

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

ZAP70 欠損症 (ZAP70 deficiency)

OMIM 番号. 269840

疾患背景

ZAP70 (zeta-chain associated protein kinase 70-kd) は T 細胞や NK 細胞に発現する 70 kDa のタンパクチロシンキナーゼであり、T 細胞受容体の刺激伝達に重要な役割を担っている。ZAP70 の活性化は、下流のタンパクのリン酸化を介して細胞内にカルシウムイオンを動員し、T 細胞を活性化させる下流の経路を活性化させたり、T 細胞の特異的反応を誘導したりする。また、マウスでは ZAP70 は胸腺における CD4 陽性細胞や CD8 陽性細胞の選択に重要であるが、ヒトの胸腺においては ZAP70 を欠損させても CD4 陽性細胞は選択されることが確認されている。

ZAP70 欠損症は、*ZAP70* の遺伝子異常に起因する常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、CD4 陽性 T 細胞の機能不全と CD8 陽性 T 細胞の欠損による複合免疫不全症を呈する。2017 年の国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類¹⁾では、「SCID ほど重篤でない CID」(Combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency)に分類されているが、SCID と同様に乳児期から感染が重症化し、造血幹細胞移植 (HSCT) が行なわれている例が多い^{2,3)}。1989 年にカナダから最初に報告され、その後、1994 年に *ZAP70* 遺伝子の変異が同定された。

疫学

これまで世界で 30 人以上の報告があり、我が国からは数例の報告がある。

臨床症状

1. ウイルス、細菌、真菌に対する易感染性
2. 難治性下痢症
3. 体重増加不良
4. 自己免疫疾患の合併
5. リンパ増殖疾患や悪性リンパ腫の合併

反復する上気道感染、中耳炎がみられる。T 細胞機能不全に起因する重症ウイルス感染や真菌感染も多くみられる。*Pneumocystis jiroveci* 肺炎やサイトメガロウイルス肺炎、慢性下痢やそれに伴う成長・栄養障害も報告されている。自己免疫によると思われる

る湿疹や皮膚浸潤、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病などを呈した患者や、EBV関連リンパ増殖疾患やdiffuse large B-cell lymphomaを呈した患者も報告されている。

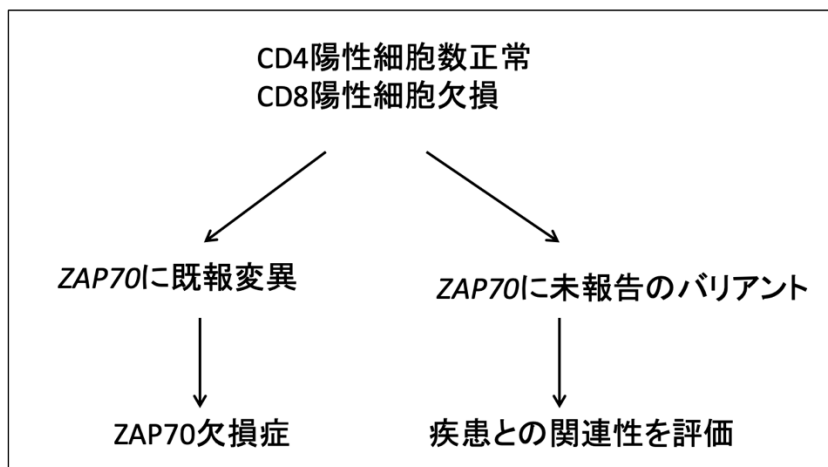
検査所見

1. 末梢血リンパ球数は正常か増加
2. CD8 陽性 T 細胞の欠損または減少
3. CD4 陽性細胞数は正常
4. T 細胞の PHA や CD3 抗体刺激に対する反応低下
5. T 細胞は PMA+イオノマイシン刺激では正常に増殖する。

補助項目

1. 多くの患者で低ガンマグロブリン血症と特異抗体産生不全を呈する。一部正常の患者も存在する。
2. 乳児期以降の生存例では自己免疫疾患を合併することがある。

診断フローチャート



診断基準

1. CD8 陽性 T 細胞の欠損または減少
2. CD4 陽性細胞数は正常
3. T 細胞の PHA や CD3 抗体刺激に対する反応低下
 - a. 1, 2, 3 がみられ、責任遺伝子 ZAP70 に既報変異がみられる場合には ZAP70 欠損症とし診断する。
 - b. 未報告のバリエントがみられる場合には疾患との関連性評価が必要である。
 - c. hypomorphic mutation を有する例では、CD8 陽性 T 細胞の低下がみられない場合があるので、注意が必要である。

CD8 陽性 T 細胞が完全に 0 でなくても、CD8 陽性 T 細胞が低下している場合は ZAP70 蛋白発現や遺伝子変異を確認する。

ZAP70 蛋白発現解析は診断に有用であるが必須ではない。

重症度分類

典型例では ZAP70 タンパクが欠損し、CD4 陽性 T 細胞の機能不全と CD8 陽性 T 細胞の欠損がみられ、SCID と同様に乳児期から様々な病原体による重症感染症を呈する。Leaky なスプライス異常により正常な ZAP70 蛋白がわずかに検出される hypomorphic mutation を有する例も散見され、遅発型で自己免疫を伴わない例⁴⁾や、Epstein-Barr virus (EBV) 血症の後に EBV 関連リンパ増殖疾患を発症した例^{5, 6)}、hypomorphic mutation と軽度の hyperactive mutation の複合ヘテロ接合変異により、易感染性はみられないが、皮膚の自己免疫による類天疱瘡を発症した例⁷⁾などが報告されている。hypomorphic mutation を有する場合は、典型例に比べて感染の重症度は軽い傾向がみられるが、症例が少ないため、重症度分類は困難である。

治療

a. 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、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの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 合剤による感染予防
- ・ 免疫グロブリン補充療法

b. 感染症の治療

各種感染に対しては、抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬などによる治療が必要となるが、複合免疫不全症を呈し、乳児期早期からの重症化がみられるため、根治治療として早期の造血幹細胞移植(HSCT)が必要である。

HSCTに関する情報は乏しいが、Cuvelierらは一施設において1992年以降に行なったZAP70欠損症に対するHSCTの成績を2016年に報告している³⁾。8人に対して施行し、いずれも生存している。3例はHLA一致同胞から前処置なしで施行し、T細胞は安定した混合キメラ状態で、B、骨髄球系は低い生着であったが、免疫グロブリン値は正常で移植後に行なったワクチンに対して特異抗体を産生しており、免疫グロブリン補充療法は終了している。残りの5例のうち3例はHLA半合致ドナーから、2例は臍帯血ドナーからの骨髄破壊的移植であり、完全キメラ状態を維持している。このことから、ドナーのsourceに関わらず、また前処置の有無に関わらずZAP70欠損症に関してはHSCTは救命的で、長期的な効果も期待できる治療法であると結論している。

各病原体に対する予防治療も推奨される。遺伝子治療はまだ施行されていないが、研究レベルでは検討・検証が進められている。

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 7 ZAP70 欠損症
厚生労働省告示 33

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

Pneumocystis jiroveci 感染や、種々の細菌に対して易感染性があるため、行なうべきである。
根拠の確かさ B

背景

Pneumocystis jiroveci 感染が高い頻度で生じるため、ST 合剤投与が推奨される。また、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。

② 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

カンジダ感染を発症する頻度が高く、予防に用いることが推奨される。
根拠の確かさ C

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

低ガンマグロブリン血症を呈する場合はほとんどであり、免疫グロブリン定期補充は感染予防に必要である。
根拠の確かさ B

背景

ZAP70 欠損症の一部で低ガンマグロブリン血症をきたさない例も存在するが、多くの患者で低ガンマグロブリン血症と特異抗体産生不全を呈し、重症感染をきたすため、免疫グロブリン定期補充は必要な治療である。

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

パリビズマブによる RSV 感染予防は必要である。
根拠の確かさ B

背景

ウイルス感染の重症化がみられ、実際に RSV 肺炎を発症した例も報告されており、抗 RSV 化モノクローナル抗体（パリビズマブ）による RSV 感染予防は必要である。

⑤ 造血幹細胞移植

推奨

造血幹細胞移植を行わないと乳児期から重症感染を発症する例が多く、造血幹細胞移植が現時点では唯一の根治治療である。

根拠の確かさ B

背景

造血幹細胞移植を行わないと重症感染を発症する例が多く、早期の造血幹細胞移植が重要である。合併症の少ない2歳前に施行されると成績が良いといわれている。

文献

1. Picard C, Gaspar HB, 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.
2. Taylor N, Elder ME. SCID due to defects in T-cell-receptor-associated protein kinases (ZAP-70 and Lck). *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*, 3rd edition. 231-240. Oxford University Press, New York, 2014.
3. Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-Term Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ZAP70 Deficiency. *J Clin Immunol.* 2016;36:713-724.
4. Picard C, Dogniaux S, Chemin K, et al. Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity. *Eur J Immunol.* 2009;39:1966-1976.
5. Gavino C, Landekic M, Zeng J, et al. Morpholino-based correction of hypomorphic ZAP70 mutation in an adult with combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1688-1692.
6. Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, et al. Dysregulation of Epstein-Barr Virus Infection in Hypomorphic ZAP70 Mutation. *J Infect Dis.* 2018;218:825-834.
7. Chan AY, Punwani D, Kadlec TA, et al. A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. *J Exp Med.* 2016;213:155-165.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

MHC クラス I 欠損症 (MHC class I deficiency)

OMIM 番号: 604571

疾患背景

MHC クラス I (HLA class I) は、ほとんど全ての有核細胞と血小板の表面に発現し、ウイルスなどの抗原ペプチドを CD8 陽性 T 細胞に提示する分子である。MHC クラス I 欠損症は、この分子の発現が低下し、その結果 CD8 陽性細胞が欠損または著減する疾患で、Bare lymphocyte syndrome type I とも呼ばれる¹⁾。ペプチドの transport および loading に必須の分子をコードする遺伝子 (TAP1, TAP2, TAPBP, B2M) の異常が報告されており、いずれも常染色体劣性遺伝を示す。MHC クラス I は主にウイルスに対する免疫に関与するため、ウイルスに対する易感染性や悪性化のリスクが高くなることが予想されるが、この疾患ではウイルス感染症が重篤化することはまれで、悪性化のリスクも高くなく、他の機序が代償していると推測されている。しかし、ウイルスが十分に除去されないために、好中球や炎症性サイトカインによる感染局所、特に気道の上皮細胞障害をきたし、二次的に細菌に対する易感染性をきたすと考えられている。主な病原菌はインフルエンザ桿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌などである。無症状のものから重篤なものまで症状には幅があり、肺病変が高度の場合は呼吸不全が主な死因となり、その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合がある。

疫学

MHC クラス II 分子の発現があり、クラス I 発現が低下する確実な報告は現時点では 28 例にとどまっている²⁾。そのうちの多くは TAP1³⁾ または TAP2²⁾ 遺伝子の異常に起因する。我が国ではこれまで報告されていないとされる。TAPBP (tapasin) 変異例は日本から報告されているが人種は不明である⁴⁾。B2M 遺伝子の異常に起因する MHC クラス I 欠損症は、血族婚の 2 家系で報告されている^{5,6)}。

臨床症状

1. 無症状から重篤な感染症を呈するものまで様々
2. 慢性上下気道感染 (インフルエンザ桿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌など)
3. 気管支拡張症
4. 壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変

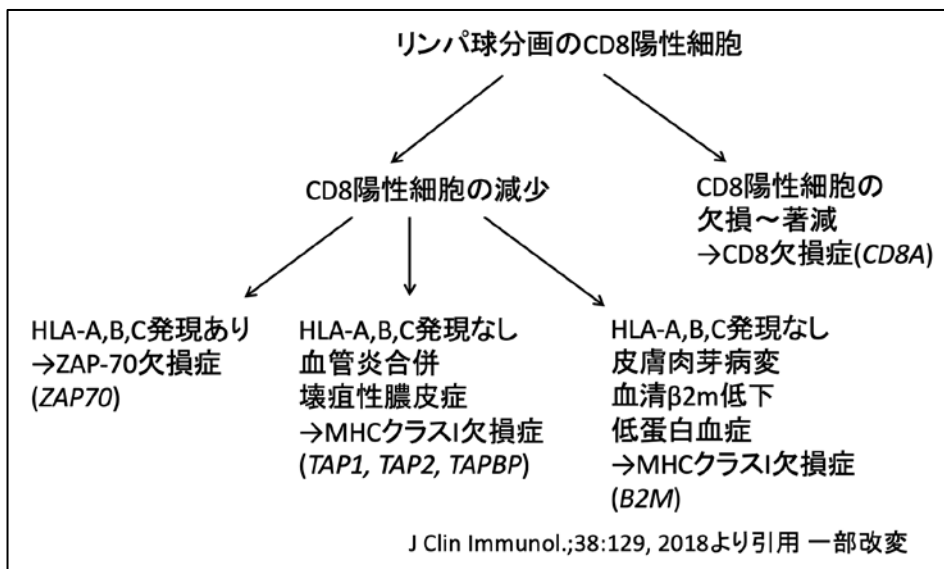
MHC クラス I 欠損症の多くは TAP1³⁾ または TAP2²⁾ 遺伝子の異常に起因する。乳児期を通して無症状で、その後、呼吸器系に限局した細菌感染を反復するようになり、慢性肺疾患や気管支拡張症をきたすことが多い。その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合があり、血管炎の関与が示唆されている。TAP1, TAP2 遺伝子異常に起因するものでは、無症状で経過している例がある。TAPBP (tapasin) 遺伝子異常に起因するのは 1 例のみであり、遅発性の糸球体腎炎を発症しているが、TAP 遺伝子異常でみられる症状はみられていない⁴⁾。B2M 遺伝子異常の 2 家系では、いずれも低蛋白血症がみられている^{5,6)}。

検査所見

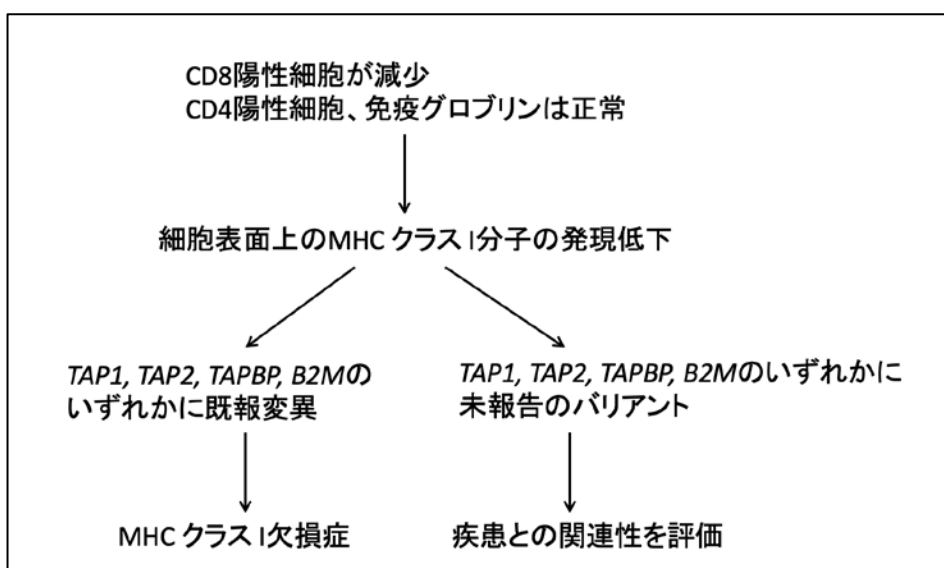
1. CD8 陽性細胞の欠損または著減
2. CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値は正常
3. 細胞膜表面上の MHC クラス I 分子の低下
4. B2M 遺伝子異常では、血清 β 2-microglobulin (β 2m) 低値

ただし、B2M 遺伝子異常では CD8 陽性 α β 細胞は減少するものの CD8 陽性 γ δ 細胞が増加するために、総 CD8 分画は減少しないことが報告されている⁶⁾。

診断アプローチのためのフローチャート



診断フローチャート



診断基準

- a. CD8 陽性細胞が欠損または著減、CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値が正常で、細胞表面上の MHC クラス I 分子の発現が低下し、責任遺伝子 (TAP1, TAP2, TAPBP, B2M) のいずれかに既報の変異がみられる場合に MHC クラス I 欠損症と診断する。
- b. 未報告のバリエーションがみられる場合には疾患との関連性評価が必要である。

重症度分類

無症状のものから重篤な症状をきたすものまで幅があるが、報告症例が限られており、重症度分類は困難である。

治療

- a. 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、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。
 - ・ ST 合剤による細菌感染予防
 - ・ 免疫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。
 - ・ パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防
- b. 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
- c. 根治治療：造血幹細胞移植 (HSCT)
根治治療は確立されていない。造血幹細胞移植はドナーNK 細胞による GVHD のリスクがあり一般的ではない。

フォローアップ指針

- a. 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
- b. 呼吸機能検査
- c. 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。
- d. 胸部 CT などによる肺病変の評価
- e. 体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
- f. 造血幹細胞移植 (HSCT) 施行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 8 MHC クラス I 欠損症
厚生労働省告示 36

クリニカルクエスション

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

細菌に対して易感染性があるため、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。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 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

通常、低ガンマグロブリン血症はみられないため、明らかな効果は期待できないが、有効であったという報告はある。

根拠の確かさ C

背景

免疫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、免疫グロブリン補充療法を行なった報告が少ないため、今後の症例の蓄積が必要である。

③ 造血幹細胞移植 (HSCT)

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

根治療法として考えられるが、これまでの報告ではドナーNK 細胞などによる移植片対宿主病 (GVHD) のリスクが高い。また、感染が重症化しない例も多いため、HSCT の適応については慎重に判断する必要がある。

文献

1. Hanna S, Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:269-275.
2. de la Salle H, Hanau D, Fricker D, Urlacher A, et al. Homozygous human TAP peptide transporter mutation in HLA class I deficiency. *Science.* 1994;265:237-241.

3. de la Salle H, Zimmer J, Fricker D, Angenieux C, et al. HLA class I deficiencies due to mutations in subunit I of the peptide transporter TAP1. *J Clin Invest.* 1999;103:R9-R13.
4. Yabe T, Kawamura S, Sato M, Kashiwase K, et al. A subject with a novel type I bare lymphocyte syndrome has tapasin deficiency due to deletion of 4 exons by Alu-mediated recombination. *Blood.* 2002;100:1496-1498.
5. Wani MA., Haynes LD, Kim J, Bronson CL, et al. Familial hypercatabolic hypoproteinemia caused by deficiency of the neonatal Fc receptor, FcRn, due to a mutant beta-2-microglobulin gene. *Proc Nat Acad Sci.* 2006; 103:5084-5089.
6. Ardeniz O, Unger S, Onay H, Ammann S, et al. Beta-2-microglobulin deficiency causes a complex immunodeficiency of the innate and adaptive immune system. *J Allergy Clin Immun.* 2015;136:392-401.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

MHC クラス II 欠損症 (MHC class II deficiency)

OMIM 番号: 209920

疾患背景

MHC クラス II は、単球、マクロファージ、樹状細胞、B 細胞などの抗原提示細胞や胸腺上皮細胞の膜表面に恒常的に発現し、外来抗原由来ペプチドを CD4 陽性 T 細胞に提示する膜貫通型グリコプロテインの二量体で、 α 鎖と β 鎖からなる。MHC クラス II 欠損症はこの分子の発現が低下する疾患で、その結果として CD4 陽性 T 細胞への抗原提示が起こらないため、CD4 陽性 T 細胞が減少し、細胞性、液性免疫不全を呈する。2017 年の国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類¹⁾では、「SCID ほど重篤でない CID」(Combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency)に分類されているが、乳児期から感染が重症化する例が多い。Bare lymphocyte syndrome type II とも呼ばれ、病因としては MHC クラス II 遺伝子の転写調節因子の異常によって MHC クラス II が欠損する。プロモーター領域の X box に結合する転写調節因子複合体 regulatory factor X (RFX) の構成タンパク RFXANK, RFX5, RFXAP の異常²⁾と、転写に重要な役割を果たすトランスアクチベーターである CIITA の異常³⁾が報告されている。いずれも常染色体劣性遺伝形式を示す。

疫学

2011 年に報告された日本における免疫不全症疫学調査では、MHC クラス II 欠損症疑いの患者は 1 名で、その後 CIITA の異常の 1 例が免疫不全症データベース (PIDJ) に登録されているのみである。世界でも 200 例程度の報告しかない、まれな疾患である⁴⁾。

臨床症状

1. ウイルス、細菌、真菌、原虫に対する易感染性
2. 難治性下痢症 (*Candida albicans*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*)
3. 胆道炎 (*Cryptosporidium*)
4. 肝炎や脳炎 (*Cytomegalovirus*)

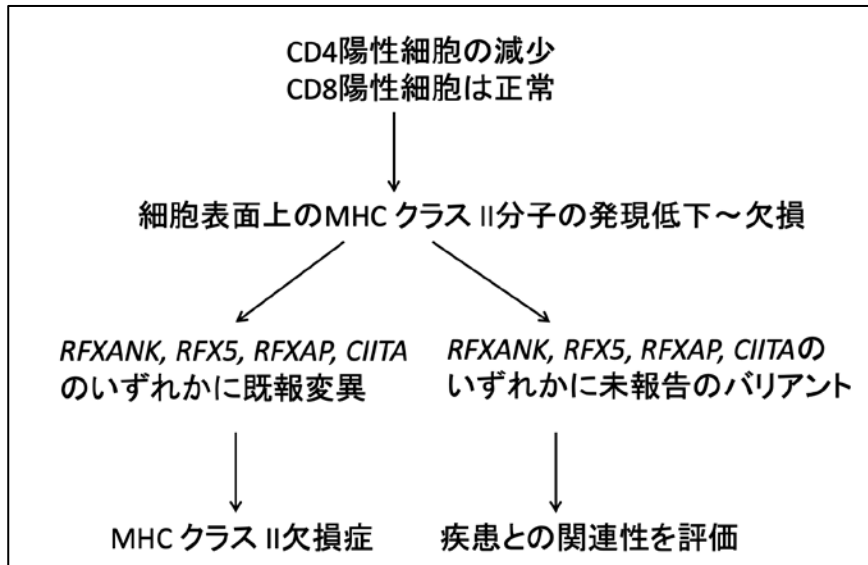
ウイルス、細菌、真菌、原虫に対して易感染性を示す。重篤な経過をたどることが多く、造血幹細胞移植 (HSCT) を行わないと平均 4 歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったと報告されている⁵⁾。まれに軽症な患者が存在する。種々の細菌感染、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎、皮膚粘膜カンジダ感染、*Cryptosporidium* による難治性下痢症などをしばしば認める。*Cryptosporidium* による胆道炎、サイトメガロウイルスなどによる肝炎、ウイルス性脳炎の報告がある。血液検査では CD4 陽性 T 細胞数の減少を示し、ほとんどの患者で全ての免疫グロブリンの低下を認めるが、正常な患者も存在する。既知の 4 つの原因遺伝子間で臨床像の明らかな違いはみられない。

検査所見

1. CD8 の増加により末梢血リンパ球数は正常
2. CD4 陽性細胞の減少

3. B細胞表面上のMHC class IIが欠損または低下
4. 低～無ガンマグロブリン血症

診断フローチャート



診断基準

- a. CD4陽性細胞の減少
- b. B細胞、樹状細胞等の膜表面上のMHCクラスII分子の欠損または低下
- c. RFXANK, RFX5, RFXAP, CIITAのいずれかに既報の変異がみられる場合にMHCクラスII欠損症と診断する。
- d. 未報告のバリエーションがみられる場合には疾患との関連性評価が必要である。

注意事項：MHCクラスI分子や $\beta 2$ ミクログロブリンの発現にはCIITAの活性化が重要であるため、MHCクラスI分子も欠損している場合がある。

重症度分類

典型例：細菌、ウイルス、真菌、原虫に対して易感染性を示し、造血幹細胞移植(HSCT)を行わないと平均4歳で死亡する。本疾患の多くが典型例である。

非典型例（軽症例）：まれに存在し、HSCTを行わなくても成人期まで生存が可能である。このような例では、細胞表面のMHCクラスII分子の発現と抗原提示能が残存し、アミノ酸置換を生じるミスセンス変異が多い⁶⁾が、北アフリカの大規模なスタディでは、RFXANK遺伝子の26-bp欠損を含む患者がHSCTを受けずに長期生存していることを報告している⁷⁾。このことから、MHCクラスII分子を介さない系による感染防御機構が働いていることが示唆されており、単なるgenotypeからの重症度の予測は困難と考えられる。

合併症

好中球減少症や、自己免疫性血球減少症を認めることがある。

治療

抗生剤の予防投与、ガンマグロブリンの定期補充が推奨され、難治性下痢症を示すものには完全静脈栄養が有用なことがある。造血幹細胞移植が唯一の根治治療であり、合併症の少ない2歳前に移植を行った患者の成績が良い。GVHDのリスクは他の免疫不全症と変わらないとされている。移植後も胸腺上皮細胞でのMHCクラスIIの発現が低いためCD4陽性T細胞は低いままとなる。

a. 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、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの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合剤による感染予防
- 免疫グロブリン補充療法
-

b. 感染症の治療

- 抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤などによる治療
- 耳鼻咽喉科や呼吸器科へのコンサルト

c. 根治治療：造血幹細胞移植(HSCT)

細菌、ウイルス、真菌、原虫に対して易感染性を示し、造血幹細胞移植を行わない例では特に重篤なウイルス感染で死亡する例が多いため、HSCTが行なわれているケースが多くみられる。今までに本疾患に対して100人以上で施行されており、Lumらが総説でまとめている⁸⁾。以前の移植例では生存率が60%を下回っており、これらの大部分の例ではBusulfanを中心とした骨髄破壊的前処置が行われていた^{9,10,11)}。最近の報告では骨髄非破壊的前処置(RIC)が行われている例が多く、66-100%と良好な生存率が得られている^{12,13,14)}。2歳以下でウイルス感染のない状態でのHSCTを施行した例で良好な成績がみられており¹¹⁾、早期に移植することが重要であることが示唆されている。完全キメラ状態を獲得することは必須ではなく、主に家族内のHLA一致ドナーからのRIC前処置によるHSCTで、12人全員がリンパ球系と骨髄球系の混合キメラ状態となったが、長期間治癒した状態を維持していることが報告されている¹²⁾。

フォローアップ指針

- a. 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
- b. 呼吸機能検査
- c. 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。
- d. 胸部CTなどによる肺病変の評価
- e. 体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
- f. 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 9 MHC クラス II 欠損症
厚生労働省告示 37

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用すべきか。

推奨

Pneumocystis jiroveci 感染や、種々の細菌に対して易感染性があるため、予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ B

背景

Pneumocystis jiroveci 感染が高い頻度で生じるため、ST 合剤投与が推奨される。また、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。

② 抗真菌剤は感染予防に使用すべきか。

カンジダ感染を発症する頻度が高く、予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ C

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

抗体産生障害による低ガンマグロブリン血症が大部分の患者で見られ、免疫グロブリン定期補充は必要である。

根拠の確かさ B

背景

ほとんどの患者で全ての免疫グロブリンの低下を認め、種々の細菌感染に易感染性を呈することから、免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要と考えられる。

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

ウイルスに対する易感染性を呈する疾患であり、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し、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。

⑤ 造血幹細胞移植（HSCT）

推奨

十分な移植前からの管理を行いながら、HSCT を行なうことが推奨される。

根拠の確かさ C

背景

造血幹細胞移植が現時点では唯一の根治治療である。造血幹細胞移植 (HSCT) を行わないと平均 4 歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったこと、2 歳以下でウイルス感染のない状態での HSCT を施行した例で良好な成績がみられていることから、2 歳前に施行することが望ましい。

造血幹細胞移植後も胸腺上皮細胞での MHC クラス II 分子の発現が低いために、CD4 陽性 T 細胞は少ないとされている。

文献

1. Picard C, Gaspar HB, 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.
2. Reith W, Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:331-373.
3. Steimle V, Otten LA, Zufferey M, Mach B. Complementation cloning of an MHC class II transactivator mutated in hereditary MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). *Cell* 1993;75:135-146.
4. Hanna S, Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:269-275.

5. Klein C, Lisowska-Groszpiette B, LeDeist F, Fischer A, et al. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features, and outcome. *J Pediatr*. 1993;123:921–928.
6. Nekrep N, Jabrane-Ferrat N, Wolf HM, Eibl MM, Geyer M, Peterlin BM. Mutation in a winged-helix DNA-binding motif causes atypical bare lymphocyte syndrome. *Nat Immunol*. 2002;3:1075-1081.
7. Ben-Mustapha I, Ben-Farhat K, Guirat-Dhouib N, Dhemaied E, Largu_eche B, Ben-Ali M, et al. Clinical, immunological and genetic findings of a large Tunisian series of major histocompatibility complex class II deficiency patients. *J Clin Immunol*. 2013;33:865-870.
8. Lum SH, Neven B, Slatter MA, Gennery AR. Hematopoietic cell transplantation for MHC Class II deficiency. *Front Pediatr*. 2019 Dec 11;7:516. doi: 10.3389/fped.2019.00516. eCollection 2019. Review.
9. Saleem MA, Arkwright PD, Davies EG, Cant AJ, et al. Clinical course of patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Arch Dis Child*. 2000;83:356–359.
10. Renella R, Picard C, Neven B, Ouachee-Chardin M, et al. Human leukocyte antigen-identical hematopoietic stem cell transplantation in major histocompatibility complex class II immunodeficiency: reduce survival correlated with an increase incidence of acute graft-versus-host disease and pre-existing viral infections. *Br J Hematol*. 2006;134:510-516.
11. Klein C, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, Jabado N, et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. *Blood*. 1995;85:580–587.
12. Al-Mousa H, Al-Shammari Z, Al-Ghonaium A, Al-Dhekri H, et al. Allogenic stem cell transplantation using myeloablative and reduced intensity conditioning in patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:818-823.
13. Small TN, Qasim W, Friedrich W, Chiesa R, et al. Alternative donor SCT for the treatment of MHC Class II deficiency. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:226-232.
14. Slatter MA, Rao K, Abd Hamid IJ, Nademi Z, Chiesa R, Elfeky R, et al. Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:529–536.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

その他の複合免疫不全症

疾患背景

複合免疫不全症 (Combined immunodeficiencies: CID) は、T 細胞系、B 細胞系の両者の機能不全を有する疾患の総称である。B 細胞が存在しているにもかかわらず、B 細胞の成熟や活性化にヘルパーT 細胞が必要なため、ヘルパーT 細胞の障害は結果として CID を示す。このうち、最も T 細胞機能不全が重篤な疾患群が、重症複合免疫不全症 (severe CID: SCID) である。SCID に分類される遺伝子でも、変異によって表現型の重症度は様々である。機能が残存する場合 (hypomorphic mutation) は、残存機能の程度により、leaky SCID や Omenn 症候群、遅発型の CID などの表現型を呈する¹⁾。

2017 年の国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類では、Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity と表現された CID として 48 疾患が記載され、その内訳は SCID 17 遺伝子疾患、SCID ほど重篤でない CID 31 遺伝子疾患である²⁾。表 1 にあるように、指定難病の原発性免疫不全症候群は、CID を 9 つの疾患と「その他の複合免疫不全症」に分類したものになっている。そのため、2017 年 IUIS 分類の CID 疾患のうち、9 つの疾患として挙げられていない疾患については、指定難病においては「その他の複合免疫不全症」に分類され、SCID からより軽症の CID までがここに含まれることになる。また、2017 年 IUIS 分類で「免疫系以外の異常や症候性の特徴を伴う CID」は「その他」を含む 10 症候群 67 遺伝子疾患が記載されているが、指定難病においてはこの分類にあたる「免疫不全を伴う特徴的な症候群」は 13 疾患のみが挙げられており、それ以外の疾患の多くは、指定難病では「その他の複合免疫不全症」に分類されることになる。新規遺伝子変異の追加や分類間での移動のため、指定難病疾患との相違があり、注意する必要がある。

疫学

米国の一部の州で 2008 年から 2013 年に、のべ 3,030,083 名の新生児に TREC (T-cell receptor excision circles) による SCID のスクリーニングを行った結果では、52 名の CID が見付き、SCID 42 名、leaky SCID 9 名、Omenn 症候群 1 名であった。CID は 58,000 人に 1 人の頻度であり、以前の想定よりも高い頻度でみられた³⁾。TREC スクリーニングでは検出されない疾患も多く含まれており、「その他の複合免疫不全

症」に分類される個々の疾患の正確な頻度は不明である。また、それぞれの疾患の頻度は国によって異なるものも多く、海外では頻度が比較的高い IL7R α の異常は日本ではほとんどみられない。日本においては、RAG1, DCLRE1C, DOCK8, JAK3 などの変異が複数例でみられている。

病因

CID は主に T 細胞の発生、分化や増殖に必要なシグナルの異常 (JAK3, IL7R α , CD45, CD3 δ , CD3 γ , CD3 ϵ など)、T/B 細胞受容体 (TCR/BCR) の遺伝子再構成に必要な分子の異常 (RAG1, RAG2, DNA-PKcs など)、DNA 二本鎖修復に関わる分子の異常 (LIG4, NHEJ1, DCLRE1C など) や、T, B 細胞の活性化に関わる分子の異常 (IKBKB, NIK, RelB など) など、多岐にわたる。その多くは常染色体劣性遺伝を示す。

臨床症状

ウイルス感染症： サイトメガロウイルス、水痘ウイルス、RS ウイルスなど。ロタウイルスワクチンによる下痢症もみられる。

細菌、真菌感染症： 反復、持続、重症化など。BCG による播種性感染も生じうる。

日和見感染症： *Pneumocystis jiroveci* 肺炎など

参考所見：

慢性的な下痢や体重増加不良

肋骨、肩甲骨、椎体、腸骨稜などの骨の異常

発達の遅れや難聴、けいれんなどの神経症状

特に遅発例で溶血性貧血、血小板減少症、自己免疫性甲状腺炎、好酸球増多や高 IgE 血症、糖尿病などの合併

検査所見

重症例では末梢血リンパ球の著減 (<500/ mm³)、末梢血 CD3+T 細胞<300/mm³、CD19+B 細胞、CD16+NK 細胞が欠損、もしくは著減。

残存酵素活性のある場合も含め、CD3+細胞が生後 2 か月未満< 2000/ mm³、2 か月～6 か月未満< 3000/ mm³、6 か月～1 歳未満< 2500/ mm³、1 歳～2 歳未満< 2000/ mm³、2 歳～4 歳未満< 800/ mm³、4 歳以上< 600/ mm³を陽性所見とする。

TRECs の低値 (<100 copies/ μ g DNA 全血)

PHA リンパ球幼若化反応が正常の 30%未満

無～低ガンマグロブリン血症 (生後数ヶ月間は母体からの移行抗体によって保たれ

る)

