. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30 suppl 1: S195-S198.
9. Gil-Krzewska, A, Wood SM, Murakami Y, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1165-1177.
10. Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood* 2012; 119: 2754-2763.
11. Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, et al. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol* 2009; 18: 741-749.
12. Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:411-415.

第2章 Clinical Question

1. Accelerated phase に対する治療は HLH に準じた治療でよいか
2. 造血細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

1. Accelerated phase に対する治療は HLH に準じた治療でよいか?

推奨

Accelerated phase に対する治療は、血球貪食性リンパ組織球症の治療ガイドラインに準じて行うことが推奨される

根拠の確かさ C

背景

この疾患では、NK 細胞や細胞障害性 T 細胞の活性低下が認められる。そのため感染症等を契機に、およそ 85% の症例で発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、血球減少などを伴う “Accelerated phase” と呼ばれる血球貪食性リンパ組織球症を発症する。

科学的根拠

他の家族性血球貪食性リンパ組織球症と同様に、HLH-94 や HLH-2004 プロトコールによる治療は本疾患の accelerated phase に対して有用であると報告されている¹⁾⁻³⁾。EB ウイルス感染症がしばしば accelerated phase 発症の契機になることが知られているが、その場合、リツキサンの併用が治療効果を高める可能性が報告されている⁴⁾。

解説

本疾患は最近、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球症の一つに分類されている。Accelerated phase に対する治療は、他の家族性血球貪食性リンパ組織球症に対する治療と同じと考えてよい。

1. Toro C, Nicoli ER, Malicdan MC, et al. Chédiak-Higashi syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
2. Trottestam H, Beutel K, Meeths M, et al. Treatment of the X-linked lymphoproliferative, Griscelli and Chédiak-Higashi syndromes by HLH directed therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):268-272.
3. Lozano ML, Rivera J, Sánchez-Guiu I, Vicente V. Towards the targeted management of Chédiak-Higashi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:132.
4. Ogimi C, Tanaka R, Arai T, et al. Rituximab and cyclosporine therapy for accelerated phase Chédiak-Higashi syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):677-680.

2. 造血細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

推奨

易感染性が目立たない非典型例を除けば、根治療法として造血細胞移植は推奨される。
Accelerated phase に進展する前に施行されることが望ましい。

根拠の確かさ C

背景

本疾患の典型例では、乳児期から頻繁に重症感染症に罹患するため、多くの場合造血細胞移植が必要である。さまざまな感染症が、Accelerated phase と呼ばれる血球貪食性リンパ組織球症の契機となることが知られている。Accelerated phase への進展は、本疾患における最も重要な死亡原因となる。

科学的根拠

造血細胞移植が唯一の根治療法とされ、移植により血液あるいは免疫学的な症状は改善される。海外の成績では、5年全生存率は60～70%と報告されている¹⁾⁻³⁾。最近本邦より、強度減弱前処置を用いた移植は、骨髄破壊的前処置を用いた移植と同様に有効であり、移植関連合併症を軽減できる可能性が報告されている⁴⁾。

解説

易感染性が強い場合には造血細胞移植の適応となる。Accelerated phase に対しては血球貪食性リンパ組織球症に準じた治療を行い、寛解を得てから移植を行う。症例数が少なく、造血細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標や、最適なタイミングは明らかでない⁵⁾。造血細胞移植により神経学的予後の改善は見込めないとされるが、移植後に神経系異常の悪化がみられなくなり、頭部MRI所見が改善したとの報告があり、今後のさらなる検討が望まれる⁴⁾。

1. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, et al. Treatment of Chédiak-Higashi syndrome by allogeneic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood*. 1995;85(11):3328-3333.
2. Tardieu M, Lacroix C, Neven B, et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chédiak-Higashi syndrome. *Blood*. 2005;106(1):40-42.
3. Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chédiak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(7):411-415.
4. Umeda K, Adachi S, Horikoshi Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation for Chédiak-Higashi syndrome. *Pediatr Transplant.* 2016;20(2):271-275.

5. Nagai K, Ochi F, Terui K, et al. Clinical characteristics and outcomes of Chédiak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(10):1582-1586.

診療ガイドライン

X連鎖リンパ増殖症候群

疾患背景

X連鎖リンパ増殖症候群(X-linked lymphoproliferative syndrome: XLP)はEpstein-Barr virus (EBV)に対する特異的免疫応答の欠陥を有する原発性免疫不全症である[1-3]。現在2つの原因遺伝子が知られ、SLAM-associated protein (SAP)をコードする*SH2D1A*遺伝子変異によるSAP欠損症[4, 5]をXLP1、X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)をコードする*XIAP/BIRC4*遺伝子変異を有するXIAP欠損症[6]をXLP2と称する。*SH2D1A*ならびに*XIAP/BIRC4*遺伝子はいずれもX染色体長腕Xq25に局在し、XLPはその名の通りX連鎖劣性遺伝形式をとる。

XLPはまれな疾患で、男児100万人に1-2人程度の頻度で発症する。XLPの約8割がXLP1、約2割がXLP2とされているが、わが国ではXLP1が30名余り、XLP2が20名余りと相対的にXLP2の患者の割合が多い[3]。

病因・病態

XLP1の原因分子であるSAPはT細胞・NK細胞・NKT細胞に発現し、SLAMレセプターファミリー(SLAM、2B4、NTB-A、CRACC、CD48、Ly9など)の細胞内アダプター分子として機能する。EBVに感染したB細胞上にはCD48が高発現し、特に初期の免疫応答に関わるNK細胞はその細胞表面上の2B4によってCD48を認識する。CD48と結合後、2B4の細胞内ドメインのチロシン残基がリン酸化されると、アダプター分子であるSAPがSH2ドメインを介して結合し、さらにFynがSH3ドメインを介してSAPに結合し活性化することで、より下流へシグナル伝達が進み、細胞の活性化に至る。SAP欠損細胞ではこの活性化経路の異常に加え、SAPの代わりにSLAMレセプターに結合するSHP-1/2、SHIP-1といった他のSH2ドメイン保有分子が抑制性シグナルを生じることで殺細胞能が著明に低下する[7, 8]。

活性化したNK細胞では細胞極性が生じ、パーフォリンやグランザイムBといった細胞障害性分子の放出が起こり、またインターフェロン- γ やTNF- α などのサイトカインを産生し、標的(感染)細胞の除去に至るが、SAP欠損症ではNK細胞や細胞障害性T細胞による感染細胞の除去が起こらず、持続感染・サイトカイン異常産生に至ると考えられる。さらに2B4以外にもSLAMレセプターファミリー分子は多種類が血液細胞に広く発現されており、複雑に細胞間相互作用が阻害される結果、NKT細胞欠損、濾胞性ヘルパーT細胞欠損・異常グロブリン血症などの本疾患の多彩な表現型に至ると考えられる(図1)[7]。

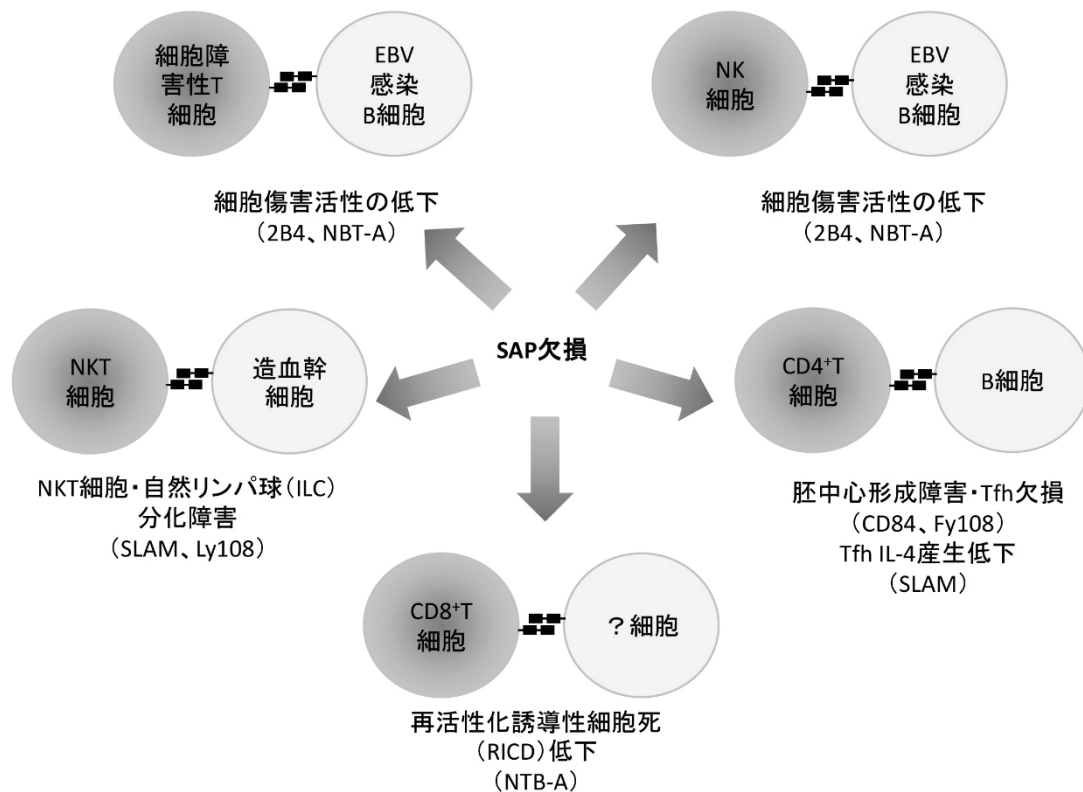


図1 SLAM レセプターファミリーによる細胞間相互作用

XLP2の原因分子である XIAP は全身の細胞に広く発現し、その名の通りアポトーシスを阻害する分子として見出された。分子内に存在する 3つの baculovirus IAP repeat(BIR)ドメインを介して caspase3、7、9 と重合することでそれらの活性化を阻害している[9]。また really interesting new gene(RING)ドメインはユビキチンリガーゼ(E3)活性を有し、NOD1/2 の下流分子である RIPK2(RICK)をユビキチン化し、その下流の NF- κ B 経路や MAPK 経路の活性化を担っている[10]。XIAP は上記 BIR のうち BIR2 ドメインを介して RIPK2 と結合するが、BIR2 ドメインと RING ドメインは XIAP 欠損症の点変異のホットスポットである点[10]からも、NOD1/2・NF κ B 経路が本疾患の病態形成に大きく関わっているものと考えられる。NOD1/2 を含む自然免疫系の調節異常の結果サイトカイン産生に異常(IL-1・IL-18 過剰産生、IL-8・IL-10 産生低下など)をきたし、血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH)、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD)、脾腫などの病態が形成される [11, 12]。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

原則として男児のみに発症するが、XLP2ではX染色体不活化の異常による女性例が複数報告されている[12, 13]。臨床症状は多彩であり、EBVによる致死的伝染性単核症、HLH、低ガンマグロブリン血症が特徴である。XLP1では、その他に悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎などが認められ、XLP2に特徴的な症状として、脾腫やIBDがあげられる(表1)[1]。HLHはEBV以外に、サイトメガロウイルスやHHV6感染を契機に発症する場合や、原因微生物が同定されない場合もあり、XLP2ではEBV以外の原因で反復して発症することが多い。XLP2におけるIBDはHLHを発症する以前に初発症状として現れることがあり、しばしば難治である。

表1 XLP1とXLP2の症状

症状	XLP1 (SAP欠損症)	XLP2 (XIAP欠損症)
EBV関連HLH	45%	49%
EBV以外によるHLH	7%	24%
悪性リンパ腫	26%	0%
低または異常ガンマグロブリン血症	38%	28%
脾腫(HLH非罹患時)	7%	88%
炎症性腸疾患	0%	19%

2) 身体所見

HLHを発症すると、高熱、肝脾腫が認められる。XLP2ではHLHに罹患していない場合にも脾腫が認められることがある。

3) 検査所見

HLHを発症すると、汎血球減少、肝障害、凝固障害、骨髄での血球貪食像が認められる。EBV-HLHの急性期には高IgA/M血症が認められ、回復期以降に低ガンマグロブリン血症が認められる。XLP1ではEBV感染の既往が明らかでなく、低ガンマグロブリン血症を呈することがある。

4) 鑑別診断

XLP1とXLP2はお互い鑑別が必要であるが、家族性HLH(familial HLH: FHL)も鑑別すべきである。ただし典型的FHLはXLPより発症年齢が早く、EBV感染を契機に発症することは少ない。また近年EBV感染を契機にリンパ増殖症を発症する原発性免疫不全症が次々と明らかにされている(表2)[14]。ITK欠損症、CD27欠損症、Coronin-1A欠損症、MAGT1欠損症などである。HLH、リンパ腫、異常ガンマグロブリン血症といった臨床的特徴に加えて慢性EBV血症ならびにiNKT細胞の低下を伴うことがある。ほとんどが

常染色体劣性遺伝形式をとるため、まれな疾患であるが、今後はこれらの遺伝性 EBV 関連リンパ増殖症も含めた網羅的診断が必要となってくる。XLP1 では低ガンマグロブリン血症のみを呈し、分類不能型免疫不全症と誤診されていることがある。

表 2 遺伝性 EBV 関連リンパ増殖症

遺伝性疾患	遺伝形式	遺伝子	HLH	リンパ腫	異常ガンマグロブリン血症	慢性 EBV 血症	iNKT 細胞
XLP1 (SAP 欠損症)	XL	<i>SH2D1A</i>	+	+	+	-	↓
XLP2 (XIAP 欠損症)	XL	<i>XIAP</i>	+	-	+	-	正常/ ↓
ITK 欠損症	AR	<i>ITK</i>	+	+	+	+	↓
CD27 欠損症	AR	<i>CD27</i>	+	+	+	+	正常/ ↓
MAGT1 欠損症	XL	<i>MAGT1</i>	-	+	+	+	正常
STK4 欠損症	AR	<i>STK4</i>	-	+	+	+	?
Coronin-1A 欠損症	AR	<i>CORO1A</i>	-	+	+	+	↓
APDS	AD	<i>PI3KCD</i>	-	+	+	+	正常
CTPS1 欠損症	AR	<i>CTPS1</i>	-	+	-	+	↓
ALPS-FAS	AD	<i>FAS</i>	+	+	+	+	?

XL, X-linked; AR, autosomal recessive; APDS, activated PI3K δ syndrome; AD, autosomal dominant; ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome.