胸部 CT で間質性肺炎や肺胞蛋白症などの所見

胸腺や2次リンパ組織の欠損

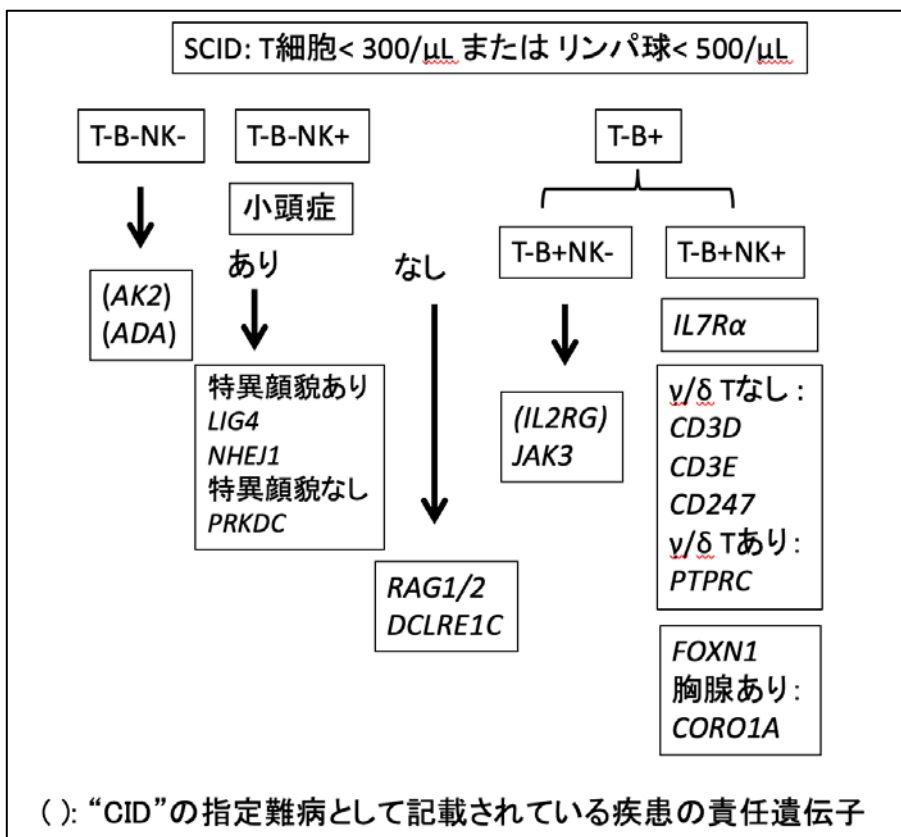
1歳未満で発症し、本人由来 CD3+ T リンパ球数が $< 300 / \text{mm}^3$ かつ PHA によるリンパ球幼若化反応がコントロールの10%未満の時、または血中に母由来リンパ球が存在するときは、SCID と臨床診断する。

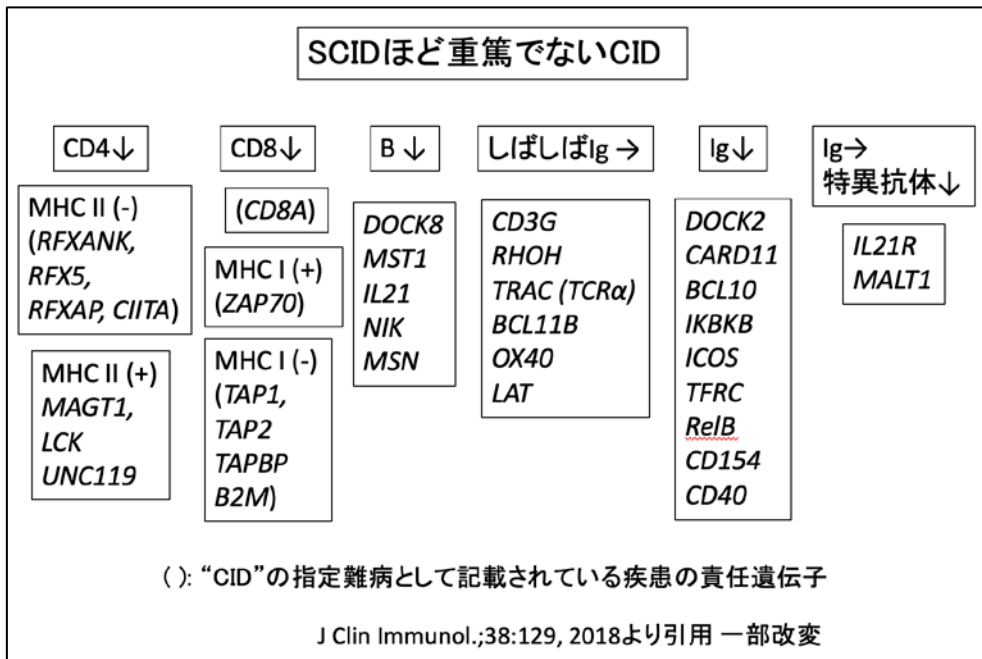
HIV 感染による免疫不全が否定される。

注意点：進行性のリンパ球減少をきたす場合もあるため、出生時検査で異常がみられなくても否定できない。生後早期の TREC も低値にならないこともある。

診断フローチャート

Bousfiha らの論文でのフローチャートを改変し、作成した⁴⁾。下記の「複合免疫不全症の臨床診断における注意点」にあるような理由で、フローチャートのみでは診断に結びつかない場合もあるため、あくまでも参考として利用されたい。





診断基準

上記臨床症状と検査所見が CID として合致し、遺伝子解析で指定難病に記載された疾患に属さない SCID や CID の遺伝子に疾患を説明可能な変異が検出された場合、その他の複合免疫不全症と診断する。

複合免疫不全症の臨床診断における注意点

変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る reversion 現象、あるいはモザイクを呈している症例や、hypomorphic mutation により T 細胞が存在する例、Omenn 症候群、母の T 細胞による GVHD を呈する例など、非典型例が存在するため、上記疾患を疑った場合は専門施設に早期に相談することが望ましい。日本免疫不全自己炎症学会” 症例相談” (<https://www.jsiad.org/consultation/>) から専門医へ相談を行うことが可能である。

また、この複合免疫不全症の診断基準は IUIS 免疫不全症分類に含まれる全ての複合免疫不全症を網羅しておらず、基準に当てはまらない場合でも複合免疫不全症の診断を除外することはできない。

重症度分類⁵⁾

SCID :

CD3+T 細胞が欠損又は著減し (<300/ mm³)

PHA 幼若化反応が正常の 10%未満のもの

CID (leaky SCID) :

CD3+T 細胞が生後 2 か月未満 < 2000/mm³、 2 か月～6 か月未満 < 3000/mm³、6 か月～1 歳未満 < 2500/mm³、1 歳～2 歳未満 < 2000/mm³、2 歳～4 歳未満 < 800/mm³、4 歳以上 < 600/mm³

PHA 幼若化反応が正常の 30%未満のもの

合併症

様々な感染症や、成長障害など合併する。

症候性の特徴をもつ疾患では、それぞれの疾患特有の症状を呈する。

DNA リガーゼIV、Cernunnos、Artemis 欠損症などは、DNA 修復が障害されており、放射線感受性が高く、悪性疾患のリスクが高いため注意を要する。

治療

a. 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、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの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 合剤による感染予防
- ・ 免疫グロブリン補充療法

b. 感染症の治療

抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬などによる治療が必要となる疾患が多く存在する。

乳児期早期からの重症化がみられる場合には、根治治療として早期の造血幹細胞移植 (HSCT)が必要である。

1) SCID

A. 造血幹細胞移植

根本治療は造血幹細胞移植であり、Pai らは、3.5 カ月未満に移植を施行すれば 5 年生存率は 94%に上り、それより月齢が進んでいても、感染症に罹患する前に移植することが重要だと報告している⁶⁾。

アウトカムに直結する要因として、ドナー (HLA 一致同胞が最も良い)、SCID のタイ

プ（T-B-SCID が最も予後が悪い）、先行感染症の有無、移植を行う年齢（6 カ月未満がより良い）、移植を行う無菌環境、予防内服の有無が挙げられる⁷⁾。いかに早期に発見し、造血幹細胞移植にもっていけるかが重要である。

B. 感染管理

診断がつけば、感染しないよう隔離を行い、抗菌薬と抗真菌薬の予防内服を行う。抗ウイルス薬の使用も検討する。また、免疫グロブリンの静注もしくは皮下注での投与も行う。

C. 栄養

慢性下痢や反復性の感染症によって成長障害が生じるため、場合によっては経管栄養も行われる。また、母乳を介した CMV 感染の報告もあり、基本的には母親の CMV 抗体が陰性でない限り、母乳栄養は控える。

D. その他

皮膚の管理も重要である。特に、母親由来の T 細胞の生着がある際に、GVHD で湿疹がひどくなる。

2) CID

基本的には、SCID と同様に、造血幹細胞移植が根本治療となるが、その疾患が造血幹細胞移植で根治可能か、専門家との相談が必要である。感染症やその他の合併症への対症療法を行う。生ワクチン接種は SCID 同様禁忌である。

予後

早期に根治治療を行うことが、より良い予後につながる。TREC/KREC による新生児マスキリーニングの導入が行われれば、早期に造血幹細胞移植を行うことが可能となり、より良い移植成績が望まれる。

診療上注意すべき点

乳児期の重篤な感染症や反復する感染症を診た際には、リンパ球絶対数のカウントもしっかりと行い、リンパ球減少を確認した場合には、本症を想起し、PIDJ などを通して、より早期に専門家と相談することが肝要である。

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 10 その他の複合免疫不全症
厚生労働省告示 38

表

大分類		細分類	
1	複合免疫不全症	1	X連鎖重症複合免疫不全症
		2	細網異形成症
		3	アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症
		4	オーメン (Omenn) 症候群
		5	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症
		6	CD8 欠損症
		7	ZAP-70 欠損症
		8	MHC クラス I 欠損症
		9	MHC クラス II 欠損症
		10	1 から 9 までに掲げるもののほかの、複合免疫不全症
2	免疫不全を伴う特徴的な症候群	11	ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群
		12	毛細血管拡張性運動失調症
		13	ナイミーヘン染色体不安定 (Nijmegen breakage) 症候群
		14	ブルーム (Bloom) 症候群
		15	ICF 症候群
		16	PMS2 異常症
		17	RIDDLE 症候群
		18	シムケ (Schimke) 症候群
		19	ネザートン (Netherton) 症候群
		20	胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群)
		21	高 IgE 症候群
		22	肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
		23	先天性角化異常症

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

重症型(SCID)を呈する場合は *Pneumocystis jiroveci* 肺炎を発症するリスクが極めて高く、可及的早期に開始すべきである。

根拠の確かさ B

CIDにおいても *Pneumocystis jiroveci* 肺炎を発症するリスクが高く、行なうべきである。

根拠の確かさ C

Pneumocystis jiroveci 肺炎を発症するリスクが高くないCIDにおいても、一般細菌による易感染性を呈する場合には、行なうべきである。

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。これら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が、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 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

重症型 (SCID) を呈する場合は真菌感染を発症するリスクが極めて高く、可及的早期に開始すべきである。

根拠の確かさ B

CIDにおいても真菌感染を発症するリスクが高く、行なうべきである。

根拠の確かさ C

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

重症型(SCID)を呈する場合は無ガンマグロブリン血症を呈するため、免疫グロブリン定期補充は感染予防のために必須の治療法である。

根拠の確かさ B

CIDにおいても抗体産生不全があるため、行なうべきである。

根拠の確かさ C

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

SCID においては RSV 感染が重症化するリスクが極めて高いため、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 B

CID においても RSV 感染が重症化するリスクが高いため、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

⑤ 造血幹細胞移植 (HSCT)

推奨

重症型 (SCID) を呈する場合の根治治療として、造血幹細胞移植 (HSCT) は必須である。

根拠の確かさ B

CID においても、重症感染を生じたり、頻回に感染を繰り返す例、難治性の自己免疫の合併がみられる場合などには考慮されるべきである。

根拠の確かさ C

背景

特に重症型 (SCID) を呈する場合には、HSCT による造血系の再構築を行なうことが生命予後の改善に直結する。

文献

1. Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, et al. A systematic analysis of recombination activity and genotype-phenotype correlation in human recombination-activating gene 1 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1099-1108.
2. Picard C, Gaspar HB, 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. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312:729-738.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for

- primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38:129-143.
5. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1092-1098.
 6. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014;371:434-446.
 7. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, et al. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122:3749-3758.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

PMS2 異常症

OMIM 番号: 276300 (Mismatch repair cancer syndrome: MRCS)
120435 (Lynch syndrome I and II)

疾患背景

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

原因・病態

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

臨床像

A. 臨床症状

1. 易感染性
2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併

造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他を高率に合併する。

B. 検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数の減少
3. IgG と IgA の低下、IgM の上昇

免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

C. 補助条項

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

診断基準

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

重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

治療

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

長期予後

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

文献

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

CQ

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

1. ST 合剤および抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *Proc One* 2010; 5: e12260.
3. Tesch VK, IJspeert H, Raicht A, et al. No overt clinical immunodeficiency despite immune biological abnormalities in patients with constitutional mismatch repair deficiency. *Front Immunol* 2018; 9: 2-17.
4. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1977;297(26):1419-1426.

5. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.
6. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2416-2422.

2. 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、免疫グロブリンクラススイッチ異常による低 IgG 血症と特異抗体産生不全がみられ場合がある。低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的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DNA修復機構と免疫グロブリンクラススイッチ異常により、IgG と IgA の低下、IgM の上昇と易感染性を伴う^{1,2)}。

科学的根拠

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

解説

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

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *Pros One* 2010; 5: e12260.
3. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210-212.
4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3): S1-S46.

3. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か

推奨

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

根拠の確かさ B

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *Pros One* 2010; 5: e12260.
3. Scollon S, Anglin AK, Thomas M, et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. *J Gnet Counsel* 2017; 26: 387-434.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

RIDDLE 症候群

OMIM 番号: 611943

疾患背景

蛋白ユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。αフェトプロテインが高値となることも特徴である。責任遺伝子は、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子である^{1,2)}。

原因・病態

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

臨床像

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

1. 血清 IgG 値と IgA 値の低下
2. αフェトプロテインの上昇

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

C. 補助条項

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

診断基準

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

重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

治療

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

長期予後

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

文献

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

CQ

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

1. ST 合剤および抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-434.
2. Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16910-16915.
3. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
4. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.
5. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2416-2422.

2. 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 IgG 血症と低 IgA 血症がみられる。低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的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

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-434.
2. Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked o defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Pros Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16910-16915.
3. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210-212.
4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):S1-S46.

5. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か

推奨

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

根拠の確かさ B

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *Pros One* 2010; 5: e12260.
3. Scollon S, Anglin AK, Thomas M, et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. *J Gnet Counsel* 2017; 26: 387-434.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

シムケ症候群

(シムケ免疫性骨形成不全; Schimke immunosseous dysplasia)

疾患背景

シムケ症候群は、1971年にSchimkeらによって報告された疾患で、クロマチンリモデリング異常を基盤とした特徴的な身体所見(短頸、短い体幹、腹部突出を伴う不均衡型低身長)、子宮内発育遅延、細胞性免疫不全(T細胞欠損)、進行性腎障害を呈する常染色体劣性遺伝性の原発性免疫不全症である。シムケ免疫性骨形成不全とも呼ばれる。*SMARCAL1* 遺伝子が本症の責任遺伝子であることが2002年に報告されている。

原因・病態

2q35に位置するSWI/SNF2-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily a-like 1 (*SMARCAL1*) 遺伝子の異常により発症する常染色体劣性遺伝疾患である(1)。SNF2関連分子は、DNAヌクレオソームの再構築を媒介することで、遺伝子発現調節、DNA複製、組換え、メチル化、修復の際に起きるクロマチンリモデリングに関与しているが、*SMARCAL1* は特に二本鎖DNA切断を修復するDNA非相同末端結合(non-homologous end joining: NHEJ)を促進する機能を有していることが報告されている(2)。シムケ症候群では、この機能が障害されることで、以下の臨床像に示す特徴的な症候を呈することとなる。T細胞欠損をきたす原因は不明であるが、シムケ症候群患者のT細胞では、*IL7R* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化が亢進しており、IL-7受容体 α 鎖の発現が低下していることが示されている。これによりIL-7に対する応答性が低下し、T細胞の分化が障害されることになる(3)。

一方で、シムケ症候群に特徴的な臨床症状を示すも、遺伝子変異が同定されるのは50-60%程度であり、他の原因遺伝子が存在している可能性が指摘されている(4)。

疫学

欧米では出生100万~300万人に1人と推定されており極めて稀な疾患である。本邦ではこれまでに2症例しか報告されていない(5,6)。

臨床像

低身長、T細胞欠損、腎障害がシムケ症候群の主要3徴候であるが、子宮内発育不全、

造血不全や血管異常、自己免疫疾患を示す症例も報告されている。詳細を以下の表1で示す(7)。免疫不全としての特徴では、T細胞欠損を示すが、B細胞数および免疫グロブリン値は正常であることが挙げられる。腎疾患については病初期には難治性のネフローゼ症候群と診断されている例が多く、腎病理組織的には、巣状分節性糸球体硬化症を示す。

表1. シムケ症候群の臨床症状	有症状例/報告例	頻度
成長		
子宮内発育遅延	58/83	70%
低身長	82/83	99%
骨格の特徴		
短頸	66/77	86%
短胴	68/80	85%
腰椎前弯	57/77	74%
扁平で卵型の椎体	54/70	77%
骨盤低形成	44/68	65%
大腿骨骨頭の異常	64/72	89%
腎疾患		
タンパク尿、腎障害	84/85	99%
巣状分節性糸球体硬化症	43/52	83%
血液学的異常		
T細胞欠損	47/62	76%
リンパ球減少	58/78	74%
好中球減少	27/71	38%
血小板減少	19/77	25%
貧血	43/75	57%
身体的特徴		
幅広く低い鼻根部	61/78	78%
幅広い鼻尖	53/81	65%
突き出した腹部	59/77	77%
皮膚の色素斑	57/81	70%
毛髪異常	43/68	63%
矮小歯	31/59	53%
角膜混濁	11/65	17%
発達		
発達遅滞	26/77	34%
学習障害	10/36	28%
血管病変		
頭痛	28/60	47%
一過性脳虚血発作	31/60	41%
脳梗塞	30/69	43%
その他		
甲状腺機能低下症	24/66	36%
非ホジキンリンパ腫	3/86	3%

診断

1. 鑑別診断

シムケ症候群は当初ムコ多糖症の1病型として報告されたこともあり、同様の骨格異形成による低身長を生じる疾患であり反復性中耳炎も症状としてみられるムコ多糖症の鑑別が必要である(8)。また、軟骨毛髪低形成症、ADA欠損症、Shwachman-Diamond症候群、Roifman症候群、Kenny-Caffey症候群、Sanjad-Sakati症候群、Braegger症候群などの免疫不全症

を伴う遺伝性骨軟骨異形成症が鑑別疾患として挙げられる。

2. 診断基準

シムケ症候群の診断は特徴的な臨床症状と検査所見に基づいてなされる。*SMARCAL1* 遺伝子変異がある場合にはシムケ症候群と確定診断できるが、変異陰性例も 40-50%程度存在するため、遺伝子検査のみでは除外できない。

診断基準は、以下の①臨床症状及び②検査所見のうちそれぞれ1項目以上を満たし、③の遺伝子異常を認める場合、シムケ症候群の Definite case とする。③の遺伝子異常を認めないが、①臨床症状及び②検査所見のそれぞれ3項目を満たし、④が除外されている場合に Probable case とする。

①臨床症状

1. 骨格系異形成による低身長、不均衡体型、顔貌異常(幅広で低い鼻橋、球形の鼻尖)
2. 細胞性免疫不全による易感染性
3. 進行性ステロイド抵抗性腎障害

②検査所見

1. 脊椎骨端線異形成
2. T細胞数の減少
3. タンパク尿、腎機能異常

③遺伝学的検査

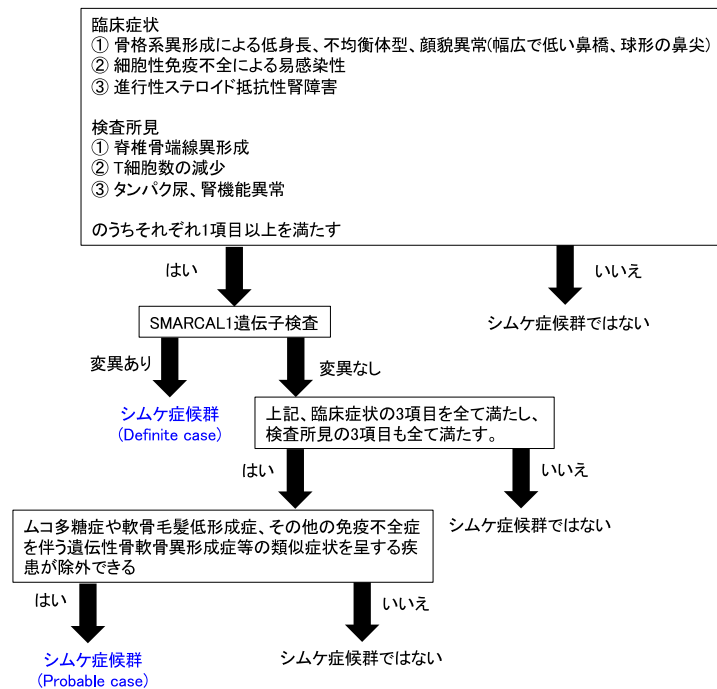
SMARCAL1 遺伝子変異

④補助条項

ムコ多糖症や軟骨毛髪低形成症、その他の免疫不全症を伴う遺伝性骨軟骨異形成症等の類似症状を呈する疾患が除外されていること。

3. 診断フローチャート

低身長を伴う原発性免疫不全症で、腎障害、T細胞に限定された減少症を認める場合、本症の可能性が高い。臨床症状、検査所見を調べ、*SMARCAL1* 遺伝子変異があれば確定診断できる。



4. 重症度分類

重症

難治性・重症感染症を起こす場合や、重篤な腎障害の合併がある場合。

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

易感染性に対してはST合剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤投与等の予防投与あるいは対症療法を行うことになる。反復性ヘルペスウイルス感染に対してはアシクロビルが有効である。また、重症汎発性皮膚パピローマウイルス感染に対しては、イミキモドやシドフォビルが有効とされているが本邦では未承認である。T細胞機能不全を伴うだけでなく、造血不全による種々の血球系統の減少もみられるため、根治療法としては骨髄移植が考慮される。好中球減少症に対してはG-CSFあるいはGM-CSF製剤が有効である。進行性の腎障害に対しては、ステロイドや免疫抑制剤は無効であり、透析治療、腎移植が必要となる。また、脳虚血発作に対しては抗凝固療法、甲状腺機能低下に対しては甲状腺ホルモン製剤の補充といったよ

うに合併症に対してそれぞれの対症療法を行うことになる。尚、本症の低身長は成長ホルモンの異常に起因するものではないため、成長ホルモン補充療法は無効である。

長期予後

T細胞機能不全による易感染性、治療不応の進行性腎障害により予後は不良である。

予防接種

T細胞機能不全を伴うため、生ワクチン接種は禁忌である。B細胞機能が保たれる症例では、不活化ワクチンの接種は可能である。

引用文献

1. Boerkoel CF, Takashima H, John J, Yan J, Stankiewicz P, Rosenbarker L, André JL, Bogdanovic R, Burguet A, Cockfield S, Cordeiro I, Fründ S, Illies F, Joseph M, Kaitila I, Lama G, Loirat C, McLeod DR, Milford DV, Petty EM, Rodrigo F, Saraiva JM, Schmidt B, Smith GC, Spranger J, Stein A, Thiele H, Tizard J, Weksberg R, Lupski JR, Stockton DW. Mutant chromatin remodeling protein SMARCA1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):215-20.
2. Keka IS, Mohiuddin, Maede Y, Rahman MM, Sakuma T, Honma M, Yamamoto T, Takeda S, Sasanuma H. Smarcal1 promotes double-strand-break repair by nonhomologous end-joining. *Nucleic Acids Res.* 2015 Jul 27;43(13):6359-72.
3. Sanyal M, Morimoto M, Baradaran-Heravi A, Choi K, Kambham N, Jensen K, Dutt S, Dionis-Petersen KY, Liu LX, Felix K, Mayfield C, Dekel B, Bokenkamp A, Fryssira H, Guillen-Navarro E, Lama G, Brugnara M, Lücke T, Olney AH, Hunley TE, Polat AI, Yis U, Bogdanovic R, Mitrovic K, Berry S, Najera L, Najafian B, Gentile M, Nur Semerci C, Tsimaratos M, Lewis DB, Boerkoel CF. Lack of IL7R α expression in T cells is a hallmark of T-cell immunodeficiency in Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD). *Clin Immunol.* 2015 Dec;161(2):355-65.
4. Clewing JM, Fryssira H, Goodman D, Smithson SF, Sloan EA, Lou S, Huang Y, Choi K, Lücke T, Alpay H, André JL, Asakura Y, Biebuyck-Gouge N, Bogdanovic R, Bonneau D, Cancrini C, Cochat P, Cockfield S, Collard L, Cordeiro I, Cormier-Daire V, Cransberg K, Cutka K, Deschenes G, Ehrich JH, Fründ S, Georgaki H, Guillen-Navarro E, Hinkelmann B, Kanariou M, Kasap B, Kilic SS, Lama G, Lamfers P, Loirat C, Majore

- S, Milford D, Morin D, Ozdemir N, Pontz BF, Proesmans W, Psoni S, Reichenbach H, Reif S, Rusu C, Saraiva JM, Sakallioglu O, Schmidt B, Shoemaker L, Sigaudy S, Smith G, Sotsiou F, Stajic N, Stein A, Stray-Pedersen A, Taha D, Taque S, Tizard J, Tsimaratos M, Wong NA, Boerkoel CF. Schimke immunosseous dysplasia: suggestions of genetic diversity. *Hum Mutat.* 2007 Mar;28(3):273-83.
5. Hashimoto K, Takeuchi A, Ieshima A, Takada M, Kasagi M. Juvenile variant of Schimke immunosseous dysplasia. *Am J Med Genet.* 1994 Feb 1;49(3):266-9.
6. Motoyama O, Inoue M, Hasegawa A, Sakai K, Kawamura T, Aikawa A, Iitaka K. Twenty-four-year-old male patient with infantile onset of Schimke immuno-osseous dysplasia. *Pediatr Int.* 2010 Jun;52(3):e128-30.
5. Morimoto M, Lewis DB, Lücke T, Boerkoel CF. Schimke Immunosseous Dysplasia. 2002 Oct 1 [updated 2016 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
6. Schimke RN, Horton WA, King CR. Chondroitin-6-sulphaturia, defective cellular immunity, and nephrotic syndrome. *Lancet.* 1971 Nov 13;2(7733):1088-9.

CQ

1. シムケ症候群に腎移植は必要か。
2. シムケ症候群に造血幹細胞移植は適応となるか。

CQ1. シムケ症候群に腎移植は必要か。

推奨

シムケ症候群の腎障害は進行性で治療に抵抗性であるため、腎移植の適応である。

根拠の確かさ C

背景

シムケ症候群のほぼ全例で、ステロイドや免疫抑制剤が無効で進行性の腎障害を呈する。

科学的根拠

腎移植は、本症でみられる腎障害の治療に有効で、さらに移植腎では腎障害及び腎臓における動脈硬化病変が再発しないことが報告されている(1, 2, 3)。また、シムケ症候群では T 細胞欠損症を伴うため、強い免疫抑制療法を行うことによる易感染性の増悪が問題となるが、腎移植後では免疫抑制剤単剤を使用した強度の弱い免疫抑制療法を行うことで、腎移植後の転帰を改善するとされている(4)。

解説

シムケ症候群の腎障害は通常 12 歳までにみられ、その後 1~11 年の間に末期腎不全に進行する。シムケ症候群でみられる腎障害の病理形態像は、主に巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis: FSGS) であることが知られている。FSGS の原因として NOTCH シグナリングの増加が知られているが、本症でみられる FSGS においても NOTCH 受容体及びリガンドの発現増加と関連していると報告されている(5)。FSGS の治療は一次性和二次性では治療方針が異なり、一次性 FSGS は無治療の場合あるいはステロイド抵抗性の症例では、進行性腎障害の経過をたどり末期腎不全に至る危険が高いため積極的に治療が行われる。治療の基本は副腎皮質ステロイド療法であり、ステロイド抵抗例には、免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンなど)やリツキシマブが使用される。一方でシムケ症候群でみられる二次性 FSGS では、一部の症例で免疫抑制療法による進行を遅延することができたとの報告もあるが、基本的に前述の治療が無効であるため、腎障害の進行に伴い透析治療や腎移植が必要となる。また一方では、その機序は SMARCAL1 変異による細胞自律的な障害であるとされ、移植腎では腎障害は再燃しないとされているが、その後の脳血管障害の合併を防ぐことはできない(2)。

1. Lücke T, Marwedel KM, Kanzelmeyer NK, Hori A, Offner G, Kreipe HH, Ehrich JH, Das AM. Generalized atherosclerosis sparing the transplanted kidney in Schimke disease. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jun;19(6):672-5.
2. Elizondo LI, Huang C, Northrop JL, Deguchi K, Clewing JM, Armstrong DL, Boerkoel CF. Schimke immuno-osseous dysplasia: a cell autonomous disorder? *Am J Med Genet A.* 2006 Feb 15;140(4):340-8.
3. Clewing JM, Antalfy BC, Lücke T, Najafian B, Marwedel KM, Hori A, Powel RM, Do AF, Najera L, SantaCruz K, Hicks MJ, Armstrong DL, Boerkoel CF. Schimke immuno-osseous dysplasia: a clinicopathological correlation. *J Med Genet.* 2007 Feb;44(2):122-30.
4. Lücke T, Kanzelmeyer N, Baradaran-Heravi A, Boerkoel CF, Burg M, Ehrich JH, Pape L. Improved outcome with immunosuppressive monotherapy after renal transplantation in Schimke-immuno-osseous dysplasia. *Pediatr Transplant.* 2009 Jun;13(4):482-9.
5. Morimoto M, Myung C, Beirnes K, Choi K, Asakura Y, Bokenkamp A, Bonneau D, Brugnara M, Charrow J, Colin E, Davis A, Deschenes G, Gentile M, Giordano M, Gormley AK, Govender R, Joseph M, Keller K, Lerut E, Levtchenko E, Massella L, Mayfield C, Najafian B, Parham D, Spranger J, Stenzel P, Yis U, Yu Z, Zonana J, Hendson G, Boerkoel CF. Increased Wnt and Notch signaling: a clue to the renal disease in Schimke immuno-osseous dysplasia? *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Nov 5;11(1):149.

CQ2. シムケ症候群に造血幹細胞移植は適応となるか。

推奨

シムケ症候群で見られる免疫不全症は、感染症のコントロールが困難である場合に、造血幹細胞移植が適応となるが、実施症例数が少なく、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

シムケ症候群では、T細胞欠損症が高率(約80%)にみられることが知られており、易感染性が強くT細胞機能が著しく低下している場合、造血幹細胞移植が考慮される(1)。

科学的根拠

造血幹細胞移植による免疫能の回復例が報告されている(2,3)。他方この疾患では細胞レベルで遺伝毒性薬剤に対する高感受性が指摘されており(4)、Baradaran-Heraviらによる報告では、本症に対する造血幹細胞移植後の生存率は5名中1名で、いずれも移植後の感染罹患で死亡している(5)。現時点では、本症は造血幹細胞移植により必ずしもよい転帰を辿るとはいえない状況にある。

解説

易感染性が強く、T細胞機能低下が確認される場合には、複合免疫不全症や他のT細胞欠損症と同様に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ないが、移植合併症が多い点などに留意して慎重に適応を考える必要がある。

1. Morimoto M, Lewis DB, Lücke T, Boerkoel CF. Schimke Immunoosseous Dysplasia. 2002 Oct 1 [updated 2016 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
2. Petty EM, Yanik GA, Hutchinson RJ, Alter BP, Schmalstieg FC, Levine JE, Ginsburg D, Robillard JE, Castle VP. Successful bone marrow transplantation in a patient with Schimke immuno-osseous dysplasia. J Pediatr. 2000 Dec;137(6):882-6.