5) 重症度分類

XLP1 ならびに XLP2 のいずれの病型でも長期生存例はまれである[10]。免疫グロブリン補充療法や化学療法を行っている患者や造血細胞移植の適応となる患者は重症とする。

診断

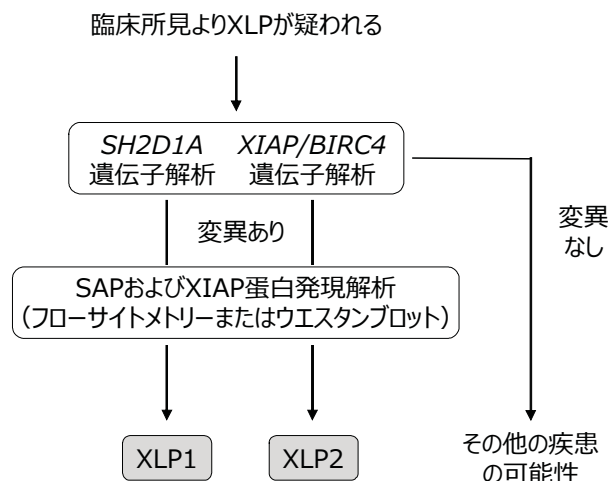
1) 診断基準

A. 臨床症状

1. EB ウイルスによる致死的伝染性単核症

2. 血球貪食性リンパ組織球症
 3. 低ガンマグロブリン血症
 4. XLP1 では悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
 5. XLP2 では脾腫、出血性腸炎
- B. 検査所見
1. *SH2D1A* または *XIAP* 遺伝子の変異
 2. リンパ球における SAP または XIAP 蛋白発現の低下[16, 17]
 3. インバリアント NKT 細胞の低下 (特に XLP1)
- C. 補助事項
- XLP2 では NOD2 刺激系での TNF- α などのサイトカイン産生低下[18]
- D. 診断の進め方
- 原則として男児に発症する。重症の EB ウイルス感染症を発症または血球貪食性リンパ組織球症を繰り返す場合には本症を疑う。臨床症状ならびに検査所見を調べ、*SH2D1A* または *XIAP* 遺伝子に変異があれば確定診断できる。
- E. 診断基準
- SH2D1A* または *XIAP* 遺伝子に変異がある場合に XLP と診断する。

2) 診断フローチャート (案)



治療

臨床病型に応じた治療が必要とされる。致死性的伝染性単核症あるいは重症 HLH に対しては、診断後は速やかにシクロスポリン A やエトポシドを中心とした免疫化学療法を行う。特に XLP1 では死亡率が高いため、早急な対応が必要である。XLP2 でしばしば経験する軽症 HLH に対してはステロイド投与にて対応可能である。XLP に生じる EBV 関連 HLH における EBV 感染細胞は B 細胞と考えられており、抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) の有効性が報告されている[19]。悪性リンパ腫に対しては通常の化学療法が奏功する。低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充療法を定期的に行う。XLP2 における IBD はステロイドやアザチオプリンなどの免疫抑制剤や抗 TNF- α 抗体などの生物学的製剤が必要なことが多いが、それでも抵抗性で腸瘻などの外科的介入を必要とするこ

ともまれではない。

唯一の根治療法は造血細胞移植である。

フォローアップ指針

XLP1はHLHを発症すると致死的になることがあるので、無症状でも適切なドナーがいれば造血細胞移植を考慮してもよい。XLP2に合併するIBDは難治であり、IBDを合併したXLP2は造血細胞移植の適応となる。

注意すべき点

重症EBV関連HLH、EBV陽性悪性リンパ腫、EBV感染後の低ガンマグロブリン血症ではXLP1の可能性があり、反復性HLH、乳児期発症の難治性IBDで特にHLHを合併する場合にはXLP2の可能性があるため、XLPのスクリーニングを行うべきである。

予後、成人期の課題

一見XLP1に比べてXLP2の方が軽症だが、長期予後は変わらないとされている[18]。XLP1においては造血細胞移植を行った場合と行わなかった場合の生存率はそれぞれ81.4%と62.5%とされる[22]。わが国では造血細胞移植を行わなかったXLP1患者における長期生存例はない[3, 14]。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類4 免疫調節障害 細分類32
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号65

2 章 推奨

CQ1 XLP 患者における HLH に対し、リツキシマブは有効か？

XLP 患者に対し、早期にリツキシマブを投与することは、HLH の発症率および発症後の死亡率を低減させる可能性がある。	根拠の確かさ
	C
<p>XLP に生じる EBV 関連 HLH における EBV 感染細胞は B 細胞と考えられており、XLP1 においては抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）の有効性が報告されている[19, 24]。また、XLP1 患者の造血細胞移植時にもリツキシマブを併用することにより、移植後合併症としての HLH を軽減させる可能性があることが報告されている[23]。XLP2 については、HLH での使用や移植関連の使用の報告はないが、合併した肉芽腫性およびリンパ球性間質性肺疾患と肉芽腫性肝炎についてリツキシマブが奏功したという報告がある[25]。</p>	

CQ2 どのような XLP 患者に対し、造血細胞移植が適応となるか？

XLP1 と診断されたら早期に造血細胞移植を行う必要がある。	根拠の確かさ
	C
XLP2 では治療困難な合併症がある場合に造血細胞移植の適応となる。	根拠の確かさ
	C
<p>XLP1 は HLH の発症後に造血細胞移植を行うと生存率が低下するといわれているため[22]、HLH 発症前の移植が望ましい。そのためには早期診断が重要である。しかしながら、体細胞復帰変異による軽症例が存在するので、全例が適応となるわけではない[26, 27]。一方で、XLP1 と診断された場合には無症状であっても移植を考慮する[28]。XLP2 に対する移植適応は慎重に行う。ただし XLP2 に合併した IBD は難治であり、造血細胞移植によって治癒が望めるため[21]、IBD 合併例については移植が望ましい。</p>	

CQ3 XLP 患者に対し造血幹細胞移植を行う際、適切な前処置は何か？

XLP1・XLP2 とともに骨髄非破壊的前処置による移植が推奨される。	根拠の確かさ
	C
<p>XLP1 では骨髄破壊的前処置と非破壊的前処置による移植成績に差はないが、移植関連合併症を抑えるためには骨髄非破壊的前処置による移植が望ましい[16]。XLP2 では骨髄破壊的前処置による移植成績は不良であり[20]、骨髄非破壊的前処置が推奨されている。</p>	

CQ4 XLP 患者に対する予防接種はどうするか？

予防接種は推奨される。	根拠の確かさ
	C
XL1、XLP2 とともに EB ウイルスのみならず感染症を契機に血球貪食性リンパ組織球症（HLH）を発症する可能性があるため、予防接種は推奨される。ただし XLP2 ではMRワクチンを契機に HLH を発症した報告例があるため、注意が必要である[15].	

文献

- 1) Schuster V, Latour S. X-linked lymphoproliferative diseases. In: Ochs HD, et al. (eds), Primary Immunodeficiency Diseases. 3rd ed, Oxford University Press, New York, 2014: 557-579.
- 2) Tangye SG. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. J Clin Immunol 2014; 34: 772-779.
- 3) Yang X, Miyawaki T, Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Int 2012; 54: 447-454.
- 4) Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. Nat Genet 1998; 20: 129-135.
- 5) Sayos J, Wu C, Morra M, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through co-receptor SLAM. Nature 1998; 395: 462-469.
- 6) Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in human causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. Nature 2006; 444: 110-114.
- 7) Cannons JL, Tangye SG, Schwartzberg PL. SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity. Annu Rev Immunol 2011; 29: 665-705.
- 8) Claus M, Meinke S, Bhat R, et al. Regulation of NK cell activity by 2B4, NTB-A and CRACC. Front Biosci 2008; 1: 956-965.
- 9) Vaux DL, Silke J. IAPs, RINGs and ubiquitylation. Nat Rev Mol Cell Biol 2005; 6: 287-297.
- 10) Damgaard RB, Fiil BK, Speckmann C, et al. Disease-causing mutations in the XIAP BIR2 domain impair NOD2-dependent immune signalling. EMBO Mol Med 2013; 5: 1278-1295.
- 11) Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. Semin Cell Dev Biol 2015; 39:115-123.

- 12) Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1131-1141.e9.
- 13) Yang X, Hoshino A, Taga T, et al. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous *XIAP* mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele. *J Clin Immunol* 2015; 35: 244-248.
- 14) Veillette A, Pérez-Quintero LA, Latour S. X-linked lymphoproliferative syndromes and related autosomal recessive disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 614-622.
- 15) Pachlounik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117: 1522-1529.
- 16) Kanegane H, Yang X, Zhao M, et al. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 488-493.
- 17) Yang X, Kanegane H, Nishida N, et al. Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol* 2012; 32: 411-420.
- 18) Ammann S, Elling R, Gyrd-Hansen M, et al. A new functional assay for the diagnosis of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 394-400.
- 19) Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 2005; 105: 994-996.
- 20) Marsh RA, Rao K, Satwani P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood* 2013; 121: 877-883.
- 21) Ono S, Okano T, Hoshino A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2017; 37: 85-91.
- 22) Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117: 53-62.

- 23) Shamriz O, Vilk SR, Wolf DG, et al. Hematopoietic stem cell transplantation conditioning with use of rituximab in EBV related lymphoproliferative disorders. *Clin Immunol* 2014; 151: 79-83.
- 24) Bond J, Shahdarpuri R, Mc Mahon C, et al. Successful treatment of acute Epstein-Barr virus infection associated with X-linked lymphoproliferative disorder with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 761-762
- 25) Steele CL, Doré M, Ammann S, et al. X-linked inhibitor of apoptosis complicated by granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) and granulomatous hepatitis. *J Clin Immunol* 2016; 36: 733-738.
- 26) Palendira U, Low C, Bell AI, et al. Expansion of somatically reverted memory CD8+ T cells in patients with X-linked lymphoproliferative disease caused by selective pressure from Epstein-Barr virus. *J Exp Med* 2012; 209: 913-924.
- 27) Hoshino A, Yang X, Tanita K, et al. Modification of cellular and humoral immunity by somatically reverted T cells in X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:421-424.e11.
- 28) Tamura A, Uemura S, Yamamoto N, et al. Hematopoietic cell transplantation for asymptomatic X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 82.

診療ガイドライン

周期性好中球減少症

疾患背景

周期性好中球減少症(cyclic neutropenia, CyN)は、末梢血好中球絶対数(absolute neutrophil count, ANC)の周期的変動を示す疾患で、ANCは正常レベルから重症好中球減少(150/ μ l未満)まで約21日周期で変動する。好中球の減少期間は1週間以内であり、好中球減少期に一致して発熱、全身倦怠感、口内炎、咽頭扁桃炎、副鼻腔炎、リンパ節炎などの症状を合併する。時に肺炎、敗血症などの生命を脅かす重症感染症を示す。慢性的には、ほとんどの症例で慢性歯肉炎、歯周病を伴い、年齢とともに悪化し、永久歯の脱落となると健康関連QOLの著明な低下となる。末梢血血液検査所見では、好中球の周期的変動以外に好中球減少と相反した単球の周期的変動を認め、好中球減少時には軽度の白血球減少も認める。赤血球系、血小板系に大きな変化は認めない。本症は好中球エラスターゼをコードする遺伝子、*ELANE*のヘテロ接合性変異に基づく常染色体優性遺伝形式をとる先天性疾患である。重症先天性好中球減少症(SCN)も同遺伝子変異で発症するが、両疾患の病因、病態からの差異は明らかとされていない。

病因・病態

周期的に好中球が減少する機序、特に*ELANE*変異との関係についての詳細は明らかではない。SCNとCyNの責任遺伝子が同じであり、図1に示すように変異部位が報告されているが、両者に共通の変異も認められている。SCNでは骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害を特徴とし、小胞体ストレスにより、細胞死が誘導されることが病因として考えられているが、CyNでの骨髓像には周期にもよるが、特徴的所見はなく、基本的に成熟障害は認められない。CyNにおいて、周期毎での細胞死の検討から、好中球減少前期での細胞死(アポトーシス)の亢進が認められることから、好中球寿命の短縮が推測される。また、好中球の細胞死にオートファジーの関与が考えられており、好中球一次顆粒に存在する変異好中球エラスターゼの関与が好中球寿命の短縮に影響していることが推測されている。

疫学

発症頻度：

確定的な数字はないが、100万人に1~2人と推定されている。当科だけでも広島地区で数例の症例を診断していることから、頻度はもっと多いと考えられる。症状が軽微なために、診断に至っていない例が多数存在している可能性がある。約1/3の症例で家族歴を有し、90%以上の症例で*ELANE*遺伝子のヘテロ接合性変異を認め、常染色体優性

遺伝をとる。好中球減少時に認める軽微な感染症は、好中球の増加に伴い数日で自然軽快するので、血液検査が施行されない場合には単なる感染症として放置されることが多い。発端者の約半数は小児期に診断されており、早い例では乳幼児期に診断されるが、遅い例では妊娠や発端者からの家系内遺伝子解析などを契機に20代から成人にかけて初めて診断されることもある。

3. 診断基準、診断の手引き（臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断）

・診断の手引き：

小児期の好中球減少における診断へのアルゴリズムを簡単に図2に示す。周期性好中球減少症では好中球減少が常に認められる所見ではないので、末梢血血算を週1回、4-8週間連続で行い、約21日周期の好中球減少を確認する必要がある。好中球周期と単球周期の逆相関も重要な所見である。

・臨床症状、身体所見：

周期的に好中球減少期に一致した全身倦怠感、発熱、口内炎、咽頭扁桃炎、リンパ節炎、蜂窩織炎、中耳炎などがみられ、時には肺炎、敗血症が認められる。慢性歯肉炎、歯周病は年齢とともに顕著となる。

・検査所見：

末梢血血液検査では21日周期で、好中球減少（多くはANCが150/ μ l未満）とそれと相反した単球増加、好酸球増加が特徴である。網状赤血球、血小板も好中球と同様の周期的変化をするが好中球ほど顕著ではない。全体的に白血球数は減少しており、特に好中球減少期には2,000~3,000/ μ lの白血球数となることが多い。骨髓像では末梢血での変化に先行して周期的な変化を認め、好中球減少期の数日前の骨髓像では全体的な低形成とともに、骨髓系細胞全体の減少が認められ、回復前期ではほぼ正常な骨髓像が認められる。骨髓所見は周期に伴って変化することから、1回の骨髓所見から診断をすることは困難である。

・特殊検査：

周期性が明らかな症例では90%以上で、*ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異が認められるので、好中球数の周期的変動と遺伝子検査で診断が可能となる。周期性が曖昧で遺伝子検査で変異が同定されない場合には特発性好中球減少症として考えられている。

・鑑別診断：

他の先天性骨髓不全症である、Shwachman-Diamond症候群、先天性角化不全症などで好中球減少を示す疾患の除外が必要である。周期性が確認できれば鑑別は容易であるが、乳幼児期には周期性が明らかでない場合もあるので、注意が必要である。また、乳幼児期に好発する自己免疫性好中球減少症（AIN）との鑑別も必要である。血清中の抗好中球抗体の有無だけで鑑別することは困難である。一般的には抗好中球抗体は陰性であるが、まれに偽陽性と判断される場合があるので注意が必要である。臨床経過を慎重に観

察することが重要である。

4. 合併症

上記の臨床症状としての感染症が合併症である。長期的なものとしてはG-CSFを治療として使用されている症例では重症好中球減少症（SCN）と同様に、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML）に進展する場合がある。ただしその頻度は非常に稀であり、2012年までの報告では皆無であったが、2015年にG-CSF受容体（CSF3R）の細胞内ドメインの切断変異（SCNで認められる変異と同じ）を認めた2症例が報告され、1例がAMLを発症している。

5. 重症度分類

重症度は好中球減少期の感染症の重症度による。好中球減少期には必ず症状があるわけではないが、多くは全身倦怠感、発熱、口内炎、咽頭扁桃炎、皮膚感染症、蜂窩織炎、リンパ節炎、歯肉炎の悪化を伴うが、長くて数日間である。好中球の増加につれて、症状は軽快する。時に、高熱と強度の炎症所見を伴った敗血症様の症状を認める。また肺炎を合併することがあるので、早期の入院加療が必要となる（表）。慢性的には慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、口腔ケアが不十分な症例では歯牙の喪失につながる可能性があることから、健康関連QOL低下の要因となる。

表 重症度

重症度	臨床症状・所見
軽症から中等症	全身倦怠感、発熱、口内炎、咽頭扁桃炎、リンパ節炎、蜂窩織炎、歯肉炎・歯周病
重症	肺炎、敗血症、MDS/AMLへの進展

6. 管理方法（フォローアップ指針）、治療

好中球減少期に認める症状のほとんどは、一時的で自然に軽快するが、時に重症な咽頭扁桃炎、肺炎、敗血症に進展することがあるので、感染予防に留意し感染症罹患時には適切な抗菌薬で速やかに治療を開始する必要がある。好中球が減少する時期をある程度推測できれば、ST合剤などの抗菌剤を好中球減少前から1週間予防内服も試みられているが、科学的根拠は証明されていない。学童期後半から成人にかけては多くの例が倦怠感等から好中球減少期を推測できるようであるので、この時期にあわせた内服は重症感染症の頻度を減少させることができる。また、好中球減少時の低用量G-CSF（2～3 μ g/kg/日）投与は、好中球減少期間を短縮し、好中球減少時のANCを増加させるため、感染症の頻度を減少させる。最近のSCNIRからの報告では登録された約300症例で40症例は

敗血症を経験し、17例が死亡している。この事実から、G-CSFを週に2-3回の投与を行うことを推奨しているが、MDS/AML進展例が報告されたことから、慎重な投与を考えなければならない。また、加齢とともに好中球減少の周期性がわかりにくくなる例や、好中球減少期のANCが増加していく例もあり、油断したときに重症感染症を併発する場合があるので、十分な指導は必要である。

周期的に好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病は多くの症例で問題となる。歯科医と相談した幼小児期からの口腔ケアが長期管理の上では重要である。

7. 長期予後（成人期の課題）

確実な診断と、重症感染症併発時の迅速な対応を行えば生命予後を心配する必要はないが、敗血症での死亡例も報告されている。G-CSFを定期的あるいは一時的に使用していく症例においては、非常に稀ではあるがMDS/AMLへの進展があることは念頭におくべきで、定期的な骨髄検査とCSF3Rの後天的変異の有無を確認する必要がある。

周期的な好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病、口内炎は成人期にはほぼ必発の症状となる。重症化すると歯槽骨の溶解から、永久歯の脱落に繋がる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる例があり、QOLはかなり損なわれることとなる。幼小児期からの口腔ケアの指導とケアの持続が最も重要である。

8. 診療上注意すべき点

乳幼児期に好中球減少を認める場合には、1回の末梢血検査では診断に至らないので、周期性を考慮した経過観察が重要である。特に周期的に口内炎、咽頭扁桃炎を認める場合や、幼小児で歯肉の腫脹や発赤がある場合には慢性的あるいは一時的な好中球減少を考えなければならないので、周期性好中球減少症を鑑別診断の一つとして考慮する必要がある。また、感染症を併発しても好中球の増加とともに自然軽快するため、成人期になって診断される症例や、児の診断から親を含めた親族の診断がなされる場合がある。

予防接種

予防接種の禁忌はないので定期接種を怠らないことが重要である

文献

Haurie C, Dale DC, Mackey MC. Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders: a review of mechanisms and mathematical models. *Blood*. 1998;92:2629-40.

Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet.* 1999;23:433-6.

Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, Chomienne C, Donadieu J. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood.* 2004;103:4119-25.

Xia J, Bolyard AA, Rodger E, Stein S, Aprikyan AA, Dale DC, Link DC. Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol.* 2009;147:535-42.

Köllner I, Sodeik B, Schreek S, Heyn H, von Neuhoff N, Germeshausen M, Zeidler C, Kruger M, Schlegelberger B, Welte K, Beger C. Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood.* 2006;108:493-500.

Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, Schwinzer B, Zeidler C, Welte K, Dale DC., Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood.* 2006;107:4628-35.

Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol.* 2017;179:557-74.

Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2017;178:351-63.

Peacock ME, Arce RM, Cutler CW: Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Diseases* 2017; 23: 866-888.

Dale DC, Bolyard AA, Marrero V, Makaryan V, Bonilla MA, Link DC, Newburger P, Shimamura A, Boxer LA, Spiekerman C: Long-term effects of G-CSF therapy in cyclic neutropenia. *N Engl J Med* 2017; 377: 2290-2292.

図1 SCN1と周期性好中球減少症のELANE変異(新表記)

5'UTR	Exon1	Exon2	Exon3	Intron III	Exon4	Intron IV	Exon5
c.-9A>G	M1V M1R M1I	P43L V45L F43L S46F H53Q A57V A57S	R81P V82M Q97L Q97P V101M I104N D117V I120F	IVS3-2 A>C IVS3-8 C>A g.4475_4476dupAC g.4485G>C IVS3+2100 C>T	S126L D174ins S126W V186_F199del T128I V186_D201del P139L V190_F199del R143H Q194ter	IVS4 -1 G>T IVS4 +1 G>A IVS4 +1 G>T IVS4 +1 G>C IVS4 +3 A>T IVS4 +5 G>A IVS4 +5 G>T IVS4+6.3bp.ins g.4480_4481delAG	D201fs S202fs G203R G203D G203C G204fs P205R P205fs L206fs L206S V207D C208G C208R C208ter G210V G210W H213P G214E G214V G214R G214ter G214fs S217fs V219I R220Q R220fs G221ter G221fs<
							G203C W241G L206F W241L N209I W241C G214ter W241ter V219I P262S R220Q P262L Y228ter

SCN

下線

MDS/AMLが
認められた変異

太字

SCN, CYN両方で
認められた変異新表記は旧表記の
アミノ酸+29とし表記

CYN

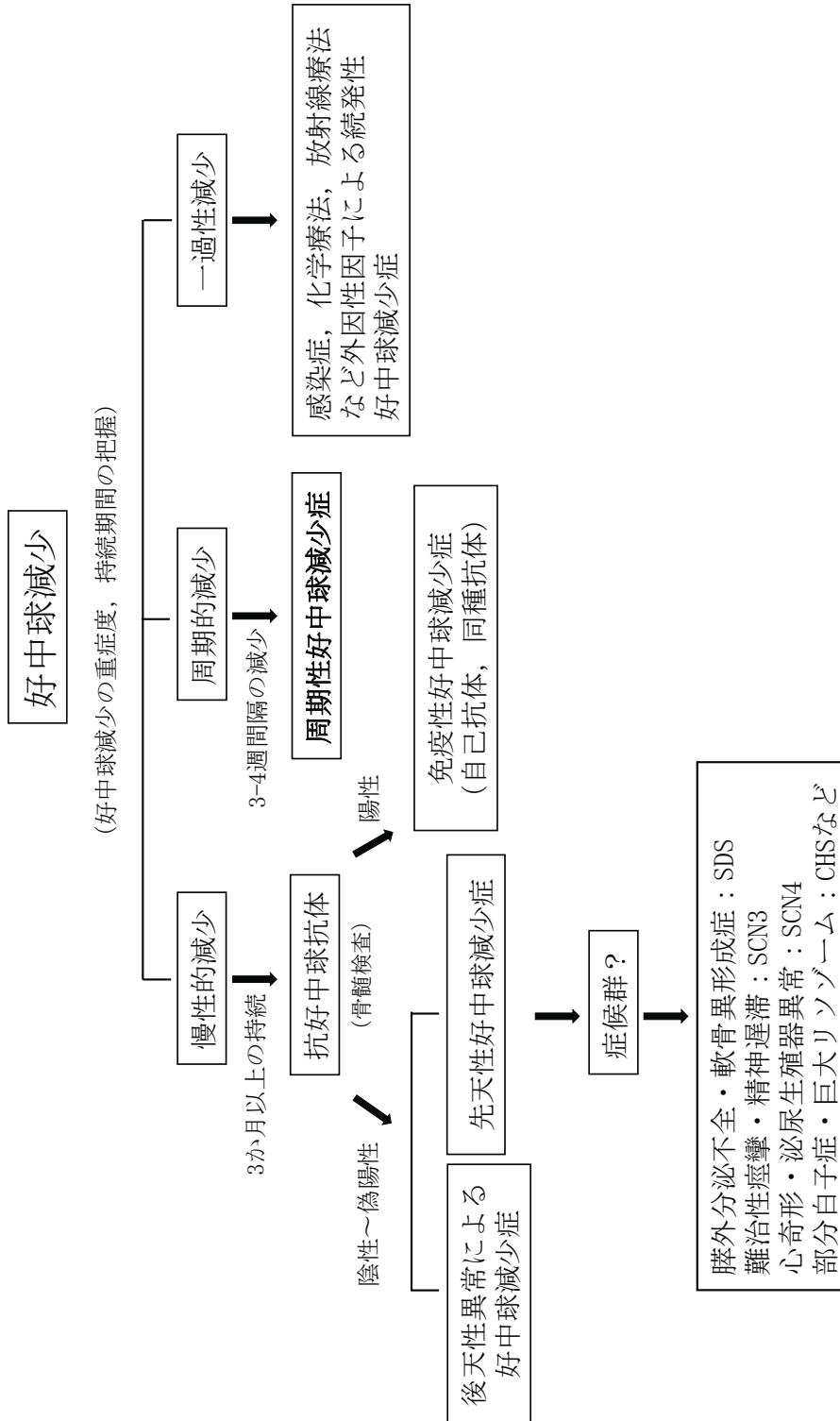


図2 好中球減少症の診断のためのアルゴリズム

CQ

1. ST合剤は感染予防に使用するべきか
2. G-CSFの定期的投与は感染症予防に有効か
3. 定期的歯科健診（口腔ケア）は必要か

CQ

1. ST合剤は感染予防に使用するべきか

不明

好中球減少期の感染予防としては推奨されるが、好中球減少が周期的であること、この時期を推定することは困難であることから感染予防としての投与は不明である。
根拠の確かさ C～D

背景

好中球減少時における細菌感染予防は重要な課題である。

科学的根拠

本疾患においてST合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、重症先天性好中球減少症、慢性肉芽腫症においての有効性は示されている。

解説

重症先天性好中球減少症と好中球機能異常症において一般細菌による易感染性の感染予防としてのST合剤は良く使用され、完全ではないが重症感染症が予防されている。しかし、本症では好中球減少が周期的であることから、この時期を推測しながらST合剤を投与することは困難であることから、根拠の確かさはC～Dと判断する。

2. G-CSFの定期的投与は感染症予防に有効か

周期的に易感染性が認められることから、週2-3回の定期的G-CSF投与は感染予防に用いることが推奨される。ただし、MDS/AMLへの進展には注意が必要である。

根拠の確かさ B

背景

本疾患は好中球減少が周期的であることから、重症先天性好中球減少症のように定期的にG-CSF投与を行うことが感染予防に有効かどうかは重要な課題である。

科学的根拠と解説

本疾患を前方視的にG-CSFの有効性を示した論文が2017年にSCNIR 239例の解析から報告された。G-CSFを定期的に投与した群では非投与群に比較して有意に敗血症発症の確率が低い ($p = 0.02$) ことが示された。ただし、従来は本疾患でのG-CSF長期投与によるMDS/AMLへの進展例の報告されていなかったが、この2-3年でAMLが1例、CSF3R変異が1例報告された。長期投与によるMDS/AML進展に対する経過観察は重要である。

Dale DC, Bolyard AA, Marrero V, Makaryan V, Bonilla MA, Link DC, Newburger P, Shimamura A, Boxer LA, Spiekerman C: Long-term effects of G-CSF therapy in cyclic neutropenia. *N Engl J Med* 2017; 377: 2290-2292.

3. 定期的歯科健診（口腔ケア）は必要か

慢性歯肉炎，歯周病はほぼ必発の所見であることから，定期的歯科検診での口腔ケアを行うことは推奨される。

根拠の確かさ B

背景

本症における慢性歯肉炎，歯周病は共通の臨床所見であり，定期的な歯科による口腔ケアは重要な課題である。

科学的根拠と解説

本症の自然経過として慢性歯肉炎，歯周病は早期から認められるが，年齢とともに悪化し，永久歯の脱落に繋がることが報告されている。歯槽骨の融解も未だ止められず野でインプラントも困難であるため，幼少期からの定期的（最低でも月1回程度）な歯科健診と口腔ケアが推奨されている。

Lu RF, Meng HX: Severe periodontitis in a patient with cyclic neutropenia. J Dental Res 15: 159-163, 2012.

Chen Y, Fang L, Yang X: Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. J Clin Pediatr Dent 37: 307-308, 2013.

Peacock ME, Arce RM, Cutler CW: Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. Oral Diseases 23: 866-888, 2017.

診療ガイドライン

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

疾患概要

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症(Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease; MSMD)は、マイコバクテリア、サルモネラなどの細胞内寄生菌に対する易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。原因遺伝子により様々な遺伝形式を示し、常染色体優性遺伝(3遺伝子)、常染色体劣性遺伝(8遺伝子)、伴性劣性遺伝(2遺伝子)が報告されている。細胞内寄生菌の排除にIFN- γ が重要であり、患者の多くはIFN- γ 産生障害(*IL12B*, *IL12RB1*, *TYK2*, *ISG15*, *RORC*, *SPPL2A*, *IRF8*, *IKBK*)遺伝子異常)、ないしはIFN- γ 作用障害(*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*の遺伝子異常)を認める^{1,2)}。遺伝子解析が確定診断に重要で、MSMD患者の約半数で何らかの遺伝子変異が同定される。一方で、残りの症例は未だ原因が不明である。

疫学

非常に稀な原発性免疫不全症である。本邦から、少なくとも常染色体優性遺伝(AD) *IFNGR1*部分欠損症(6家系7例)、常染色体劣性遺伝(AR) *IFNGR2*異常症(1例)、AD *STAT1*部分欠損症(4家系11症例)、X連鎖劣性(XR) NEMO異常症(1例)が報告されている³⁻⁸⁾。AD *STAT1*部分欠損症や *IL12RB1*異常症などでは不完全浸透が知られており、遺伝子変異を有する無症状保因者が存在する⁹⁾。全世界的な調査では、遺伝子変異を認めたMSMD症例では、*IL12RB1*異常症(44%)、AD *IFNGR1*部分欠損症(17%)、AR *IL12B*異常症(12%)の順で頻度が高いと報告されている¹⁾。

診断基準

①あるいは②のいずれかを満たした場合、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症と確定診断する

① 以下のi), ii)の主要症状のうち1つ以上を満たし、かつT細胞障害を伴う既知の原発性免疫不全症、慢性肉芽腫症が否定される。

i) BCG、非定型抗酸菌(NTM)感染による播種性感染症や多発性骨髄炎をきたす。

ii) 難治性・反復性のBCG感染症、NTM感染症をきたす。

② 遺伝子検査でMSMDの既知遺伝子(*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC*, *SPPL2A*)に病的変異を認める。

診断のための検査と鑑別疾患

1) 検査所見

1. 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。
2. 遺伝子検査 (*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC*, *SPPL2A*) が診断に有用。これらの責任遺伝子群のうち、*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC* は、かずさ DNA 研究所において医療保険にて検査可能（メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症遺伝子検査：8000 点）。遺伝子検査提出にあたり、実施施設とかずさ DNA 研究所との間で直接契約が必要であり、詳細はリンクを参照 (<https://www.kazusa.or.jp/genetest/initial.html>)。
3. ただし、約半数の症例で既知の責任遺伝子に変異を認めないことに留意が必要である。

2) 特殊検査

1. 遺伝子検査にて未知の変異が同定された場合、FACS による IFN- γ R1 の発現低下（AD *IFNGR1* 部分欠損症では IFN- γ R1 発現亢進）、IL-12R β 1 の発現低下、IFN- γ 刺激に対する STAT1 のリン酸化低下などの機能検査による変異の質的評価が診断確定に有用である^{6,10}。

3) 鑑別診断

1. 多発性骨髄炎をきたしランゲルハンス細胞組織球症との鑑別が必要なことがある¹¹。
2. IFN- γ に対する自己抗体が原因で、本症に類似した臨床像を呈することがある¹²。

診断フローシート

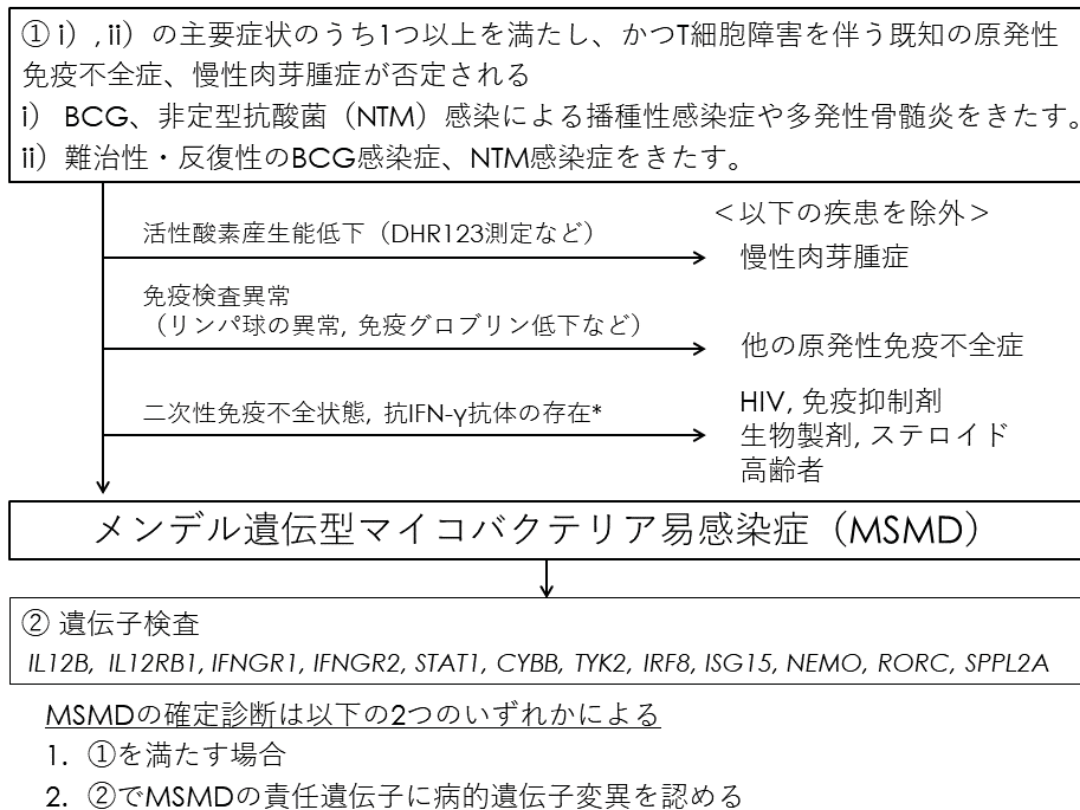


図1：MSMD 診断のフローチャート

*クオンティフェロンで陽性コントロールの結果が測定感度以下になる場合、抗IFN- γ 抗体の測定を考慮する

合併症

播種性 BCG 感染症や NTM 感染症で発症する症例が多いが、サルモネラなどそれ以外の細胞内寄生菌感染症で発症する症例も存在する。多くは、細胞内寄生菌以外の菌に対しては易感染性を認めないが、*STAT1* や *TYK2* 遺伝子異常によるものではヘルペス属を中心としたウイルスに対する易感染性を、*IL12RB1*、*IL12B* や *RORC* 遺伝子異常によるものではカンジダに対する易感染性（慢性皮膚粘膜感染）を合併する^{2,9,13-15}。*ISG15* 遺伝子異常では、てんかん、大脳基底核の石灰化を合併する¹⁶。

重症度分類

i) 重症

BCG、NTM による難治性・重症感染症を起こす場合。欠損分子の機能障害の程度により重

症度は異なり、AR *IFNGR1* 完全欠損症、AR *IFNGR2* 完全欠損症は最重症で、造血幹細胞移植が唯一の根治療法となる

ii) 中等症

BCG、NTM による感染症に対して継続した治療や予防法を行う場合

iii) 軽症

症状が軽微で有り、継続した治療や予防法を要しない場合。不完全浸透が知られており、遺伝子異常を持つ無症状保因者の存在も知られている。

治療

播種性 BCG 感染症では、イソニアジド (INH)、リファンピシン (REF)、ストレプトマイシン (SM) が投与される。12 ヶ月以上の治療が必要な場合が多い。*M. bovis* BCG はピナジナミド (PZA) に耐性を示すため注意が必要である。NTM に対しては、クラリスロマイシン (CAM)、エタンブトール (EB)、REF、SM、カナマイシン (KM) が有効で、少なくとも 1 年程度の治療が必要となる。IFN- γ 産生障害がある場合は IFN- γ の投与が治療に有効である。IFN- γ に対する反応性が低下する AD *IFNGR1* 部分欠損症でも IFN- γ 投与は有効と報告されており、そのような症例では 125-200 万単位/m²/week (週 1-2 回で投与) の大量投与が行われている^{17,18)}。一方で AR *IFNGR1* 完全欠損症、AR *IFNGR2* 完全欠損症では、抗菌薬による抗酸菌のコントロールが困難で、造血幹細胞移植が行われる¹⁾。

予後

抗酸菌感染のコントロールが可能な症例の予後は比較的良好である。AD *STAT1* 部分欠損症、AD *IFNGR1* 部分欠損症では、児の家族解析から両親の罹患状態が判明することがある。そのような罹患者において、慢性の多発性骨髄炎の影響で骨痛、骨変形を合併する場合があります。注意が必要である。

診療上注意すべき点

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、貧血等を主症状とし、細胞内寄生菌感染の診断が困難な症例があるので注意が必要である。
2. 多発性骨髄炎をきたすものの、生検組織から抗酸菌の検出が困難な症例があるので注意が必要である。

予防接種

MSMD の診断がついている患者では、BCG の接種は回避する。

文献

- 1) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol* 2014; 26: 454-470.
- 2) Okada S, Markle JG, Deenick EK, et al. IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science* 2015; 349: 606-613.
- 3) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 2011; 31: 309-314.
- 4) Okada S, Ishikawa N, Shirao K, et al. The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-gamma receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-gamma signal transduction. *J Med Genet* 2007; 44: 485-491.
- 5) Tsumura M, Okada S, Sakai H, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Hum Mutat* 2012; 33: 1377-1387.
- 6) Hirata O, Okada S, Tsumura M, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. *Haematologica* 2013; 98: 1641-1649.
- 7) Imamura M, Kawai T, Okada S, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. *J Clin Immunol* 2011; 31: 802-810.
- 8) Ueki M, Yamada M, Ito K, et al. A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Clin Immunol* 2017; 174: 24-31.
- 9) de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 381-402.
- 10) Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 1999; 21: 370-378.
- 11) Edgar JD, Smyth AE, Pritchard J, et al. Interferon-gamma receptor deficiency mimicking Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 139: 600-603.

- 12) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012; 367: 725-734.
- 13) Prando C, Samarina A, Bustamante J, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 109-122.
- 14) Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015; 212: 1641-1662.
- 15) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25: 745-755.
- 16) Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 2015; 517: 89-93.
- 17) Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, et al. Augmentation of antitubercular therapy with IFNgamma in a patient with dominant partial IFNgamma receptor 1 deficiency. *Clin Immunol* 2014; 151: 25-28.
- 18) Sharma VK, Pai G, Deswarte C, et al. Disseminated Mycobacterium avium complex infection in a child with partial dominant interferon gamma receptor 1 deficiency in India. *J Clin Immunol* 2015; 35: 459-462.

診療ガイドライン

Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 欠損症

MyD88 欠損症

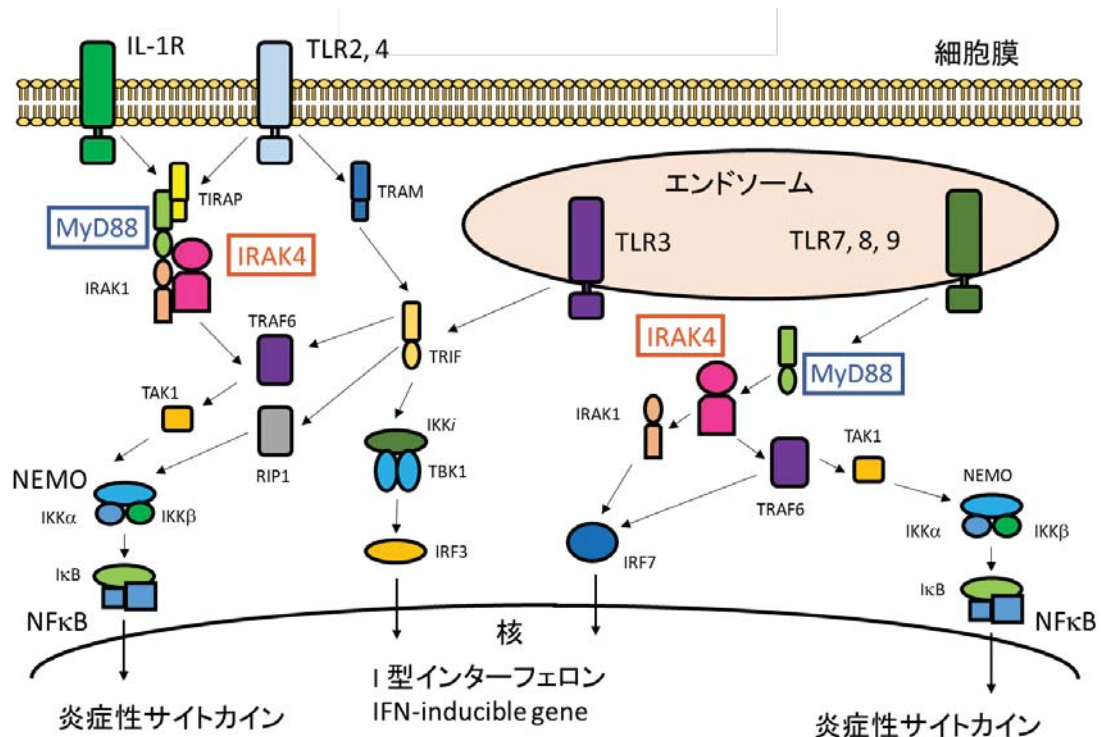
疾患背景

Toll 様受容体 (TLR) や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達を担う細胞内蛋白には、interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) や Myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) などがある。IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症は、これらの分子の遺伝的欠損によって生じる自然免疫不全症であり、いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる^{1,2}。獲得免疫が未熟である乳幼児期に、化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎/骨髄炎、深部組織膿瘍などの重症な、いわゆる侵襲性細菌感染症がおりやすい。他方、易感染性はしだいに軽くなり、8歳以降の感染症での死亡や14歳以降での重症感染症はほとんどないと報告されている。IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症とは同じ臨床像をとり、臨床像では区別できない。いずれもまれな疾患であり、IRAK4 欠損症は国内では8家系13人の患者が確認されており、海外からは50名以上の報告がある³。MyD88 欠損症は海外からは20例以上の報告があるが³、国内からの報告はまだない。IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は、特異的な症状や臨床検査所見に乏しく、侵襲性細菌感染症の一部にはこの疾患を背景としている場合が含まれていると考えられ、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症の実際の頻度はこれよりも高いことが推定される。国内の IRAK4 欠損症患者では *IRAK4* 遺伝子 Exon2 の1塩基挿入による frame shift 変異によることがほとんどであり、創始者効果と考えられる⁴。

原因・病態

病原体が感染すると、病原体特有の構造を自然免疫受容体である TLR が認識し、細胞内にシグナルを伝達させ、その結果炎症が惹起される。TLR3 以外の TLR の細胞内シグナル伝達には IRAK4 および MyD88 が必須であり、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では TLR からのシグナルが伝達されない。また IL-1 受容体や IL-18 受容体からのシグナル伝達も障害されるが、その病態における意義は不明である。肺炎球菌やブドウ球菌などの菌体成分を認識する TLR からのシグナル伝達障害のために、これらの病原体による化膿性髄膜炎や敗血症などの侵襲性細菌感染症が起りやすく、死亡率も高い。侵襲性細菌感染症は乳幼児期のみにおこることが特徴であり、獲得免疫、特に抗体産生能が成熟すると易感染性は見られなくなる。

図 1. TLR および IL-1 受容体からの細胞内シグナル伝達における IRAK4 および MyD88



ヒトでは TLR1 から TLR9 までのうち、TLR3 以外の TLR では IRAK4 および MyD88 が細胞内シグナル伝達分子として重要な機能を有しており、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、これらの TLR からのシグナル伝達がおこらない。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、特に TLR2 や TLR4 からのシグナル伝達が起こらないことが易感染性の原因として重要であると考えられている。

臨床像

1. 臨床症状・臨床経過

新生児期に臍帯脱落遅延を呈することが多い。乳幼児期に侵襲性細菌感染症に罹患しやすいことが特徴的である。対照的に気道感染症の頻度は高くない。感染症発症早期から適切な治療をしているにも関わらず、急速に進行し救命できない事も多く、重症感染症により約半数が死亡する。化膿性髄膜炎を繰り返すことも少なくない。起炎菌は肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌の4菌種がほとんどを占め、特に国内の患者では肺炎球菌による化膿性髄膜炎が多い。IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は臨床像が類似しており、遺伝子検査以外の方法では鑑別は困難である。

表 1. IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症における感染症の特徴

	感染症の種類(%)					起炎菌(%)				
	化膿性髄膜炎	敗血症	関節炎	骨髄炎	その他の深部(臓器)感染症	肺炎球菌	ブドウ球菌	連鎖球菌	緑膿菌	その他のグラム陰性桿菌
IRAK4 欠損症	41.2	22.8	14.9	6.1	14.9	54.3	14.3	5.7	18.1	7.6
MyD88 欠損症	51.5	12.1	18.2	6.1	12.1	45.5	21.2	6.1	12.1	15.2

文献 3 より改変

表 2. 国内の IRAK4 欠損症患者の臨床像

家系	患者	感染症発症年齢	感染症の種類	起炎菌	転機
1	1	1y 1m	髄膜炎／関節炎	肺炎球菌	回復
		2y 4m	髄膜炎	肺炎球菌	死亡
	2	感染予防により重症感染症なし			
		感染予防により重症感染症なし			
2	4	5m	髄膜炎	肺炎球菌	回復
		10m	髄膜炎	肺炎球菌	回復
3	5	11m	髄膜炎	肺炎球菌	死亡
4	6	3y 0m	髄膜炎	肺炎球菌	死亡
		7	2y 2m	敗血症／筋膜炎	緑膿菌
5	8	1y 4m	髄膜炎	GBS	回復
		1y 9m	髄膜炎	肺炎球菌	回復
6	9	8m	髄膜炎	肺炎球菌	死亡
		10	3m	髄膜炎	肺炎球菌
7	11	4y 6m	髄膜炎	肺炎球菌	回復
		12	9m	敗血症	肺炎球菌
8	13	感染予防により重症感染症なし			

GBS: B 群溶血性連鎖球菌。文献 4 より改変。

2. 検査所見

一般検査所見には特異的なものはないが、侵襲性細菌感染症の際に、白血球増加や CRP の上昇が遅れる傾向がある。化膿性髄膜炎では、髄液細胞数や蛋白上昇が軽度である場合もある。細胞性免疫能や液性免疫、好中球機能検査には異常を認めない。

3. 特殊検査

TLR3 以外の TLR や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達障害が確認できる。例として、末梢血単核球を lipopolysaccharide (LPS) で刺激し培養上清中のサイトカイン濃度を測定すると、健常者と比較して著しい低下が認められる。簡易な方法としては、末梢血を LPS で刺激して 4 時間後の単球内 TNF- α 産生をフローサイトメーターで測定すると、患者では単球の TNF- α 産生が著しく減少している⁵。

診断

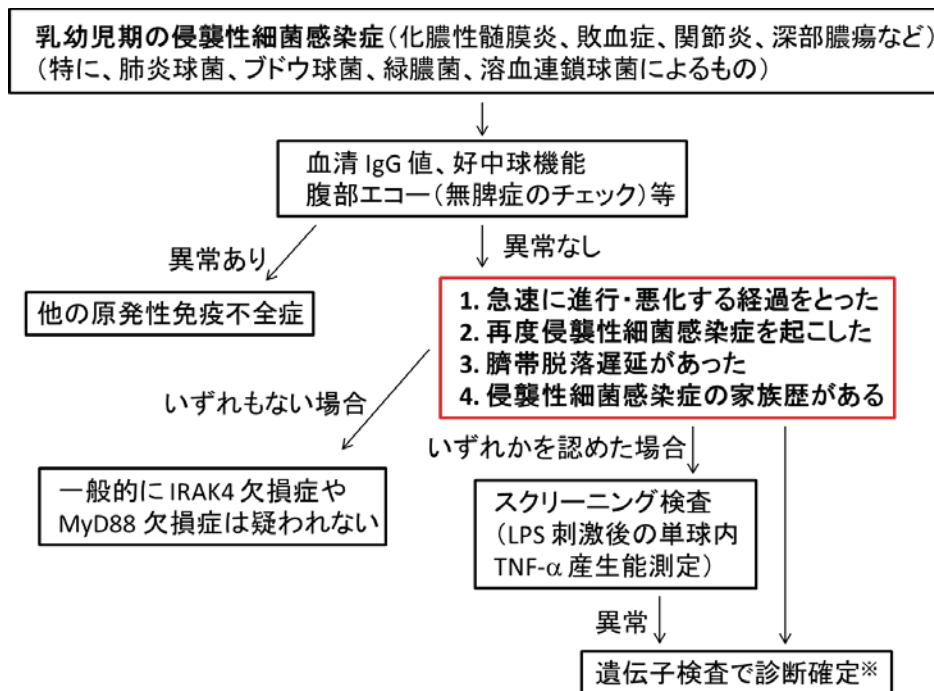
1. 鑑別診断

NF- κ B 経路の異常として、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (*IKBKG* 異常症や *NFKB1A* 異常症)、HOIL-1 欠損症、HOIP 欠損症などが鑑別診断として重要である。また、肺炎球菌の侵襲性感染症が起こりやすい点から、無脾症や無ガンマグロブリン血症、慢性肉芽腫症などの原発性免疫不全症を鑑別する必要がある。

2. 診断基準

臨床症状の有無に関わらず、*IRAK4* 遺伝子あるいは *MYD88* 遺伝子の異常により TLR や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達が欠損することが確認されたものを *IRAK4* 欠損症、*MyD88* 欠損症と診断する。同じ家系に遺伝子診断がされた患者がいる場合、NF- κ B 経路の異常が機能的に確認されれば、遺伝子検査結果がなくても診断確定とする。

3. 診断フローチャート



※*IRAK4* 欠損症、*MyD88* 欠損症、外胚葉形成不全免疫不全症候群関連の遺伝子検査を行う。

4. 重症度分類

すべての患者で13歳までは重症とする。それ以降は軽症とするが、過去2年以内に侵襲性細菌感染症を発症した場合には重症とする。また侵襲性細菌感染症の結果、神経学的後遺症を残した場合には重症とする。

治療

管理方法（フォローアップ指針）、治療

IRAK4 欠損症あるいは MyD88 欠損症と診断されれば、学童期までは感染症に対する十分な予防を行う。ペニシリン系抗菌剤または ST 合剤の予防内服を行う。乳幼児期にはガンマグロブリンの定期的補充を行う。肺炎球菌ワクチンの接種は、肺炎球菌による侵襲性細菌感染症予防に極めて重要である。IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症患者に対するこれらの細菌感染症予防法は極めて有効である³。感染症発症後は早期に抗生剤の静脈内投与を行う必要がある。ただし、侵襲性細菌感染症を発症した場合、早期に適切な治療を行っても病勢の悪化を防げない場合がある。診断が確定している患者では、侵襲性細菌感染症であっても、初期には血液検査や髄液検査上炎症所見が強くないことに注意が必要であり、感染症を起こした初期から積極的に化膿性髄膜炎等の侵襲性細菌感染症を想定した治療が必要である。また、軽症と思われる症状でも、できるだけ早期に受診するよう日頃から指導しておく必要がある。

予後

学童期を過ぎると重症感染症は発症しなくなる。これは獲得免疫、特に液性免疫の成熟によると考えられている。

予防接種

肺炎球菌ワクチンは特に重要である。他のワクチンも積極的に行って良く必要がある。

1. Picard C, Puel A, Bonnet M, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science*. 2003;299:2076–2079.
2. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science*. 2008;321(5889):691-696.
3. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(6):403-425.
4. Takada H, Ishimura M, Takimoto T, et al. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2437.
5. Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr*. 2006;148(4):546-548.