3. Thomas SE, Hutchinson RJ, DebRoy M, Magee JC. Successful renal transplantation following prior bone marrow transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant*. 2004 Oct;8(5):507-12.
4. Baradaran-Heravi A, Raams A, Lubieniecka J, Cho KS, DeHaai KA, Basiratnia M, Mari PO, Xue Y, Rauth M, Olney AH, Shago M, Choi K, Weksberg RA, Nowaczyk MJ, Wang W, Jaspers NG, Boerkoel CF. SMARCAL1 deficiency predisposes to non-Hodgkin lymphoma and hypersensitivity to genotoxic agents in vivo. *Am J Med Genet A*. 2012 Sep;158A(9):2204-13.
5. Baradaran-Heravi A, Lange J, Asakura Y, Cochat P, Massella L, Boerkoel CF. Bone marrow transplantation in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Am J Med Genet A*. 2013 Oct;161A(10):2609-13.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

ネザートン症候群(Comel-Netherton syndrome)

疾患背景

ネザートン症候群は、魚鱗癬様紅皮症、特徴的な毛髪異常(bamboo hair)、アトピー症状を呈する常染色体劣性遺伝性の免疫不全症である。1949年にComelらによって特徴的な魚鱗癬を伴う紅皮症として報告され、さらに1958年にNethertonらが本症では特徴的な毛髪異常を伴うことを報告し、Comel-Netherton syndromeとも呼ばれている。責任遺伝子は上皮系細胞や胸腺組織で発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードする *SPINK5* 遺伝子であることが2000年に報告されている。

原因・病態

5q32に位置する serine protease inhibitor, Kazal-type 5 (*SPINK5*) 遺伝子の異常により発症する常染色体劣性遺伝疾患である(1)。*SPINK5* 遺伝子がコードする分子は lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI)とも呼ばれる。*SPINK5* は、表皮顆粒層や粘膜表面、胸腺上皮で発現しておりセリンプロテアーゼを選択的に阻害する分子である。ネザートン症候群では、*SPINK5* の欠損により、角層でのセリンプロテアーゼ活性が亢進し、結果として角層が剥離することで皮膚表面の角層が著明に厚くなる。また、表皮バリア機能障害をきたすため、アレルゲンの過剰な侵入等の二次的な免疫機能異常が生じるとされている(2)。

臨床像

魚鱗癬様紅皮症、特徴的な毛髪異常(bamboo hair)、アトピー症状がネザートン症候群の主要3徴候である。本症は先天性魚鱗癬(指定難病160)にも含まれている。先天性魚鱗癬は、先天的異常により胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、皮膚のバリア機能が障害される疾患で、出生時、あるいは、新生児期に、全身又は広範囲の皮膚が厚い角質に覆われているものと定義されている。胎児期から皮膚表面の角層が厚くなり、出生時から新生児期に、全身又は広い範囲で皮膚表面が非常に厚い角質物質に覆われる。重症例では、眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。皮膚に水疱形成がある例、新生児期に死亡する例、皮膚以外の臓器に異常を認める例もある(3)。前述の皮膚症状に加え、本症でみられる毛髪異常(bamboo hair)には、陥入性列毛、捻転毛または結節性列毛の特徴がある。アト

ピー症状としては、乳児期発症の食物アレルギー、スギ花粉症、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、好酸球性食道炎など多岐にわたり、血清総 IgE 値の著明な増加、各種アレルギー特異的 IgE の増加、末梢血好酸球の増加がみられ、高 IgE 症候群の 1 病型とみなされている。黄色ブドウ球菌による反復性皮膚感染が主たる易感染症状であるが、敗血症、肺炎、消化管感染症を繰り返す例も報告されている。メモリーB細胞の減少、ワクチンに対する応答性の低下、NK細胞の細胞傷害活性の低下を認める(4, 5)。これら主要徴候以外の症状として成長障害、アミノ酸尿、体温調節異常、脱水症などがみられることがある。

診断

1. 鑑別診断

一般的なアトピー性皮膚炎、ネザートン症候群以外の先天性魚鱗癬、高 IgE 血症を伴うその他の原発性免疫不全症(STAT3, DOCK8, PGM3, ZN341 遺伝子異常による高 IgE 症候群、Omenn 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群など)が鑑別疾患として挙げられる。特に *SPINK5* 遺伝子の E420K 多型がアトピー性皮膚炎、気管支喘息、高 IgE 血症と関連することが報告されており、本症との相違に留意する必要がある(6)。

2. 診断基準

ネザートン症候群の診断は特徴的な臨床症状と検査所見に基づいてなされる。*SPINK5* 遺伝子変異がある場合にはネザートン症候群と確定診断できるが、通常遺伝子検査で病因変異が同定できない場合、主要 3 徴候を満たし、他疾患が除外される場合を Probable case とする。

診断基準は、以下の①臨床症状(主症状)を認め、③の遺伝子異常を認める場合、ネザートン症候群の Definite case とする。③の遺伝子異常を認めないが、①臨床症状(主症状)及び④を満たす場合に Probable case とする。また、①臨床症状(主症状)及び②臨床症状(副症状)の 2 項目を満たし、⑤が除外されている場合に Probable case とする。

①臨床症状(主症状)

魚鱗癬様紅皮症

②臨床症状(副症状)

1. 特徴的な毛髪異常(bamboo hair: 頭髮はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。)
2. アトピー症状(蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息)

③遺伝学的検査

SPINK5 遺伝子変異

④免疫組織化学的検査

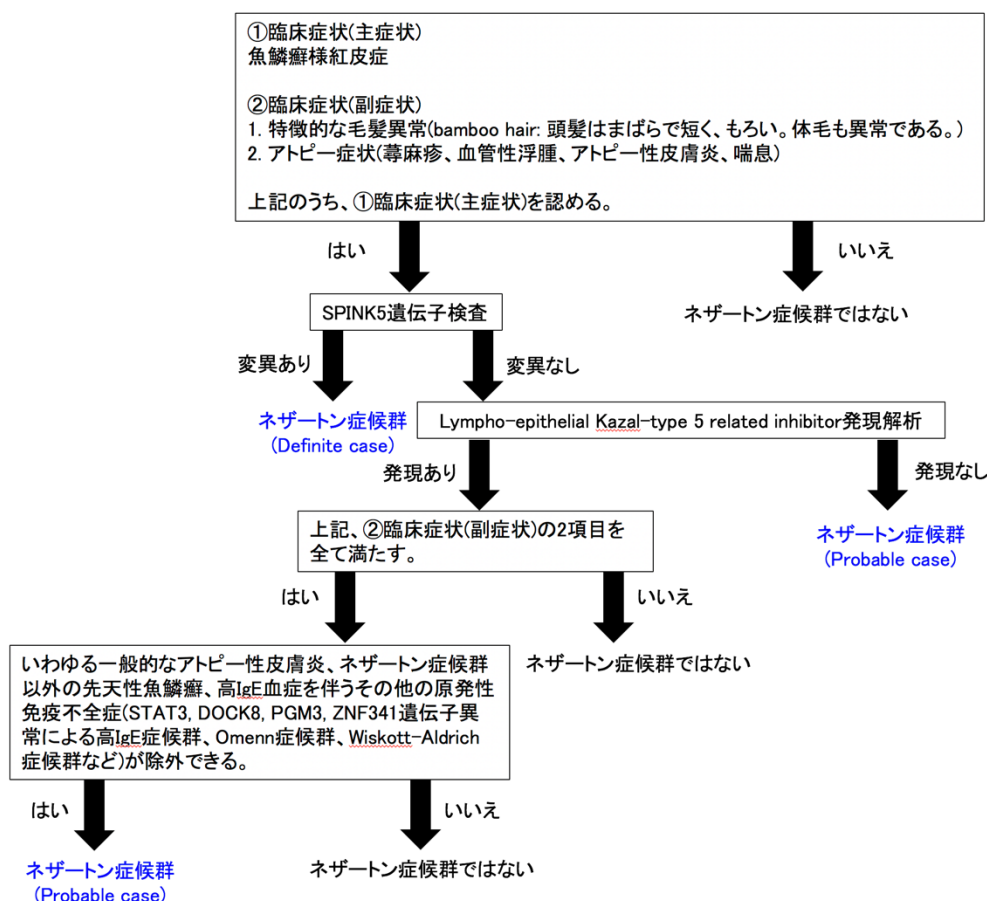
LEKTI 発現欠損

⑤補助条項

いわゆる一般的なアトピー性皮膚炎、ネザートン症候群以外の先天性魚鱗癬、高IgE血症を伴うその他の原発性免疫不全症(STAT3, DOCK8, PGM3, ZNF341 遺伝子異常による高IgE症候群、Omenn症候群、Wiskott-Aldrich症候群など)が除外されていること。

3. 診断フローチャート

魚鱗癬様紅皮症に、特徴的な毛髪異常(bamboo hair)を伴う場合、本症の可能性が高い。臨床症状から疑い、*SPINK5* 遺伝子変異があれば確定診断できる。



4. 重症度分類

重症

難治性・重症感染症を起こす場合や、その他の重篤な合併症がある場合。

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

根治療法はない。皮膚には、保湿剤やワセリン等の外用による対症療法を行う。特に新生児期は重症化する例が多いため、輸液・呼吸管理、正常体温の維持、皮膚の感染のコントロール等の保存的治療を行う。新生児期からレチノイド全身投与療法を行うこともある。繰り返す皮膚感染症に対しては抗菌薬投与が有効であり、易感染性に対して免疫グロブリン補充療法が有効との報告もある。ステロイド、タクロリムス外用薬は有効ではない。また最近、抗 TNF- α 製剤や抗 IgE 抗体製剤、抗 IL-4/IL-13 受容体抗体製剤等の分子標的治療薬が有効であった症例が報告されている(7, 8, 9)。

長期予後

ごく一部の重症例で新生児期、乳幼児期の死亡例があるものの、基本的には生命予後は良好である。学童期に至るまでに症状が軽快する例もあるが、多くの症例で生涯にわたり症状は持続する。

予防接種

予防接種の制限事項は特にない。

引用文献

1. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, Bonafé JL, Wilkinson J, Taïeb A, Barrandon Y, Harper JI, de Prost Y, Hovnanian A. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet.* 2000 Jun;25(2):141-2.
2. 峯岸克行. 【免疫症候群(第2版)-その他の免疫疾患を含めて-】 原発性免疫不全症候群 免疫不全を伴う特徴的な症候群 高 IgE 症候群(HIES) Comel-Netherton 症候群. *日本臨床 別冊免疫症候群 III* 2016:238-239.
3. 先天性魚鱗癬(指定難病 160). 難病情報センター.
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/288>.
4. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, Kleiner G, Markert ML, Stiehm ER, Belohradsky BH, Upton MP, Torgerson TR, Orange JS, Ochs HD. Comel-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.*

2009 Sep;124(3):536-43.

5. Eränkö E, Ilander M, Tuomiranta M, Mäkitie A, Lassila T, Kreutzman A, Klemetti P, Mustjoki S, Hannula-Jouppi K, Ranki A. Immune cell phenotype and functional defects in Netherton syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 26;13(1):213.
6. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, Wong K, Abecasis GR, Jones EY, Harper JJ, Hovnanian A, Cookson WO. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet.* 2001 Oct;29(2):175-8.
7. Fontao L, Laffitte E, Briot A, Kaya G, Roux-Lombard P, Fraitag S, Hovnanian AA, Saurat JH. Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymic stromal lymphopoietin levels in the skin. *J Invest Dermatol.* 2011 Sep;131(9):1947-50.
8. Yalcin AD. A case of netherton syndrome: successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016;38(2):162-6.
9. Steuer AB, Cohen DE. Treatment of Netherton Syndrome With Dupilumab. *JAMA Dermatol.* 2020 Jan 29.

CQ

1. ネザートン症候群に感染予防は必要か。

CQ1. ネザートン症候群に感染予防は必要か。

推奨

ネザートン症候群の感染予防対策として、皮膚外用療法だけでなく免疫グロブリン補充療法も考慮される。

根拠の確かさ C

背景

ネザートン症候群で見られる易感染性としては、他の先天性魚鱗癬と同様に、幼少期に主として黄色ブドウ球菌による反復性皮膚感染症がみられる、ときに重症化することが知られているが、それ以外の免疫不全徴候についてまとまった報告は少ない。本症の易感染性に対する治療法は、皮膚保護療法と感染症に対する対症療法が随時行われている。

科学的根拠

ネザートン症候群に対す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、複数例での使用実績の報告があり有効とされている(1, 2, 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

ネザートン症候群は、Ichthyosis Consensus Conference による国際分類上では、魚鱗癬症候群の1病型として分類されている。先天性魚鱗癬では、特に幼少期に皮膚の細菌やウイルス感染が反復重症化することが知られており、本症についても先天性魚鱗癬様紅皮症に対する治療に準じて、皮膚病変に対しては、尿素剤、サリチル酸ワセリン、保湿剤などの外用、活性型ビタミンD3外用、ビタミンA誘導体(レチノイド)内服・外用が試みられる(6)。また一方でネザートン症候群ではその原発性免疫不全症としての側面が2009年に明らかにされている。ネザートン症候群では、皮膚病変以外の易感染症状として敗血症、肺炎、消化管感染症がみられることが報告されており、免疫学的検査についてはメモリーB細胞の減少、ワクチンに対する応答性の低下、NK細胞の細胞傷害活性の低下がみられることが明らかとなっている(1, 3)。このことから、ネザートン症候群9症例に対して免疫グロブリン補充療法が試みられ、感染罹患回数の減少、NK細胞機能の上昇がみられる

ことが報告されている(1)。本症における感染予防対策として、免疫グロブリン補充療法が有効であると考えられる。

参考文献

1. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, Kleiner G, Markert ML, Stiehm ER, Belohradsky BH, Upton MP, Torgerson TR, Orange JS, Ochs HD. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3):536-43.
2. Small AM, Cordero KM. Netherton Syndrome Mimicking Pustular Psoriasis: Clinical Implications and Response to Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Dermatol.* 2016 May;33(3):e222-3.
3. Eränkö E, Ilander M, Tuomiranta M, Mäkitie A, Lassila T, Kreutzman A, Klemetti P, Mustjoki S, Hannula-Jouppi K, Ranki A. Immune cell phenotype and functional defects in Netherton syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 26;13(1):213.
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. 山本明美, 秋山真志, 濱田尚宏. 診断の手引き IV 魚鱗癬様紅皮症およびその類縁疾患. 85-98, 2014.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症 (Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency; VODI)

A. 疾患背景

肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症 (Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency; VODI) は、肝静脈閉塞や肝線維症を伴う原発性免疫不全症候群である¹。1976年に初めて、オーストラリアのレバノン民族3家族において肝臓の静脈閉塞性疾患を伴う免疫不全の乳児5人が報告された²。その後、2006年に前骨髄球性白血病 (Promyelocytic leukemia; PML) 核体の構成因子である SP110 をコードする遺伝子のホモ接合性変異が本疾患に関連することが示された³。通常、生後12ヶ月までに肝腫大や複合免疫不全で発症し、無治療での生後1年の死亡率は85~100%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である^{1,3}。

B. 原因・病態

2006年に Roscioli らは VODI の診断基準を満たしたレバノン民族5家族の患児6人における PML 核体タンパク質 SP110 の変異を報告した³。PML 核体は遺伝子転写調節、アポトーシス、細胞周期制御、DNA 修復、インターフェロンおよびウイルス感染への免疫応答において重要な役割を果たす高分子複合体である⁴⁻⁶。SP110 は PML 核体の構成因子で、T および B リンパ球、リンパ節、脾臓、肝臓で発現し、特に免疫応答の際に重要な役割を果たしていると考えられている。現在、SP110 は VODI に関連する唯一の遺伝子とされており、6つの VODI 関連変異、c. 667+1dup、c. 373del、c. 40del、c. 642del、c. 319_325dup および c. 78_79delinsAT が特定されている^{7,8}。SP110 のフレームシフト/ミスセンス変異による SP110 タンパク質レベルの低下が本症の発症に関与していると考えられるが、詳しい機序については不明である。ホモ接合体において遺伝子型と臨床症状における表現型の有意な差は認められず、ヘテロ接合体は無症候性である^{1,9,10}。

C. 疫学

本邦における正確な症例数の統計はなく、文献報告は確認できない。報告されている症例の大半はレバノン民族起源であり、オーストラリア、シドニーのレバノン人においては2500人に1人の発症頻度と推定されている^{1,11}。

D. 臨床像

1) 臨床症状、身体所見、検査所見

VODI の臨床症状として、生後12ヶ月以内（多くは生後6ヶ月以内）に、細胞性免疫と液

性免疫の低下による易感染性もしくは肝静脈閉塞に伴う種々の症状を呈す。複合免疫不全に伴い発熱、下痢、経口摂取不良、成長障害、呼吸障害等を認め、*Pneumocystis jirovecii* 感染、粘膜皮膚カンジダ症、エンテロコッカスウイルスまたはサイトメガロウイルス感染を含む細菌および日和見感染を発症する。肝静脈閉塞に伴い肝腫大（患者の90%）、肝不全、黄疸、腹水を呈し、肝静脈圧亢進による脾腫を伴うこともある。患者の30%に脳脊髄白質ジストロフィーを含む神経障害を合併する。検査所見は、リンパ球数は軽度低下から正常範囲内でCD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞の割合は正常であるが、メモリーT細胞数の減少（1-2%）およびIFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10といったT細胞由来のサイトカイン減少を認める。また、メモリーB細胞の欠損、および低IgA、低IgM、低IgG血症を認める。肝静脈圧亢進に伴う脾臓への血流増加により血小板減少を認めることがある。*SP110*遺伝子のホモ接合体変異を認める。一般に身体異形は伴わない。

2) 診断の進め方

臨床症状と検査所見を満たし、*SP110*遺伝子異常を認める場合にVODIと確定診断する。

1. 臨床症状

- ・*Pneumocystis jirovecii*感染、粘膜皮膚カンジダ症、エンテロコッカスウイルスまたはサイトメガロウイルス感染を含む細菌および日和見感染症による免疫不全の臨床的証拠。
- ・罹患した本人または第一度近親者における肝腫大または他の要因によって説明されない肝中心静脈閉鎖症・肝不全の証拠。

※肝中心静脈閉鎖症の確定診断は肝生検によるが、血小板減少や合併症の発現により実施不可能な場合は、超音波検査による門脈血流量の減少、臍周囲静脈の血流、肝動脈の抵抗増加を肝中心静脈閉鎖症の参考所見とする。

- ・生後12ヶ月以内（多くは生後6ヶ月以内）の発症。

2. 検査所見

- ・末梢血メモリーT細胞数の減少
- ・末梢血メモリーB細胞の欠損
- ・IgA、IgM、およびIgGの低血清濃度
- ・細胞内サイトカインの産生低下
- ・正常なリンパ球数と正常なCD4/CD8比
- ・マイトジェンに対する正常なリンパ球増殖反応

3. 付加的所見（VODIに特異的でない）

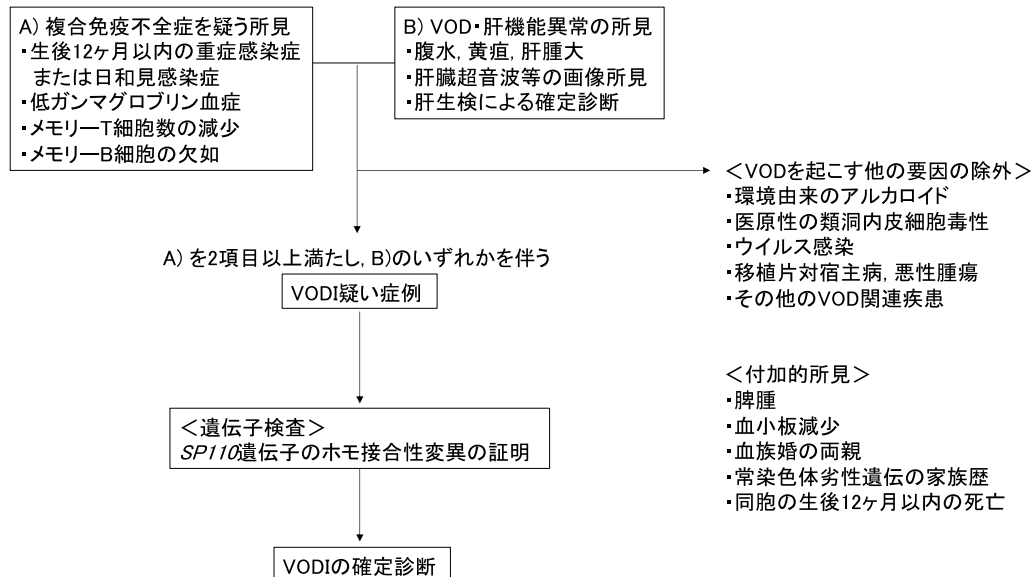
- ・脾腫
- ・血小板減少
- ・血族婚の両親
- ・常染色体劣性遺伝と一致する家族歴

- ・同胞の生後12ヶ月以内の死亡

4. 遺伝子検査

- ・ *SP110* 遺伝子のホモ接合性変異

診断のフローチャートを示す。



3) 鑑別診断

複合免疫不全症に関連する肝中心静脈閉鎖症または肝機能不全では、HIV 感染を含む VODI 以外の複合免疫不全症における移植片対宿主病や悪性腫瘍、ウイルス感染、ヘモジデロシスなどとの鑑別を要する^{12,13}。

肝中心静脈閉鎖症単独の主な鑑別診断は、環境由来のアルカロイドや医原性の類洞内皮細胞毒性の他、アルコール性肝硬変、運動失調性毛細血管拡張症、大理石骨病、および好酸球増加症候群などが挙げられる¹⁴⁻¹⁷。まず臨床像から鑑別を行うが、*SP110* 遺伝子変異の同定による、迅速かつ正確な遺伝子診断が必要である。免疫不全を伴わない肝中心静脈閉鎖症における *SP110* の病原性多様体の報告はない¹。

E. 合併症

合併症として、患者の 30%にてんかん発作や注意欠陥多動性障害等の神経障害を認め、そのうち 20%に脳脊髄白質ジストロフィーが報告されており、画像評価を含めた神経学的スクリーニングが推奨される。その他、ADH 分泌不適切症候群 (SIADH) や肺線維症の合併も少数例にみられる¹。

F. 重症度分類

VODI における *SP110* 遺伝子変異の遺伝子型と臨床症状における表現型に有意な差は認め

られない。また、VOD 診断時に重症度判定は必須とはされておらず、重症度分類基準を用いた VOD の重症度判定は普及していない。呼吸不全、腎不全、脳症などの多臓器不全を伴う患者を重症患者と判断する。

G. 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。

日和見感染症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経静脈的抗生剤投与による治療を開始することが必須である。

造血幹細胞移植は、2013年に初めて成功例が報告された¹⁸。造血幹細胞移植は唯一の根治療法であるが、神経障害に対する効果は不明であり、VODを含めた合併症のリスクや適切な前処置についてさらなる知見の蓄積が必要である。

F. 予後、成人期の課題

無治療の場合、死亡率は生後 1 年で 85～100%、10 代半ばまでで 90%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。症例数が少なく、長期予後は明らかでないが、成人期まで生存した症例が 1 例報告されている¹⁸。

本疾患のリスクのある家族に対して絨毛膜絨毛を用いた出生前分子診断の報告もある¹⁹。

参考文献

1. Roscioli T, Ziegler JB, Buckley M, et al. Hepatic Venous Occlusive Disease with Immunodeficiency. *Gene Reviews*, Last Updated: Jan 12, 2017.
2. Mellis C, Bale PM. Familial hepatic venoocclusive disease with probable immune deficiency. *J Pediatr*. 1976 Feb;88(2):236-42.
3. Roscioli T, Cliffe ST, Bloch DB, et al. Mutations in the gene encoding the PML nuclear body protein Sp110 are associated with immunodeficiency and hepatic veno-occlusive disease. *Nat Genet*. 2006 Jun;38(6):620-2.
4. Bloch DB, Nakajima A, Gulick T, et al. Sp110 localizes to the PML-Sp100 nuclear body and may function as a nuclear hormone receptor transcriptional coactivator. *Mol Cell Biol*. 2000 Aug;20(16):6138-46.
5. Regad T, Chelbi-Alix MK. Role and fate of PML nuclear bodies in response to interferon and viral infections. *Oncogene*. 2001 Oct 29;20(49):7274-86.
6. Dellaire G, Bazett-Jones DP. PML nuclear bodies: dynamic sensors of DNA damage and cellular stress. *Bioessays*. 2004 Sep;26(9):963-77.
7. Wang T, Ong P, Roscioli T, et al. Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency (VODI): first reported case in the U.S. and identification of a unique mutation in Sp110. *Clin Immunol*. 2012 Nov;145(2):102-7.
8. Cliffe ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):735-742. e6.
9. Bloch DB, Nobre R, Steinbicker AU, et al. Decreased IL-10 production by EBV-transformed B cells from patients with VODI: implications for the pathogenesis of Crohn disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jun;129(6):1678-80.
10. Marquardsen FA, Baldin F, Wunderer F, et al. Detection of Sp110 by Flow Cytometry and Application to Screening Patients for Venous Occlusive Disease with Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2017 Oct;37(7):707-714.
11. Etzioni A, Benderly A, Rosenthal E, et al. Defective humoral and cellular immune functions associated with veno-occlusive disease of the liver. *J Pediatr*. 1987 Apr;110(4):549-54.
12. Buckley JA, Hutchins GM. Association of hepatic veno-occlusive disease with the acquired immunodeficiency syndrome. *Mod Pathol*. 1995 May;8(4):398-401.

13. Soden JS, Narkewicz MR, Haas JE, et al. Hepatic veno-occlusive disease and human herpes virus 7 infection in primary agammaglobulinemia. *J Pediatr*. 2009 Feb;154(2):299-302.
14. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Dec;4(4):332-46.
15. Srisirojanakorn N, Finegold MJ, Gopalakrishna GS, et al. Hepatic veno-occlusive disease in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 1999 Jun;134(6):786-8.
16. al-Hasany M, Mohamed AS. Veno-occlusive disease of the Liver in Iraq. Nine cases occurring in three Bedouin families. *Arch Dis Child*. 1970 Oct;45(243):722-4
17. Shah PK, Chittora MD, Deo IN, et al. Veno-occlusive disease of liver—a familial episode. *J Assoc Physicians India*. 1987 Mar;35(3):240-2.
18. Ganaiem H, Eisenstein EM, Tenenbaum A, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation in SP110 associated veno - occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 May;24(3):250-6.
19. Cliffe ST, Wong M, Taylor PJ, et al. The first prenatal diagnosis for veno-occlusive disease and immunodeficiency syndrome, an autosomal recessive condition associated with mutations in SP110. *Prenat Diagn*. 2007 Jul;27(7):674-6.

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は快適前処置を用いるべきか

CQ1. ST合剤は感染予防に使用すべきか

推奨：細菌およびPneumocystis jirovecii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：本疾患では液性免疫、細胞性免疫に障害がみられ、細菌感染やPneumocystis jirovecii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Pneumocystis jirovecii感染予防におけるST合剤の有効性は確立している。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²⁻⁵。

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。本疾患では細菌感染症やPneumocystis jirovecii感染で発症することが多く、感染予防にST合剤を使用することは推奨される。

参考文献

1. Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep;130(3):735-742. e6.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977 Dec 29;297(26):1419-1426.
3. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987 Jun 25;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 HI Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004 Dec;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, et al. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983 Nov;99(5):657-674.

CQ2. 抗真菌薬は感染予防に使用するべきか

推奨：本疾患では、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：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、重症化することがあるため、感染予防が重要な課題である¹。

科学的根拠：本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、イトラコゾール予防内服の効果が確認されている²。

解説：細胞性免疫不全症を呈する本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、真菌感染予防は推奨される。

参考文献

1. Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):735-742. e6.
2. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2416-2422.

CQ3. 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：本疾患では、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。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。

根拠の確かさ：C

背景：本疾患では液性免疫、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し、易感染性に影響を与えている¹。

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効果については明確なエビデンスがある^{2,3}。

解説：低ガンマグロブリン血症を呈する本疾患では免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

参考文献

1. Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):735-742. e6.
2. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jul;122(1) 210-212.
3. 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.

CQ4. 造血幹細胞移植は根治治療として適応となるか

推奨：本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、造血幹細胞移植が適応となる。

根拠の確かさ：C

背景：重症複合免疫不全を呈するVODIに対しては、造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。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：造血幹細胞移植による免疫能の回復が報告されている。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^{1,2}。神経障害に対する造血幹細胞移植の効果も現時点では不明である。

解説：易感染性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。また、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。

参考文献

1. Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):735-742. e6.
2. Ganaiem H, Eisenstein EM, Tenenbaum A, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation in SP110 associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 May;24(3):250-6.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita; DC)

A. 疾患背景

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita; DC) は、テロメア長の維持機能に関与する遺伝子群の変異により発症する先天性造血不全症候群の一つである。DC 患者における古典的な三徴は、爪の萎縮・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症である。一部の症例は、古典的症状のほかに、多彩な全身症状を呈する例から血球減少のみの例までさまざまな臨床像を示し、不全型 DC と呼ばれる¹。また、小頭症、小脳低形成、免疫不全症、進行性の骨髄不全、子宮内発育遅延などの臨床的特徴を認め、Hoyeraal-Hreidarsson syndrome (HHS) とよばれる重症型もある²。

B. 原因・病態

テロメアとは、脊椎動物の染色体の両末端に存在する 6 塩基 (TTAGGG) の繰り返し配列である。テロメラーゼによってテロメア長の維持がなされなければ、染色体末端は DNA 複製時に徐々に短くなり、重要な遺伝情報が失われる。ただし、この機能は正常細胞においても 50-150 塩基対が細胞分裂ごとに失われ、完全ではない。テロメア長の短縮した染色体をもつ細胞は、染色体末端が DNA の二本鎖切断部位として認識され、DNA 損傷反応および p53 の活性化が惹起され、細胞の老化・アポトーシスに至る。そのため、細胞増殖が盛んな皮膚、骨髄などの組織がより侵されやすいと考えられている。図 1 に示すように、テロメラーゼ複合体、shelterin という 2 つの重要なコンポーネントが、正常なテロメア長を維持する役割を担っている。

疾患の原因となる主なメカニズムは、テロメラーゼ-shelterin 複合体をコードする遺伝子の変異に起因する異常なテロメア短縮である (図 1)。テロメラーゼは、RNA コンポーネントである TERC を鋳型とし、TERT の逆転写酵素活性によりテロメアを伸長する。一方で、Shelterin は物理的にテロメアの安定性に関与している。DC 患者のおよそ 70% でテロメラーゼ-shelterin 複合体関連遺伝子の変異が同定されるが、未だ原因遺伝子が明らかでない患者も約 30% に存在する (表 2)。これまでにテロメラーゼ複合体をコードする遺伝子として、*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *NOP10*, *NHP2* の変異が報告されている。また、Shelterin 複合体を構成する蛋白群のうち、重要なコンポーネントである TIN2 と TPP1 をそれぞれコードする *TINF2* と *ACD* が原因遺伝子として報告されている。*ACD* は、DC の古典的 3 徴候を認めない骨髄不全症の家系で同定された。ほかにテロメラーゼ-shelterin 複合体を構成するコンポーネント以外の遺伝子変異も同定されている。*WRAP53* がコードする TCAB1 は、核内蛋白複合体の組み換えを行う場所である Cajal 体への核内蛋白の移行を促進するホロ酵素である。*WRAP53* 遺伝子変異によりテロメラーゼの Cajal 体への移行が障害されることでテロメア長が短縮

する。また、2013年にはHHS患者の全エクソン解析により、DNA2本鎖をほどくDNAヘリカーゼをコードする*RTEL1*が原因遺伝子と同定された³。CST複合体(*CTC1*, *TEN1*, *STN1*)は、テロメアと相互作用してテロメア保護とテロメアDNA複製制御に関与する。CST複合体のコンポーネントをコードする*CTC1*と*STN1*は、テロメア末端の単鎖DNAに結合し、テロメアを保護する。これらの変異が、DCの亜型であるCoats plus症候群(CP)の原因遺伝子として報告されている⁴。最近、両アレルに*POT1*変異を認めるCP患者が同定され、この変異によりCST複合体と*POT1*の相互作用が失われることが示された⁵。肺線維症患者で同定された*NAF1*のフレームシフト変異はテロメア長維持を障害し、テロメラーゼRNAレベルを低下させる⁶。2015年に重症DC患者の全エクソン解析により、mRNAの安定性を制御するポリA特異的リボヌクレアーゼをコードする両アレルの*PARN*遺伝子変異が同定された。*PARN*は、mRNAの安定性をコントロールする脱アデニル化活性を持つエキソヌクレアーゼであり、多くの遺伝子発現を制御している。*PARN*変異を有する患者では脱アデニル化活性が低下し、DNA損傷反応の低下、テロメア関連遺伝子の発現低下、著明なテロメア長の短縮を認める⁷。

以上の14遺伝子(*DKC1*, *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *NOP10*, *TINF2*, *CTC1*, *STN1*, *POT1*, *NHP2*, *WRAP53*, *ACD*, *NAF1*, *PARN*)がこれまでにDCの原因遺伝子として同定されている。

C. 疫学

我が国における正確な症例数の統計について報告はないが、海外の報告では100万人に1人とされる。ただし、不全型DCの症例が、再生不良性貧血として治療されている場合があり、これ以上のDN患者が潜在的に存在すると考えられる⁸。

D. 臨床像

1) 臨床症状、身体所見、検査所見

DCの臨床診断は、皮膚・粘膜における三徴(爪の萎縮・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症)と骨髄不全症の評価によるのが基本であるが、このほかに、免疫不全症、精神発達遅延・肺線維症・食道狭窄・若年性白髪・悪性腫瘍の合併など、多臓器にわたる症状がみられる可能性がある。検査所見として、リンパ球数の減少とその機能低下を認め、および進展した骨髄不全症の合併例では汎血球減少を呈する。表1に、DCの診断基準を示す。

2) 診断の進め方

爪の萎縮・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症などの特徴的な身体的異常、骨髄不全、家族歴などからDCが疑われる場合には、末梢血を用いてFlow-FISHまたはサザンブロットイングを用いた血球テロメア長測定を行う。しかし、実際には臨床症状が揃わない不全型の存在が知られており、特徴的身体所見を有さない再生不良性貧血患者の中に本症が含まれることが明らかになっているため、再生不良性貧血患者に対しては、診断時にテロメア長検査を行うことが望ましい。

テロメア長の測定法にはサザンブロッティング法、定量 PCR 法、および Flow-FISH 法などがあるが、ここでは名古屋大学小児科で行っている Flow-FISH 法を述べる⁹。テロメア長は加齢とともに短縮するため、末梢血リンパ球のテロメア長を PNA kit を用いた Flow-FISH 法で測定した後に、年齢を考慮した健常コントロールから標準偏差 (SD) を算出し、患者の相対テロメア長を評価している。図 2 に、テロメア長短縮 (-2.9 SD) を認めた 2 歳児の解析結果を示す。この症例のように、明らかなテロメア長短縮が認められる症例は、DC の合併を考慮し、遺伝子解析による確定診断が必要となる。

確定診断には遺伝子解析が重要で、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析が広く臨床で利用されている。一方、現在でも約 30%の症例では原因遺伝子が不明であるため、既知の遺伝子変異が同定されなくても本疾患を否定することはできない。図 3 に診断のフローチャートを示す。

3) 鑑別診断

骨髄不全症を合併した DC では、再生不良性貧血、Fanconi 貧血、Schwachman-Diamond 症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、Pearson 症候群などの疾患と鑑別を要する。それぞれ特徴的な臨床像があるため、まず臨床像から鑑別を行うが、網羅的遺伝子解析による、迅速かつ正確な遺伝子診断が必要である。

E. 合併症

合併症として、悪性疾患を通常 20~40 歳代に発症する。DC 患者では悪性疾患が健常人に比較して 11 倍の罹患率とされている。扁平上皮癌 (特に頭頸部)、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病の頻度が高く、40 歳までに約 5 割で骨髄不全症を発症する。骨髄不全症を合併し、造血細胞移植を行った DC 患者では、移植を行わなかった DC 患者と比較し、悪性腫瘍の発症リスクが 5 倍以上に増加すると報告されている¹⁰。

F. 重症度分類

DC に合併する骨髄不全症の重症度は、再生不良性貧血の重症度に準じて分類する。また、本疾患の病型として、古典的な DC の他に、HHS や Revesz 症候群 (RS) といった最重症型、再生不良性貧血患者や家族性肺線維症患者に潜んでいる不全型 DC が存在する。最重症型の HHS は発症年齢が低く、古典的 3 徴候が診断時に認めない場合もあるが、多くは時間の経過とともに出現する。免疫不全症状や検査所見は非特異的で診断が難しいため¹¹、臨床症状から疑う場合には遺伝学的解析が必要である。同様に重症な病型を示す RS は、DC 関連症状に加え、成長障害、細くてまばらな髪、脳内石灰化、小脳形成不全および精神運動遅延を認め、テロメア長の短縮と *TINF2* 遺伝子変異により診断される。ほかに Coats plus 症候群は、RS と重複する臨床症状を認め、両側性滲出性網膜症、骨折傾向のある骨減少症、および胃腸血管拡張症などを特徴とし、CST 複合体に関わる *STN1* や *CTCI* 遺伝子変異が原因である。

G. 治療

骨髄不全症を合併する DC 患者に対し、アンドロゲンがテロメララーゼ活性を亢進することで血液学的効果を認めることが知られている。骨髄不全症の重症度が、再生不良性貧血の重症度分類を参考とし、中等症、または 40 歳以上、もしくは臓器障害のある重症例には、ダナゾールが使用される。2016 年に DC 患者に対してダナゾールを 1 日 800mg、24 か月間投与した第 I / II 相試験の結果が報告された¹²。24 か月時点で、12 例中 11 例 (92%) でテロメア長の増加を認め、12 例中 10 例 (83%) に血液学的効果を認めた。また、ダナゾール投与中に肺機能検査で拘束性障害が増悪した例は存在しなかった。一方で、ダナゾールによる副作用としては、血栓症、男性化症状、肝機能障害を認めた。

一方で、40 歳未満で臓器障害（肝臓・肺など）がない重症例は造血細胞移植の適応となる。2018 年に報告された DC 患者 94 例に対する造血細胞移植成績で、5 年全生存率 (OS) は 59%であったが、移植から 10 年経過後に肺合併症などの臓器障害や 2 次癌を発症し、生存率が約 30%まで減少することが示された¹³。以前の DC 患者に対する移植成績の Systematic Review でも同等の成績が示されている¹⁴。予後不良なリスク因子は、移植時 20 歳以上、HLA 不一致ドナーからの移植であり、移植前の臓器障害や T/B 細胞機能低下がそれぞれ慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）、肺線維症の関連することが示された。最近では、移植後も長期の経過で肺合併症や 2 次癌を発症し、長期的予後が厳しいことから、DC 患者における移植適応について可能な限り避ける方向にある¹⁵。