Clinical Question

1. どのような場合に IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症が疑われるか。
2. 抗菌薬予防投与や免疫グロブリンの定期補充、肺炎球菌ワクチン接種は必要か。

CQ1. どのような場合に IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症が疑われるか。

推奨

肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌などによる侵襲性細菌感染症を起こし、以下に該当する場合には、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症を疑う。

1. 急速に進行・悪化する経過をとった場合
2. 侵襲性細菌感染症を繰り返している場合
3. 新生児期に臍帯脱落遅延がみられている場合
4. 侵襲性細菌感染症の家族歴がある場合

根拠の確かさ C

背景

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌による侵襲性細菌感染症をおこし、急速に進行する。また感染症の初期には、血液検査や髄液検査で強い炎症所見がでない場合もある。国内からの報告では、肺炎球菌による化膿性髄膜炎の頻度が高いことにも注意が必要である。鑑別診断としては、無脾症や低ガンマグロブリン血症、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症などが重要である。病歴で重要な点は、急速に進行・悪化する経過をとった場合や、侵襲性細菌感染症を繰り返している場合、新生児期に臍帯脱落遅延がみられている場合、侵襲性細菌感染症の家族歴がある場合である。

解説

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、侵襲性細菌感染症がおこりやすく、その起炎菌は、肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌の 4 種がほとんどを占める¹。臨床像のみでは IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症を区別する事は困難である。国内の IRAK4 欠損症患者では肺炎球菌による化膿性髄膜炎が特に多く、同定されている 13 名中、肺炎球菌性髄膜炎が 8 名、肺炎球菌による敗血症が 1 名にみられている²。しかも、肺炎球菌性髄膜炎を起こしている 8 名中 2 名が、同じ肺炎球菌による化膿性髄膜炎を繰り返しており、他の 1 名は B 群溶血性連鎖球菌による髄膜炎後が治癒した後に、肺炎球菌性髄膜炎を発症している。国内の IRAK4 欠損症患者でみられた侵襲性細菌感染症の 13 回中 11 回が肺炎球菌によるものである(他は B 群溶血性連鎖球菌と緑膿菌)。国内では MyD88 欠損症患者は同定されていない。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、侵襲性細菌感染症を起こしているにもかかわらず、血液検査上炎症所見が強くはみられないこともある点も診断への手がかりとなる可能性がある。侵襲性細菌感染症が急速に進行して適切な治療にも関わらず救命できないこともあるため、侵襲性細菌感染症発症前に診断することが重要であるが、発端者では、これが困難であることが多い。新生児期の臍帯脱落遅延がみられることが多いことにも留意する必要

がある^{2,3}。侵襲性細菌感染症に罹患した児の同胞が侵襲性細菌感染症に罹患した家族歴がある場合、侵襲性細菌感染症に罹患した児に臍帯脱落遅延があった場合、侵襲性細菌感染症を繰り返した場合などには、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症が強く疑われる。

1. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(6):403-425.
2. Takada H, Ishimura M, Takimoto T, et al. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2437.
3. Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr*. 2006;148(4):546-548.

CQ2. 抗菌薬予防投与や免疫グロブリンの定期補充、肺炎球菌ワクチン接種は必要か。

推奨

少なくとも乳幼児期には、抗菌薬予防投与や免疫グロブリンの定期補充、肺炎球菌ワクチンによる感染予防を積極的に行う必要がある。

根拠の確かさ C

背景

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では乳幼児期に侵襲性細菌感染症を起こしやすく、死亡率も高い^{1,2}。しかし抗菌薬予防内服や免疫グロブリンの定期補充および肺炎球菌ワクチン接種等の感染予防が十分行われた患者では、侵襲性細菌感染症の頻度は極めて低い^{1,3}。

解説

抗菌薬の予防投与としては、ST 合剤やペニシリン系抗生剤が用いられていることが多い^{1,3}。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では TLR を介する自然免疫が障害されているが、乳幼児期には液性免疫が充分確立していないことも、この時期に侵襲性細菌感染症を起こしやすい大きな理由であり、実際に、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症患者では乳幼児期を過ぎると易感染性がなくなっていく¹。また、肺炎球菌抗体の受動免疫としての効果は確認されている⁴ことから、ガンマグロブリンの投与は理論上有効であると考えられる。また、結合型肺炎球菌ワクチンは、肺炎球菌に対する液性免疫を強力に誘導するため、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では必ず結合型肺炎球菌ワクチンを接種する必要がある。ただし、ワクチン血清型以外の肺炎球菌の感染リスクは残っており、実際に、IRAK4 欠損症患者で非ワクチン血清型の侵襲性細菌感染症を起こした例が国内から報告されている。無脾症患者と同様な方法で、結合型肺炎球菌ワクチン接種後に、23 価肺炎球菌ワクチンを接種することが推奨される⁵。

1. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(6):403-425.
2. Takada H, Ishimura M, Takimoto T, et al. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2437.
3. Yoshikawa H, Watanabe S, Imaizumi M. Successful prevention of severe infection in Japanese siblings with interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency. *J Pediatr*. 2010;156(1):168.
4. Balmer P, Borrow R, Findlow J, et al. Age-stratified prevalences of pneumococcal-

serotype-specific immunoglobulin G in England and their relationship to the serotype-specific incidence of invasive pneumococcal disease prior to the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(11):1442-1450.

5. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med.* 2014;371(4):349-356.

診療ガイドライン

慢性皮膚粘膜カンジダ症

疾患背景

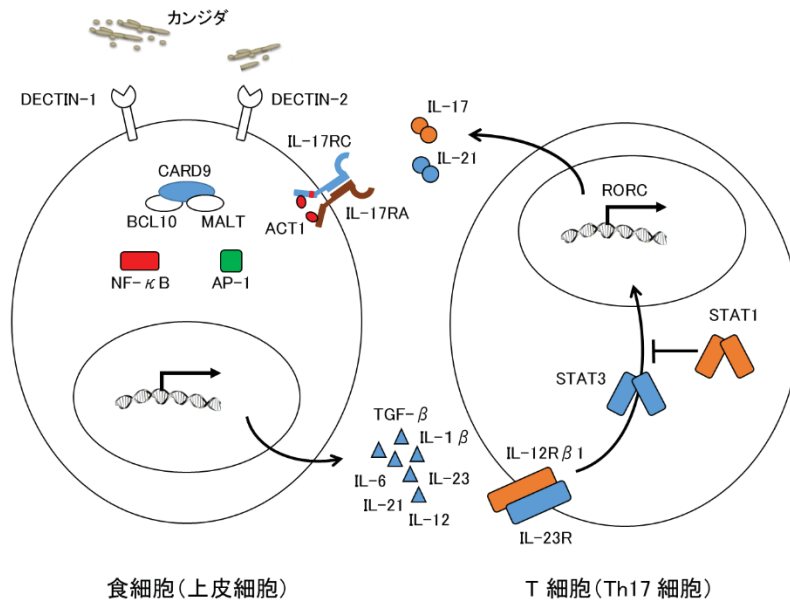
皮膚、爪、口腔粘膜、外陰部などの表在性の慢性、難治性カンジダ感染を基本的な臨床像とし、他の病原体には通常易感染性を呈さない原発性免疫不全症候群である¹。近年、慢性皮膚粘膜症の原因が解明されたことにより、その臨床像も明確になってきた。2018年の国際分類²によると、Predisposition to mucocutaneous candidiasisとしてIL-17F欠損症³、IL-17RA欠損症³、IL-17RC欠損症⁴、STAT1機能獲得型変異^{5,6}、ACT1欠損症⁷の5疾患が記載されており、これらが慢性皮膚粘膜カンジダ症に該当する。IL-17F欠損症、IL-17RA欠損症、IL-17RC欠損症、ACT1欠損症では古典的な慢性皮膚粘膜カンジダ症を呈する。STAT1機能獲得型変異では、多くは古典的な慢性皮膚粘膜カンジダ症の臨床像をとるが、中には深在性あるいは侵襲性真菌感染症を起こしたり、細菌やウイルスに対する易感染性を呈する場合があります、古典的な慢性皮膚粘膜カンジダ症とは言えない症例が含まれる事がわかってきた。STAT1機能獲得型変異では、自己免疫疾患や発がん、動脈瘤の合併頻度が明らかに高い⁸。IL-17F欠損症とSTAT1機能獲得型変異は常染色体優性遺伝形式をとる、IL-17RA欠損症、IL-17RC欠損症、ACT1欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。

慢性皮膚粘膜カンジダ症の半数がSTAT1機能獲得型変異である。国内では、40例程度のSTAT1機能獲得型変異が同定されており、海外では300例を超えている。

原因・病態

表在性真菌感染に対する生体防御には、上皮による物理的バリア、好中球、T細胞（特にTh17細胞）が重要な役割を果たしている。高度に好中球やT細胞機能が障害されている場合、侵襲性真菌感染症を起こしやすい。表在性真菌感染症では、特にカンジダ感染の頻度が高く、Th17細胞が産生するIL-17やIL-21が感染防御に重要な役割を果たす。これらのサイトカインは、粘膜上皮細胞に作用し、抗菌ペプチド（ β ディフェンシンなど）の産生を促進する。また、炎症性サイトカインの産生を介して、好中球の活性化、感染局所への好中球の遊走を誘導する。慢性皮膚粘膜カンジダ症の責任遺伝子として、IL17F³、IL17RA³、IL17RC⁴、STAT1^{5,6}、ACT1⁷が同定されているが、いずれもTh17細胞の機能に関連する分子である。慢性皮膚粘膜カンジダ症は原因が同定されていないものもある。

図 1. Th17 細胞の分化と Th17 細胞の抗真菌作用



カンジダ特異的分子を Dectin-1 や Dectin-2 が認識することにより、食細胞内にシグナルが伝達され、TGF- β や IL-1 β 、IL-6 などが産生され、T 細胞を Th17 細胞に分化させる。Th17 細胞は IL-17 や IL-21 を産生し、その結果、上皮細胞から抗菌ペプチドが産生され、抗真菌作用が発揮される。

臨床像

1. 臨床症状・臨床経過

古典的な慢性皮膚粘膜カンジダ症は、ほとんどが皮膚粘膜のカンジダ症で発症する。口腔粘膜は、鵝口瘡、カンジダ舌炎、カンジダ口角炎、皮膚は、カンジダ感染による膿疱、環状紅斑、間擦疹等を呈する。食道炎、外陰炎、爪甲炎・爪甲周囲炎などの頻度も高い。*Candida albicans* が最も頻度が高いが、他のカンジダによる場合もある。

STAT1 機能獲得型変異⁸では発症年齢の中央値は1歳で、鵝口瘡、カンジダ舌炎、口角炎、カンジダ感染による膿疱、環状紅斑、間擦疹を呈し、食道炎、外陰炎、爪甲炎・爪甲周囲炎などの頻度も高い。10%にカンジダおよびそれ以外の真菌(*Aspergillus* や *Cryptococcus*、*Histoplasma*、*Pneumocystis*) による肺炎や髄膜炎等がおこると報告されている。即ち侵襲性真菌感染症が起こることもあり注意を要する。また、肺炎球菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、ブドウ球菌感染症も起こりやすく、肺炎や中耳炎、副鼻腔炎、皮膚炎、腎盂腎炎、胃腸炎、敗血症、骨・関節炎をおこす。また、抗酸菌感染症も報告されている。さらにウイルス感染症では、ヘルペスウイルス(単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス) 感染症が起こりやすく、水痘の重症化もみられ、小児期に帯状疱疹が起こりやすい。伝染性軟属腫や疣贅を発症しやすい。

STAT1 機能獲得型変異では自己免疫疾患も起こりやすい。特に、甲状腺機能低下症や甲

状腺機能亢進症が多く、1型糖尿病、白斑、禿瘡、全身性エリテマトーデス、強皮症、悪性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、炎症性腸疾患などの報告がある。脳動脈瘤などの動脈瘤がおこりやすく、発症の中央値は20歳代と若い。扁平上皮癌やメラノーマ、白血病などが合併することがある。

IL-17RA 欠損および ACT1 欠損による慢性皮膚粘膜カンジダ症では、ブドウ球菌による皮膚感染症をおこすことが報告されている^{3,7}。他方、IL17RC および IL17F 欠損による慢性皮膚粘膜カンジダ症では、ブドウ球菌感染症の頻度は低いとされている^{3,4}。

2. 検査所見

CD4⁺T 細胞、メモリーB 細胞、IgG₂、IgG₄が低下することがあるが特異的な所見ではない。

3. 特殊検査

IL-17 産生細胞の減少および IL-17 産生能の低下がみられることが多いが、正常範囲の場合もある。STAT1 遺伝子異常が約半数に認められる。他の原因として IL17RA、IL17RC、IL17F、ACT1 の遺伝子異常が確認されている。これらの遺伝子に異常を認めない場合もある。IL-17RA や IL17RC 遺伝子異常が原因の場合、それらのタンパク発現が低下することが多い。

診断

1. 鑑別診断

まず、好中球数、好中球機能、T 細胞数、細胞性免疫能の異常がないかどうか確認することが重要である。これらに異常がみられた場合には、他の原発性免疫不全症や二次性の免疫不全症である可能性が高い。慢性的に皮膚粘膜を中心としてカンジダ感染症を起こす原発性免疫不全症を症候性慢性皮膚粘膜カンジダ感染症と呼び、以下の疾患が該当する。慢性皮膚粘膜カンジダ症を診断する場合、特にこれらの疾患を除外することが重要である。

1. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)

粘膜皮膚カンジダ症に加えて、副甲状腺機能低下症や副腎皮質機能低下症、1型糖尿病などの内分泌異常、外胚葉異形成などを合併する。AIRE 遺伝子異常が原因である。

2. CARD9 欠損症

深部臓器の真菌感染症をおこしやすい。CARD9 遺伝子異常が原因である。

3. STAT3 遺伝子による高 IgE 症候群

高 IgE 血症、アトピー性皮膚炎様の皮疹、ブドウ球菌に対する易感染性がみられる。IL-17 産生細胞は減少する。

4. IL-12p40 欠損症および IL-12 受容体 β 1 欠損症

抗酸菌やサルモネラに対する易感染性を主な臨床像とする。

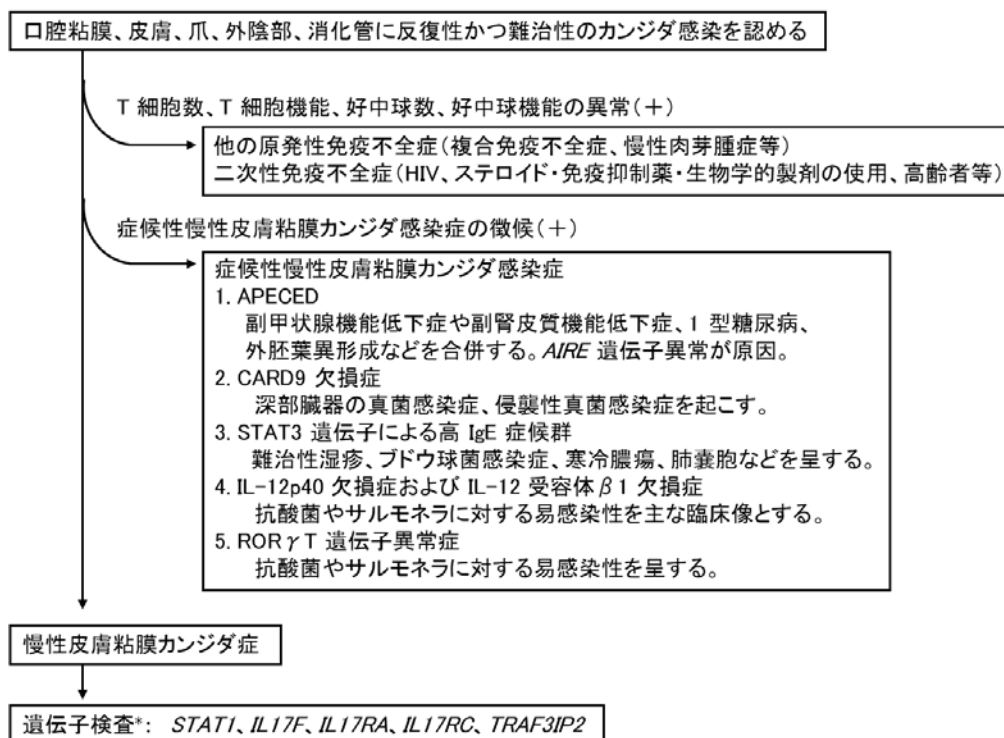
5. ROR γ T 異常症

抗酸菌やサルモネラに対する易感染性を呈する。

2. 診断基準

皮膚、爪、口腔粘膜などの慢性、難治性カンジダ感染症であり、*IL17RA*、*IL17RC*、*IL17F*、*STAT1*、*ACT1* 遺伝子の疾患関連変異が確認されれば診断が確定される。ただし、慢性皮膚粘膜カンジダ症にはこれらの遺伝子異常を認めない場合もあるため、広範な慢性かつ難治性の皮膚、爪、口腔粘膜などのカンジダ感染症があり、他の疾患が否定される場合には、これらの遺伝子異常がなくても慢性皮膚粘膜カンジダ症と診断する。上記遺伝子異常を認めず、治療によって治癒し再発しない場合には、慢性皮膚粘膜カンジダ症とは診断されない。STAT1 機能獲得型変異の場合、必ずしも皮膚や粘膜のみの真菌感染症だけではなく、重症真菌感染症が起り得る事、細菌やウイルス感染症も起りやすい事、自己免疫疾患や動脈瘤など種々の合併症が起りやすい事に留意する必要がある。

3. 診断フローチャート



*遺伝子検査で診断を確定する事を原則とするが、遺伝子異常がない場合でも臨床像が慢性皮膚粘膜カンジダ症に合致し、他の疾患が否定されれば慢性皮膚粘膜カンジダ症と診断する。

4. 重症度分類

入院治療を要する重症感染症を発症した場合、あるいは自己免疫疾患や脳動脈瘤などの合併症およびその後遺症の治療を要する場合を重症とする。

慢性皮膚粘膜カンジダ症は通常完治せず、通常抗真菌薬による長期的治療が必要であり、

一旦治療を中止できても通常カンジダ感染症が再発したり、合併症を発症することから、重症以外の場合、治療の有無に関わらず中等症とする。

治療

皮膚や粘膜等のカンジダ感染症に対しては、単剤の抗真菌剤による治療効果は一時的であるため、漫然とした抗真菌剤投与は避けるべきである。重症度に応じて、薬剤の種類や作用機序を考慮して、適切に抗真菌剤を使用していく必要がある。フルコナゾールやイトラコナゾールが用いられていることが多いが、重症例に対しては、ボリコナゾールやリポ化アムホテリシン B による治療が必要である。抗真菌剤の定期的投与でのコントロールが困難な例では、重症感染症をおこしやすい。STAT1 機能獲得型変異の場合、JAK 阻害薬が海外で用いられているが、効果および副反応などの詳細が不明であり、国内では承認されていない。

細菌感染症の頻度が高い場合、その予防として ST 合剤等を使用しても良い。また特異抗体産生不全などの症状が強い症例では、ガンマグロブリンの定期的補充を行う必要がある。

消化管や気道のカンジダ感染症の有無について、定期的な検査が必要である。自己免疫性甲状腺炎や自己免疫性肝炎などの自己免疫性疾患や他の合併症についても定期的な検査および適切な治療が必要となる。

感染症が極めてコントロール困難である場合、造血幹細胞移植の適応であるが、これまでの報告では、造血幹細胞移植の成績はあまりよくない⁹。

予後

STAT1 機能獲得型変異では、重症合併症がない場合には、80%以上の長期生存（60歳以上）が見込まれる。重症合併症がある場合、長期生存は30%程度と著しく低下する。成人期には、自己免疫疾患や動脈瘤の合併症の早期発見およびその対策がより重要となる。他の病型（IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症および ACT1 欠損症）についての詳細は不明であるが、STAT1 機能獲得型変異よりも予後は良いものと考えられる。

予防接種

慢性皮膚粘膜カンジダ症に対する生ワクチン接種において重大な問題はこれまで報告がなかったが、慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因が明らかになるにつれ、生ワクチン接種の問題が明らかになりつつある。詳細は不明であるが STAT1 機能獲得型変異では、麻疹ワクチンおよび水痘ワクチン接種後の副反応が報告されており⁸注意を要するが、それぞれ1名のみで詳細が不明であり、禁忌とする根拠には乏しい。STAT1 機能獲得型変異では、BCG 接種後の皮膚炎やリンパ節炎だけでなく、播種性 BCG 感染症が5例に報告されている⁸。BCG 以外の非結核性抗酸菌感染症も報告されており、STAT1 機能獲得型変異では、抗酸菌に対する易感染性があるものと考えられる。従って BCG は禁忌である。IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症および ACT1 欠損症では、予防接種は通常通り行う。

1. Puel A, Cypowyj S, Marodi L, Abel L, Picard C, Casanova JL. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(6):616-622.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, 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(1):96-128.
3. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 2011;332(6025):65-68.
4. Ling Y, Cypowyj S, Aytekin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2015;212(5):619-631.
5. Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2011;208(8):1635-1648.
6. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med*. 2011;365(1):54-61.
7. Boisson B, Wang C, Pedergnana V, et al. An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunity*. 2013;39(4):676-686.
8. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127(25):3154-3164.
9. Leiding JW, Okada S, Hagin D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):704-717 e705.

Clinical Question

1. 皮膚粘膜や爪、食道などの病変に対して抗真菌薬を使用すべきか。
2. 造血幹細胞移植は適応になるか。

CQ1. 皮膚粘膜や爪、食道などの病変に対して抗真菌薬を使用すべきか。

推奨

症状が軽微である場合を除けば、抗真菌薬による長期的な治療が必要である場合が多い。同一の抗真菌薬を長期的に使用することによって、抗真菌薬が無効となる場合があることにも充分注意が必要である。

根拠の確かさ C

背景

慢性皮膚粘膜カンジダ症では、表在性のカンジダ感染症が主な症状であるが、広範な病変を来し、手指の拘縮や爪の変形、鵝口瘡による開口障害や摂食障害などを来すことは少なくない。そのような病変を来さないように経口抗真菌薬を使用せざるを得ないが、抗真菌薬によって一旦改善しても、抗真菌薬を中止すると再度病変が出現し、増悪する。現在複数の抗真菌薬が使用可能であるが、どのように抗真菌薬を長期的に使用していくかについては、一定の見解がない。複数の内服薬に感受性がなくなり、抗真菌薬の経静脈的投与が必要になる場合もある。抗真菌薬が無効になってしまう症例の予後は不良であると報告されている¹。そのような重症例は造血幹細胞移植の適応であると考えられるが、現時点では造血幹細胞移植の成績は良いとは言えない。このような点を、専門の医師と相談しながら長期的な観点から治療法を選択していく必要がある。皮膚や粘膜の軽度の皮疹のみであれば局所の抗真菌剤の塗布で対応できる場合もあるが、長期的には外用剤のみでは管理が困難であることが少なくない。

解説

慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因が解明されてきたことから、慢性皮膚粘膜カンジダ症の臨床像も明確になってきた。STAT1 機能獲得型変異では、表在性真菌感染症だけでなく、侵襲性真菌感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、種々の自己免疫疾患、脳動脈瘤などがみられることがわかってきた。また、重症な患者では造血幹細胞移植の適応になる場合があるもわかってきた^{1,2}。抗真菌薬による長期的な真菌感染症のコントロールは、比較的容易な場合から極めて困難な場合まで様々である。患者の状態を充分把握し、長期的な観点から治療方針を選択していく必要がある。

1. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127(25):3154-3164.

2. Leiding JW, Okada S, Hagin D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):704-717 e705.

CQ2. 造血幹細胞移植は適応になるか。

推奨

易感染性が強い場合や、合併症の増悪によって QOL が著しく低下したり、予後に影響すると判断される場合、造血幹細胞移植の適応となるが、移植後の成績は良いとは言えない。移植適応は十分に考慮する必要がある。

根拠の確かさ C

背景

STAT1 機能獲得型変異では、感染症や合併症のコントロールが困難であると判断されれば造血幹細胞移植の適応であり、造血幹細胞移植によって疾患が治癒した症例もある。しかし、生着不全などの移植合併症の頻度が高く、移植後の生存率は 40%、移植後 100 日における無病生存率は 10%であると報告されている。STAT1 遺伝子異常による慢性皮膚粘膜カンジダ症における造血幹細胞移植の適応は、極めて慎重に考慮する必要がある。IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症および ACT1 欠損症では、通常造血幹細胞移植の適応にはならない。

解説

慢性皮膚粘膜カンジダ症のうち STAT1 機能獲得型変異では、表在真菌感染症だけでなく、侵襲性真菌感染症や侵襲性細菌感染症、ウイルス感染症、抗酸菌感染症も起こることが報告されている。また、自己免疫疾患や脳動脈瘤の合併もみられる。真菌感染症に対する長期的な抗真菌薬の投与によって、抗真菌薬の効果が減弱していくことも少なくない¹。このような症例に対して、造血幹細胞移植によって治癒させることは理論上可能であるが、実際には生着不全などの移植合併症が多く、移植成績は良いとは言えない²。現時点では薬物療法でいかに感染症や合併症をコントロールするかが最も重要であると言える。JAK 阻害薬などを含めた新たな治療法の開発、および造血幹細胞移植法の改善や遺伝子治療などの開発が期待される。IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症および ACT1 欠損症に対する造血幹細胞移植についての詳細なデータがないが、通常は適応ではないと考えられる。

1. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127(25):3154-3164.
2. Leiding JW, Okada S, Hagin D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):704-717 e705.

診療ガイドライン

遺伝性血管浮腫

疾患・背景

はじめに

血管性浮腫は、突発的に起こる皮下組織・真皮深層（皮下の深い組織）に発生する浮腫で、いくつかの原因で起こることが知られている。突発性の浮腫は遺伝性血管性浮腫以外にも薬剤性、アレルギー性、物理的な刺激などいくつかの原因で起きるが 1)2)3)、原因がわからないことも多く原因不明の血管性浮腫はクインケ浮腫とも呼ばれる。血管性浮腫を最初に報告したとされるドイツの医師クインケにちなんでいる 4)。遺伝性で起こる血管性浮腫は遺伝性血管性浮腫（HAE；エイチ・エイ・イー）と呼ばれる。遺伝性であれその他の原因であれ血管性浮腫では血管から水分が漏れ出て浮腫が生じる。

HAE は稀な疾患であるため、医師や他の医療従事者に的確な診断と適切な治療法が周知されていない。そのため本研究班では、HAE の診断と治療方針についての合意（コンセンサス）を得るとともに、同意事項に関するエビデンスのグレード分け、エビデンスの強さ、および分類を行った。コンセンサスはエビデンスグレードに基づいて形成されており、本文書はガイドラインとしての基準を満たす。このガイドラインの目標は HAE 患者の診断と治療を改善し、すべての HAE 患者が、その所在に関係なく、同様の対応と治療を受けることができるようにすることである。

原因・病態

名前のおり遺伝性、つまり遺伝子の異常によって生じる先天的な疾患である。最初に HAE を報告したのは米国の有名な内科医オスラーである。オスラーは今からさかのぼること 130 年前、5 世代にわたって血管性浮腫を呈した 1 家系を発表している 5)。もちろん当時ほとんど分子の異常が原因であるかわからなかったが、1963 年になって補体 C1 インヒビター（C1-INH）の機能低下によることが明らかにされた 6)。C1-INH は、C1 インアクチベーター、C1 エステラーゼインヒビターとも呼ばれる。名前の通り、補体 C1 の活性化を抑制する機能を有する補体制御分子である。一見なんら関係ないように見える HAE と補体であるが、C1-INH という補体制御分子を介して密接に関連しているのである。近年、C1-INH に異常を認めない HAE が報告されている（HAE with normal C1-INH） 7) 8)。C1-INH の異常を伴う HAE（HAE-C1-INH）よりもさらにまれな病態で、凝固 XII 因子など複数の遺伝子異常が報告されている 9)。なお HAEI 型、II 型、III 型という分類があるが、HAEI 型は C1-INH たんぱく質量が低下し（もちろん機能も低下）、HAEII 型は C1-INH タンパク質量は正常で機能のみ低下

している。C1-INH が原因ではない HAE を HAEIII 型と呼んでいたが、最近では HAE の原因が詳細にわかってくるにつれて原因遺伝子を HAE の後につける呼び方が広まってきている。すなわち HAEI 型、HAEII 型は HAE-C1-INH となる。

1. HAE I 型・II 型 (HAE-C1-INH) C1-INH 遺伝子の異常と浮腫

C1-INH 遺伝子の異常によって、C1-INH たんぱく質が減少したり十分に機能しなくなってしまうのがこの疾患の原因である。ではなぜ C1-INH の機能異常が浮腫を起こすのであろうか？ 上述したように C1-INH は補体 C1r、C1s の機能を抑制する作用があるが、それ以外のたくさんのセリンプロテアーゼを抑制する。C1-INH は補体だけでなく凝固・線溶系、キニン系の活性化にかかわるセリンプロテアーゼもたくさん抑制する。C1-INH の機能障害により過剰な補体の活性化が進み、C3a、C5a などの強力な炎症作用を有する補体分解産物が形成される。これらの補体分解産物が血管からの水分の漏出と浮腫の出現に関与している可能性がある。補体活性化の結果、補体 C4 が消費されて低下するため、補体 C4 測定は簡便な HAE 診断法となっている。しかし HAE の浮腫形成にもっとも大きな役割を果たしているのはブラジキニンである¹²⁾。ブラジキニンは、C1-INH による抑制が十分でないためにキニン系が過剰に活性化されて生じる強力な炎症メディエーターである。ブラジキニンは血管内皮細胞にある受容体に働いて血管内皮細胞を収縮させて内皮細胞間の隙間を広げるために水分が血管外に漏出して浮腫を起こす。

遺伝形式

常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。両親の片方が患っていた場合にその子供たちに遺伝する確率は理論上 50%になる。患者の 75%は家族歴があるが、残りの 25%は家族に同じ症状を持つ患者がいない。したがって家族歴がない場合でも HAE の可能性に留意が必要である。100%に家族歴があるということにならない理由として、ほかの家族が C1-INH に異常を持っていても症状が軽くて見逃されている場合や、その患者から新たに遺伝子異常が始まった *de novo mutation* の場合などが考えられる。

疫学

まれな疾患である。頻度は 5 万人に 1 人という報告が多く人種差はないと考えられている。わが国では 2500 人患者さんがいる計算になるが、実際には 400 名あまりしか診断されていない。まだまだ患者にも医療従事者にも認知度が低い疾患と言える。大澤らの全国アンケート調査でも、医師の認知度は低く¹³⁾、患者が発症から診断されるまで 14 年近くかかっていることが明らかになった¹⁴⁾。これは論文、学会発表で報告された症例でも同じであった。私たちは 1969 年のわが国最初の HAE 報告から 2012 年までの全ての英文・和文論文、学会報告をまとめたが、やはり発症から診断まで平均 19 年かかっていた¹⁵⁾。