また、移植を行う際の移植前処置については、DC 患者 109 例の移植成績から、骨髄非破壊的前処置が 27 例中 2 例 (7%)、骨髄破壊的前処置が 71 例中 13 例 (18%) で骨髄非破壊的前処置では、より肺合併症が少ない傾向を認めたとされる。

以上のことから、骨髄不全の重症度が重症例であった場合も、移植関連合併症のリスクが高ければ、移植適応を慎重に検討し、アンドロゲンによる治療も選択肢に含めた方が望ましいと考える。

F. 予後、成人期の課題

DC の予後はさまざま、造血不全により幼少期に亡くなる患者が存在する一方、70 歳まで生存する患者もいる。しかしながら、死因の 60-70%が骨髄不全で、続いて悪性腫瘍、肺線維症が挙げられる。頻度が高い悪性腫瘍は、頭頸部の扁平上皮癌であり、DC と診断された患者は定期的なスクリーニングが必要である。

表 1. 先天性角化不全症の臨床症状と診断基準

A. 骨髄不全症

一系統異常の血球減少と骨髄低形成を認める

B. 大症状（皮膚・粘膜所見）

1. 網状色素沈着
2. 爪の萎縮
3. 口腔粘膜白斑症

C. 小症状（その他の身体所見）

1. 頭髮の喪失、白髪
 2. 歯牙の異常
 3. 肺病変
 4. 低身長、発育遅延
 5. 肝障害
 6. 食道狭窄
 7. 悪性腫瘍
 8. 小頭症、小脳低形成
 9. 小脳失調
 10. 骨粗鬆症
-

骨髄不全、および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たすとき、狭義の先天性角化不全症と診断する。

(平成28年先天性角化不全症の参照ガイド抜粋)

表 2. DC の原因遺伝子

Disease	Gene Defect	Inheritance	OMIM
DKCX1	<i>DKC1</i>	XL	305000
DKCA1	<i>TERC</i>	AD	127550
DKCA2	<i>TERT</i>	AD	187270
DKCA3	<i>TINF2</i>	AD	604319
DKCA4	<i>RTEL1</i>	AD	616373
DKCA5	<i>TINF2</i>	AD	268130
DKCA6	<i>ACD</i>	AD	616553
DKCB1	<i>NOLA3</i>	AR	224230
DKCB2	<i>NOLA2</i>	AR	613987
DKCB3	<i>WRAP53</i>	AR	613988
DKCB4	<i>TERT</i>	AR	613989
DKCB5	<i>RTEL1</i>	AR	615190
DKCB6	<i>PARN</i>	AR	616353
DKCB7	<i>ACD</i>	AR	616553
Coats plus syndrome	<i>STN1</i>	AR	613129
Coats plus syndrome	<i>CTCI</i>	AR	617053

(文献 16 から一部抜粋)

図1. Telomerase と Shelterin の構造

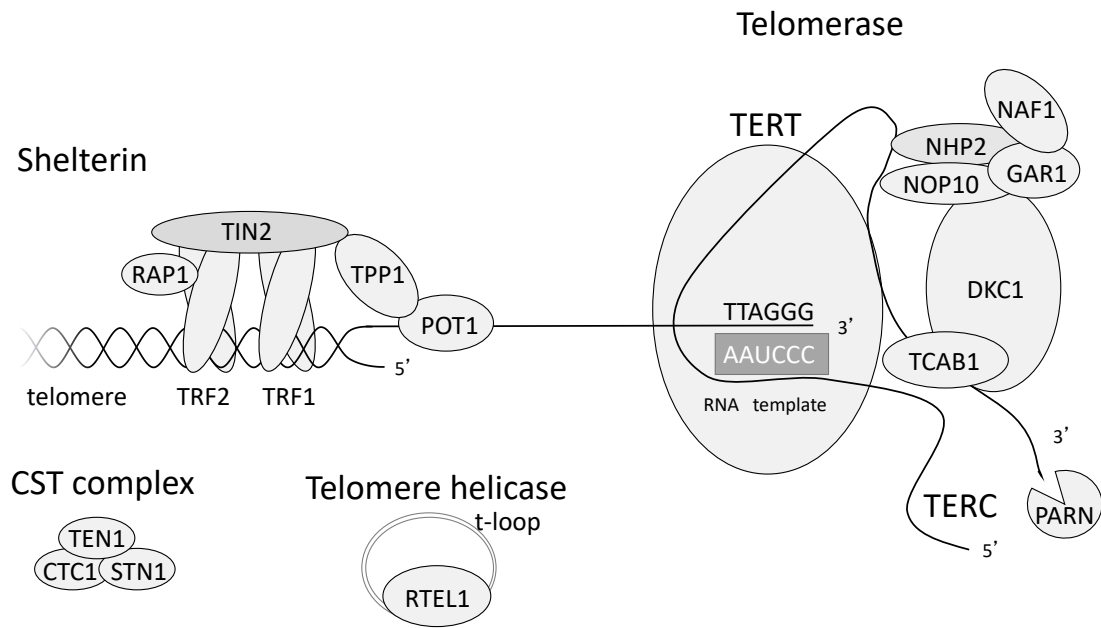


図2. Flow-FISH 法によるテロメア長の測定

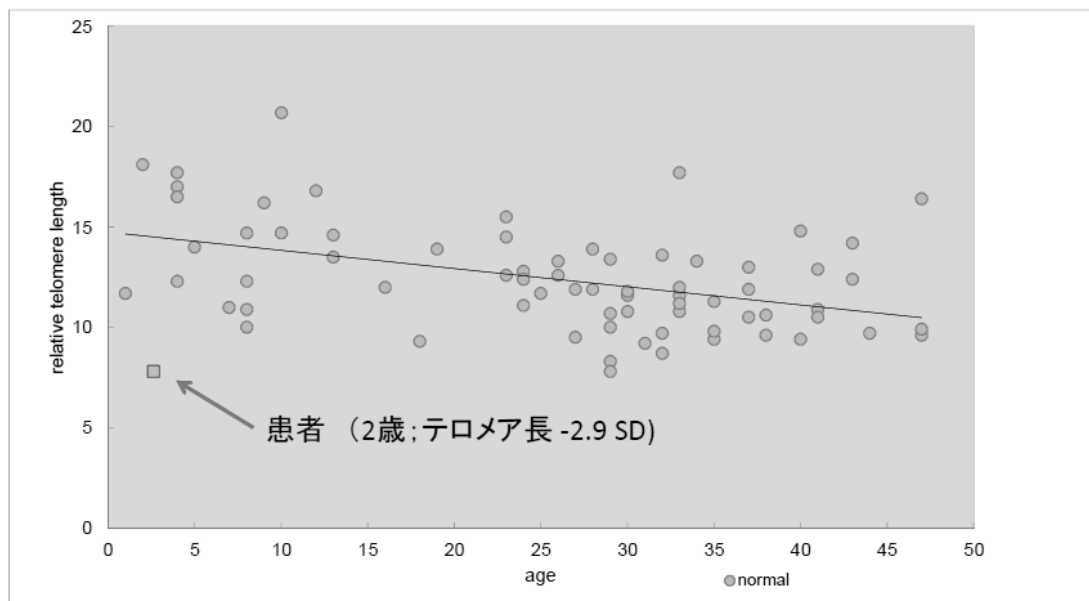
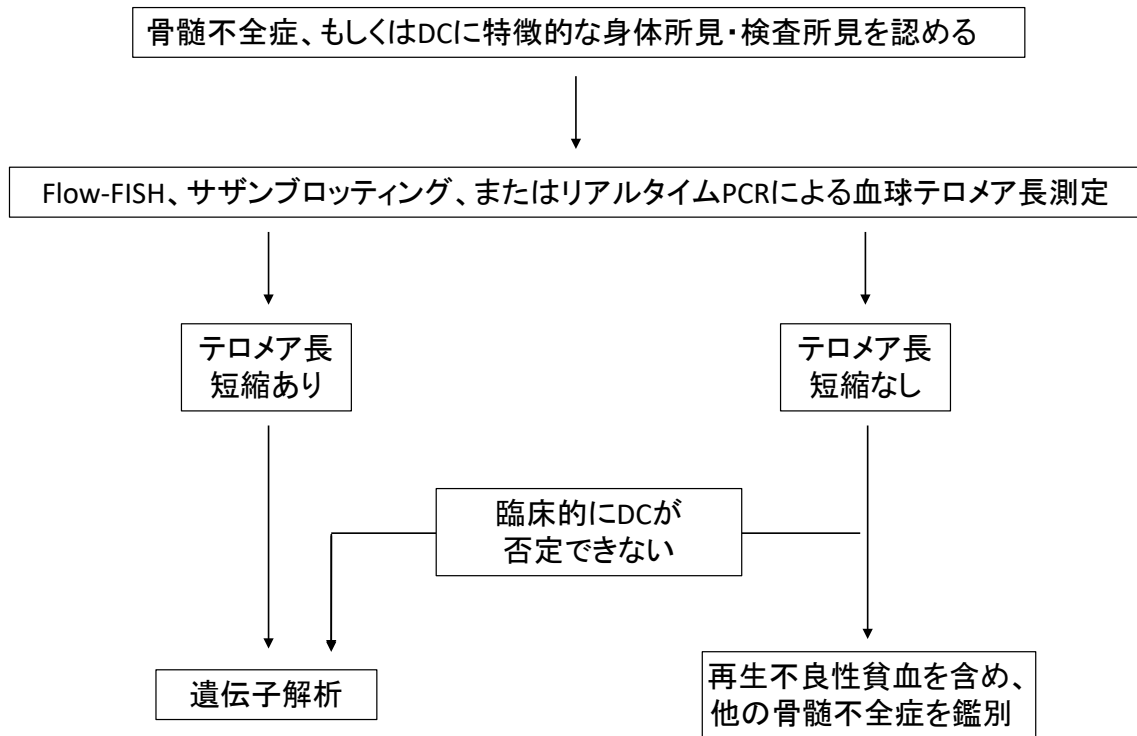


図 3. 診断のフローチャート



平成 28 年度改訂版 先天性角化不全症 診療の参照ガイド参考

CQ

1. 骨髄不全症を合併した症例で、アンドロゲンが治療の第一選択薬となるか
2. 重症型 DC では、造血細胞移植が推奨される治療となりうるか

1. 骨髄不全症を合併した症例で、アンドロゲンは治療の第一選択薬となるか

推奨

再生不良性貧血の重症度分類で、中等症、もしくは中等症以降で臓器障害（特に肺障害や肝障害）を移植前に認める症例では、アンドロゲンによる治療が第一選択薬として望ましい。

根拠の確かさ B

背景

本疾患に対する根本的な治療法はないため、合併症に対するサポートが中心となる。骨髄不全症の合併例に対する治療として、再生不良性貧血の重症度分類で中等症の症例に対してはダナゾールなどの蛋白同化ホルモンの投与により血液学的効果を認めたことが報告されている。

科学的根拠

DC 患者の細胞を用いた *in vitro* で、アンドロゲンは CD34 陽性細胞の *TERT* 遺伝子発現を増加させ、テロメラーゼ活性を亢進させた¹。また、骨髄不全症を認める DC 患者に、ダナゾールを 1 日 800mg 投与したところ 12 例中 10 例（83%）に血液学的効果を認め、投与中に肺機能検査で拘束性障害が増悪した例は存在しなかった²。実際に輸血依存の DC 患者に投与した場合に、50-70%の患者で効果を認めた。

解説

根本的な治療法がない本疾患において、骨髄不全症だけでなく肺線維症にも一定の効果を認めることが示されており、第一選択薬となる。ただし、副作用として、肝障害、男性化、気分の変容などがあり、これらの症状が出ないように投与量を調節する。また、造血細胞移植後の患者に対する肺線維症の予防としてアンドロゲンが有効である可能性がある。

参考文献

1. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, *et al*. Sex hormones, acting on the *TERT* gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood* 2009 Sep; 114(11): 2236-2243.
2. Jouneau S, Kerjouan M, Ricordel C. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *The New England journal of medicine* 2016 Sep; 375(11): 1095-1096.

2. 重症型 DC では、造血細胞移植が推奨される治療となりうるか

骨髄不全症の重症度分類で重症以上であれば、造血細胞移植が唯一の治療である。ただし、最近では長期的な移植成績が必ずしも良くない点や移植前の臓器障害の有無を踏まえて、適応を慎重に検討すべきである。

根拠の確かさ B

背景

骨髄不全症の重症度が、やや重症型、重症型、最重症型の症例は従来、造血細胞移植を行ってきた。しかし、移植後に移植しない患者と比較して悪性腫瘍の発症率が高くなる点や慢性 GVHD などによる移植関連死亡率が高いことが、指摘されている¹。

科学的根拠

2018 年に報告された DC 患者 94 例に対する造血細胞移植成績で、移植から 10 年後も GVHD や 2 次癌により生存率が減少し、全生存率が約 30%と厳しい予後であることが明らかとなった。リスク因子として移植時 20 歳以上、HLA 不一致ドナーからの移植が挙げられ、移植前の臓器障害や T/B 細胞機能不全を認める場合、それぞれ慢性 GVHD や肺線維症を発症しやすくなることが報告されている。また、DC 患者 109 例に対する移植成績から、フルダラビンを含む骨髄非破壊的移植でより肺合併症が少なく、血液学的回復を得られたことが報告されている²。

解説

骨髄不全症の重症度に応じて、造血細胞移植の適応を検討すべきである。最近の報告では移植成績が厳しく、かつ移植後に QOL の低下をきたすことが示され、可能な限り移植を回避する傾向にある³。ただし、重症型 DC 患者に対する造血細胞移植と蛋白同化ステロイドを比較した臨床試験は行われていない。

参考文献

1. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, *et al.* Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *British journal of haematology* 2018 Oct; 183(1): 110-118.
2. Barbaro P, Vedi A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 Jul; 22(7):1152-8.
3. Kojima S, Ehlert K. Reconsidering the indication of haematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *British journal of haematology* 2018 Oct; 183(1): 11-12.

参考文献

1. Schmitt K, Beier F, Panse J, Brummendorf TH. [(Pan-)cytopenia as first manifestation of kryptic telomeropathies in adults]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2016 Oct; 141(21): 1578-1580.
2. Glouster G, Touzot F, Revy P, Tzfati Y, Savage SA. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *British journal of haematology* 2015 Aug; 170(4): 457-471.
3. Faure G, Revy P, Schertzer M, Londono-Vallejo A, Callebaut I. The C-terminal extension of human RTEL1, mutated in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, contains harmonin-N-like domains. *Proteins* 2014 Jun; 82(6): 897-903.
4. Keller RB, Gagne KE, Usmani GN, Asdourian GK, Williams DA, Hofmann I, *et al.* CTC1 Mutations in a patient with dyskeratosis congenita. *Pediatric blood & cancer* 2012 Aug; 59(2): 311-314.
5. Takai H, Jenkinson E, Kabir S, Babul-Hirji R, Najm-Tehrani N, Chitayat DA, *et al.* A POT1 mutation implicates defective telomere end fill-in and telomere truncations in Coats plus. *Genes & development* 2016 Apr 1; 30(7): 812-826.
6. Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, Carlile TM, Hanumanthu VS, Podlevsky JD, *et al.* Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema. *Science translational medicine* 2016 Aug 10; 8(351): 351ra107.
7. Tummala H, Walne A, Collopy L, Cardoso S, de la Fuente J, Lawson S, *et al.* Poly(A)-specific ribonuclease deficiency impacts telomere biology and causes dyskeratosis congenita. *The Journal of clinical investigation* 2015 May; 125(5): 2151-2160.
8. Walne AJ, Marrone A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a disorder of defective telomere maintenance? *International journal of hematology* 2005 Oct; 82(3): 184-189.
9. Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, *et al.* Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica* 2014 Aug; 99(8): 1312-1316.
10. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica* 2018 Jan; 103(1): 30-39.
11. Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, Badiali M, Cao A, Dokal I. A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK- SCID) and bone marrow

- transplantation in an infant with Hoyerall-Hreidarsson syndrome. *British journal of haematology* 2002 Dec; 119(3): 765-768.
12. Jouneau S, Kerjouan M, Ricordel C. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *The New England journal of medicine* 2016 Sep 15; 375(11): 1095.
 13. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, Knol C, van Biezen A, Bresters D, *et al.* Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *British journal of haematology* 2018 Oct; 183(1): 110-118.
 14. Barbaro P, Vedi A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2016 Jul; 22(7): 1152-1158.
 15. Kojima S, Ehlert K. Reconsidering the indication of haematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *British journal of haematology* 2018 Oct; 183(1): 11-12.
 16. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, *et al.* Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology* 2020 Jan 17.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

特異抗体産生不全症

疾患背景

特異抗体産生不全症（specific antibody deficiency: SAD）は2歳以上の小児において多糖体抗原に対する免疫反応が特異的に欠如するB細胞性原発性免疫不全症である[1]。血清IgG、IgA、IgMやIgGサブクラス、蛋白抗原に対する抗体反応はいずれも正常である。

病因・病態

病因は不明である。

典型的なSADは23価肺炎球菌多糖体ワクチン（pneumococcal polysaccharide vaccine: PPV; ニューモバックス®）に対して十分な免疫反応が得られないが、肺炎球菌多糖体結合型ワクチン（pneumococcal polysaccharide-conjugated vaccine: PCV; プレベナー®）には正常は反応を示す（PPV-SAD）。一部にはPCVに対する反応も不良な場合（PCV-SAD）がある。破傷風菌やジフテリアトキソイドなどの蛋白ワクチンに対する反応は正常である。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

臨床的には気管支炎や副鼻腔炎、中耳炎などの細菌性呼吸器感染症をしばしば反復するが、重症感染症はまれである。アトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアレルギー疾患や自己免疫疾患の合併率が高い。

2) 身体所見

特記すべき所見はない。

3) 検査所見

多糖体ワクチンに対する反応が低下し、かつ血清IgG、IgGサブクラス、IgA、IgM、IgEは正常である。

4) 鑑別診断

反復性細菌性感染症の患者をみた場合の診断フローチャートを図1に示す。血清IgG、IgA、IgMが正常であった場合には、IgGサブクラスならびに特異抗体反応を測定して、特異抗体産生不全症かどうかを鑑別する。

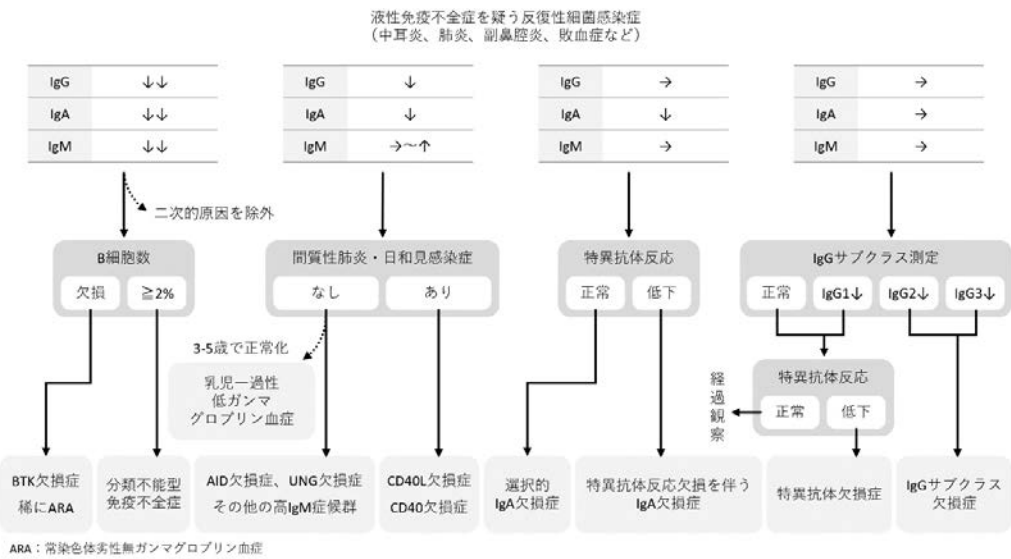


図 1 液性免疫不全症における診断フローチャート
文献[2]から引用、一部改変。

5) 重症度分類

PPV 接種後の IgG 値によって重症度分類を行う。

	2-5 歳	6 歳以上
重症	抗体価の有意な上昇を認める血清型が 2 以下	抗体価の有意な上昇血清型が 2 以下
中等症	50%未満の血清型しか有意な上昇を示さない	70%未満の血清型しか有意な上昇を示さない
軽症	複数の血清型で有意な上昇がみられないか、50%の血清型で 2 倍の上昇がない	複数の血清型で有意な上昇がみられないか、70%の血清型で 2 倍の上昇がない
メモリー型	6 か月以内の反応欠如	6 か月以内の反応欠如

有意な IgG レベル>1.3 μg/mL

文献[3, 4]から引用、一部改変。

診断

- ① 多糖体ワクチンに対する反応が低下
- ② IgG、IgG サブクラス、IgA、IgM、IgE が正常
- ③ その他の原発性または二次性免疫不全症が除外される

ことで診断される。ただし2歳以降に限る。多糖体はT細胞非依存性抗原でB細胞依存性に反応するが、B細胞が未成熟な2歳未満では生理的にその反応が欠如するためである。

多糖体ワクチンへの反応を測定する確立した方法はないが、PPV23接種後に各血清型のIgGを測定することで評価できる。SADの診断には少なくとも6種以上（例：4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F）の血清型への不応を示すことが必要である。

治療

易感染性を示す場合にはST合剤などの予防的抗菌薬投与で多くの症例が効果を示す。それでも十分な効果が得られない場合には免疫グロブリン補充療法を行う。易感染性が明らかでない場合には無治療経過観察でもよい。

フォローアップ指針

小児例は一過性で自然軽快することが多い。

診療上注意すべき点

PPV23接種後の各血清型のIgG値の測定は保険適用外であり、かつコマーシャルベースでの測定もできないので、わが国においては診断困難なことが多い。

予後・成人期の課題

予後はよい。成人例も治療反応性はよい。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 3 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 28
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 指定難病 65

CQ1 SAD に対して免疫グロブリン補充療法を行うべきか？**推奨**

- ① 重症例では免疫グロブリン補充療法が考慮される。

根拠の確かさ B

解説

2005年の米国アレルギー・喘息・免疫学会からの勧告では SAD 患者に対して免疫グロブリン補充療法は必要でないとされた[5]。2015年の学会からの勧告では重症度に応じて免疫グロブリン補充療法を考慮すべきとされた[4, 6]。しかし表現型に関係なく、抗菌薬投与などの通常の治療に対する反応が不十分な場合には免疫グロブリン補充療法が考慮されてもよいかもしれない[7]。4-6 か月毎に評価しながら、1-2年続けるとよい。予防的抗菌薬投与と免疫グロブリン補充療法の感染症予防に対する効果は同等であるとの報告があるが、予防的抗菌薬投与がうまくいかなかった場合には免疫グロブリン補充療法を行ってよい[8]。

CQ2 SAD に対して肺炎球菌ワクチンの追加接種を行うべきか？**推奨**

- ① 十分な抗体価が得られない場合などには追加接種が推奨される。

根拠の確かさ C

解説

SAD 患者への肺炎球菌ワクチンの接種方法は 2-5 歳では PCV を 1 回接種した後に PPV を 1 回接種する[3]。5 歳以上では PPV を 1 回接種する。ただし PPV 無効例や PCV 未接種者では、PCV を接種する。

文献

1. Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med.* 1987;316:790-3.
2. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2013;33:1078-87.
3. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47:1225-52.
4. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:S1-24.
5. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:S1-63.
6. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-205.e1-78.
7. Leiva LE, Monjure H, Sorensen RU. Modulatory role of intravenous gammaglobulin (IgIV) on the in vitro antibody response to a pneumococcal polysaccharide antigen. *J Clin Immunol.* 2015;35:206-12.
8. Hajjar J, Nguyen AL, Constantine G, et al. Prophylactic antibiotics versus immunoglobulin replacement in specific antibody deficiency. *J Clin Immunol* 2019 Nov 22. [Epub ahead of print]

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

乳児一過性低ガンマグロブリン血症

疾患背景

乳児の血清 IgG は、胎盤を介して母体から移行し、出生後急激に低下する。児自身の IgG 産生は生後 3-4 か月過ぎから認められるようになり、生後 6 か月頃から徐々に上昇する[1, 2]。乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI) は、この生理的低ガンマグロブリン血症が異常に高度となり、かつ遷延する疾患である[3]。

病因・病態

明らかな病因は明らかになっていないが、ヘルパー T 細胞の機能低下、B 細胞の未熟性[4]、サイトカインバランスの異常[5]、ミエロイド由来抑制細胞と制御性 T 細胞の増加[6]、メモリー B 細胞の低下[7]などさまざまな病因が想定されている。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

細菌感染症を契機にみつかるとは、多くは無症状である[3, 8]。気道感染や中耳炎で見つかることが多いが、尿路感染症、リンパ節炎、髄膜炎で見つかることもある。

食物アレルギー、喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の合併が多い[9-12]。

2) 身体所見

特記すべき身体所見はない。

3) 検査所見

血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満である。血清 IgA や IgM の値は問わない。

表 1 各年齢における血清免疫グロブリン値

年齢	IgG	IgM	IgA
新生児	631-1,431	1-21	0-8
1~3 か月	192-668	8-52	0-47

4～6 か月	55-799	9-77	0-64
7～12 か月	223-1,057	8-100	1-73
13～24 か月	344-1,180	12-104	2-98
25～36 か月	526-1,258	23-99	0-145
3～5 歳	473-1,385	20-92	39-147
6～8 歳	411-1,435	15-115	34-214
9～11 歳	654-1,594	13-145	11-251
12～16 歳	698-1,194	19-99	22-274
成人	548-1,768	45-153	78-322

数字は-2SD から+2SD の範囲を表し、単位はすべて mg/dL。

文献[13]より引用、一部改変。

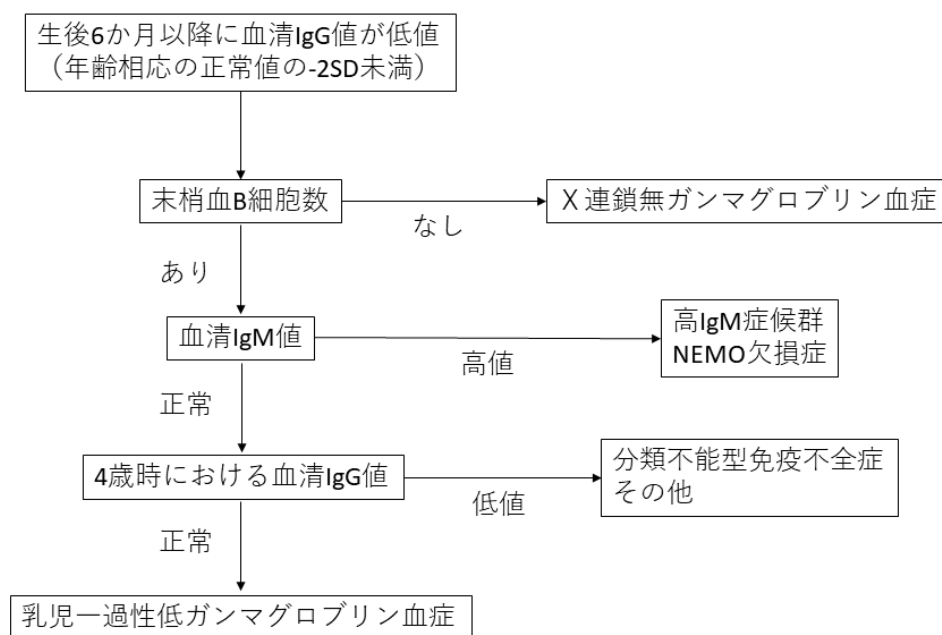
好中球減少症や血小板減少症を合併することもある[10]。

通常のリンパ球サブセットでは明らかな異常を認めない[11, 12]。

4) 鑑別診断

生後 6 か月以降に血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満を示す場合、本症の可能性が高いが、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、重症複合免疫不全症、IgG サブクラス欠損症、高 IgM 症候群、NEMO 欠損症、IgA 欠損症などを鑑別する。

診断フローチャート



5) 重症度分類

ほとんどは自然回復する軽症例であるが、免疫グロブリン補充療法を必要とするものを重症とする。

診断

生後 6 か月以降で血清 IgG 値が上記の年齢別基準値（表 1）の-2SD 未満で、他の原発性免疫不全症が否定されたものを THI と診断する。ヨーロッパ免疫不全症会議

（ESID）の診断基準によると、血清 IgG の低値が 2 回以上認められ、他の原発性免疫不全症が否定されたものを分類不能型免疫不全症とし、4 歳までに血清 IgG 値の回復が認められたもののみ THI と診断すると定義されている。確定診断は血清 IgG 値が回復してからとなる。

多くの症例は 9-15 か月から血清 IgG 値の増加が認められ、2-4 歳頃に正常範囲に回復する。ESID の定義からは外れるが、5-10 歳あるいは成人期に回復を認める症例も存在する[14]。

治療

易感染性を認める場合には ST 合剤などの抗菌薬の予防投与を行う。予防的抗菌薬投与にも関わらず重症感染症に罹患する場合には、免疫グロブリン補充療法の適応となる。

フォローアップ指針

血清 IgG 値が回復するまで定期的なフォローを続ける。

診療上注意すべき点

鑑別疾患に挙げた重篤な疾患が含まれる場合があるので、慎重な診断が望まれる。

予後・成人期の課題

予後は良好であり、成人期における課題はない。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10. 免疫疾患 大分類 3. 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 29
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 指定難病 65

CQ1 THI に対して免疫グロブリン補充療法は適応となるか？**推奨**

- ① 重症感染症に罹患する場合は、免疫グロブリン補充療法の適応となる。

根拠の確かさ C

解説

ST 合剤などの予防的抗菌薬内服にも関わらず、重症感染症に罹患する場合は、免疫グロブリン補充療法の適応となる。しかしほとんどの THI は免疫グロブリン補充療法の必要性はなく、この治療によって自己の IgG 産生能の回復を遅延させる可能性も示唆されている[15]。一方、免疫グロブリン補充療法を行っても免疫能の回復の遅延は認められないとの報告もある[16]。THI に対する免疫グロブリン補充治療の選択は重症度を鑑みて、慎重に行うべきである。

文献

1. Gitlin D, Janway CA. The gamma globulins. *Adv Pediatr*. 1957;9:65-136.
2. Rosen FS, Janeway CA. The gamma globulins. 3. The antibody deficiency syndromes. *N Engl J Med*. 1966;275:709-15.
3. Justiz Vaillant AA, Wilson AM. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. 2019 Nov 18. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544356/>
4. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. (2). *N Engl J Med*. 1984;311:300-10.
5. Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M. Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:556-62.
6. Siemińska I, Rutkowska-Zapała M, Bukowska-Strakova K, et al. The level of myeloid-derived suppressor cells positively correlates with regulatory T cells in the blood of children with transient hypogammaglobulinaemia of infancy. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43:413-420.
7. Eroglu FK, Aerts Kaya F, Cagdas D, et al. B lymphocyte subsets and outcomes in patients with an initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Scand J Immunol*. 2018;88:e12709.
8. Tiller TL Jr, Buckley RH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr*. 1978;92:347-53.
9. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al. Features of transient hypogammaglobulinaemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child*. 1994;70:183-6.
10. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, et al. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr*. 1998;133:144-6.
11. Kiliç SS, Tezcan I, Sanal O, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int*. 2000;42:647-50.
12. Doğu F, İkinçioğulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr*. 2004;46:120-4.

13. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulin in health and disease: a survey. *Pediatrics* 1966;37:715-27.
14. Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, et al. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. *Clin Exp Immunol.* 2019;198:224-232.
15. Buckley RH, Durham NC. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:756-8.
16. Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, et al. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep.* 2013;5:e14.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

23 から 29 までに掲げるもののほかの、
液性免疫不全を主とする疾患

疾患背景

液性免疫不全を主とする疾患には X 連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia: XLA）、分類不能型免疫不全症（common variable immunodeficiency: CVID）、高 IgM 症候群、IgG サブクラス欠損症、選択的 IgA 欠損、特異抗体産生不全症があるが、これらに診断されない患者も少なからず存在する。B 細胞欠損を伴う無ガンマグロブリン血症の男性の約 90%は XLA であるが、残りの 10%あるいは女性の場合には常染色体劣性無ガンマグロブリン血症（autosomal recessive agammaglobulinemia: ARA）の可能性もある。

病因・病態

B 細胞は骨髄において抗原非依存性に造血幹細胞から遺伝子再構成をしながら、プロ B 細胞、プレ B 細胞、未熟 B 細胞へと分化する(図 1) [1]。末梢血においては transitional B 細胞を経て、成熟 B 細胞へと分化する。ナイーブ B 細胞から胚中心内で抗原依存性に分化して、メモリー B 細胞となり、最終的に免疫グロブリンを産生しうる形質細胞へと分化する。一方、ナイーブ B 細胞から辺縁帯 B 細胞を経て形質細胞に分化する経路もある。

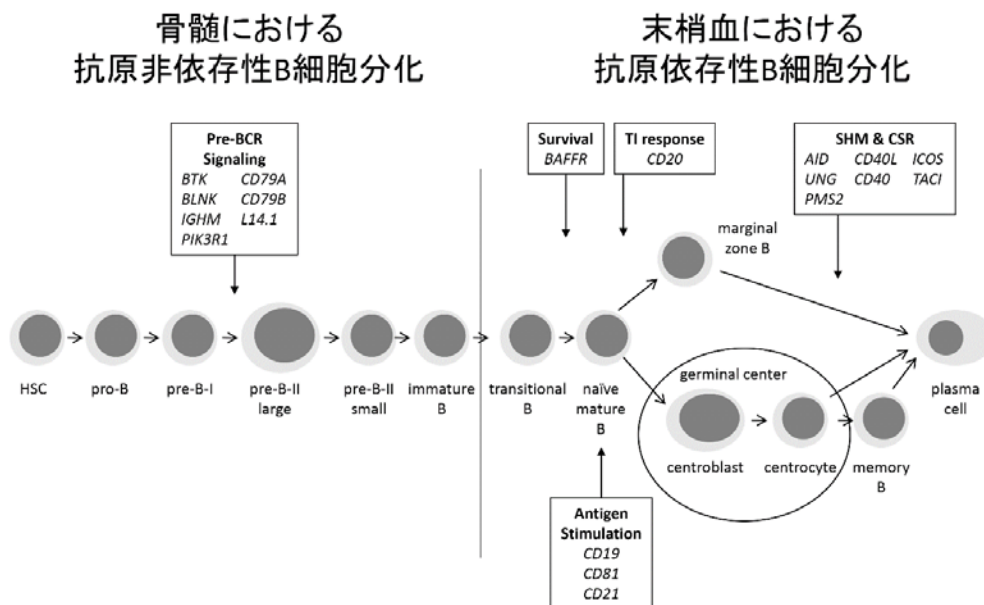


図 1 B 細胞分化と B 細胞不全症
文献[1]から引用、一部改変。

BTK はプレ B 細胞レセプター (B cell receptor: BCR) および BCR の下流に存在するシグナル伝達分子であり、骨髄における前駆 B 細胞分化に必須である (図 2) [2]。プレ BCR からのシグナルは補助受容体である $Ig\alpha$ と $Ig\beta$ のチロシンのリン酸化を介して SYK を活性化し、アダプター分子である BLNK および BTK をリン酸化し、 $PLC\gamma 2$ ならびに PI3K 経路を活性化する。

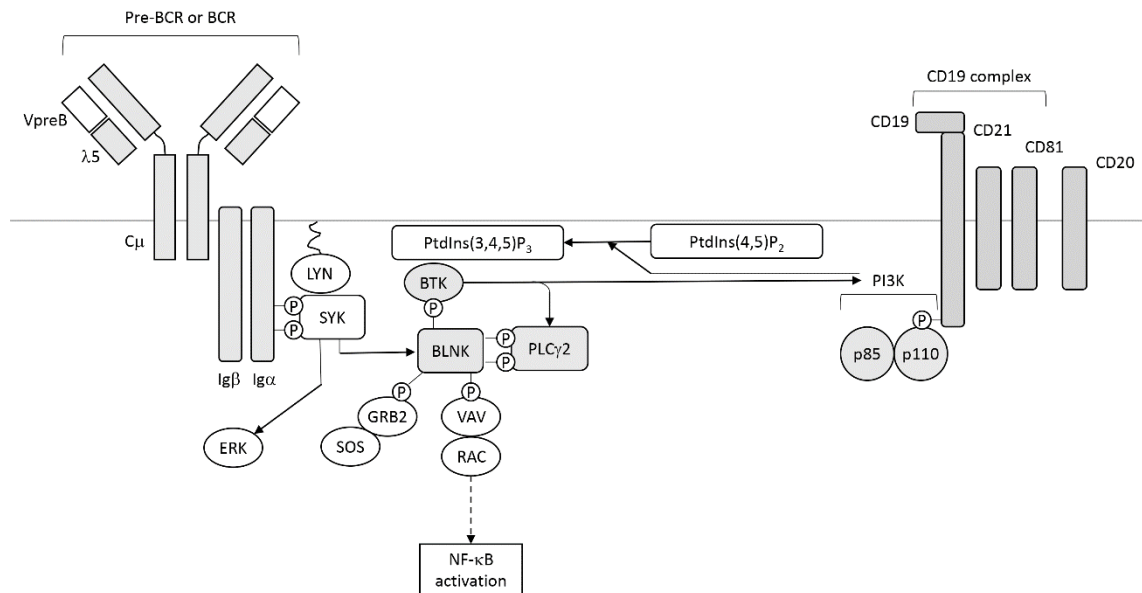


図 2 プレ BCR および BCR シグナル経路
文献[2]から引用、一部改変。

プレ BCR の構成成分である $C\mu$ と $\lambda 5$ 、 $Ig\alpha$ 、 $Ig\beta$ 、BTK、BLNK ならびに PI3K の $p85\alpha$ サブユニットの異常によってプレ B 細胞からプレ B 細胞に移行する段階に障害があり、末梢血 B 細胞を欠き、最終的に無ガンマグロブリン血症となる。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

胎盤を通じて母親からの移行抗体が消失する生後 3 か月頃より中耳炎や肺炎などの細菌感染症を反復するようになり、血清免疫グロブリン値の低値によって気づかれる。一般にウイルス感染に対して易感受性はないが、エンテロウイルス感染に対しては易感受性を示す。ARA では XLA に比べてより重症な症例が多い。

2) 身体所見

扁桃、リンパ節が痕跡程度にしか認められない。

3) 検査所見

血清免疫グロブリン値は典型的には IgG 200mg/dL 以下、IgA および IgM は感度以下である。末梢血 B 細胞数は抗 CD19 または CD20 モノクローナル抗体による評価を行い、通常 2% を超えることはない。細胞性免疫能は正常である。

4) 鑑別診断

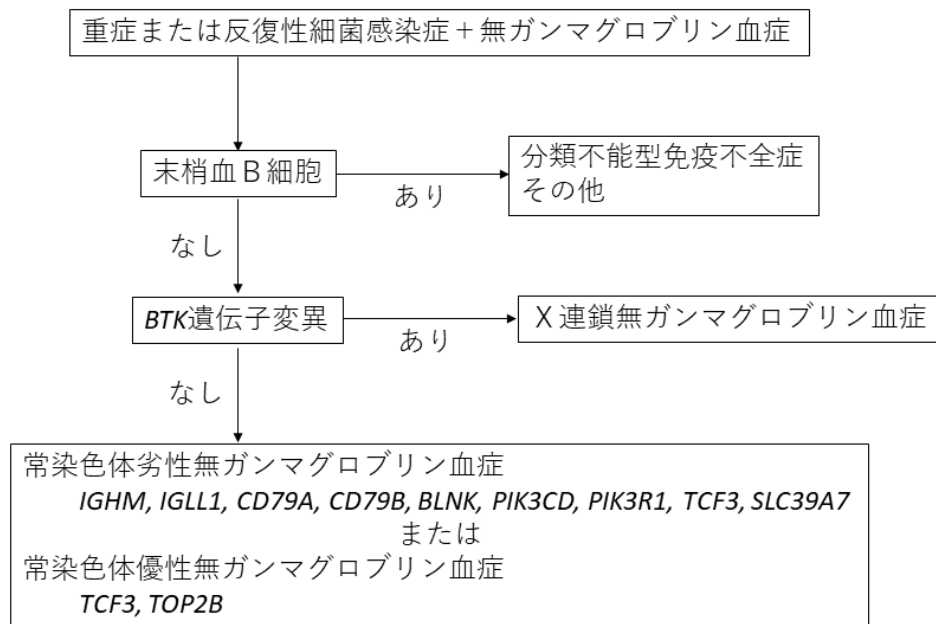
B 細胞欠損を伴った無ガンマグロブリン血症では XLA の他にさまざまな疾患があり、これらを鑑別する。

表 1 B 細胞欠損を伴った無ガンマグロブリン血症

疾患	原因遺伝子	遺伝形式	随伴症状
XLA	<i>BTK</i>	XL	重症細菌感染症
μ 重鎖欠損症	<i>IGHM</i>	AR	重症細菌感染症
λ 5 欠損症	<i>IGLL1</i>	AR	重症細菌感染症
Ig α 欠損症	<i>CD79A</i>	AR	重症細菌感染症
Ig β 欠損症	<i>CD79B</i>	AR	重症細菌感染症
BLNK 欠損症	<i>BLNK</i>	AR	重症細菌感染症
P100 δ 欠損症	<i>PIK3CD</i>	AR	重症細菌感染症：自己免疫疾患 (炎症性腸疾患)
P85 欠損症	<i>PIK3R1</i>	AR	重症細菌感染症、血球減少
E47 転写因子欠損症	<i>TCF3</i>	AD	反復性細菌感染症
E47 転写因子欠損症	<i>TCF3</i>	AR	重症・反復性細菌感染症、成長障害
ZIP7 欠損症	<i>SLC39A7</i>	AR	早期発症感染症、重症皮膚炎、成長障害、血小板減少
TOP2B 欠損症	<i>TOP2B</i>	AD	反復性感染症、顔貌異常、四肢異常

文献[3]から引用、一部改変。

診断フローチャート



5) 重症度分類

一生涯にわたり免疫グロブリン補充療法の適応であり、全例重症とする。

診断

確定診断は遺伝子解析による。さまざまな原因遺伝子が考えられるので、B細胞欠損症をターゲットにした網羅的遺伝子解析が望ましい。

治療

治療の基本は、XLAと同様に感染症に対する抗菌薬治療と免疫グロブリン定期補充療法である。補充前に血清IgG値（IgGトラフ値）を700mg/dL以上に保つべきであるが、合併する感染症によっては個人によって必要とされるIgGトラフ値（生物学的IgGトラフ値）は異なる[4]。健常人と同程度に肺炎の発症率を低下させるためには1,000mg/dL以上が必要とされる[5]。従来は3-4週間毎に病院で静注用製剤を投与していたが、現在は週に1回在宅で皮下注製剤を投与する方法も保険適用となっており、患者QOLの向上が期待される[6, 7]。免疫グロブリン定期補充療法を続ける限りは他の原発性免疫不全症と比べると比較的予後良好とされているが、気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症などの合併により、決して予後良好とは言えない。

フォローアップ指針

思春期以降になるとさまざまな合併症を伴うことがある。気管支拡張症、副鼻腔炎、慢性気管支炎といった慢性呼吸器感染症が比較的多い。

診療上注意すべき点

血清免疫グロブリン低値かつ末梢血 B 細胞欠損を伴い、XLA が否定された場合には本疾患を疑う。

予後、成人期の課題

合併症がなく一見健常人と変わらない例もあるが、思春期以降は合併症（特に呼吸器合併症）に留意したフォローが必要である。特に問題となる慢性呼吸器感染症の早期診断のためには胸部エックス線、胸部 CT、呼吸機能検査の定期的検査が重要と思われる。さまざまな合併症に留意しながら、フォローすべきである。一人の患者さんがいくつもの合併症を抱えることもまれではなく、管理に難渋することもある。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 3 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 30
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

CQ1 免疫グロブリン補充療法において必要とされる血清 IgG トラフ値はどれくらいか？

推奨

- ① 700mg/dL 以上が望ましいが、必要とされる IgG トラフ値は個人差がある。
根拠の確かさ B
- ② 肺炎発症のリスクを健常者レベルに近づけるには 1,000mg/dL 以上が必要である。
根拠の確かさ B

解説

免疫グロブリン補充療法における無作為試験の実施はなく、今後も実施される可能性は極めて低いと考えられる。これまでの臨床経験や観察研究から、XLA やその他の無または低ガンマグロブリン血症を呈する患者に対して、免疫グロブリン補充療法を実施することで病的状態や死亡率を改善することが報告されている[8]。目標とする血清 IgG トラフ値についてはさまざまな報告があるが、個々人によって必要とされる IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は異なるので、700mg/dL 以上は一つの目安に過ぎない[4]。なお XLA において感染フリーとするには 800-1,700mg/dL が必要とされている[9]。2010 年に報告されたメタアナリシスでは、IgG トラフ値を少なくとも 1,000mg/dL 以上とすることで肺炎発症のリスクを健常者レベルまで下げられるとしている[5]。また、急性期の感染症だけでなく、合併する慢性肺感染症や副鼻腔感染についても、免疫グロブリン補充療法による改善が報告されている[10]。ARA に対する明確なガイドラインはないが、病態から考えて XLA に準じて治療を行う。

文献

1. van der Burg M, van Zelm MC, Driessen GJA, et al: New frontiers of primary antibody deficiencies *Cell Mol Life Sci* 2012;69:59-73.
2. Durandy A, Kracker S, Fischer A: Primary antibody deficiency. *Nat Rev Immunol* 2012;13:519-533.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* (in press).
4. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 210-212.
5. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137: 21-30.
6. Kanegane H, Imai K, Yamada M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2014; 34: 204-211.
7. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, et al. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. *Clin Ther* 2014; 36: 1616-1624.
8. Busse JP, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001-1004.
9. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1354-1360.e4.
10. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4:745-753.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

32 及び 33 に掲げるもののほかの、免疫調節障害

疾患背景

2019年に IUIS (International Union of Immunological Societies) が発表した原発性免疫不全症の疾患分類では、免疫調節障害をきたす原発性免疫不全症 (PID) として 45 疾患が分類されている。免疫調節障害をきたす PID はさらに、家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群 (perforin 欠損症 (FHL2)、UNC13D/Munc13-4 欠損症 (FHL3) など)、色素脱失を伴う FHL 症候群 (Chediak-Higashi 症候群 (CHS)、Griscelli 症候群, 2 型 (GS2) など)、制御性 T 細胞障害 (多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う X 連鎖性免疫調節障害 (IPEX)、CTLA4 欠損症など)、自己免疫とリンパ組織増殖 (カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症 (APECED) など)、炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症 (IL-10 受容体異常症など)、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) (ALPS-FAS など)、EB ウイルス (EBV) 易感染性とリンパ増殖症 (SH2D1A 欠損症 (X 連鎖リンパ増殖症候群 1 型: XLP1)、XIAP 欠損症 (X 連鎖リンパ増殖症候群 2 型: XLP2) など) に細分類される (表 1)¹⁾。

この中で、色素脱失を伴う FHL 症候群、EBV 易感染性とリンパ増殖症、ALPS に関してはそれぞれ別項 (32: CHS、33: XLP、34: ALPS) にて取り扱い、本項ではそれ以外の疾患の診療ガイドラインについて概説する。特に臨床上重要と考えられる FHL、IPEX、APECED、CTLA4 欠損症、IL-10 受容体異常症については疾患ごとのガイドラインを後述する。

診断

表 1 にしめすような各疾患の臨床的な特徴を参考に疾患を疑い、遺伝子検査にて確定診断を行う。FHL や XLP など一部の疾患ではフローサイトメトリー (FCM) などを用いたスクリーニング検査の有用性が報告されている。

重症度

治療 (補充療法、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、造血細胞移植 (SCT)、腹膜透析又は血液透析など) を要する例は基本的に重症である。

治療

感染症、自己免疫疾患、血球貪食性リンパ組織球 (HLH)、悪性腫瘍など、疾患ごとの多彩な臨床症状に対して、抗菌薬治療や免疫抑制療法などの個別の治療が必要となる。FHL や IPEX などの疾患では根治療法としての SCT の有効性が示されている。また、本項で取

り扱う疾患は、同一疾患であっても表現型に幅あり、症例数も非常に少ない疾患を多く含むため、その診療に際してPID診療の経験が豊富な施設に相談することが望ましい。

長期予後

FHLのようにほとんどの症例が乳児期から発症し致命的となる疾患から、ALPSのように疾患関連遺伝子変異を認めても生涯発症しない例が存在する疾患まで、疾患ごとに様々である。

予防接種

FHLにおいては、細胞性免疫の低下を認め、かつ予防接種がHLH発症のトリガーとなる可能性があり、生ワクチン、不活化ワクチンともに積極的に推奨されない。IPEX症候群やAPECEDなどの自己免疫疾患では不活化ワクチンの安全性は報告されているが、自己免疫疾患の発症への影響は不明である。生ワクチンに関しては報告が少なく、今のところ積極的には推奨されない。その他の疾患では症例も少なく、現時点での予防接種の影響は不明である。各症例における感染予防に対する利益と、細胞性免疫能、合併症発症のリスクを鑑み、適応について個別に判断する。

疾患名	遺伝子変異	遺伝形式	合併所見
家族性血球貪食性リンパ組織球（FHL）症候群			
Perforin 欠損症 （FHL2）（OMIM: 170280）	<i>PRF1</i>	AR	発熱、肝脾腫、HLH、 好中球減少
UNC13D / Munc13-4 欠損症 （FHL3）（OMIM: 608897）	<i>UNC13D</i>	AR	発熱、肝脾腫、HLH、 好中球減少
Syntaxin 11 欠損症 （FHL4）（OMIM: 605014）	<i>STX11</i>	AR	発熱、肝脾腫、HLH、 好中球減少
STXBP2 / Munc18-2 欠損症 （FHL5）（OMIM: 601717）	<i>STXBP2</i>	AR or AD	発熱、肝脾腫、HLH、 好中球減少、腸疾患
FAAP24 欠損症 （OMIM: 610884）	<i>FAAP24</i>	AR	EBV によるリンパ増殖性疾患
SLC7A7 欠損症 （OMIM: 222700）	<i>SLC7A7</i>	AR	リジン尿性蛋白不耐症、 出血傾向、肺胞蛋白症
色素脱失を伴う FHL 症候群			
Chediak-Higashi 症候群 （OMIM: 606897）	<i>LYST</i>	AR	部分的白皮症、易感染性、 発熱、肝脾腫、HLH、巨大顆粒、 好中球減少、血球減少、 出血傾向、進行性神経障害
GrisCELLI 症候群、2 型 （OMIM: 603868）	<i>RAB27A</i>	AR	部分的白皮症、発熱、肝脾腫、 HLH、血球減少
Hermansky-Pudlak 症候群、2 型 type 2 （OMIM: 603401）	<i>AP3B1</i>	AR	部分的白皮症、易感染性、 肺線維症、出血傾向、 好中球減少、HLH
Hermansky-Pudlak 症候群、10 型 （OMIM: 617050）	<i>AP3D1</i>	AR	眼皮膚白皮症、易感染性、 重症好中球減少、痙攣、難聴、 精神発達遅滞
制御性 T 細胞障害			
IPEX（多腺性内分泌不全症、 腸疾患を伴う X 連鎖性免疫調節 障害） （OMIM: 300292）	<i>FOXP3</i>	XL	自己免疫性腸疾患、甲状腺炎、 早期発症糖尿病、溶結性貧血、 血小板減少、湿疹、 IgE・IgA 上昇
CD25 欠損症 （OMIM: 147730）	<i>IL2RA</i>	AR	リンパ増殖症、自己免疫疾患、 T 細胞増殖能低下

CD122 欠損症 (OMIM: 618495)	<i>IL2RB</i>	AR	リンパ増殖症、リンパ節腫大、 肝脾腫、皮膚炎、腸症、 自己免疫性溶血性貧血、
CTLA4 欠損症 (ALPS V) (OMIM: 123890)	<i>CTLA4</i>	AD	自己免疫性血球減少症、 腸疾患、間質性肺炎、易感染性、 節外性リンパ球浸潤
LRBA 欠損症 (OMIM: 606453)	<i>LRBA</i>	AR	易感染性、IBD、自己免疫疾患、 EBV 感染症
DEF6 欠損症 (OMIM: 610094)	<i>DEF6</i>	AR	腸症、肝脾腫、心筋炎、 易感染性
STAT3 機能獲得型変異 (OMIM: 102582)	<i>STAT3</i>	AD (GOF)	リンパ増殖症、易感染性、 固形臓器の自己免疫疾患
BACH2 欠損症 (OMIM: 605394)	<i>BACH2</i>	AD	リンパ球性腸炎、洞肺感染
FERMT1 欠損症 (OMIM: 173650)	<i>FERMT1</i>	AR	皮膚疾患（先天性水疱、皮膚萎縮、 光線過敏、脆弱性、落屑）
自己免疫とリンパ組織増殖			
カンジダ感染と外胚葉異形成 を伴う自己免疫性多腺性 内分泌不全症 (APECED) (OMIM: 607358)	<i>AIRE</i>	AR or AD	自己免疫性内分泌疾患 (副甲状腺機能低下症、甲状腺 機能低下症、副腎不全、糖尿病、 性腺機能障害、その他の内分泌 異常)、歯牙エナメル形成不全、 円形脱毛症、腸疾患、悪性貧血 、慢性皮膚粘膜カンジダ症
ITCH 欠損症 (OMIM: 606409)	<i>ITCH</i>	AR	早発性慢性肺疾患（間質性肺 炎）、自己免疫疾患（甲状腺炎、 1型糖尿病、慢性下痢/腸疾患、 肝炎）、体重増加不良、 発達遅滞、顔面形態異常
Tripeptidyl-Peptidase II 欠損症 (OMIM: 190470)	<i>TPP2</i>	AR	幅のあるリンパ増殖症、重症自 己免疫性血球減少症、高ガンマ グロブリン血症、易感染性
JAK1 機能獲得型変異 (OMIM: 147795)	<i>JAK1</i>	AD GOF	肝脾腫、好酸球増多、好酸球性 腸炎、甲状腺疾患、発育不良、 ウイルス感染症

Prolidase 欠損症 (OMIM: 613230)	<i>PEPD</i>	AR	自己抗体陽性、慢性皮膚潰瘍、 湿疹、皮膚感染症
炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症			
IL-10 欠損症 (OMIM: 124092)	<i>IL10</i>	AR	IBD、毛包炎、再発性呼吸器疾 患、関節炎
IL-10Ra 欠損症 (OMIM: 146933)	<i>IL10RA</i>	AR	IBD、毛包炎、再発性呼吸器感 染症、関節炎、リンパ腫
IL-10Rb 欠損症 (OMIM: 123889)	<i>IL10RB</i>	AR	IBD、毛包炎、再発性呼吸器疾 患、関節炎、リンパ腫
NFAT5 ハプロ不全症 (OMIM: 604708)	<i>NFAT5</i>	AD	IBD、再発性洞肺感染
TGFB1 欠損症 (OMIM: 618213)	<i>TGFB1</i>	AR	IBD、免疫不全、ウイルスに対す る易感染性、小頭症、脳症
RIPK1 欠損症 (OMIM: 618108)	<i>RIPK1</i>	AR	易感染性、早発型 IBD、 進行性多発関節炎
自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)			
ALPS-FAS (OMIM: 134637)	<i>TNFRSF6</i>	AD or AR	脾腫、リンパ節腫脹、自己免疫 性血球減少症、リンパ腫のリス ク、IgG・IgA は正常～増加、 可溶性 FasL、IL-10、ビタミン B12 の上昇
ALPS-FASLG (OMIM: 134638)	<i>FASLG</i>	AR	脾腫、リンパ節腫脹、 自己免疫性血球減少症、SLE、 可溶性 FasL は正常
ALPS-Caspase10 (OMIM: 601762)	<i>CASP10</i>	AD	リンパ節腫脹、脾腫、 自己免疫性疾患
ALPS-Caspase 8 (OMIM: 601763)	<i>CASP8</i>	AR	リンパ節腫脹、脾腫、 細菌およびウイルス感染症、 低ガンマグロブリン血症
FADD 欠損症 (OMIM: 602457)	<i>FADD</i>	AR	機能性の脾機能低下、 細菌およびウイルス感染症、 反復する脳症および肝障害
EBV 易感染性とリンパ増殖症			
SH2D1A 欠損症 (XLP1) (OMIM: 300490)	<i>SH2D1A</i>	XL	EBV 感染による症状 (HLH、リン パ増殖症、再生不良性貧血、リ ンパ腫)

			低ガンマグロブリン血症 iNKT 細胞の欠損
XIAP 欠損症 (XLP2) (OMIM: 300079)	<i>XIAP</i>	XL	EBV 感染症、脾腫、HLH、リンパ増殖症、腸炎、IBD、肝炎 iNKT 細胞の低下
CD27 欠損症 (OMIM: 615122)	<i>CD27</i>	AR	EBV 感染による症状、HLH、再生不良性貧血、iNKT 細胞の低下、B 細胞性リンパ腫
CD70 欠損症 (OMIM: 602840)	<i>CD70</i>	AR	EBV 易感染性、ホジキンリンパ腫、自己免疫疾患（一部症例）
CTPS1 欠損症 (OMIM: 615897)	<i>CTPS1</i>	AR	慢性再発性細菌感染症およびウイルス感染症（EBV、VZV）、EBV リンパ増殖症、B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CD137 欠損症 (OMIM: 602250)	<i>TNFRSF7</i>	AR	EBV リンパ増殖症、B 細胞性リンパ腫、慢性活動性 EBV 感染症
RASGRP1 欠損症 (OMIM: 603962)	<i>RASGRP1</i>	AR	再発性肺炎、ヘルペスウイルス感染症、EBV 関連リンパ腫
RLTPR 欠損症 (OMIM: 610859)	<i>CARMIL2</i>	AR	再発性感染症（細菌、真菌、抗酸菌、ウイルス性疣贅、伝染性軟属腫）、EBV によるリンパ増殖症と悪性腫瘍、アトピー
XMEN (X連鎖性、マグネシウム、EBV、新生物) (OMIM: 300853)	<i>MAGT1</i>	XL	EBV 感染、リンパ腫、ウイルス感染症、呼吸器感染症、消化器感染症、糖鎖形成障害
PRKCD 欠損症 (OMIM: 176977)	<i>PRKCD</i>	AR	再発性感染症、EBV 持続感染、SLE 様の自己免疫疾患（ネフローゼ、抗リン脂質症候群） IgG 低下

表 1. 免疫調節障害に分類される原発性免疫不全症（文献 1 から引用）

(HLH: 血球貪食性リンパ組織球症、IBD: 炎症性腸疾患、GOF 機能獲得型変異)

○ 家族性血球貪食性リンパ組織球症候群

(Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: FHL)

疾患背景

血球貪食性リンパ組織球症（HLH）は、マクロファージと細胞傷害性T細胞（CTL）の異常活性化によるサイトカインの過剰産生を背景とした致死性疾患である。HLHは、遺伝的素因を背景とする原発性HLHと、感染症や膠原病、悪性腫瘍などに続発する二次性HLHに大別される。本邦からの報告では、1歳未満に発症したHLHのうち、45%が原発性HLHであったと報告されている²。

FHLは原発性HLHの代表的疾患であり、原因遺伝子によってFHL2～FHL5に分類される。その中で、細胞傷害活性に関わる分子であるPerforinの異常によるFHL2が最も頻度が高く、本邦で原発性HLHと診断された症例のうち、FHL2 55%、FHL3 32%、FHL5 6%であった³。FHL4の症例は本邦では確認されておらず、ほかにCHS、XLPなどのPIDが原発性HLHの原因となる（表2）⁴。

疾患名	遺伝形式	遺伝子	蛋白	機能
FHL1	AR	不明	不明	不明
FHL2	AR	<i>PRF1</i>	Perforin	標的細胞膜の孔形成
FHL3	AR	<i>UNC13D</i>	Munc13-4	細胞傷害性顆粒のpriming
FHL4	AR	<i>STX11</i>	Syntaxin-11	細胞傷害性顆粒のfusion
FHL5	AR	<i>STXBP2</i>	Munc18-2	細胞傷害性顆粒のfusion
CHS	AR	<i>LYST</i>	LYST	細胞傷害性顆粒のtrafficking
GS 2型	AR	<i>RAB27A</i>	Rab27A	細胞傷害性顆粒のdocking
HPS 2型	AR	<i>AP3B1</i>	AP3B1	細胞傷害性顆粒のtrafficking
XLP 1型	XL	<i>SH2D1A</i>	SAP	T細胞、NK細胞のシグナル
XLP 2型	XL	<i>BIRC4</i>	XIAP	NF- κ B経路のシグナル
ITK欠損症	AR	<i>ITK</i>	ITK	T細胞のシグナル
CD27欠損症	AR	<i>CD27</i>	CD27	リンパ球共刺激分子

表2. HLHの原因となる代表的な原発性免疫不全症（文献4から抜粋、一部改変）

（FHL：家族性血球貪食性リンパ組織球症候群、CHS：Chediak-Higashi 症候群、GS：Griscelli 症候群、HPS：Hermansky-Pudlak 症候群、XLP：X連鎖リンパ増殖症候群）

原因・病態

CTL や NK 細胞は細胞傷害顆粒を放出し、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対してアポトーシスを誘導する役割を担っている。また、これらのメカニズムは抗原提示細胞や CTL 自身にも作用し、免疫応答の制御にも関与している。FHL ではこれらのメカニズムにかかわる各分子の異常によって、標的細胞や抗原提示細胞からの抗原提示が持続し、かつ CTL のアポトーシスも誘導されないため、異常な活性化をした CTL から大量の IFN- γ を中心とするサイトカインが産生される。その結果、さらにマクロファージが活性化し、サイトカインストームが引き起こされ、HLH を発症すると考えられている。

FHL1 は、パキスタン人 4 家系の報告から 9 番染色体長腕への連鎖が報告されているが、いまだ責任遺伝子や蛋白は同定されておらず、細胞傷害活性の障害についても不明である。FHL2 は本邦で最も頻度が高い FHL であり、Perforin をコードする *PRF1* 遺伝子変異によって引き起こされる。Perforin は細胞傷害性顆粒内に存在し、重合して標的細胞の細胞膜に孔を形成し、Granzyme が放出されることで標的細胞のアポトーシスを誘導する。FHL2 の患者では、Perforin の異常によって、これらの細胞傷害活性経路に障害をきたすことで HLH を発症する。FHL3 では、細胞傷害性顆粒の細胞膜への docking と膜癒合の priming に関与する Munc13-4、FHL4 では細胞傷害性顆粒の細胞膜との fusion にかかわる syntaxin11、FHL5 では、syntaxin11 と結合して安定化させる Munc18-2 の異常を認める。FHL3～FHL5 では、これらの細胞傷害性顆粒の放出にかかわる分子の異常によって細胞傷害活性経路に障害をきたす (図 1)⁵。

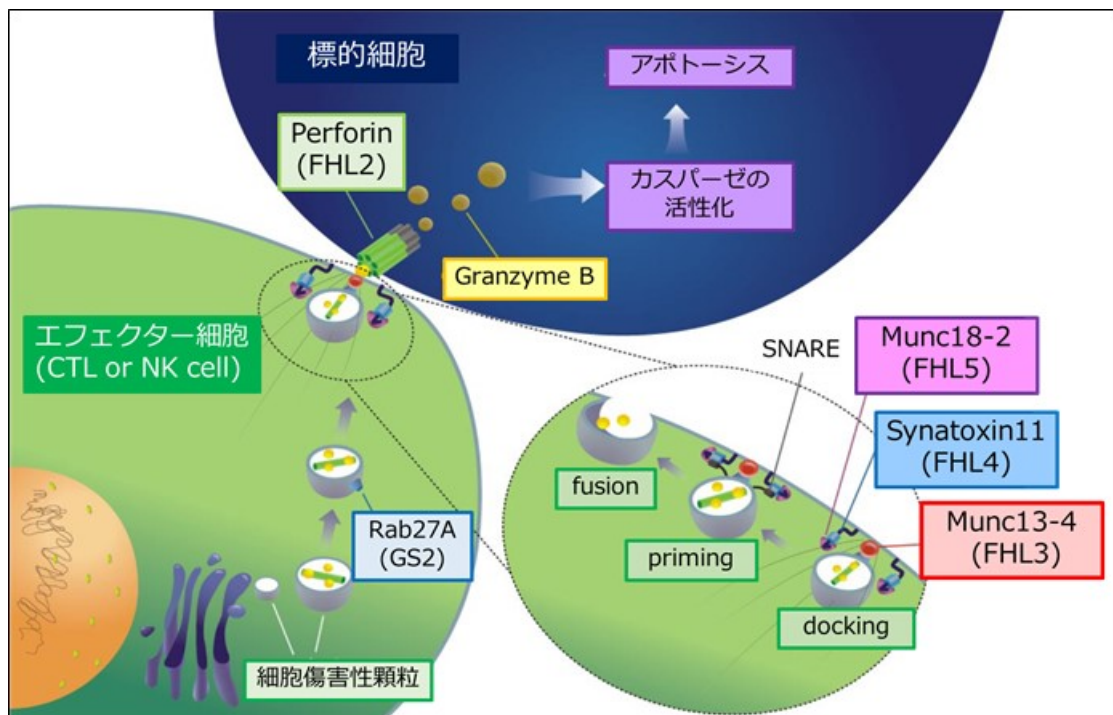


図 1. FHL にかかわる細胞傷害機能のメカニズム (文献 5 より引用)

臨床像

FHLにおいてHLHは唯一の初発症状であり、家族例を除いて発症前に診断することは困難である。ただし、FHL5では腸炎、出血傾向、難聴などのHLH以外の症状を認める場合がある⁶。FHLの臨床症状としては、HLHによる発熱、肝脾腫、血球減少を認め、皮疹やリンパ節腫大を伴う場合もある。FHL患者の70-80%の患者が1歳までにHLHを発症し、とくに生後1~6か月の間に発症する例が多い⁷。まれではあるが、ミスセンス変異や機能が残存している症例で思春期や成人期に発症する例も存在する。罹患率に男女差はない。

また、全身性症状に加えて中枢神経症状も重要な症状であり、乳幼児では過敏性、大泉門膨隆、項部硬直、筋緊張の亢進・低下、痙攣など、年長児では脳神経麻痺（VI-VII）、運動失調、片麻痺・四肢麻痺、失明、意識障害、頭蓋内圧亢進などの症状を伴う場合がある。

診断

実臨床の場合においては、まずHLHの診断が重要となる。臨床症状や検査所見からHLH-2004診断基準（表3）⁷を用いてHLHの診断を行う。HLHと診断された場合、もしくはHLHが疑われる場合には、感染症や悪性腫瘍、自己炎症疾患、自己免疫疾患などによる二次性HLHのスクリーニングを行うとともにFHLの検索をすすめる。EBVなどの感染症の存在は必ずしも原発性HLHを否定する根拠とはならず、特にB細胞を感染細胞とするEBV-HLHにおいては背景疾患としての原発性HLHの存在を念頭に置く必要がある。

臨床症状や一般的な検査所見から、原発性HLHと二次性HLHを鑑別することは困難である。原発性HLHが疑われる場合は、遺伝学的検査（PerforinやMunc13-4の蛋白発現解析、脱顆粒機能評価、遺伝子検査）を迅速に進める必要がある。

HLH-2004診断基準
以下の2項目のうちいずれかを満たせばHLHと診断する
1. HLHをきたす遺伝性疾患の分子学的診断
2. 以下の8項目のうち5項目以上を満たす
i) 発熱
ii) 脾腫
iii) 末梢血の2系統以上の血球減少
① Hb<9g/dL、② 血小板 10万/ μ L、③ 好中球<1000/ μ L
iv) 高トリグリセリド(TG)血症 (TG(空腹時)>265mg/dL)、 低フィブリノゲン(Fbg)血症 (Fbg \leq 150mg/dL)
v) 血球貪食所見(骨髓、脾臓、リンパ節)
vi) NK細胞活性の低下もしくは欠損
vii) 血清フェリチン高値(フェリチン \geq 500ng/mL)
viii) 血清可溶性IL-2受容体(sIL-2R)高値(sIL-2R \geq 2400U/mL)

表3. HLH-2004 診断基準（文献7から引用、一部改変）

1. 検査所見

a. 一般検査（血液検査、骨髄検査、髄液検査）

汎血球減少（血小板低下が中心）、高トリグリセリド血症、低フィブリノゲン血症、高フェリチン血症、可溶性 IL-2 受容体（sIL-2R）高値などの HLH に特徴的な検査所見を認める。また、FHL ではほとんどの症例で NK 細胞活性の低下を認め、K562 を標的とした ^{51}Cr 遊離試験がその評価によく用いられている。NK 細胞活性が低下する一方で、NK 細胞数はしばしば正常である。また、NK 細胞活性は二次性 HLH でも低下することが知られており、その鑑別には必ずしも有用ではない。

FHL 患者に対する骨髄検査では、検査初回に必ずしも血球貪食像を認めない場合があり、その解釈には注意が必要である。

髄液検査では、中枢神経症状の有無にかかわらず、約半数の症例で単核球優位の髄液細胞増多、髄液蛋白の上昇を認める。なお、髄液検査を施行する際には、出血傾向や頭蓋内圧亢進に十分な注意が必要である。

b. 遺伝学的検査（蛋白発現解析、NK 細胞・CTL における脱顆粒機能評価、遺伝子検査）

FHL2 ではフローサイトメトリー（FCM）を用いた NK 細胞における Perforin 蛋白発現解析がスクリーニングに有用である（図 2）⁸。また、FHL3～FHL5 においても、FCM やウエスタンブロット法を用いた蛋白発現解析がスクリーニングに用いられている（図 3）^{9, 10}。

脱顆粒機能のスクリーニングとしては、顆粒膜抗原である CD107a（Lamp-1）の細胞表面への発現を FCM により評価する方法が用いられている。発現低下を認めた場合には、FHL3～FHL5、CHS、GS2 などの疾患による脱顆粒機能障害が示唆される¹¹。

原発性 HLH は最終的に遺伝子検査によって確定診断される。保険診療で FHL 関連遺伝子パネル解析（対象遺伝子：*PRF1*、*UNC13D*、*STX11*、*STXBP2*、*FAAP24*、*SLC7A7*、*LYST*、*RAB27A*、*AP3B1*、*AP3D1*、*SH2D1A*、*XIAP(BIRC4)*、*BLOC1S6*）を施行することが可能である。

2. 鑑別診断

HLH と診断した場合、まずは感染症（EBV、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルスなど）、悪性腫瘍（悪性リンパ腫など）、自己免疫疾患・自己炎症疾患（全身型若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、川崎病など）、薬剤などによる二次性 HLH を鑑別する必要がある。明らかな背景疾患を認めない場合には、FHL をはじめとする原発性 HLH を呈する PID を検索する。特に、患児が男児である場合は XLP を（33 XLP の項を参照）、白皮症を伴う場合は CHS や GS2 などの色素脱失を伴う FHL 症候群（32 CHS の項を参照）を念頭に置く必要がある。

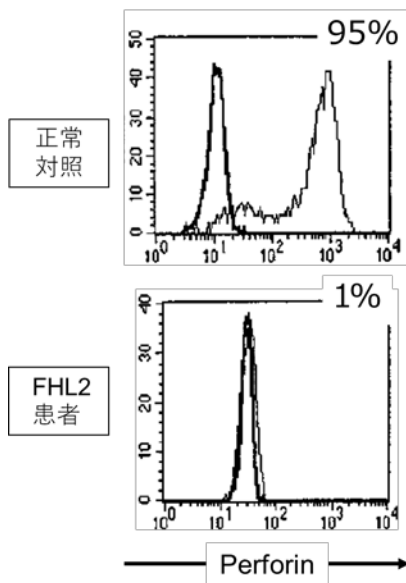


図2. FCMを用いたNK細胞における Perforin 発現解析 (文献8から引用)

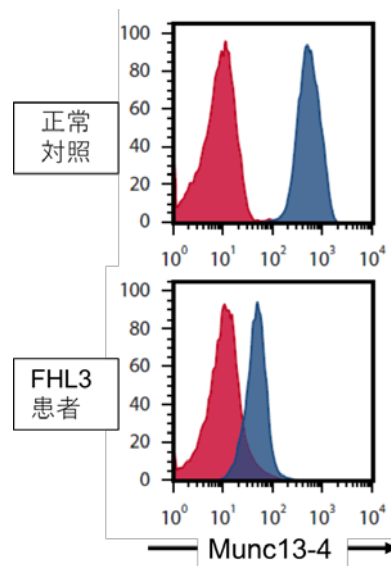
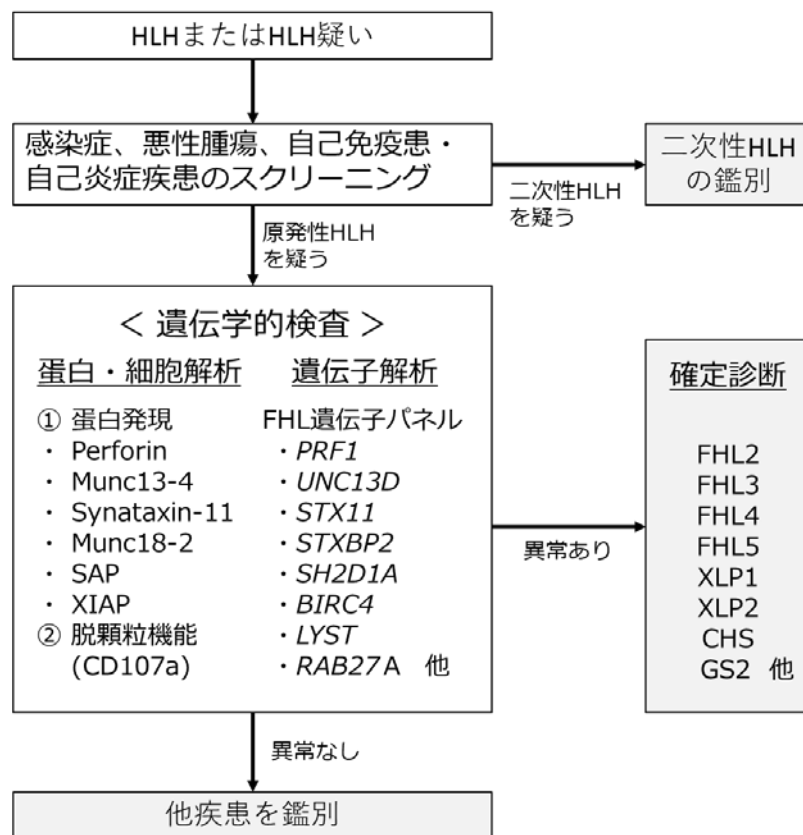


図3. FCMを用いた血小板における Munc13-4 発現解析 (文献9から引用)

3. 診断フローチャート



4. 重症度分類

FHL 患者ではそのほとんどが HLH 発症を契機に診断されるため、診断された時点で化学療法、それに続く造血細胞移植 (SCT) が必要な状態である。また、HLH 未発症例においても、その後の HLH 発症のリスクが高く SCT が考慮される場合もある。したがって、FHL と診断されれば基本的に重症である。

治療

HLH を発症した時点で FHL の確定診断を行うことは困難であり、遺伝学的検査の結果を待たずに、早期に HLH に対する化学療法を開始し、炎症の鎮静化をはかる必要がある。化学療法として、デキサメサゾン、エトポシド、シクロスポリンを中心とした HLH-2004 のプロトコールが用いられ、その有効性が報告されている¹²。

HLH の治療に並行して、SCT の準備を行い、HLH が寛解にいたれば、速やかに SCT を行うことが望ましい¹²。FHL の移植では、肝中心静脈閉塞症 (VOD) の合併が多いことが知られているが、骨髄非破壊的前処置を用いた骨髄移植 (RIST) が主流となり、良好な成績をおさめている。一方で、混合キメラとなる症例が多いという問題点も抱えている¹³。中枢神経症状に対する有効な治療法は今のところ存在しない。

長期予後

長期予後は SCT の成否に委ねられる。本邦からの報告では、HLH-2004 のプロトコールで治療された患者で HLH 全体の 3 年生存率が 73.9%であったのに対し、FHL では 66.7%だった。一方で、SCT を施行した症例では HLH 全体で 3 年生存率が 64.7%であったの対し、FHL では 85.7%と良好だった¹⁴。また、神経症状合併例の予後は不良とされている¹⁵。

予防接種

本疾患では細胞傷害活性低下に伴う細胞性免疫障害を認め、診断後速やかに化学療法が必要となる場合も多く、生ワクチンは基本的に推奨されない。不活化ワクチンに関しても HLH 発症のトリガーとなる可能性があり、推奨されない。

- 多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う X 連鎖性免疫調節障害（IPEX 症候群）
 (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: IPEX)

疾患背景

IPEX 症候群は 1982 年に初めて報告された難治性下痢症、慢性皮膚炎、1 型糖尿病や甲状腺機能低下症などの多腺性内分泌異常を特徴とする X 連鎖性疾患である。自己免疫性血球減少症や、腎炎などの合併も報告されており、多彩な臨床症状を特徴とする¹⁶。化学療法や SCT なしでは、生後 1、2 年で死亡する例が多い。制御性 T 細胞（Treg）の分化にかかわる転写因子 FoxP3 の遺伝子異常によって引き起こされ、国内からも 8 家系の報告がある。FOXP3 遺伝子の疾患関連遺伝子変異を認めるものの未発症の報告例もあり、潜在的にはさらに多くの症例が存在すると推測される。

また、以前より IPEX 類似の臨床症状を呈するものの FOXP3 遺伝子の変異をもたない IPEX 様症候群が報告されている。近年、その一部が CD25 欠損症、STAT5b 欠損症、LRBA 欠損症、CTLA4 ハプロ不全症、STAT1 機能獲得型変異（GOF）、STAT3 GOF、DOCK8 欠損症などの PID であることが明らかとなっている¹⁷。

原因・病態

Treg は CTLA-4 などの抑制性補助受容体や IL-10、TGF- β などの抑制性サイトカインを介して自己反応性 T 細胞や抗原提示細胞の抑制を行っている。FoxP3 は Treg の発生や分化に関わる重要な転写因子であり、IPEX 症候群では FoxP3 の異常によって Treg の数的あるいは機能的な欠損を生じる。自己反応性 T 細胞の抑制が困難となった結果、多彩な自己免疫疾患を発症する。

臨床像

生後数カ月から発症し、難治性下痢を主体とする腸症（97%）、湿疹などの皮膚病変（89%）、内分泌異常（65%）が古典的 3 徴として知られている。3 徴とも認める症例は 58% で、必ずしもすべての症状が揃うわけではない。内分泌異常としては、1 型糖尿病（49%）、甲状腺疾患（26%）が多い。その他の症状としては、自己免疫性血球減少症をはじめとする血液疾患（42%）、腎疾患（28%）、自己免疫性肝炎（20%）、易感染性（47%）、神経学的異常（24%）、食物アレルギー（36%）などの多彩な症状を認める。症状から IPEX 症候群と IPEX 様症候群（CD25 欠損症など）を鑑別することは困難である（図 4）¹⁷。

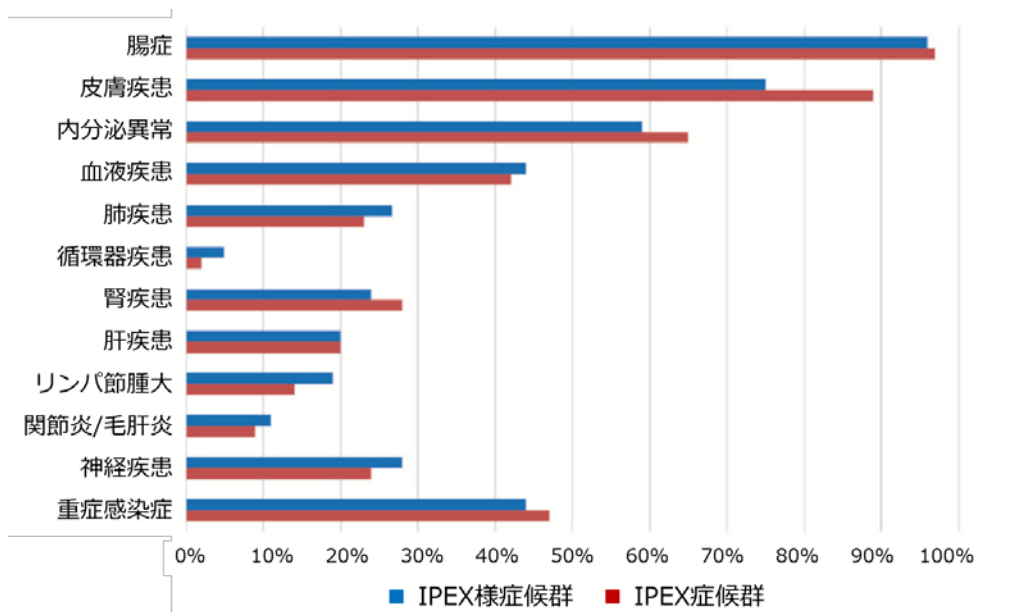


図4. IPEX 様症候群と IPEX 症候群の臨床症状（文献 17 より引用）

診断

1. 検査所見

IgG は一般的に正常であり、低ガンマグロブリン血症を認める場合は LRBA 欠損症、STAT3 GOF、CTLA4 ハプロ不全症などの IPEX 様症候群を考慮する。自己抗体は各自己免疫疾患に対応して、抗腸管上皮細胞抗体（AIE-75 抗体¹⁸、抗 Villin 抗体¹⁹）、抗 GAD 抗体、抗甲状腺抗体、クームス抗体、抗血小板抗体、抗好中球抗体などが検出される。IgE の上昇は 92% の症例（IgE >1000IU/mL は 59%）に認め、IPEX 様症候群の 49% と比較して有意に頻度が高い¹⁷。

末梢血のリンパ球サブセットでは明らかな異常を認めず、リンパ球幼弱化試験も正常である。特殊検査としては、フローサイトメトリー（FCM）を用いた CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T 細胞解析がスクリーニングに有用である（図 5）²⁰。古典的 3 徴を代表とする臨床症状やスクリーニング検査から IPEX 症候群を疑い、最終的に *FOXP3* 遺伝子解析にて確定診断する。同じ遺伝子変異であっても表現型には幅がある。

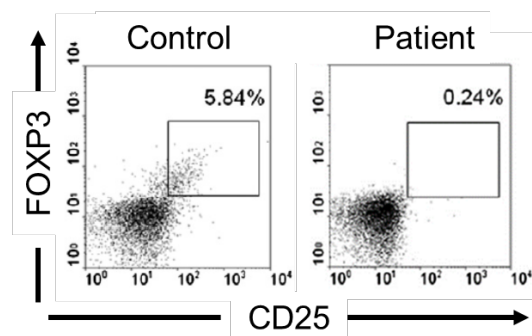
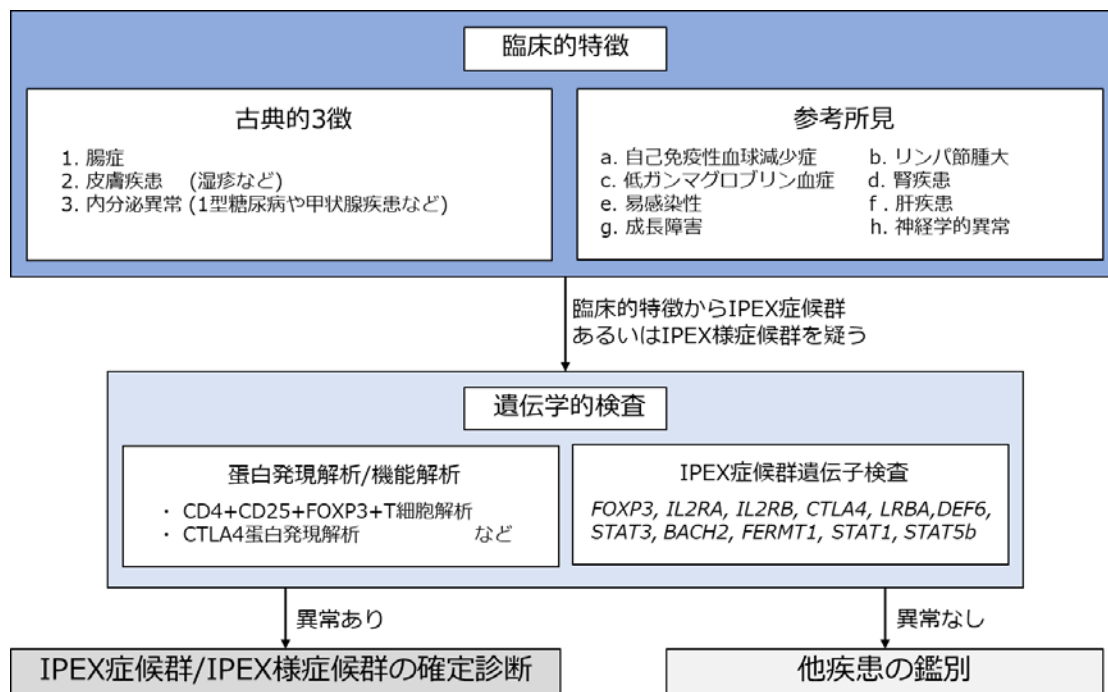


図5. IPEX 患者における FCM を用いた CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T 細胞解析（文献 20 より引用、一部改変）

2. 鑑別診断

鑑別診断としては、同様な臨床症状を呈する IPEX 様症候群との鑑別が重要となる。男児で IgE 高値や食物アレルギーを認める症例では IPEX 症候群の可能性が高い。易感染性が重篤な場合は CD25 欠損症や STAT1 GOF を、易感染性に加えて低身長を認める場合は STAT5b 欠損症を疑う。低ガンマグロブリン血症や B 細胞サブセットの異常を伴う場合は STAT3 GOF を、さらに自己免疫性血球減少症を伴う場合には CTLA4 ハプロ不全症や LRBA 欠損症を鑑別する。LRBA 欠損症ではリンパ増殖症も特徴的である。ただし、これの疾患を臨床症状のみで鑑別することは困難であり、IPEX 症候群を疑った場合には最終的に遺伝子解析が必要となる。

3. 診断フローチャート



4. 重症度分類

IPEX 症候群は、無治療では致命的となる場合が多く、補充療法、免疫抑制療法 (IS) などの治療が出生後早期から必要となるため、治療を要する例は重症である。IPEX 様症候群においても、疾患の幅は存在するものの治療を有する例は基本的に重症とと考えてよい。

治療

IPEX 症候群のもつ多彩な症状に対して、経静脈栄養、インスリン投与、輸血などの治療が必要となる。自己免疫疾患に対しては、ステロイド、シクロスポリン A、タクロリムスなどの併用による IS が短期的には有効であるが、一部の症状は残存し、IS のみで長期の寛解を維持することは困難である。また、長期の IS による重症感染症のリスクも大きい。海外からの報告では、シロリムス（本邦では保険外適用）の有効性が示されており²¹、その効果が期待される。

現在のところ唯一の根治療法として造血細胞移植（SCT）の有効性が報告されている。SCT と IS で短期的な生存率に差はないが（15 年生存率：SCT 例 73.2% vs IS 例 86.8%）、長期的な予後は IS で低下傾向となり（IS 例 24 年生存率 65.1%）、無病生存率は SCT が優れていることが報告されている（15 年無病生存率：SCT 例 61.0% vs IS 例 37.1%）²¹。よいドナーが見つければ、臓器障害が少ないうちに SCT を行うことが長期的な予後を考える上で重要である。IPEX 様症候群についても同様に SCT の有効性が報告されている²¹。

長期予後

10 年生存率は IPEX 様症候群（81.5%）と比較して IPEX 症候群（60%）で低いが、30 年生存率では、IPEX 症候群（52%）が IPEX 様症候群（27%）に比較してやや高い生存率であったと報告されている¹⁷。IS のみでは長期的な寛解を維持することは困難であり、症状の再燃や重篤な感染症をはじめとする治療に伴う合併症によってその予後は徐々に低下する。

予防接種

不活化ワクチンは感染予防のために接種が推奨される。ただし、予防接種による自己免疫疾患発症への影響は明らかでない。生ワクチンに関しては症例報告が少なく、各症例の免疫能を評価した上で接種の可否を判断する。また、IPEX 症候群ではアレルギー症状を引き起こしやすく、ワクチン接種に際してもアレルギー症状の出現に注意が必要である。

○ CTLA4 欠損症

(CTLA4 deficiency, CTLA4 ハプロ不全症: CTLA4 haploinsufficiency)

疾患背景

Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4)をコードする *CTLA4* 遺伝子のハプロ不全によって、低ガンマグロブリン血症、呼吸器感染症、腸症、自己免疫性血球減少症などの多彩な臨床症状をきたすことが2014年に初めて報告され^{22, 23}、それ以降国内からの報告も散見される²⁴。Evans 症候群に潜在している可能性が示唆されており、ダブルネガティブ T (DNT) 細胞増加などの ALPS に類似した臨床像を呈する場合もあることから ALPS-V と呼称される。

原因・病態

CTLA4 は Treg の細胞膜に発現し、抗原提示細胞上の CD80/CD86 と強い親和性をもつことで、CD28 を介する副シグナルを阻害する。その結果、T 細胞の活性化を抑制し、免疫寛容の維持において重要な役割を担っている。CTLA4 蛋白が低下するとこれらの免疫調節メカニズムに影響を及ぼし、各種の自己免疫疾患を呈すると考えられる。また、CD28 を介するシグナルは、胚中心の形成や免疫グロブリンのクラススイッチ、Treg の恒常性に関与すると考えられており、CTLA4 欠損症では CD28 と CTLA4 のバランスが崩れた結果、これらの機能に影響を及ぼし、低ガンマグロブリン血症などの多彩な症状を呈している可能性が示唆されている。しかし、CTLA4 の詳細な機能についてはいまだ不明な点が多い²⁵。

臨床像

CTLA4 欠損症では免疫調節障害にともなう多彩な臨床像を呈する。低ガンマグロブリン血症 (84%)、リンパ増殖症 (73%)、呼吸器疾患 (68%)、消化器疾患 (59%)、自己免疫性血球減少症 (62%)、皮膚症状 (56%)、内分泌異常 (33%)、神経学的異常 (28%) などを認める。他、関節炎、成長障害、腎疾患、肝疾患なども認める場合がある²⁶。悪性リンパ腫などの悪性腫瘍の合併 (12%) は生命予後に影響を及ぼすため重要である。

診断

1. 検査所見

84%の症例に低ガンマグロブリン血症を認める。一部の症例では抗核抗体や ANCA が陽性となる。リンパ球サブセットでは、B 細胞の減少 (特にクラススイッチメモリーB 細胞の減少)、CD4 陽性ヘルパーT 細胞の減少、CD4 陽性 FoxP3 陽性 Treg の増多、DNT 細胞の増加を認める²⁶。

自己免疫性血球減少症や低ガンマグロブリン血症などから本疾患を疑い、最終的に CTLA4 蛋白発現解析および *CTLA4* 遺伝子解析を行い確定診断する。同一遺伝子変異でも表現型には幅がある。

2. 鑑別診断

CTLA4 欠損症では、低ガンマグロブリン血症、易感染性を認める分類不能型免疫不全症 (CVID) 様症状、DNT 細胞の増多や自己免疫性血球減少症を認める ALPS 様症状、腸症や各種自己免疫疾患を認める IPEX 様症状を認めるため、それらの疾患を鑑別する必要がある (詳細については各項を参照)。 *FOXP3*、*LRBA*、*IL2RA*、*FAS-L*、*FAS*、*PI3K*、*NFKB1*、*NFKB2*、*STAT3*、*STAT5b* などの遺伝子変異を検索し、特に *LRBA* 欠損症は臨床像が非常に類似しているため鑑別疾患として重要である。

3. 重症度分類

補充療法、G-CSF 療法、ステロイドの投与、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、造血細胞移植などの治療を要する例は基本的に重症である。また、未発症例においても自己免疫疾患や悪性腫瘍などの発症がないか慎重な経過観察が必要である。

治療

多彩な症状に対して、ガンマグロブリン補充療法、感染症治療、免疫抑制療法などが必要となる。免疫抑制薬としては、ステロイド、シクロスポリン A、リツキシマブ、抗 TNF- α 製剤などの使用例が報告されているが、いずれも効果は限定的である²⁵。海外からの報告では、シロリムスやアバタセプト (本邦ではいずれも保険適応外) の有効性が報告されている^{26,27}。これらを使用する際には感染症のリスクについて留意する必要がある。根治療法として造血細胞移植が自己免疫疾患難治例や悪性腫瘍合併例に対して施行されており、良好な成績をおさめている^{26,28}。

長期予後

発症患者 90 例の報告では、16%の患者が疾患に伴う症状や合併症で死亡し、平均寿命は 23 歳だったと報告されている。死亡原因として、腸症に伴う敗血症、Evans 症候群、CVID による感染症、非ホジキンリンパ腫などが多い²⁶。

予防接種

今のところ症例数が少なく、ワクチンの安全性や有効性に関しては不明であり、今後の症例の集積が必要である。

- カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症
(Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy:APECED)

疾患背景

カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌症 (APECED) は、自己免疫性多腺性内分泌不全症 1 型 (APS-1) とも呼ばれ、慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMC)、副甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症 (Addison 病) を古典的 3 徴とする常染色体劣性遺伝疾患である。原因遺伝子として *AIRE* 遺伝子が同定されており²⁹、まれに常染色体優性遺伝形式をしめす家系も報告されている³⁰。人種差が大きい疾患であり、イラン系ユダヤ人 (1/9000)、フィンランド人 (1/25000)、サルデーニャ島イタリア人 (1/14,400) で頻度が高く、日本や北米をはじめとするその他の地域ではまれな疾患である。

原因・病態

AIRE 遺伝子は胸腺髄質細胞に強く発現しており、自己反応性 T 細胞のネガティブセレクションに関与し、自己抗原に対する免疫寛容において重要な役割を担っている。*AIRE* 遺伝子変異によって、その機能が障害されることで自己抗体や自己反応性の T 細胞が産生され、多彩な自己免疫疾患を発症すると推測されている。また、表在性真菌感染防御に重要な IL-17A、IL-17F、IL-22 などのサイトカインに対する自己抗体の産生が CMC 発症に関与している可能性が示唆されている³¹。

臨床像

CMC、副甲状腺機能低下症、Addison 病の古典的 3 徴をはじめ、1 型糖尿病、甲状腺疾患、脱毛症や白斑などの皮膚症状、悪性貧血などの多彩な症状を認める (表 4)³²。初発症状としては、副甲状腺機能低下症や CMC が多く、年齢を重ねるにしたがって合併症が増加し、25 歳までにおよそ 2/3 の症例が古典的 3 徴を満たす。B 細胞機能は保たれており、深在性真菌感染症を引き起こすことは非常にまれである。しかし、慢性的な粘膜カンジダ症によって口腔癌や食道癌などのリスクが高くなる。

診断

1. 検査所見

1 型糖尿病にかかわる GAD 抗体や甲状腺疾患にかかわる抗サイログロブリン抗体などに加えて、副甲状腺機能低下に関与する NACT 抗体、副腎不全に関与する 21-OH 抗体、CMC に関与する IL-22 抗体などの臓器特異性を持った様々な自己抗体が検出される³²。発症前から抗体の出現を認める場合もあり、疾患発症の予測に有用である。

臨床症状	頻度	発症年齢 (中央値)
副甲状腺機能低下症	73%	9歳
副腎不全	63%	13歳
慢性皮膚粘膜カンジダ症	77%	7.5歳
上記の古典的 3 徴	40%	14歳
性腺機能低下症	33%	18歳
糖尿病	8%	33歳
甲状腺機能低下症	19%	22歳
脱毛症	31%	19歳
白斑	15%	20歳
角結膜炎	12%	22歳
悪性貧血	15%	38歳
自己免疫性肝炎	4%	5.5歳
悪性腫瘍	10%	N/A

表 4. APECED にみられる臨床症状 (文献 32 より抜粋、一部改変)
(N/A: not available)

2. 鑑別診断

初発症状として CMC を呈する例は多く、その鑑別疾患として CARD9 欠損症、IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症、STAT1 機能獲得型変異などのカンジダに対して易感染性を示す疾患の鑑別が必要である (詳細は慢性皮膚粘膜カンジダ症の項を参照)。特に STAT1 機能獲得型変異は甲状腺疾患や 1 型糖尿病などの自己免疫疾患の合併も多く、鑑別疾患として重要である。また、副甲状腺機能低下症を認める症例では、DiGeorge 症候群との鑑別が必要となる場合がある。

3. 診断フローチャート

慢性皮膚粘膜カンジダ症の項を参照。

4. 重症度分類

自己免疫疾患に対するホルモン補充療法や免疫抑制薬の投与が必要な症例は重症である。それ以外の症例でも CMC が完全に治癒することはなく、経過で自己免疫性疾患を発症するリスクも高いため慎重な経過観察が必要である。

治療

CMC に対して抗真菌薬の内服・外用を行う (詳細は慢性皮膚粘膜カンジダ症の項を参照)。自己免疫性内分泌疾患に対して、ホルモン補充療法やステロイド、免疫抑制薬による免疫抑制療法が必要となる。

長期予後

APECED 52 例の報告では観察期間中に 15 例が死亡し、死亡時の年齢中央値は 34 歳だった。APECED が関連した死因としては急性副腎不全（3 例）、悪性腫瘍（2 例）、低 Ca 血症（1 例）が報告されている³²。

予防接種

B 細胞機能は保たれており、治療に免疫抑制薬を必要とする場合もあることから、不活化ワクチンは適切な時期に接種することが推奨される。生ワクチンに関しては症例数が少なく、その安全性は不明である。

○ IL-10 受容体異常症 (IL-10Ra 欠損症、IL-10Rb 欠損症)

疾患背景

近年、小児期早期発症型炎症性腸疾患 (very early onset IBD:VEO-IBD) の一部に、原発性免疫不全症などの単一遺伝子疾患が多く含まれていることが報告され、monogenic IBD として認知されている。IL-10 受容体異常症 (IL-10Ra 欠損症、IL-10Rb 欠損症)は、IL-10 のシグナル異常によって VEO-IBD を発症する常染色体劣性疾患で、monogenic IBD の代表的疾患である。本邦からの報告では 15 歳未満の難治性 IBD 患児 35 例のうち 5 例が monogenic IBD と診断され、うち 2 例が IL-10Ra 欠損症であったと報告されており³³、IL-10 受容体異常症が VEO-IBD の中に潜在している可能性が示唆されている。東アジアでは IL-10Ra 欠損症の報告が多い。

原因・病態

IL-10 は Treg やそのほかの免疫担当細胞から分泌される抑制性サイトカインであり、過剰な免疫応答や炎症を調整する重要なサイトカインである。IL-10 受容体異常症では、IL-10 シグナルの異常によって、腸管の過剰炎症を引き起こし VEO-IBD を発症すると考えられている。

臨床像

ほとんどの症例が新生児期～乳児期早期に、発熱、下痢、血便、腹痛、体重増加不良、口内炎などの IBD に伴う症状を認める³⁴。また、重篤な肛門病変、皮疹や毛囊炎、易感染性を合併する場合もある。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 合併例の報告もあり³⁵、生命予後に関与する。

診断

1. 検査所見

一般的なリンパ球サブセットや免疫グロブリンには異常を認めない。フローサイトメトリーを用いた IL-10 受容体発現解析³⁶、末梢血単核球の IL-10 刺激後の STAT3 チロシンリン酸化の有無やサイトカイン産生能の評価が診断に有用である³⁷。最終的に遺伝子解析にて確定診断する。東アジアでは IL-10Ra 欠損症の複合ヘテロ変異の報告が多い³⁴。

2. 鑑別診断

VEO-IBD を呈するほかの PID が鑑別となる。特に XIAP 欠損症、慢性肉芽腫症、IPEX 症候群、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。臨床所見からこれらを鑑別することは困難であり、遺伝子解析が必要となる。

3. 重症度分類

IBD 発症例は乳児期早期から発症し治療抵抗性を認めるため、基本的に診断例は重症である。

治療

ステロイド、アザチオプリン、TNF 阻害薬などの免疫抑制療法に対して治療抵抗性をしめし、腸切除などの外科的処置が必要となる場合もある。根治療法として造血細胞移植（SCT）の有効性が報告されており³⁵、腸炎のコントロールが困難な症例では SCT が推奨される。一方で、SCT 例で死亡率がやや高いという報告も存在し³⁸、その時期や方法に関しては今後の検討課題である。

長期予後

免疫抑制治療のみで緩解を維持することは困難であり、栄養不良や重症感染症によって死に至る例もある。長期予後改善のためには、造血細胞移植が推奨される³⁵。DLBCL の合併も生命予後にとって重要である。

予防接種

予防接種に対する抗体産生に問題は認めなかったとの報告があるが³⁹、安全性や有効性に関する最終的な結論はでていない。ただし、乳児期早期より免疫抑制療法が必要となる症例が多く、感染予防のために適切な時期に予防接種を行うことが望ましいと考えられる。

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64.
2. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007;86:58-65.
3. Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H, et al. Subtypes of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan Based on Genetic and Functional Analyses of Cytotoxic T Lymphocytes. *PLoS One.* 2010;5:e14173.
4. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int.* 2016;58:817-25.
5. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011;118:4041-52.
6. Pagel J, Beutel K, Lehmborg K, et al. Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood.* 2012;119:6016-24.
7. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol.* 2011;163:271-83.
8. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood.* 2002;99:61-6.
9. Shibata H, Yasumi T, Shimodera S et al. Human CTL-based functional analysis shows the reliability of a munc13-4 protein expression assay for FHL3 diagnosis. *Blood.* 2018;131:2016-25.
10. Hiejima E, Shibata H, Yasumi T, et al. Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *Clin Immunol.* 2018;191:63-66.
11. 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;119:2754-63.
12. Bergsten E, Horne A, Aricó M et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017;130:2728-38.
13. Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2006;107:1233-6.

14. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol.* 2019;109:206-213.
15. Horne A, Trottestam H, Aricò M et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2008;140:327-35.
16. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr.* 1982;100:731-7.
17. Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D et al. Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients With the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2411.
18. Kobayashi I, Imamura K, Yamada M, et al. A 75-kD autoantigen recognized by sera from patients with X-linked autoimmune enteropathy associated with nephropathy. *Clin Exp Immunol.* 1998;111:527-31.
19. Kobayashi I, Kubota M, Yamada M, et al. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clin Immunol.* 2011;141:83-9.
20. Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, et al. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)CD25(+)CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin Immunol.* 2011;141:111-20.
21. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1036-49.
22. Schubert D, Bode C, Kenefeck R et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014;20:1410-16.
23. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014;345:1623-27.
24. Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, et al. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. *J Clin Immunol.* 2016;36:28-32.
25. Verma N, Burns SO, Walker LSK, et al. Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations. *Clin Exp Immunol.* 2017;190:1-7.
26. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1932-46.

27. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349:436-40.
28. Slatter MA, Engelhardt KR, Burroughs LM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA4 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:615-19.
29. Nagamine K, Peterson P, Scott HS et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet*. 1997;17:393-8.
30. Buzi F, Badolato R, Mazza CC, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3146-8.
31. Humbert L, Cornu M, Proust-Lemoine E, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *Front Immunol*. 2018;9:2570.
32. Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, et al. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2975-83.
33. Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A et al. Targeted Sequencing and Immunological Analysis Reveal the Involvement of Primary Immunodeficiency Genes in Pediatric IBD: a Japanese Multicenter Study. *J Clin Immunol*. 2017;37:67-79.
34. Huang Z, Peng K, Li X, et al. Mutations in Interleukin-10 Receptor and Clinical Phenotypes in Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Chinese VEO-IBD Collaboration Group Survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:578-90.
35. Neven B, Mamessier E, Bruneau J, et al. A Mendelian predisposition to B-cell lymphoma caused by IL-10R deficiency. *Blood*. 2013;122:3713-22.
36. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361:2033-45.
37. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*. 2012;143:347-55.
38. Zheng C, Huang Y, Hu W et al. Phenotypic Characterization of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease with Interleukin-10 Signaling Deficiency: Based on a Large Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:756-766.
39. Yazdani R, Moazzami B, Madani SP et al. PCandidiasis associated with very early onset inflammatory bowel disease: First IL10RB deficient case from the National Iranian Registry and review of the literature. *Clin Immunol*. 2019;205:35-42.