臨床症状

浮腫はからだのさまざまな場所に起こりうる。24 時間で最大になり数日で自然に消褪する発作を繰り返す。多くは 10 歳代から 20 歳代に初発する。浮腫がもっともわかりやすいのは皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。

1) 皮膚の症状

まぶたや口唇、手、足、腕、脚などのはれが突然生じる。はれる前に皮膚の表面がピリピリすることもある。皮膚の深いところ、真皮深層の浮腫なので、境界の不明瞭な浮腫となるし、指で押しても普通の浮腫のように圧痕を残すことはない。発疹やかゆみをともなう蕁麻疹とは異なる。

2) 消化管の症状

消化管に浮腫が生じると、腹部膨満感、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢などの症状を起こす。腹痛はしばしば激烈で、急性腹症としての鑑別が必要になることがある。腹部 CT や超音波検査が有用で、腸管の限局性の浮腫を認める。女性の場合、生理痛や子宮内膜症の症状として長い間誤診されていることが多々あり、これも診断の遅れの原因のひとつと思われる。

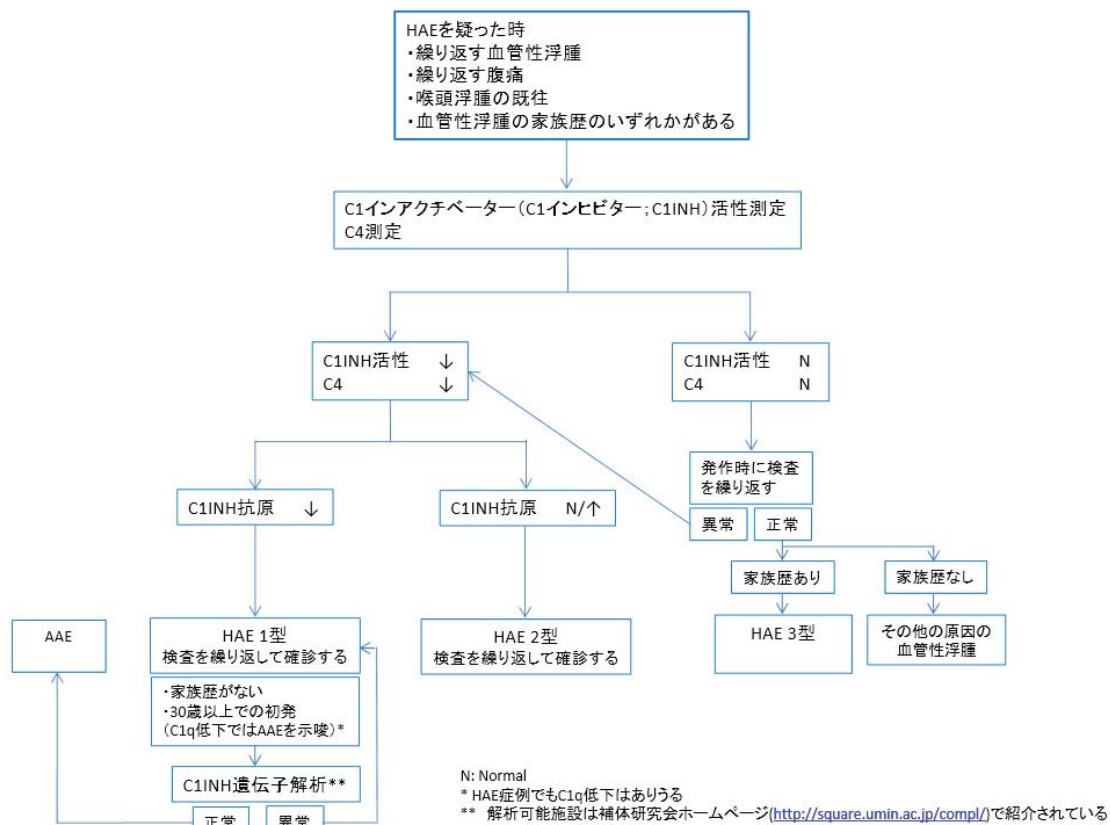
3) 喉頭の症状

喉頭の粘膜に浮腫が生じると窒息の危険がある。喉頭浮腫による窒息死が稀ならず報告されており注意が必要である。窒息に至らなくても、嚥下困難、絞扼感、声が変わる、声がかすれる、発声しづらくなる、呼吸困難感や息苦しくなるなどの様々な症状を呈する。HAE 患者の 50%は一生のうち一度は喉頭浮腫を経験するとされている(16)。喉頭浮腫が万一起きた場合には後述するような迅速な対処が必要となる。

4) 併用が禁忌の薬剤として ACE 阻害薬がある。ACE はブラジキニンの分解作用を持った酵素であるため ACE 阻害により HAE が重症化する可能性があるためである(17)。

診断

診断の手順ならびにフローチャート (図) を示す。



図は文献 18 より抜粋

HAE の疑いがある全患者 (即ち、原因不明の再発性血管性浮腫がある患者) は、血液中の C4、C1-INH 濃度、および C1-INH 活性を定量し、これらの検査で異常に低値である場合は、再検査を行って診断を確定するべきである。一方、家族歴はあり、臨床症状も HAE 1 型、2 型と区別がつかないが、C1-INH (蛋白量、活性)、C4 は正常の場合には、HAE 3 型と診断する。

診断基準 18)

1. 突発性の浮腫
2. 補体 C4 の低下、C1-INH 活性の低下 (<50%)
3. 家族歴 (同一家系内に 1, 2 を有する者が本人以外にいる)

以上の 3 つがあれば HAE- C1-INH と診断できる。家族歴がない場合に HAE-C1-INH の孤発例か後天性血管性浮腫と考えられる。後天性血管性浮腫とは C1-INH 遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗 C1-INH 抗体などにより C1-INH が消費されて血管性浮腫を発症した後天的疾患である。血清補体 C1q たんぱく質定量 (保険適用外) が低値であれば後天性血管性浮腫とされるが、HAE- C1-INH の場合でも低値を示すことがあるため鑑別には十分ではない。確定診断のためには C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) 異常の同定が望ましい。

検査の注意点

- ・HAE を疑った場合にはまず補体 C4 濃度を測定する。HAE であれば発作時には 100%、発作がないときでも 98% の確率で基準値を下回る。日常診療ではもっとも簡便な方法である。
- ・HAE であれば C1-INH 活性は発作時であるか否かにはかかわらず 50% 未満になるので診断には最も有用である。保険適用があるが、検査結果が得られるまで数日かかる。
- ・C1-INH タンパク質定量は HAEI 型、II 型を区別するために施行するが、治療に当たっては必須とはいえない。保険適用外である。
- ・HAE-C1-INH では C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) のヘテロ変異を認める。
- ・C1-INH に異常がない HAE (HAEIII 型とも呼ばれる) を診断できるバイオマーカーはない。確定診断には遺伝子検査が必要になる。
- ・HAE の遺伝子検査については一般社団法人日本補体学会 (<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html>) までお問い合わせいただきたい。

治療 1)

発作出現時の治療と発作の予防の 2 つに分けられる。

1) 発作時の治療

世界的には C1-INH 製剤、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬、カリクレイン阻害薬の 3 系統が存在するが、わが国では 2018 年 12 月現在、ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤であるベリナート P[®] 静注とブラジキニン B2 受容体拮抗薬 (イカチバント[®]) に保険適用がある。顔面、頸部、喉頭、腹部の発作には積極的に投与する。イカチバントは HAE における浮腫形成の主たるメディエーターであるブラジキニンを競合的に阻害する。

2) 発作の予防

① 短期予防

あらかじめ処置や手術がわかっている時の発作予防である。ベリナート P[®] が 1990 年にわが国で承認されて以来、効能・効果は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら侵襲を伴う処置に対する発作予防の必要性が認められ、2017 年 3 月ベリナート P[®] の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加された。抜歯などの歯科治療や侵襲を伴う手術前の 6 時間以内に C1-INH 製剤の予防的投与を検討する。

② 長期予防

1 か月に 1 回以上あるいは 1 か月に 5 日以上の発作がある場合、または喉頭浮腫の既往がある場合には、トラネキサム酸 (トランサミン[®])、タンパク同化ホルモン (ダナゾール[®]) の投与が検討される。トラネキサム酸の効果は限定的である。タンパク同化ホルモンは有効であることも稀ではないが、副作用が多く、肝障害、高血糖、多毛、

男性化などがある。保険適用がない点にも注意が必要である。欧米ではヒト血漿由来の C1-INH 製剤（シンライズ®）の予防投与（週 2 回、静注）が認められているが、わが国では未承認である。

2. HAE III 型（HAE with normal C1-INH）

Bork らは 2000 年に C1-INH の異常を伴わない HAE として C1-INH が正常な HAE（HAE with normal C1-INH）の詳細な報告をおこなった 7）。この疾患は HAEIII 型とも呼ばれている。この報告では、それぞれ独立した 10 家系の 10 名の女性患者が皮膚、消化管、気道に浮腫が繰り返し生じ C1-INH 異常による HAEI 型、II 型と同様な症状を呈するが C1-INH に異常はない。重要なことは、これら 10 名の女性患者はすべて同様の症状を呈する血縁のある家族がおり、その数は 26 名、すべて女性であった。Binkley らも 2000 年に妊娠あるいはエストロゲン内服にともなって同様の症状を呈する 1 家系、7 名の女性患者を報告している 8）。この家系も HAEIII 型と考えられる。その後、同様の報告が相次いでなされ、HAEI 型、II 型と異なる疾患であることが明確になってきた（表 1）9）10）。その頻度は 10 万人に 1 人と考えられ、そのうちの約 25% に凝固第 XII 因子の機能亢進を伴う変異が報告されているが、残りについては原因遺伝子は不明であった。2018 年、アンギオポイエチン 1 の遺伝子異常とプラスミノゲン遺伝子異常が報告された。とくにプラスミノゲン遺伝子異常は凝固 XII 因子、アンギオポイエチン 1 と異なり、欧米だけでなくアジア人の HAEIII 患者の一部でも存在することを私どもは報告した 19）。この報告により欧米で報告されてきた HAEIII 型がアジア人にもあること、遺伝子異常の背景は欧米と異なる可能性も示された。強力な増悪因子はエストロゲン製剤、妊娠であり、ホルモン環境が重要であるが、外傷、抜歯、ストレスなども増悪因子になりうるのは HAEI 型、II 型と同じである。HAEIII 型において浮腫が生じる病態は不明であるが、臨床症状や増悪因子、有効な治療法など多くの点が HAEI 型、II 型と共通していることから、ブラジキニンの生成に関与する経路の複数の遺伝子異常の関与が推測されている 20）。

重症度

遺伝性血管浮腫の診断確定した患者であれば、発作の既往の有無を問わず重症と判断する。

予後

おおむね良好である。診断がついていなくても発作を呈さないこともある。発作を併発した場合には早期診断と早期治療が重要である。喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必要である。

社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに遺伝性血管浮腫が含まれており、指定難病として申請が可能である。

まとめ

HAE は繰り返す浮腫発作が体の様々な部位に生じる遺伝性疾患である。発作の部位によっては激しい腹痛で救急を受診する可能性があり、さらに注意すべきは喉頭浮腫による窒息死が生じることである。根治的な治療はできないものの、発作に対して有効な治療薬があるので早期診断、早期治療は重要である。

HAE のような希少疾患ではひとりでも多くの患者の情報を正確に収集し、病態の把握や診断基準の作成に役立てる必要がある。欧米ですでにいくつかの登録システムが稼働しているように、わが国においても患者レジストリーの構築が不可欠である。現在、一般社団法人日本補体学会の主導のもとに HAE レジストリー構築が進められている。地道な患者情報の蓄積とその成果の積極的な発信によって、疾患の認知度を改善することが可能になっていくと思われる。

本疾患の関連資料・リンク

コンサルト先として一般社団法人日本補体学会 (<http://square.umin.ac.jp/compl/>) が存在する。

文献)

- 1) 堀内孝彦、大澤勲、岡田秀親、他. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン改訂 2014 年版. 補体 51(2) : 24-30, 2014
(<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html>)
- 2) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol. Int.* 61(4):559-562, 2012
- 3) 堀内孝彦. 突発性浮腫への対応 ～遺伝性血管性浮腫 (HAE) の鑑別診断と治療～. 週刊「日本医事新報」No.4545 : 73-79, 2011
- 4) Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1: 129-31, 1882
- 5) Osler, W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95(2) : 513-26, 1888
- 6) Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am. J. Med.* 35:

37, 1963

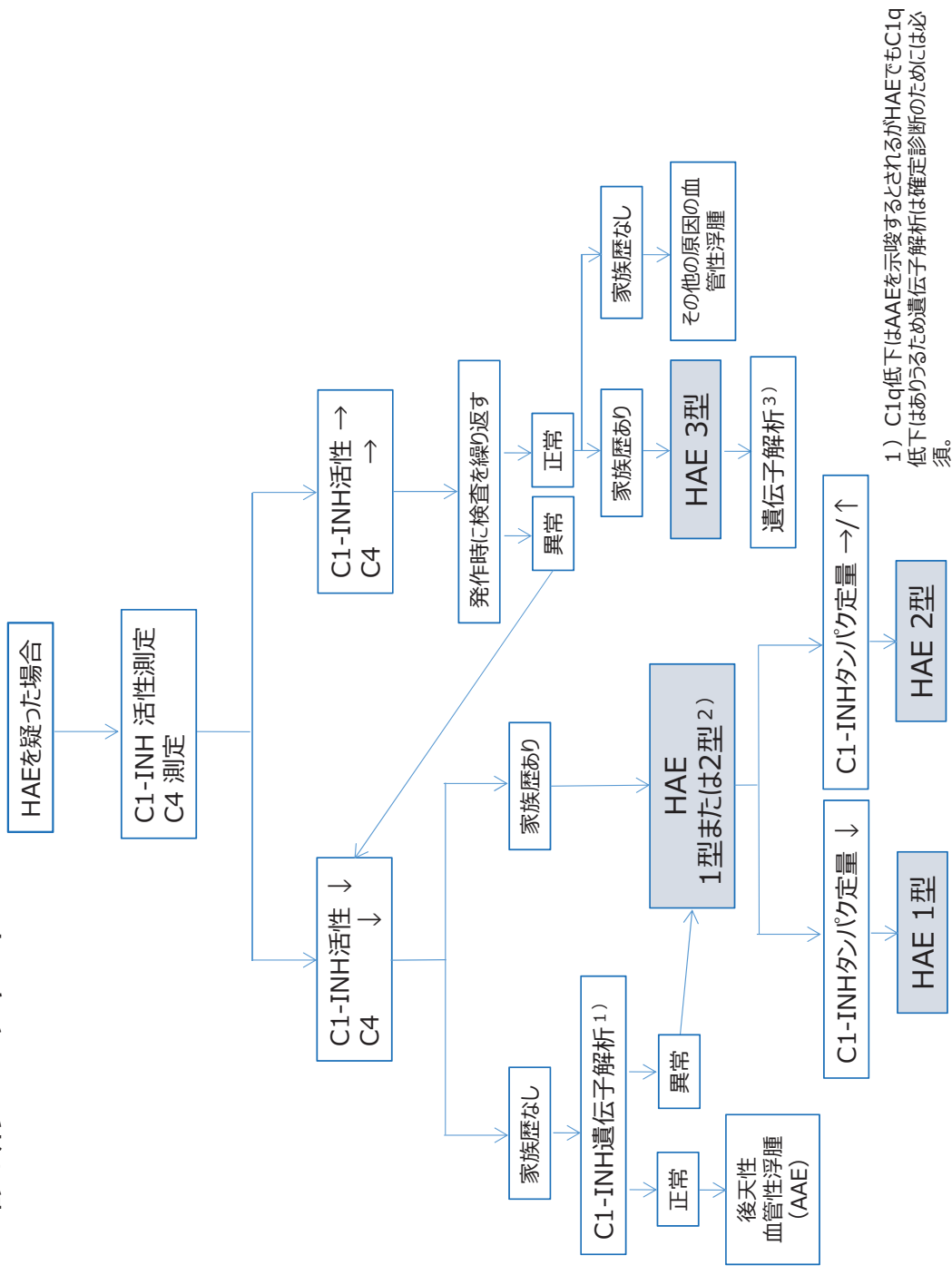
- 7) Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 356: 213-217, 2000
- 8) Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 546-550, 2000
- 9) Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343:1286-1289, 2006
- 10) 堀内孝彦、山本哲郎. C1 インヒビター欠損と遺伝性血管性浮腫 (HAE). In: 補体への招待 (大井洋之、木下タロウ、松下操編)、メジカルビュー社、東京、2011、p139-147.
- 11) Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 51(2): 170-182, 2016
- 12) Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J. Clin. Invest.* 109(8): 1057-1063, 2002
- 13) 大澤勲、長町誠嗣、草場岳ほか: 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE) —疾患概要と疾患認知度全国調査—. *Pharma Medica* 29: 109-118, 2011.
- 14) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 114(6): 492-8, 2015
- 15) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al: Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343: 210-214, 2012.
- 16) Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann. Intern. Med.* 163(10): 1229-1235, 2003
- 17) Horiuchi T. The ABC of angioedema: Ace inhibitor, Bradykinin, and C1-inhibitor are critical players. *Intern. Med.* 54(20): 2535-2536, 2015
- 18) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫 (HAE). In: 日本免疫不全研究会編: 原発性免疫不全症候群診療の手引き. pp.130-135、診断と治療社、東京、2017
- 19) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 73(11):2244-2247, 2018
- 20) Horiuchi T: Hereditary angioedema from 1888 to 2018 -Progress and Problems. *Intern. Med.* 57: 3065-3066, 2018

表1 HAE1型/2型と3型の特徴

特徴	HAE 1型/2型 (HAE-C1-INH)	HAE 3型 (HAE-nCI)
発症年齢	10歳代に多い	20歳代以降が多い HAE-F12はやや若い (平均20.3歳)
男女比	やや女性に多い (4:6程度)	多くは女性 とくにHAE-F12は99% (68/69) 女性*
頻度	5万人に1人	10万人に1人
浮腫の部位	四肢>顔面	HAE-F12 皮膚 (含む顔面)・腹部が多い HAE-ANGPT1 皮膚・腹部が多い HAE-PLG 舌が多い
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性 (浸透率低い)
原因遺伝子	すべてC1-INH	25%はFactor XIIの異常 ANGPT1異常が1家系報告 PLG異常も複数家系で報告
増悪因子	外傷、抜歯、ストレス、感染、妊娠、ACE阻害薬	妊娠、エストロゲン製剤の関与が大きい (とくにHAE-F12)*
治療	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 C1-INH製剤、ブラジキニン受容体阻害薬、カリクレイン阻害薬など	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 HAE1型、2型の治療薬が有効な場合がある

* Bork et al. Allergy 2015
堀内孝彦 医学のあゆみ 2016改変

図1 HAE診断フローチャート



1) C1q低下はAAEを示唆するとされるがHAEでもC1q低下はありうるため遺伝子解析は確定診断のためには必須。
 2) 遺伝子解析は必須ではない。
 3) 凝固XIII因子、アンギオポイエチン1、プラスミノーゲン遺伝子異常を解析する

推奨

CQ1	遺伝性血管浮腫患者の発作時の治療は必要か？
推奨文	1.型、2型、3型において、発作は部位によらず可能な限り早期に治療することを推奨する。特に上気道に生じている発作は、挿管または気道への外科的介入を早期に検討しつつ、迅速に対応する。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを推奨する

コメント	<p>顔面、上気道の発作は窒息に至る可能性がある。腹部の発作は疼痛を伴い患者を衰弱させる。手足などの末梢性の発作は機能障害をきたす。</p> <p>これらのHAE発作がもたらすすべての影響は、治療により最小化することができる。HAE発作の臨床経過は予測不能であり、喉頭浮腫による死亡の可能性もあるため、細心の注意を払うことが重要である。</p> <p>C1-INH製剤（ベリナートなど）、カリクレイン阻害剤（エカランチド）またはブラジキニン受容体アンタゴニスト（イカチバント）による早期治療は、発作の重症度を問わず症状消失までの時間を短縮し、総発作期間も短縮する。</p>
------	--

CQ1-1	遺伝性血管浮腫患者(1型、2型)の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	<p>発作に対しては2018年12月現在、1種類のC1-INH製剤【商品名：ベリナート（CSL Behring）】もしくはブラジキニン受容体アンタゴニスト</p> <p>【一般名：イカチバント、商品名：フィラジル（シャイアー・ジャパン）】での治療が推奨される。</p>
エビデンスの強さ	A（とても強い）
推奨の強さ	強い：実施することを提案する

コメント	<p>HAE 1型/2型の発作時治療には、日本において、現在2種類の製剤が使用可能である</p> <p>C1-INH製剤</p> <p>ベリナート：ヒト血漿由来濃縮C1-INH製剤である。平均血漿半減期は30時間より長い。わが国では1990年から発売されている。安全性および忍容性は良好であり、ウイルス感染やプリオン病などの重篤な有害事象は1例も報告されていない。C1-INH濃縮物を用いた前処置による予防について、利点があるにもかかわらず、有効性についての証拠は乏しい。症例報告およびシリーズでは、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低</p>
------	--

	<p>下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。通常の発作では1000単位（2バイアル）または20単位/kgの用量のベリナートを使用する。</p> <p>ブラジキニン受容体アンタゴニスト</p> <p>イカチバント：ブラジキニンは、ブラジキニン B2 受容体に結合してこれを刺激することにより血管拡張および毛細血管透過性を亢進させる。イカチバントは10アミノ酸合成ペプチドであり、ブラジキニンがブラジキニン B2 受容体に結合することを特異的選択的に競合阻害する。イカチバントは、大人（18歳以上）におけるあらゆるタイプのHAE発作への投与が可能であり、発作時の自己注射が認められている。皮下注射製剤であり、1～2時間の血漿半減期を有する。一過性の局所注射部位反応（紅斑、喘息、掻痒、および灼熱感）が起こるが、イカチバントの安全性および忍容性は良好である。アレルギー反応は報告されていない。成人には通常プレフィルド・シリンジ1本（イカチバント30mg/3mL）を皮下注射する。</p> <p>【我が国における留意点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2018年11月現在、ベリナートの投与方法は点滴静脈注射のみである ・日本では2018年11月にイカチバントが発売され、自己注射が可能となった。
【引用文献】	<p>Bork K, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Arch Intern Med. 163(10):1229-1235, 2003</p> <p>Craig TJ, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol 124: 801-808, 2009</p> <p>秀 道広他. 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性, 薬物動態および安全性評価のための第III相非盲検試験. アレルギー67: 139-147, 2018</p> <p>Aberer W, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. Allergy 69: 305-314, 2014</p>

CQ1-2	遺伝性血管浮腫患者(3型)の発作時の治療は何を使用すべきか?
推奨文	基本的に対症療法ではあるが、個々の症例に応じてC1-INH製剤もしくはブラジキニン受容体アンタゴニストを使用してもよい
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	弱い;実施することを推奨する

コメント	<p>C1-INH製剤 HAE3型の患者ではC1-INHの欠損はないが、C1-INHによる治療は多くの場合有効であるようである。ただしHAE1/2型患者よりも効果は様々である。</p> <p>カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト 海外では、カリクレイン阻害剤(エカランタイド)、ブラジキニン受容体アンタゴニスト(イカチバント)についてはいくつか有効であったとする報告もある。</p> <p>抗線溶剤(例:トラネキサム酸) HAE3型の発作に対するオンデマンド治療としての使用は勧めない。</p>
【引用文献】	<p>Bork K, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). Allergy 72:320-324, 2016</p> <p>Bouillet L, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. Immunity, Inflammation and Disease 5:29-36, 2017</p>

CQ2	遺伝性血管浮腫患者の短期予防的治療は？
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。 【短期予防について：短期補充】 発作を誘発する可能性のある侵襲的処置の前に、短期的な予防を行うことを推奨する。
エビデンスの強さ	C (弱い)
推奨の強さ	強い；実施することを提案する

コメント	【短期予防に関して】 外科手術による侵襲、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道胃十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。日本では 2017 年 3 月にベリナートの予防的投与が承認されている。
------	---

CQ2-1	1 型、2 型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	C1-INH 製剤による前処置による予防は、上部の気道・消化管への機械的衝撃に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。 発作に対しては 2018 年 12 月現在、C1-INH 製剤【ベリナート（CSL Behring）】での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A (とても強い)
推奨の強さ	強い：実施することを提案する

コメント	外科手術による外傷、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道胃十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。歯の抜去後、処置前による予防を受けていない患者の 3 分の 1 以上が局所的な血管浮腫を発症し、その 50% が 10 時間以内に発生し、75% が 24 時間以内に発症する。前処置による予防は、上述の処置後の血管浮腫のリスクを低減する。前処置による予防的を行ってもなお、突発的な発作が起こる可能性があるため、患者を続けて経過観察すべきであり、オンデマンド治療が可能な状態である必要がある。 C1-INH 製剤 侵襲を伴う処置に対する C1-INH 製剤を用いた発作予防について、有効性についての証拠は認められる。症例報告では、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。従って、C1-INH 製剤による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。C1-INH 製剤は、処置の開始にできるだけ近い時間に、発作予
------	---

	<p>防のために使用すべきである。侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に 1000～1500 単位を投与する。</p> <p>カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト</p> <p>有効な報告はない</p> <p>抗線溶剤（例：トラネキサム酸）</p> <p>トラネキサム酸（TA）は、侵襲後の発作の予防に用いられてきた。効果があるとする報告もあるが、エビデンスは乏しい。</p>
【引用文献】	<p>Bork K, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. ; 112 (1) : 58-64, 2011</p> <p>Farkas H, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. Allergy ;67 :1586-1593, 2012</p> <p>Horiuchi T, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- a systematic review. J Cutan Immunol Allergy 2018 in press</p>

CQ2-2	3型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	現時点で強く推奨できる治療はなく、個々の症例に対し侵襲的処置時にはC1-INH製剤【ベリナート（CSL Behring）】での治療をしてもよい。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する

コメント	<p>HAE1/2型では、医療や外科手術中に発作を予防するために用いられているような短期予防が、HAE3型では、体系的に分析されていない。HAE1/2型と同様に、HAE3型の発作は、歯科処置を含めた機械的外傷によって引き起こされる可能性がある。</p> <p>しかし、HAE3型における医療処置によって引き起こされる発作の誘発頻度に関するデータはなく、C1-INH製剤の前処理が効果的かどうか、またはその手順によって発作が誘発されなかったかどうかは、推測にとどまる。今のところ、HAE3型患者にどの短期予防が推奨されるべきかは不明である。</p>
【引用文献】	<p>Pinero-Saavedra M, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: clinical features and enzyme polymorphisms in 9 southwestern Spanish families. Ann Allergy Asthma Immunol 117:520-526, 2016</p> <p>Yu SK, et al. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. J Clin Anesth. 35:488-491, 2016</p>

CQ3	遺伝性血管浮腫患者の長期予防的治療は？
推奨文	<p>侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。</p> <p>【長期予防について：定期補充】</p> <p>病気の負担と患者の好みを考慮しながら、受診ごとに長期予防の評価を受け、かつ、疾患活動性の悪化に関連する事象に直面している患者（1カ月に1回以上、1カ月に5日以上発作期間、喉頭浮腫の既往歴がある場合など）には、主治医の裁量により長期的な予防を考慮することを推奨する。</p>
エビデンスの強さ	C（弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する

コメント	<p>【長期予防に関して】</p> <p>疾患の活動性、発作の頻度、患者の生活の質、医療資源の利用可能性、および適切な管理ができないことなどを考慮して、上記のように頻度が多い場合や喉頭浮腫の既往がある HAE 患者すべてにおいて長期予防は考慮されるべきである。これらの判断要因はすべて時間とともに変化する可能性があるため、すべての患者は、少なくとも1年に1回、受診ごとに長期予防についての評価を受けるべきである。</p> <p>長期予防を受けている患者は、治療の有効性および安全性について定期的に評価されなければならない、投与量および/または治療間隔は臨床的な効果によって検討されるべきである。</p>
------	--

CQ3-1	1型、2型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	<p>長期予防について 患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。</p> <p>C1-INH 製剤【ベリナート（CSL Behring）】での治療が推奨されるが日本では長期予防については未承認である。</p> <p>抗線溶剤やアンドロゲン製剤【一般名ダナゾールなど】も考慮されるが、前者は副作用は少ないが効果が弱く、後者は副作用が多くまた未承認である。</p>
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い：実施することを提案する

コメント	<p>C1-INH 製剤</p> <p>HAE 発作の長期的予防に対して望ましい予防法であり、半減期に基づいて、週に2回投与されるべきであるとされる。</p> <p>最近の研究によれば、C1-INH 製剤を体重 1kg 当り 40 もしくは 60 単位を、週に2回皮下注射することで、極めて良好にかつ用量依存的に HAE 発作を予防できるという報告がある。皮下投与は、静脈内投与による予防に比べ、簡便であり、C1-INH の血漿濃度をより定常的に保てる。定期的にまたは繰り返しヒト血漿由来の製剤の投与を受ける患者には、一般的に A 型肝炎と B 型肝炎のワクチンを適切に接種することが勘案されるべきである。日常的な C1-INH 製剤による予防は安全かつ効果的であることが示されており、HAE 発作が起こる度に急性期治療を行う場合に比べて患者の QOL を改善する。</p> <p>カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト</p> <p>有効な報告はない</p> <p>アンドロゲン製剤</p> <p>米国では 2008 年に C1-INH 製剤（商品名シンライズ）が長期予防薬として承認されるまで長い間アンドロゲン製剤が唯一の HAE 治療薬であった。小規模の RCT をふくめ多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている。しかしながら、体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用が患者の QOL を障害するため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では未承認。</p> <p>抗線溶剤（例：トラネキサム酸）</p> <p>基本的に抗線溶剤は、長期間の予防投与には推奨されない。有効性に関するデータはほとんどないが、一部の患者では有効であるかもしれない。それらは主に、C1-INH 製剤が利用できず、アンドロジェンが禁忌である場合に使用される。使用されるトラネキサム酸 (TA) の用量は、1 日 30～50mg / kg（最大 1 日 6g）の範囲である。投与量の用量範囲についての研究や他の予防薬との比較は行われていない。</p>
【引用文献】	Bowen T, et al Internatinal Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. Allergy Athma Clin Immunol 6:24, 2010.

	Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol 114:281-288, 2015
--	--

CQ3-2	3型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防について 患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。 トラネキサム酸は使われる場合がある。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する

コメント	<p>C1-INH 製剤</p> <p>一部の報告では HAE3 型のうち FXII 異常を有する患者での長期予防に有効であるとされている。しかしわが国では HAE1 型、2 型での長期予防投与も認められていないため現時点では非現実的である。</p> <p>カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト</p> <p>有効とする報告はない</p> <p>抗線溶剤（例：トラネキサム酸⁺）</p> <p>HAE3 型患者におけるトラネキサム酸の治療効果は、この治療の信頼性が低い HAE1 型/2 型患者よりも優れているようである。数人の研究者は、HAE3 型患者の大部分の患者において、1 日に 1.5~4g のトラネキサム酸に対する良好な反応を報告している。例えば、Vitrat-Hincky らは、HAE3 型患者 26 人のフランスのコホートにおける発作頻度または重症度の 50%以上の低下を報告している。Bork らは、HAE-FXII を有する 4 人の女性において、平均 98.3%の発作頻度の減少を示した。Deroux らは、トラネキサム酸での長期予防を用いた HAE3 型で FXII 異常を有する患者 10 人では、予防的治療を開始する前の発作の数と比較して、発作の頻度が 64%減少していることを報告し、Firinu らは 6 名の患者における発作数の 50%の減少を示した。他の研究者らは、患者集団の一部においてトラネキサム酸によ</p>
------	---

	<p>る長期予防の失敗を報告している。日本人 HAE3 型患者においてもプラスミノーゲン変異のある 1 例についてトラネキサム酸が著効したとの報告がある。</p> <p>アンドロゲン製剤</p> <p>HAE3 型に対する有効性については不明である。</p>
	<p>Deroux A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. Clin Exp Immunol.185:332-337, 2016</p> <p>Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII).Allergy 72:320-324, 2016</p> <p>Yakushiji H, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. Allergy 73: 2244-2247, 2018</p>