第2章 Clinical Question

1. 臨床症状や一般検査所見から原発性 HLH と二次性 HLH を鑑別できるか
2. 造血細胞移植は FHL の治療として適応となるか
3. 造血細胞移植は IPEX 症候群の治療として適応となるか

1. 臨床症状や一般検査所見から原発性 HLH と二次性 HLH を鑑別できるか

推奨

臨床症状から原発性 HLH と二次性 HLH を鑑別することは困難である。したがって、一般検査（リンパ球比率高値や血清 sIL-2R/フェリチン比高値など）を参考にしつつ、原発性 HLH が疑われる場合には早期から遺伝学的検査（蛋白・細胞解析、遺伝子検査）を考慮すべきである。

根拠の確かさ C

背景

HLH は原発性 HLH と二次性 HLH に大別される。HLH を診断した際には、二次性 HLH の原因となる感染症や悪性腫瘍、自己免疫疾患、自己炎症疾患などの基礎疾患の検索が必要である。しかし、感染症の存在は必ずしも原発性 HLH を否定するものではなく、基礎疾患が同定されない症例も多いため、その鑑別に難渋する。しかし、原発性 HLH と二次性 HLH では造血細胞移植の必要性などその治療方針が異なることから、速やかに鑑別を行うことが望まれる。

科学的根拠

白皮症を伴う FHL 症候群（CHS や GS2 など）を除き、FHL をはじめとする原発性 HLH では、HLH が唯一の症状であり、その臨床症状から疾患を推測することは困難である。1 歳未満に発症した HLH の中では FHL の頻度が多いが、幼児期～学童期では本邦では EBV-HLH の頻度が多い¹。

また、血液検査所見では、他の HLH と比較して FHL では、リンパ球比率高値、血清 sIL-2R/フェリチン比高値²、血清ビリルビン高値³などの特徴を認めることが報告されており、その鑑別に有用である。ただし、これらのバイオマーカーは病状によって変化するため、その解釈には注意が必要である。NK 活性については、原発性 HLH のほとんどの症例で低下するが、二次性 HLH でも低下を認める場合があり、それのみで鑑別を行うことは困難である。HLH 症例の中から FHL を鑑別する際には NK 活性（AUC 0.690）よりも perforin 発現解析と脱顆粒機能解析（CD107a）を組み合わせた評価（AUC 0.838）の方が有用であると報告されている⁴。

解説

原発性 HLH では、今のところ臨床症状から原発性 HLH と二次性 HLH を鑑別することは困難である。近年、鑑別に有用とされるバイオマーカー（リンパ球比率高値、血清 sIL-2R/フェリチン比高値など）が報告されており、これらの所見を参考に FHL が疑われる場合には造血細胞移植にむけて速やかに準備を進める必要があり、躊躇せず蛋白発現解析や脱顆粒機能解析などの特殊検査や遺伝子検査に進むべきである。

1. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007;86:58-65.
2. Yasumi T, Hori M, Hiejima E, et al. Laboratory parameters identify familial haemophagocytic lymphohistiocytosis from other forms of paediatric haemophagocytosis. *Br J Haematol.* 2015;170:532-8.
3. Ozen S, Dai A, Coskun E, et al. Importance of hyperbilirubinemia in differentiation of primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6:e2014067
4. Rubin TS, Zhang K, Gifford C et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. *Blood.* 2017 ;129:2993-9.

2. 造血細胞移植はFHLの治療として適応となるか

推奨

FHL と確定診断した場合、HLH の炎症鎮静後速やかに造血細胞移植を施行すべきである。

根拠の確かさ B

背景

古典的 FHL では、未治療で経過観察した場合の生命予後は 2 カ月といわれている。今のところ造血細胞移植（SCT）は本疾患における唯一の根治療法であり、SCT の成否が生命予後に直結する。HLH 未発症例や成人発症例に対する移植の適応は明らかでない。

科学的根拠

海外からの報告では、HLH-2004 のプロトコールにて治療された FHL 患者の 5 年生存率は 59%（FHL 以外の HLH 患者 64%）であったのに対し、79%の FHL 患者に SCT が施行され、その後の 5 年生存率は 70%（FHL 以外の HLH 患者 54%）と移植施行例で予後の改善を認めていた¹。本邦からの報告でも同様に、3 年生存率が FHL で 66.7%（EBV-HLH 85.3%）であったのに対し、FHL9 例中 7 例に SCT が施行され、その後の 3 年生存率は FHL 例で 85.7%（EBV-HLH 66.7%）であったと報告されており²、SCT の有無は FHL の長期予後に大きく影響していた。また、造血細胞移植未施行の HLH 死亡例の解析では治療開始 120 日以降に死亡した 16 例のうち 8 例が FHL 症例で、すべての症例で原疾患の再燃が原因と考えられており、FHL 症例に対する早期の SCT の必要性が示唆されている¹。また、SCT 前の炎症の鎮静化が移植の成否に影響し、寛解例の移植後 3 年生存率が 83.3%であったのに対し、非寛解例は 54.5%と報告されている²。

未発症例に対する SCT の有効性に関しては、いまだエビデンスは少ないものの、HLH 発症前に SCT を施行した症例の生存率が 93%であったのに対し、HLH 発症後に SCT を施行した症例の生存率は 64%と発症前の SCT の有効性を示唆する報告がある³。

解説

FHL に対する治療は、HLH-2004 のプロトコールを参考にまずは HLH の炎症を鎮静化し、鎮静後早期に SCT を施行することが重要である。未発症例においても、よいドナーがいれば HLH 発症前に SCT を施行することも考慮される。

1. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130:2728-38.
2. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with

hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan.
Int J Hematol. 2019;109:206-213.

3. Lucchini G, Marsh R, Gilmour K et al. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2018 ;132:2088-96

3. 造血細胞移植は IPEX 症候群の治療として適応となるか

推奨

IPEX 症候群では造血細胞移植は唯一の根治療法であり、難治性腸症やコントロール不良な自己免疫疾患を合併している場合に、ドナーや臓器障害の有無などを考慮し、適切な時期に造血細胞移植を施行することが推奨される。

根拠の確かさ C

背景

IPEX 症候群では免疫抑制療法 (IS) の有効性が報告されているが、その効果は短期的であり、徐々に感染症や臓器障害などの治療に伴う合併症や自己免疫疾患の再燃により長期的な効果は期待できない。造血細胞移植 (SCT) は IPEX 症候群の唯一の根治療法であり、その有効性が報告されている。

科学的根拠

骨髄非破壊的前処置を用いた SCT の導入によって IPEX 症候群に対する SCT の成績は大幅に改善した¹。SCT の有無によって生存率を比較した海外の報告では、10 年生存率は SCT 施行群が 72.8%であったのに対し、未施行群は 57.3%であり、有意にその生命予後が改善されたと報告されている ($p=0.02$)²。また、IS と比較した別の報告でも、10 年生存率では差はなかったものの (SCT 群 73.2% vs IS 群 86.8%)、30 年生存率では IS 群が 65.1%と低下しているのに対し、SCT 群では移植施行 2.5 年後以降は死亡例を認めず、長期的な予後が改善される可能性が示唆された³。また、SCT 群では新たな自己免疫疾患の発症が 17%と IS 群 51%と比較して有意に少なく ($p=0.01$)、寛解維持に有効であると考えられる³。移植時期としては、移植時点での臓器障害が少ないほうがその成績は良好であり³、自己免疫疾患や免疫抑制剤によって臓器障害が進む前の適切な時期に SCT を考慮すべきである。

解説

IPEX 症候群では、短期的な予後は SCT 施行例と IS 施行例で明らかな差を認めないものの、難治例においては自己免疫疾患をコントロールし長期的予後を改善するために、適切な時期に SCT を施行することが検討される。

1. Rao A, Kamani N, Filipovich A, et al. Successful bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Blood*. 2007;109:383-5
2. Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D et al. Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients With the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome.

Front Immunol. 2018;9:2411.

3. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1036-49.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

ミエロペルオキシダーゼ欠損症

OMIM 番号: 254600

【疾患背景】

ミエロペルオキシダーゼ(Myeloperoxidase: MPO)は、好中球のアズール顆粒ならびに単球の lysosome 顆粒に含まれる酵素群の一つであり、過酸化水素(H_2O_2)と塩素イオン(Cl^-)から殺菌能のある次亜塩素酸($HOCl$)を産生するという独特の機能を持つ[1]。その責任遺伝子は17番染色体長腕上にある *MPO* 遺伝子にコードされている。1969年に播種性カンジダ症で初めてMPOの欠損が報告され[2]、これまでに欧米では2,000-4,000人に1人、本邦では57,000人に1人の頻度でMPO欠損を認めるとされている[3]。MPO欠損症の遺伝形式は常染色体性劣性である[4]。

【原因・病態】

MPO欠損症では、MPOの酵素活性低下または消失により細胞内殺菌能が低下する[3]。MPOは *in vitro* で強力な抗菌特性を示すことが知られており[1]、ノックアウトマウスを用いた解析においてカンジダの接種菌量によって生存率が異なることが報告されている[5]。一方でMPO欠損症は免疫不全としては臨床像がごく軽症であることが多く、糖尿病などの病態が併存する場合を除き重篤な感染症を認めることは稀である[2, 6, 7]。

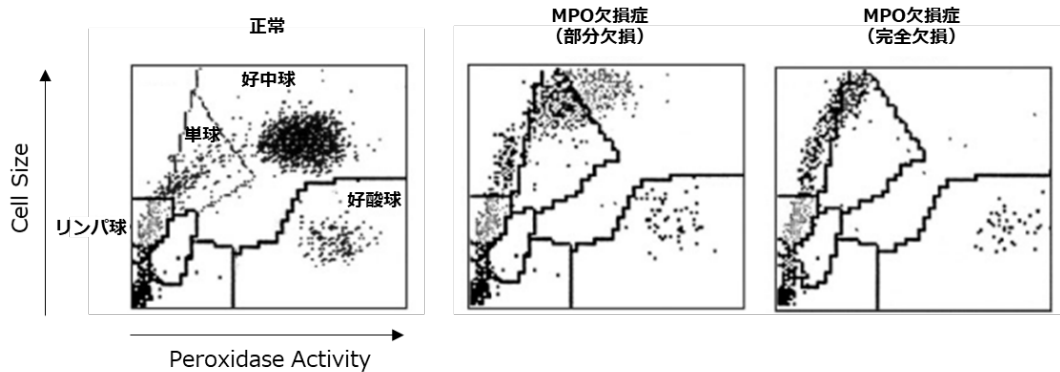
【臨床像】

MPO欠損症はカンジダに対する易感染性を特徴とするが[2]、重症化に至る頻度は5%未満とされており、多くの症例では感染症が重篤化することなく経過する[6, 8]。そのため、好中球殺菌能におけるMPOの役割は補助的であり、この欠損によりカンジダ症以外の感染症が重篤化することはないと考えられる[1]。近年はペルオキシダーゼ活性を用いる自動白血球分類装置が登場したことに伴い、無症状の症例が偶発的に発見・診断されることもある[3, 9-11]。

【診断】

1. 検査所見

ペルオキシダーゼ活性を用いる自動白血球分類装置では、MPO活性のない、異常な顆粒球分画として認識される[9, 11, 12]。末梢血スミアを用いたMPO染色は陰性となる[13]。



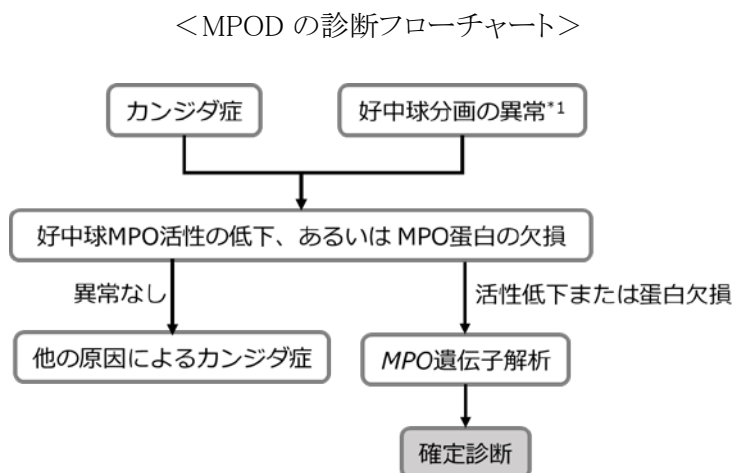
[11]より一部改変

2. 鑑別診断

カンジダ症を認める場合には、その背景となる多様な疾患の一つとして MPO 欠損症が鑑別対象となる。慢性肉芽腫症 (CGD) との鑑別を目的に行われる DHR123 法では、MPO 欠損症でも殺菌能の著しい低下が認められる場合があり注意を要する[10, 14]。

3. 診断フローチャート

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



*1 ペルオキシダーゼ活性を用いる自動白血球分類装置により検出された異常

4. 重症度分類

本疾患は、多くの症例が無症状のまま経過するため軽症と考えられるが、一部の症例で重篤な感染症を認める重症例も知られている。

【治療】

カンジダ症を合併した場合には適切な抗真菌剤による治療が必要となるが、それ以外の場合には特別の治療を要しない。ただし MPO 欠損症に糖尿病を伴う場合は、早期から積極的に抗菌薬を開始し、十分な治療期間を設けることが重要とされている[6]。

【長期予後】

MPO 欠損症では重篤な感染症を呈することが少なく、予後は良好とされる。

【予防接種】

生ワクチンを含めて、予防接種による重篤な有害事象の報告はみあたらない。

文献

1. Nauseef W.M. *Myeloperoxidase in human neutrophil host defence*. Cell Microbiol, 2014. **16**(8): p. 1146-55.
2. Lehrer R.I., M.J. Cline. *Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to Candida infection*. J Clin Invest, 1969. **48**(8): p. 1478-88.
3. Klebanoff S.J., et al. *Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms*. J Leukoc Biol, 2013. **93**(2): p. 185-98.
4. Kitahara M., et al. *Hereditary myeloperoxidase deficiency*. Blood, 1981. **57**(5): p. 888-93.
5. 荒谷康昭. *真菌感染と好中球ミエロペルオキシダーゼ*. 日本医真菌学会雑誌, 2006. **47**(3): p. 195-199.
6. Lanza F. *Clinical manifestation of myeloperoxidase deficiency*. J Mol Med (Berl), 1998. **76**(10): p. 676-81.
7. Cech P., et al. *Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with Candida albicans liver abscess*. Am J Med, 1979. **66**(1): p. 149-53.
8. Dinauer M.C. *Disorders of neutrophil function: an overview*. Methods Mol Biol, 2014. **1124**: p. 501-15.
9. Kutter D. *Prevalence of myeloperoxidase deficiency: population studies using Bayer-Technicon automated hematology*. J Mol Med (Berl), 1998. **76**(10): p. 669-75.
10. Mauch L., et al. *Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase*

- deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. Clin Chem, 2007. 53(5): p. 890-6.*
11. Marchetti C., et al. *Genetic characterization of myeloperoxidase deficiency in Italy. Hum Mutat, 2004. 23(5): p. 496-505.*
 12. Nunoi H., et al. *Prevalence of inherited myeloperoxidase deficiency in Japan. Microbiol Immunol, 2003. 47(7): p. 527-31.*
 13. Nauseef W.M. *Diagnostic assays for myeloperoxidase and myeloperoxidase deficiency. Methods Mol Biol, 2014. 1124: p. 537-46.*
 14. Milligan K.L. et al., *Complete Myeloperoxidase Deficiency: Beware the "False-Positive" Dihydrorhodamine Oxidation. J Pediatr, 2016. 176: p. 204-6.*

Clinical Question

1. MPO 欠損症と診断した場合、抗菌薬の予防内服は必要か？

推奨

MPO欠損症に対する予防的な抗菌薬治療は推奨されない。

根拠の確かさ C

背景

MPO 欠損症では好中球の細胞内殺菌能が低下し、カンジダに対する易感染性を示す[1, 2]。

科学的根拠

MPO 欠損症は免疫不全症としては臨床像がごく軽症であることが多く、感染症が重症化に至る頻度は 5%未満とされている[2]。カンジダ症を合併した場合は適切な抗真菌剤による治療が必要となるが、それ以外の場合には特別の治療を要しない[2, 3]。

解説

MPO は *in vitro* における強力な抗菌特性が知られている[1]。また、ノックアウトマウスを用いた *in vivo* における実験では、病原菌量が多い際の生体防御における MPO の重要性が示唆されている[4]。これらのデータとは対照的に、MPO 欠損症における臨床像の殆どが軽症であることは、MPO 欠損による免疫能低下がその他の免疫システムにより補完されやすいからだと考えられている[5]。一部の MPO 欠損症では、症例で重症感染症を認めるものの感染症に難渋することが少ないことから、予防的な抗菌薬治療は推奨されない[2]。糖尿病合併のMPO欠損症では感染の重症化が危惧されるものの、予防内服の効果についてはエビデンスがみあたらない。

1. Klebanoff S.J., et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J Leukoc Biol*, 2013. 93(2): p. 185-98.
2. Lanza F. Clinical manifestation of myeloperoxidase deficiency. *J Mol Med (Berl)*, 1998. 76(10): p. 676-81.
3. Dinauer M.C. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol*, 2014. 1124: p. 501-15.
4. 荒谷康昭. 真菌感染と好中球ミエロペルオキシダーゼ. *日本医真菌学会雑誌*, 2006. 47(3): p. 195-199.
5. Nauseef W.M. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cell Microbiol*, 2014. 16(8): p. 1146-55.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

3 6 及び 3 7 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる 好中球減少症

疾患背景

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia: SCN)、周期性好中球減少症 (cyclic neutropenia: CN) 以外に、慢性的な経過をとる好中球減少の原因遺伝子が明らかになっている。2018 年の IUIS 免疫不全症分類では、SCN、CN 以外に 11 疾患が示されている。

原因・病態・臨床像

- (1) 糖原病 Ib 型：グルコース 6 リン酸トランスカララーゼ (*G6PT1*) の異常によりグリコーゲンが蓄積する代謝性疾患であり、好中球の数及び機能の低下を来す。低血糖、肝脾腫、発達遅滞を合併し、常染色体劣性遺伝形式をとる。細胞質から小胞体へのグルコース 6 リン酸 (G 6 P) の輸送障害によって白血球における抗酸化保護作用が低下し、好中球の減少を示すと考えられている¹⁾。
- (2) X 連鎖好中球減少症：Wiskott-Aldrich 症候群の原因遺伝子である *WAS* 遺伝子の恒常活性化変異によって発症する。前骨髄球での maturation arrest が認められる。重症好中球減少の他に、単球減少や骨髄異形成を伴う。X 連鎖遺伝形式をとる²⁾。
- (3) P14/LAMTOR2 欠損症：エンドソームのアダプタータンパクである p14 (*LAMTOR2*) の欠損によって、重度の好中球減少の他、メモリー B 細胞の減少による低ガンマグロブリン血症、細胞障害性 T 細胞 (CD8+T 細胞) の活性低下が起こる。そのほか、低身長、白皮症の合併が報告される³⁾。
- (4) Barth 症候群：リン脂質のトランスアシラーゼである tafazzin をコードする *TAZ* 遺伝子の機能喪失変異により、カルジオリピンのリモデリングが減少する。ミトコンドリアの膜貫通タンパク質複合体の complex IV の形成が不安定となり、電子伝達系の障害が起こる。好中球減少は断続的かつ不規則であり、そのほか、心筋症や骨格筋ミオパチーを合併する。X 連鎖遺伝形式をとる⁴⁾。
- (5) Cohen 症候群：細胞内小器官である小胞体タンパクをコードする *VPS13B* の変異によって発症する。乳幼児からの精神運動発達遅滞、特異顔貌、網膜症とともに、間欠的好中球減少を呈する。慢性の歯肉口内炎を呈し、早期の歯牙喪失の可能性があり。常染色体劣性形式をとる⁵⁾。
- (6) Clericuzio 症候群 (好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症)：エクソリボヌクレアーゼである hMpn1 タンパクをコードする *USB1* 遺伝子の変異によって生じる。多形皮膚萎縮、爪甲肥厚、掌蹠角化症、低身長、重症好中球減少症を呈する。常染色体劣性遺伝形式をとる^{6,7)}。

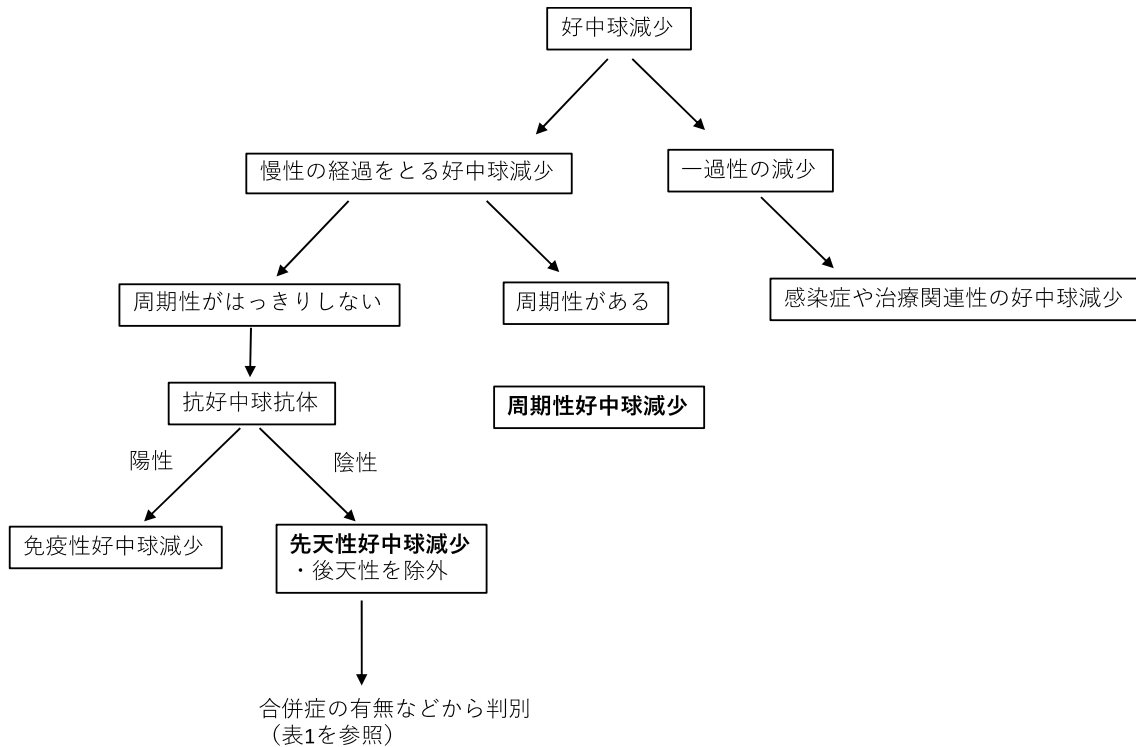
- (7) JAGN1 欠損症：新規の SCN の責任遺伝子として *JAGN1* 遺伝子が同定された。*JAGN1* 変異によって、好中球の小胞体細網構造の異常や異常顆粒の増加、タンパクの N-glycosylation の異常、アポトーシスの増加がみられる。また、JAGN1 は顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 受容体が関与するシグナル伝達にも必要である。骨髄では前骨髄球～骨髄球での maturation arrest を呈し、好中球減少による気道感染、皮膚膿瘍、大腸炎などの重症感染を繰り返す。そのほかの症状として、幽門狭窄、脊柱側弯、てんかん、骨粗鬆症、骨形成異常、エナメル形成不全、大動脈縮窄、甲状腺機能低下、泌尿器奇形の合併を認める。常染色体劣性形式をとる⁸⁾。
- (8) 3-メチルグルタコン酸尿症：Caseinolytic peptidase B (*CLPB*) 遺伝子の変異によって発症する。3-メチルグルタコン酸 (3-MGA) が増加し、神経学的症状 (精神運動発達遅滞) と好中球減少を来す⁹⁾。
- (9) G-CSF 受容体欠損症：顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 受容体をコードする *CSF3R* 遺伝子の異常により発症する。乳児期より好中球減少に伴い、肺炎などの重症感染を繰り返す。常染色体劣性形式をとる¹⁰⁾。
- (10) SMARCD2 欠損症：ATP 依存性の SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体のサブユニットである SMARCD2 の変異によって発症する。SMARCD2 の変異によって、転写因子 CEBPe の二次顆粒遺伝子のプロモーターへの誘導が障害される。好中球減少に伴う臍帯脱落遅延、肺炎や敗血症などの重症細菌感染症を呈すし、また骨髄異形成も認められる。常染色体劣性形式をとる¹¹⁾。
- (11) HYOU1 欠損症：HYOU1 は小胞体やミトコンドリアに存在するシャペロンであり、小胞体ストレスに対する反応に関与している。HYOU1 遺伝子の異常によって、好中球減少や B 細胞、樹状細胞の低下を示す。気道や皮膚、粘膜などでの重症感染のほか、ストレス時の低血糖症が特徴である。常染色体劣性遺伝形式を示す¹²⁾。

検査所見

- 好中球数
- 周期性の有無
- 抗好中球抗体
- その他、合併症に伴う異常所見

診断とフローチャート

好中球減少を認めた場合の診断フローチャートを示す。



疾患と合併症の一覧¹³⁾

疾患名	遺伝子	合併所見	遺伝形式	MDS/AML のリスク	G-CSF への反応
糖尿病1b型	<i>G6PT1</i>	低血糖、炎症性腸疾患、肝脾腫、高脂血症	AR	有り	有り
X連鎖好中球減少症	<i>WAS</i>		XL gain of function	有り	有り
P14/LAMTOR2欠損症	<i>LAMTOR2</i>	低ガンマグロブリン血症、CD8+T細胞障害活性低下、部分白子症、成長障害	AR	無し	有り
Barth症候群	<i>TAZ</i>	心筋症、骨格筋ミオパチー、発達成長遅滞	XL	無し	有り
Cohen症候群	<i>VPS13B</i>	精神運動発達遅滞、特異顔貌、網膜症	AR	無し	有り
Clericuzio症候群	<i>USB1</i>	多形皮膚萎縮、爪甲肥厚、掌蹠角化症、低身長	AR	有り	有り
JAGN1欠損症	<i>JAGN1</i>	幽門狭窄、骨格系異常、てんかん、エナメル形成不全、大動脈縮窄、甲状腺機能低下、泌尿器奇形	AR	有り	無し
3-メチルグルタコン酸尿症	<i>CLPB</i>	小頭症、低血糖、筋緊張低下、痙攣、白内障、子宮内発育遅延	AR	有り	有り
G-CSF受容体欠損症	<i>CSF3R</i>		AR	有り	無し
SMARCD2欠損症	<i>SMARCD2</i>	臍帯脱落遅延、慢性下痢、発達遅滞	AR	有り	無し
HYOU1欠損症	<i>HYOU1</i>	低ガンマグロブリン血症、低血糖	AR	無し	有り

重症度分類

一般に、好中球が1000—1500/ μL より低下した場合に軽度の好中球減少とされるが、易感染性を示すようになるのは、500/ μL 未満である。200/ μL 未満では、炎症の消失などがあり、重症感染症を呈するようになる。その他、好中球以外の免疫異常を合併する場合には、感染症状のさらなる悪化が起り得る。

治療と予後

抗菌薬の予防投与に加えて、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与は、多くの疾患において、顆粒球減少症に対して有効であり、好中球数をモニタリングしながら投与量を調節する。一方で、複数の疾患でMDS/AMLの発症リスクがあり、定期的な骨髄の評価が必要である¹³⁾。一部の疾患では造血幹細胞移植の効果が認められる¹⁴⁾。生命予後は、重症感染のほか、合併症による症状が大きく影響する。

- ・糖原病Ib型：G-CSFが有効であり、炎症性腸疾患にも有効である¹⁵⁾。ただし、G-CSFの投与によって肝脾腫の増大があることから最少量での投与が重要である。その他、低血糖に対する食事療法などが行われる。

- ・X-linked neutropeniaでは、G-CSFは有効であるが、骨髄異形成のリスクが上がることから、定期的なモニタリングが必要である。

- ・P14/LAMTOR2欠損症：低用量のG-CSFによって好中球数の上昇が期待できる³⁾。予後は不明である。

- ・Barth症候群：心筋障害による心不全に対する治療など対症療法が中心である。G-CSF投与が有効であるとの報告がある⁴⁾。心不全や重症感染により4歳までの死亡率が高いことから、早期診断と適切な管理が重要である。

- ・Cohen症候群：好中球減少は慢性に経過する。好中球減少に伴い、抗菌薬治療を開始する。口腔内感染症に対する口腔衛生管理は重要である。好中球減少に対してG-CSFは有効である⁵⁾。

- ・Clericuzio症候群：皮膚症状に対するスキンケアなど対症療法が中心である。G-CSFは好中球数の上昇を認めるが、感染に対する有効性の報告は少ない。

- ・JAGN1欠損症では、G-CSFへの反応は不良である^{8,16)}。根治的治療として造血幹細胞移植は有効とされる。

- ・3-メチルグルタコン酸尿症：重症感染に対してはG-CSFによる好中球上昇が報告されている⁹⁾。新生児期の死亡から思春期の生存まで予後に関しては様々である。

- ・G-CSF受容体欠損症：G-CSFに対する反応は乏しく、予後は悪い。*CSF3R*変異は、他の付加的異常が加わることでMDS/AMLのリスクとも考えられている。HSCTの報告はあるが、その適応に関しては検討が必要である。

- ・SMARCD2欠損症：G-CSFに対する反応は乏しい¹¹⁾。

- ・HYOU1欠損症：好中球減少に対してのG-CSFは有効である。低ガンマグロブリン血症に対するガンマグロブリン補充療法との併用により、感染の頻度が低下する¹²⁾。

CQ-1：造血幹細胞移植はこれらの疾患で必要か？

推奨：疾患によっては、根治的治療として造血幹細胞移植が有効である。

根拠の確かさ C

解説

多くの疾患において、G-CSF の投与により好中球の上昇が認められ、抗菌薬との併用によって感染症管理が可能である。一方で、糖原病 Ib 型, JAGN1 欠損症では、造血幹細胞移植による改善が報告されており、重症感染を繰り返したり、G-CSF に不応であったりした場合には検討する¹⁴⁾。ただし、神経などの合併症が存在する場合には総合的な判断が必要である。

CQ-2：G-CSF の投与は有用か？

推奨：重症好中球減少の際には有効である。ただし、MDS/AML の疾患背景がある場合には、定期的なモニタリングが必要である。

根拠の確かさ C

解説

多くの疾患で G-CSF への反応が良好である^{13,14, 17)}。抗生剤の予防投与に加えて、好中球数の推移を基に使用することで重症感染症の頻度を低下させることが可能である。ただし、AML/MDS の発症リスクがある疾患では、定期的な骨髄検査が必要である。

1. Visser G, Jager W, Verhagen LP, et al. Survival, but not maturation, is affected in neutrophil progenitors from GSD-1b patients. *J Inher Metab Dis* 2012; 35:287-300.
2. Ancliff PJ, Blundell MP, Cory GO, et al. Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. *Blood* 2006; 108:2182-2189.
3. Bohn G, Allroth A, Brandes G, et al. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med* 2007; 13:38-45.
4. Steward CG, Groves S, Taylor C, et al. Neutropenia in Barth syndrome: characteristics, risks, and management. *Curr Opin Hematol* 2019; 26:6-15
5. Rodrigues J, Fernandes H, Caruthers C, et al. Cohen syndrome: Review of the Literature. *Cureus* 2018; 10:e3330.
6. Volpi L, Roversi G, Colombo EA, et al. Targeted next-generation sequencing appoints c16orf57 as clericuzio-type poikiloderma with neutropenia gene. *Am J Hum Genet* 2010; 86:72-76.
7. Piard J, Holder-Espinasse M, Arai B, et al. Systemic search for neutropenia should be part of the first screening in patients with poikiloderma. *Eur J Med Genet* 2012; 55: 8-11.
8. Boztug K, Jarvinen PM, Salzer E, et al. JAGN1 deficiency caused aberrant myeloid cell homeostatic and congenital neutropenia. *Nat Genet* 2014; 46:1021-1027.
9. Wortmann SB, Zeitkiewicz S, Kousi M, et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet* 2015; 96:245-57.
10. Triot A, Jarvinen PM, Arostegui JI et al. Inherited Biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. *Blood* 2014; 123: 3811-7.
11. Witzei M, Petersheim D, Fan Y, et al. Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. *Nat Genet* 2017; 49:742-752
12. Haapaniemi EM, Fogarty CL, Keskitalo S, et al. Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1391-1393.
13. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, et al. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history, *Br J Haematol* 2017; 179:557-574.
14. Bakhtiar S, Shadur B, Stepensky P. The evidence for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital neutrophil disorders: a comprehensive review by the inborn errors working party group of EBMT. *Front Pediatr* 2019; 7:436. doi: 10.3389/fped.2019.00436
15. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Haematol* 2019; 26:16-21.
16. Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. JAGN1 deficient severe congenital neutropenia: two case from the same family. *J Clin Immunol* 2015; 35:339-343.
17. Skokowa J, Dale D, Touw I, et al. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17032.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

白血球接着不全症

疾患背景

白血球における接着分子の異常によって発症する疾患であり、感染部位への白血球の浸潤が障害され、感染症が反復・遷延する。白血球接着不全症 (leukocyte adhesion deficiency: LAD) は、 $\beta 2$ インテグリンの発現の異常 (LAD- I : *ITGB3* 変異) や活性化の障害 (LAD- III : *FERMT3* 変異)、セレクトインリガンドの糖鎖修飾障害 (LAD- II : *SLC35C1* 変異) の3つに分類され、いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。生後早期からの細菌感染、非化膿性の皮膚感染、臍帯脱落遅延、歯肉炎などを中心とし、LAD- II では精神発達遅滞を、LAD- III では、出血傾向や大理石病などの症状が加わる。

LAD- I は欧米ではおよそ 10 万人に 1 人の発症とされるが、国内においてはさらに頻度が低いとされている。LAD- II および LAD- III は日本における報告はない。

原因・病態

炎症や組織損傷部位への白血球の遊走における最初のステップとして、白血球と血管内皮の強力な接着と、血管外への migration がある。血管内皮と白血球の表面には、そのために必要な様々な接着分子が発現している¹⁾。

- 1) セレクトイン：血管内皮細胞に発現するセレクトインに白血球表面上のセレクトインリガンドが結合することで、血管内面での Rolling が起こる。
- 2) インテグリン： α 鎖と β 鎖のヘテロダイマーのから成り、白血球の血管内皮への接着において重要な役割を果たす。特に、 $\beta 1$ と $\beta 2$ サブクラスは、白血球の炎症部位への migration に主要な役割を果たしている。種々の炎症刺激 (IL-8 などのケモカイン) によりリン酸化された Kindlin3 や Talin がインテグリン蛋白の細胞内ドメインに結合し、活性化する (Inside out pathway) ことで、血管内皮と接着、血管外へ遊走する。
- 3) immunoglobulin superfamily 分子：内皮細胞上に発現し、白血球表面上のインテグリンと結合することで、強力な接着分子の形成と血管内皮間を通じた組織内への浸潤を引き起こす。ICAM-1 と ICAM-2 が挙げられる。

白血球の血管内の血流から組織への移行において、まず、血管内皮上のセレクトインに、白血球表面のセレクトインにリガンド (フコシル化炭水化物) が結合し、このゆるい接着により rolling が起こる。その後、白血球が活性化し、インテグリンを介して血管内皮上の ICAM-1,2 と強力に接着することで、血管外への移行が起こる。LAD は、この rolling から接着に関わる各分子の異常により引き起こされ、障害を来す分子によって以下に分別される^{2,3)}。

- 1) LAD- I : CD18 を含む $\beta 2$ インテグリンの欠損であり、*ITGB2* 変異が原因である^{4,5)}。

2) LAD-II：セレクチンリガンドであるフコシル化炭水化物 (CD15) の欠損による接着障害である。GDP-fucose transporter (*SLC35C1*) 変異が原因である^{2,6,7)}。

3) LAD-III： β インテグリン (1、2、3) の活性化の障害である。Kindlin-3 (*FERMT3*) の変異が原因である^{2,8,9)}。

臨床像

各病型によって、臨床症状が異なる。

1) LAD-I

生後早期より以下の症状を呈する¹⁰⁾。

- 臍帯脱落遅延
- 反復性の細菌感染症 (皮膚と粘膜病変を主体)
- 白血球高値
- 非化膿性の皮膚感染症
- 創傷治癒遅延
- 歯肉炎、歯肉周囲炎

2) LAD-II

感染症状はLAD-Iに比較して軽症であり、生命予後へは直結しないとされる。成人における歯肉炎が主な症状となる。一方で、血球系以外の細胞でのフコシル化の障害から、精神発達遅延や低身長、特異顔貌、小頭症、けいれん、筋緊張低下を呈する¹¹⁾。

3) LAD-III

LAD-Iと同様の重度の感染症状を呈する。重症例では、骨吸収に関わる破骨細胞の接着障害から、大理石病様の症状を呈する。また、血小板凝集不全から、Glanzmann 血小板無力症と同様の出血傾向を呈する^{9,12)}。

検査所見

1) 白血球異常高値

2) 接着能、遊走能、貪食能の低下

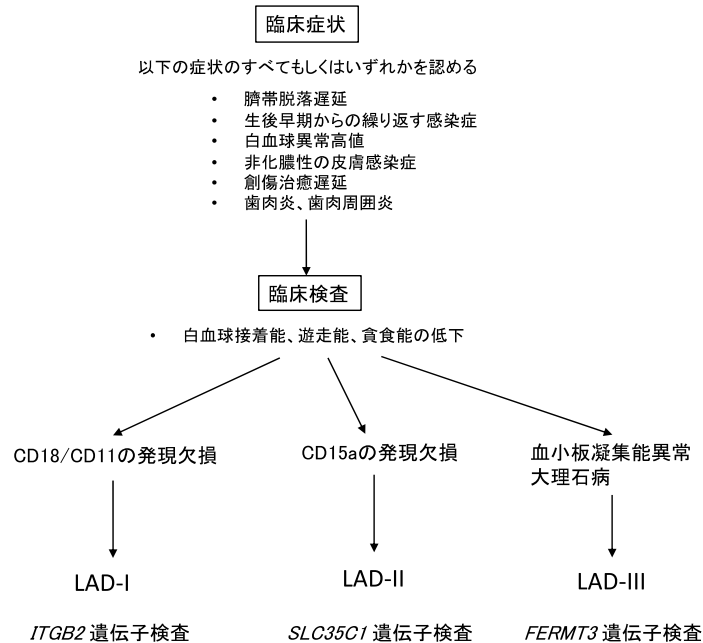
上記の臨床症状と検査所見に加え、下記の検査所見があれば、各々のtypeを考え遺伝子検査を行う。

3) CD11/18の欠損の場合：*INTGB3*変異 (LAD-I)

4) Anti-CD15抗体(ルイスX、シアリルルイスX)で発現が欠損し、発達遅滞を伴う場合：*SLC35C1*変異 (LAD-II)

5) 出血傾向 (血小板粘着能検査) がある場合：*FERMT3*変異 (LAD-III)

診断とフローチャート



1) LAD- I

- ・ 反復性の軟部組織感染と、白血球数異常高値を認めた場合には、フローサイトメトリー (FCM) によって、CD11/CD18 の発現を確認する。LAD-1 の中でも CD18 が発現している、もしくは発現が低下している症例が存在するが CD11a の低下が診断に有用である。
- ・ FCM により CD18/CD11 の発現が認められない場合には、遺伝子検査にて *ITGB3* 遺伝子の解析を行う。

2) LAD- II

- ・ 軽度の感染症状や白血球増多に加え、発達遅滞を呈する症例では LAD-2 を疑う。セレクトリンリガンドであるシアリルルイス X (CD15a) の発現を FCM にて解析する。
- ・ FCM によって CD15a の発現を認めない場合には、遺伝子検査にて GDP-fucose transporter (FUCT1 : *SLC35C1*) の解析を行う。

3) LAD- III

- ・ 出生時からの出血傾向、臍帯脱落遅延を伴う重症感染、白血球増多を認める場合には LAD-3 を疑う。血小板粘着能検査にて異常を認めた場合には、*FERMT3* 遺伝子変異解析を行う。

重症度分類

LAD-I の場合においては、CD11/CD18 の発現が重症度と直接の相関を持っており、重症、軽症～中等症の二つの臨床像に分けられる。発現が 2% 以下の場合には、出生後早期からの頻繁な感染症を呈し、生命予後の維持には造血幹細胞移植が必要である^{13, 14)}。2-30% の場合には軽症から中等症と考えられ、抗生剤治療などの対症的治療で、成人期までの生存も可能である¹⁰⁾。

LAD-II では、LAD-I に比べ、感染症状は軽症の場合が多いとされる。成人期の歯周炎がその主体となる¹¹⁾。LAD-III ではLAD-I と同様に、重症の反復感染、臍帯脱落遅延、白血球異常高値を示し、また血小板の異常から出血症状を呈する。継続的な感染症、湿疹及び出血傾向などの合併症に対する予防と治療を行う。重症例に対する根治的治療は造血幹細胞であるが^{15,16,17)}、LAD-III では、症状の変動が大きく、移植に先駆けての正確な重症度評価は困難とされる。

治療と予後

LAD- I :重症型の場合には、根治的治療である造血幹細胞が必要であり、実施しない場合には生命予後は不良である^{13,14)}。重症感染を発症する前に移植が行われた場合にはその予後は良好とされる。軽症～中等症の患者では、従来の感染症治療が有効であり、急性期の抗生剤治療により軽快が期待できる。細菌感染に対しては、感受性検査に基づいた抗生剤の全身投与を行う。必要に応じて抗生剤の予防投与を実施する。適切な感染治療によって成人期までの生存は可能である。

LAD- II :感染症に対する抗生剤投与が有効である。感染を頻回に繰り返す患者においては、ST 合剤の予防投与を行う。明らかな予後は不明であるが、成人期に移行するにつれて慢性の歯肉炎や感染以外の症状（重度の精神発達遅滞）が顕著になるとされる¹¹⁾。

LAD-III :LAD-1 と同様に、根治的治療は造血幹細胞移植であり、幼児期に実施されない場合には生命予後は不良とされる¹⁵⁾。

CQ-1：造血幹細胞移植はこの疾患の必要か？

推奨：LAD-1 および LAD-3 では重症例に関しては根治的治療として造血幹細胞移植が推奨される。

根拠の確かさ B

LAD- I および LAD-IIIでは、生後早期から感染症を呈し、造血幹細胞移植を実施しない場合には、2歳までの致死率が75%程度とされている^{13,14,15,16,17}。LAD- I、LAD-IIIとも全生存率は75%程度であり、重症感染症を発症前の移植では成績が良好である。一方で、移植関連合併症による死亡が20-25%程度報告されていることから、その適応には重症度や合併症を基に十分な検討の上、決定することが望ましい。

CQ-2：抗菌薬の予防投与は必要か

推奨：LAD- I の軽症～中等症、LAD- II においては、ST 合剤の予防投与が有効である。

根拠の確かさ C

LAD においても、他の食細胞機能異常症と同様に ST 合剤の予防投与がなされる^{18,19,20}。LAD-II においては感染症に対する ST 合剤による効果が報告されている¹¹。LAD-1 では根治的治療が必要であるが、軽症～中等症では ST 合剤の予防投与はある程度の感染症頻度の軽減をもたらす。

CQ-3：LAD-1 に対する Ustekinumab による治療に有効か

「future research question」

LAD-1 患者では、好中球の遊走障害から歯周組織における Th17 細胞の増殖、活性化とそれに伴う炎症や骨破壊が報告されている。LAD-1 患者の歯周組織では、IL-17 の発現が健康人の100倍、慢性歯周炎患者の10倍であり、また Th17 細胞分化の上流に位置する IL-23 においても同様であった。これらの結果から、IL-23 の p40 サブユニットに対する抗体である Ustekinumab を投与することで、歯周炎の改善が認められ、慢性炎症に伴う病変を軽減できる可能性が示された²¹。

CQ-4：LAD-III に対する遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤は有効か？

推奨：重度の出血傾向を示す場合には投与が考慮される。

根拠の確かさ C

LAD-IIIでは、Glanzmann 血小板無力症類似の出血傾向を認め、遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤の有効性が報告されている¹⁷。

文献

1. Nourshargh S, Alon R. leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity* 2014; 41: 694-707.
2. Etzioni A. Genetic etiologies of leukocyte adhesion defects. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:481-486.
3. Etzioni A, Alon R. Cell adhesion and leukocyte adhesion defects. In: *Primary Immunodeficiency Diseases*, 3rd ed(ed by Ochs HD, et al), p732-741, Oxford University Press, New York, 2014.
4. Kishimoto TK, Hollander N, Roberts TM, et al. Hetetogenous mutations in the beta subunit common to the LFA-1, Mac-1 and p150,95 glycoproteins cause leukocyte adhesion deficiency. *Cell* 1987; 50: 193-202.
5. van de Vijver E, Maddalena A, Sanal O, et al. Hematologically important mutations: leukocyte adhesion deficiency (first update). *Blood Cells Mol Dis* 2012; 48: 53-61
6. Luhn K, Wild MK, Exkhardt M, et al. The gene defective in leukocyte adhesion deficiency II encodes a putative GDP-fucose transporter. *Nat Genet* 2001; 38: 69-72.
7. Lubke T, Marquardt T, Etzioni A, et al. Complementation cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorder of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet* 2001; 28: 73-76.
8. Mory A, Feigelson SW, Yarai N, et al. Kindlin-3: a new gene involved in the pathogenesis of LAD-III. *Blood* 2008; 112:2591.
9. Svensson L, Howarth K, McDowall A, et al. Leukocyte adhesion deficiency-III is caused by mutations in KINDLIN3 affecting integrin activation. *Nat Med* 2009; 15: 306-312.
10. Almarza Novoa E, Kasbekar S, Thrasher AJ, et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: A comprehensive review of all published cases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1418-1420.
11. Gazit Y, Mory A, Etzioni A, et al. Leukocyte adhesion deficiency type II: Long-term follow-up and review of the literature. *J Clin Immunol* 2010; 30: 308-313.
12. Schmidt S, Nakchbandi I, Ruppert R, et al. Kindlin-3-mediated signaling from multiple integrin classes is required for osteoclast-mediated bone resorption. *J Cell Biol* 2011; 192: 883-897.
13. Qasm W, Cavazzana-Calvo M, Davis EG, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *Pediatrics* 2009; 123: 836-840.
14. Bakhtiar S, Shadur B, Stepensky P. The evidence for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital neutrophil disorder: a comprehensive review by the inborn

- errors working party group of EBMT. *Front Pediatr* 2019; 7:436. doi: 10.3389/fped.2019.00436
15. Stepensky PY, Wolach B, Gavrieli R, et al. Leukocyte adhesion deficiency type III: clinical features and treatment with stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015; 37:264-268.
 16. Kuijpers TW, van Bruggen R, Kamerbeek N, et al. Natural history and early diagnosis of LAD-1/variant syndrome. *Blood* 2007; 109: 3529-37.
 17. Saultier P, Szepetowski S, Canault M, et al. Long-term management of leukocyte adhesion deficiency type III without hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2018; 103: e264-267.
 18. Andrews T, Sullivan K. Infections in patients with inherited defects in phagocytic function. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16: 597-621.
 19. Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorder and their management. *J Clin Pathol* 2001; 54: 7-19.
 20. De Rose DU, Giliani S, Notarangelo LD, et al. Long term outcome of eight patients with type 1 leukocyte adhesion deficiency (LAD-1): Not only infections, but high risk of autoimmune complication. *Clin Immunol* 2018; 191:75-80.
 21. Moutsopoulos NM, Zerbe CS, Wild T, et al. Interleukin-12 and Interleukin-23 blockade in leukocyte adhesion deficiency type 1. *N Engl J Med* 2017; 376: 1141-1146.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

Shwachman-Diamond 症候群

1. 疾患背景

Shwachman-Diamond 症候群 (Shwachman-Diamond syndrome : SDS) は、造血不全症、膵外分泌不全および骨格異常を特徴とし、常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患で、1964年に Shwachman らにより初めて報告された¹。骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome : MDS) や急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia : AML) の発症リスクが高く、15~30%の患者に発症すると報告され、これらが予後を左右する合併症である。発症頻度は、欧米では76,000人に1人と推定され、男女比は1.6:1と報告されている²。わが国では稀とされているが、本疾患に対する認知度の高まりとともに診断例が増加してきており、日本小児血液・がん学会中央診断では10例を超える³。

2. 病因・病態

リボソーム合成異常を病態とし、原因遺伝子として、約90%の症例で *SBDS* 遺伝子に変異を認める⁴が、近年 *DNAJC21* 遺伝子および *EFL1* 遺伝子も原因遺伝子として報告されている^{5,6}。*SBDS* 遺伝子の exon2 における 183-184TA>CT、258+2T>C が高頻度に認められる変異である⁷。*SBDS*、*DNAJC21* および *EFL1* はリボソームの 60S サブユニットと 40S サブユニットが結合し、80S リボソームが形成される過程に必要な蛋白である。60S サブユニットが 40S サブユニットと結合するためには、eIF6 が 60S サブユニットから放出される必要があり、SDS ではその過程の障害により 80S リボソームの生成が阻害されると考えられている⁸。*SBDS* 遺伝子変異の種類と臨床症状、重症度および予後の関係は明らかではない⁹。

3. 臨床像

(1) 臨床症状

乳幼児期から膵外分泌不全による慢性下痢、体重増加不良を認め、好中球減少を契機に診断されることが多い。骨格異常としては、低身長、胸郭異常、骨幹端異形成などがみられる。肝障害、行動異常および歯牙異常も頻度が高い合併症である。約半数の SDS 患者では膵外分泌機能が年長になるにつれ改善し、それに伴い症状が改善するため、年長児では診断が困難となる¹⁰。

(2) 検査所見

本疾患では好中球減少はほぼ全例に認められるが、程度はさまざまであり、間欠的な場合もある。貧血は80%で認められ、大球性であることが多く、ヘモグロビン F が高値である。骨髄所見は、一般的に低形成であり、軽度の異形成がしばしば認められ、染色体異常として

i (7q)および del (20q)がよく認められるが、これらは自然に消失することがある³。膵外分泌機能評価は必ずしも容易ではないが、膵型アミラーゼおよび血清リパーゼの低下、便中脂肪の存在および超音波検査、CT、MRIにおける脂肪膵の有無を評価する。血中の脂溶性ビタミン濃度低下も参考所見となる。

SDS が疑われる場合は遺伝子検査を行い、*SBDS* 遺伝子、*DNAJC21* 遺伝子および *EFL1* 遺伝子の病的変異が同定されれば確定診断となる。

4. 診断

(1) 鑑別診断

Fanconi 貧血、先天性角化不全症など他の先天性骨髄不全症が鑑別となる。また、膵外分泌不全症をきたしうる疾患として Pearson 症候群および嚢胞性線維症も重要な鑑別疾患である。

(2) 診断基準

下記 I の臨床症状および検査所見を満たし、II の遺伝子検査で病的変異が同定されたものを SDS と確定診断する。遺伝子検査で病的変異を片アレルのみ、あるいは変異は認めないが臨床症状および検査所見から SDS の疑いが強いものについては、専門医にコンサルトする。

I. 臨床診断：血球減少（いずれか 1 系統）および膵外分泌機能不全のいずれも認める。

1. 血球減少

- a. 好中球減少（ $1500/\mu\text{L}$ 未満）（少なくとも 3 か月以上に渡り 2 回以上）
- b. 産生能低下による血球減少（少なくとも 3 か月以上に渡り 2 回以上）
（参考所見）
- a. HbF の持続高値（少なくとも 3 か月以上に渡り 2 回以上）
- b. 赤血球の MCV 上昇（少なくとも 3 か月以上に渡り 2 回以上、溶血や栄養不良など他の原因を除外）

2. 膵外分泌機能不全

- a. 年齢別基準値からの膵酵素低下（便中エラスターゼ、血清トリプシノーゲン、血清アミラーゼ、血清リパーゼ）
（参考所見）
- a. 便中脂質異常（72 時間）
- b. 少なくとも 2 つ以上の脂溶性ビタミンの低下（ビタミン A, D, E, K）
- c. 膵臓の脂肪化（超音波、CT、MRI もしくは剖検による病理所見）

3. その他 SDS を示唆する所見：

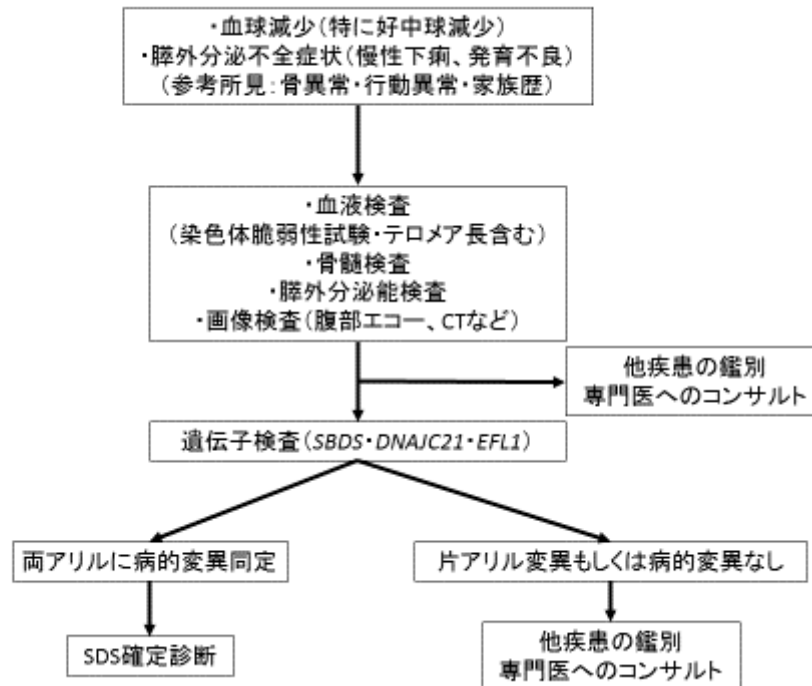
- a. 骨異常
- b. 行動異常

c.家族歴（1親等内に SDS と診断された）

4.その他の腺外分泌不全の原因を除外（特に原因遺伝子に変異を認めない症例）

II. 遺伝子診断：SBDS、DNAJC21、EFL1 遺伝子変異を両アリルに認める。

(3) 診断フローチャート



5. 重症度分類

骨髄不全症の重症度に関しては、再生不良性貧血の重症度分類に準じる。MDS および AML への進展例は最重症と位置付ける。

再生不良性貧血の重症度基準（平成 29 年度修正）

stage1	軽症	下記以外で輸血を必要としない。
stage2	中等症	以下の 2 項目以上を満たし、
	a	赤血球輸血を必要としない。
	b	赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。
		網赤血球 60,000 / μ L 未満
		好中球 1,000 / μ L 未満
		血小板 50,000 / μ L 未満
stage3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血が必要。
		網赤血球 60,000 / μ L 未満
		好中球 1,000 / μ L 未満

		血小板	50,000 / μ L 未満
stage4	重症	以下の2項目以上を満たす	
		網赤血球	40,000 / μ L 未満
		好中球	500 / μ L 未満
		血小板	20,000 / μ L 未満
stage5	最重症	好中球 200 / μ L 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす	
		網赤血球	20,000 / μ L 未満
		血小板	20,000 / μ L 未満

6. 治療

(1) 血液学的異常

貧血、血小板減少に対しては適宜輸血を行う。重症細菌および真菌感染をきたす、もしくは反復する場合は G-CSF 投与を考慮する。重度の骨髄不全および MDS/AML への進展例は造血細胞移植の適応となる。

(2) 膵外分泌不全

パンクレアチン、パンクレリパーゼなどを用いた膵酵素補充療法が主体となる。SDS では年齢とともに膵機能の改善が得られ、治療を中止できることも多い。脂溶性ビタミンが低値である場合はビタミン製剤の補充も行う。

7. 予後

MDS/AML 合併例では予後不良である。多臓器にわたる合併症を有する症例も多いため、多職種と連携をとりながら生涯にわたって診療していくことが重要である。

CQ

1. アンドロゲン製剤は骨髄不全症の治療選択肢となるか。
2. 造血細胞移植は根治療法として適応となるか。

1. アンドロゲン製剤は骨髄不全症の治療選択肢となるか。

推奨

アンドロゲン製剤は骨髄不全症に対して第一選択薬として使用することは推奨されない。

根拠の確かさ C

背景

本疾患と同様の先天性骨髄不全症である先天性角化不全症では骨髄不全症に対して蛋白同化ホルモンが造血能回復に対して有効であることが示されている¹¹。本疾患においても内科的治療の選択肢として蛋白同化ホルモンの適応の検討は重要な課題である。

科学的根拠

本疾患へのアンドロゲンの効果に関してはデータが乏しいが、肝障害を合併することが多い疾患であるため、第一選択薬として使用することは推奨されない²。

2. 造血細胞移植は根治療法として適応となるか。

推奨

重度の骨髄不全症例および MDS/AML 進展例に対して造血細胞移植は推奨される。

根拠の確かさ C

背景

SDS における血液学的異常に対する唯一の根治療法は造血細胞移植である。感染コントロール不良例や MDS/AML 進展例では予後不良であり、根治療法として造血細胞移植が必要である。

科学的根拠

造血細胞移植後の生存率は、重度骨髄不全症で約 80%、MDS/AML で 30~40%と移植時の病態により異なる²。SDS においては、生着不全、臓器障害などの合併症により移植成績は不良であったが、近年、強度減弱前処置を用いた移植法による成功例の報告がされている¹²。至適前処置や GVHD 予防法の推奨は現時点では困難である。

参考文献

1. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr.* 1964; 65: 645–663.
2. Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1242: 40-55.
3. 渡邊健一郎, 金兼弘和: Shwachman-Diamond 症候群. 先天性骨髄不全症診療ガイドライン 2017; 48-57.
4. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman -Diamond syndrome. *Nat Genet.* 2003; 33: 97–101.
5. Dhanraj S, Matveev A, Li H, et al. Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood.* 2017; 129: 1557-62.
6. Stepensky P, Chacon-Flores M, Kim KH, et al. Mutations in EFL1, an SBDS partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome. *J Med Genet.* 2017; 54: 558-66.
7. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman -Diamond syndrome. *Nat Genet.* 2003; 33: 97–101.
8. Warren AJ. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. *Adv Biol Regul.* 2018; 67: 109-127.
9. Hashmi SK, Allen C, Klaassen R, et al. Comparative analysis of Shwachman -Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clin Genet.* 2011; 79: 448-458.
10. Hill RE, Durie PR, Gaskin KJ, et al. Steatorrhea and pancreatic insufficiency in Shwachman syndrome. *Gastroenterology* 1982; 83: 22-7.
11. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med* 2016; 374: 1922-31.
12. Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, et al. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 159-165.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

その他白血球機能異常症

1. 疾患背景

その他の白血球機能異常における疾患として、*GATA2* 欠損症および肺胞蛋白症を対象疾患とした。*GATA2* 欠損症は、造血幹細胞の発生や維持に関わる転写因子である *GATA2* 遺伝子を原因とし、B 細胞、NK 細胞、単球および樹状細胞が減少し、抗酸菌やヒトパピローマウイルスに易感染性を示す。その他に骨髓異形成症候群（Myelodysplastic syndrome : MDS）/急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukemia : AML）、リンパ管浮腫、肺胞蛋白症などもきたし、症状は多岐にわたる。本疾患群における肺胞蛋白症は、*CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子を原因とし、肺胞マクロファージの GM-CSF への反応性低下をきたし、肺サーファクタントのクリアランスが低下し、肺胞蛋白症をきたす。

2. 病因・病態

GATA2 欠損症は、*GATA2* 遺伝子のハプロ不全を原因とする常染色体優性遺伝病である。*GATA2* は造血幹細胞から多リンパ系前駆細胞（Multilymphoid progenitor : MLP）への分化において必須の転写因子であり、MLP から B 細胞、NK 細胞、樹状細胞および単球が分化するため、*GATA2* 欠損症ではこれらの細胞の欠損を認める¹。

偽常染色体領域である X 染色体 Xp22.32 と Y 染色体 Yp11.3 に位置する *CSF2RA* 遺伝子および 22 番染色体 22q12.3 に位置する *CSF2RB* 遺伝子を責任遺伝子とし、常染色体劣性遺伝形式をとる。いずれにおいても肺胞マクロファージの GM-CSF に対する反応が低下し、肺サーファクタントが効果的に除去されず肺胞内に貯留するため肺胞蛋白症をきたす^{2,3}。

3. 臨床像

(1) 臨床症状

GATA2 欠損症では易感染性、骨髓異形成症/骨髄性白血病（MDS/AML）、リンパ管浮腫、感音性難聴、肺胞蛋白症など症状は多岐にわたる。易感染性を主要症状とする症例は DCML 欠損症、あるいは MonoMAC 症候群と呼ばれ、リンパ管浮腫と MDS を主要症状とする症例は Emberger 症候群と呼ばれる。同一遺伝子変異でも表現型は異なる場合もある。

CSF2RA および *CSF2RB* 遺伝子変異による肺胞蛋白症の多くは乳幼児期に発症し、発症年齢の中央値は 3.5 歳であるが、10 歳以上の初発例も存在する。初発症状は、咳嗽、呼吸困難、低酸素血症などであり、重症呼吸器感染症を機に診断されることも多い。約半数以上に成長障害やばち指が認められるが、慢性肺障害に関連したもの以外には目立った臨床症状は呈さない⁴。

(2) 検査所見

GATA2 欠損症では、一般採血で単球欠損を認めることから本疾患が疑われる。末梢血フローサイトメトリーでは、B 細胞、NK 細胞および樹状細胞の欠損を認める。骨髄は低形成を示すことが多く、線維化や染色体異常（モノソミー7、トリソミー8 など）を認めることもある。

肺胞蛋白症では、呼吸機能検査で拘束性パターンを呈する。胸部高分解能CT検査では、両側肺に斑状病変が分布し、すりガラス様高吸収域の内部に肥厚した小葉間隔壁や小葉内網状影を認め、いわゆる **crazy-paving appearance** を呈する。気管支肺胞洗浄液は、米のとぎ汁様の白濁（**milky appearance**）が見られ、PAS 染色陽性の沈着物を認める。肺胞腔内には PAS 染色陽性のリポ蛋白の貯留し、泡沫状の巨大肺胞マクロファージを認める。一方、他の肺胞蛋白症でしばしば認められる炎症細胞の浸潤が認められず、肺胞壁の構造も保たれる。末梢血単核球の GM-CSF 刺激に対する STAT5 リン酸化の低下が診断の参考になる。

いずれの疾患においても疑い症例に対して遺伝子検査を行い、**GATA2** 遺伝子、**CSF2RA** 遺伝子、**CSF2RB** 遺伝子の病的変異が同定されれば確定診断となる。

4. 診断

(1) 鑑別診断

GATA2 欠損症においては、非定型抗酸菌症合併が多いことからメンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症、**NEMO** 異常症などの鑑別が必要である。単球欠損および非定型抗酸菌症を合併する有毛細胞性白血病も鑑別に重要である。その他、**WHIM** 症候群、NK 細胞欠損症、樹状細胞欠損症なども鑑別に挙がる。

肺胞蛋白症においては、他の先天性肺胞蛋白症（**surfactant protein-B** 異常、**surfactant protein-C** 異常、**ABCA3 transporter** 異常）、抗 GM-CSF 抗体による自己免疫性肺胞蛋白症および続発性肺胞蛋白症（骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉じんやガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病などに合併する）との鑑別が必要である。

(2) 診断基準

GATA2 欠損症：下記 I の臨床症状および検査所見を満たし⁵、II の遺伝子検査で病的変異が同定されたものを GATA2 欠損症と確定診断する。

I. 臨床診断

1. 病歴

- ・疣贅、**carcinoma in situ**
- ・非定型抗酸菌感染症
- ・呼吸不全（肺胞蛋白症もしくは非定型抗酸菌感染症に関連）
- ・胸部疾患ならびに白血病の家族歴

2. 一般検査

- ・血算：単球減少（平均 10 / μ L）
- ・リンパ球分画：B 細胞ならびに NK 細胞欠損
- ・正常免疫グロブリン値
- ・骨髄所見：巨核球系の異形成（100%）
骨髄正または低形成（89%）
骨髄線維化（73%）

3. その他の所見

- ・血液検査：樹状細胞完全欠損
Flt-3 ligand 上昇（10-100 倍）
末梢血制御性 T 細胞欠損
- ・骨髄：骨髄 CD34 陽性細胞中の MLP 細胞分画欠損、GMP 細胞分画の減少
骨髄由来マクロファージ正常
CD56+形質細胞を認める。
- ・肺：肺胞蛋白症（GM-CSF 抗体陰性）

II. 遺伝子診断：*GATA2* 遺伝子の病的変異を片アレルに認める。

肺胞蛋白症：下記 I の臨床症状および検査所見を満たし、II の遺伝子検査で病的変異が同定されたものを *CSF2RA* 異常症および *CSF2RB* 異常症と確定診断する。

I. 臨床診断

1. 病歴

- ・咳嗽、呼吸困難
- ・低酸素血症
- ・成長障害
- ・同疾患の家族歴

2. 一般検査

- ・呼吸機能検査：拘束性パターン
- ・抗 GM-CSF 抗体陰性
- ・胸部 CT 所見：すりガラス影、crazy-paving appearance
- ・気管支肺胞洗浄液：米のとぎ汁様の白濁（milky appearance）
PAS 染色陽性の沈着物

3. その他の所見

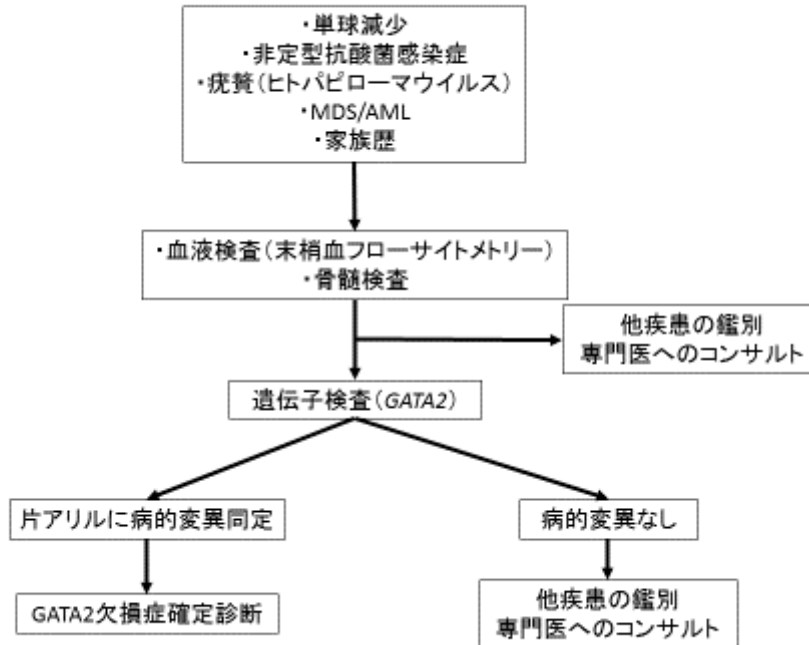
- ・血液検査：末梢血単核球の GM-SCF 刺激に対する STAT5 リン酸化の低下

4. その他の肺胞蛋白症をきたす疾患の除外

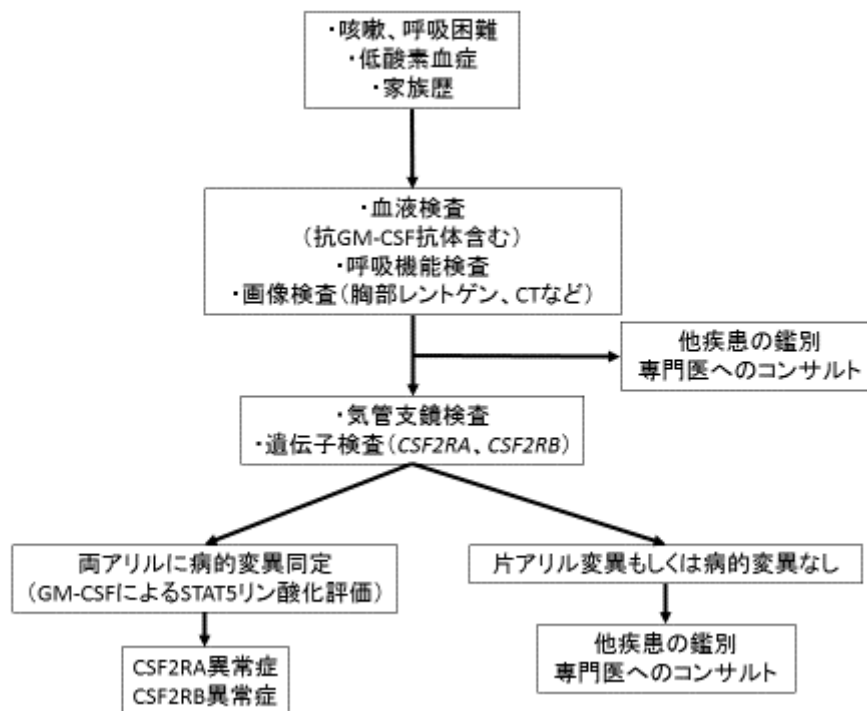
II. 遺伝子診断：*CSF2RA* もしくは *CSF2RB* 遺伝子の病的変異を両アレルに認める。

(3) 診断フローチャート

・ GATA2 欠損症



・ 肺胞蛋白症 (CSF2RA 異常症もしくは CSF2RB 異常症)



5. 重症度分類

いずれの疾患も軽症例から重症例まで存在する。GATA2 欠損症においては、MDS/AML 発症例を最重症と位置付ける。

6. 治療

GATA2 欠損症においては、感染症に対する予防と治療を主体とする。感染コントロールが不良な症例や MDS/AML へ進展した症例においては造血細胞移植の適応となる。感音性難聴やリンパ管浮腫への治療は対症的に行う。

肺胞蛋白症に対しては、全肺洗浄を行い、肺胞内の貯留物を除去することで、呼吸機能の改善が得られる。

7. 予後

免疫不全による重症感染、MDS/AML の合併を契機に診断されることが多く、現在の平均死亡時年齢は約 30 歳と予後不良である¹。今後の症例の蓄積により最良な治療選択、感染予防法の確立により予後の改善が期待される。

肺胞蛋白症に対しては全肺洗浄など対症療法を行うが、予後は不良である。

CQ

1. GATA2 欠損症に対してガンマグロブリンの定期補充は感染予防として必要か。
2. GATA2 欠損症に対して造血細胞移植は根治療法として適応となるか。

1. GATA2 欠損症に対してガンマグロブリンの定期補充は感染予防として必要か。

推奨

B 細胞欠損を伴うことが多く、低ガンマグロブリン血症をきたす症例や易感染性が強い症例においては定期的ガンマグロブリン補充療法が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

本疾患では B 細胞欠損を高頻度に認め、それに伴い低ガンマグロブリン血症がみられることがある。低ガンマグロブリン血症は易感染性に影響する。

科学的根拠

本疾患へのガンマグロブリン定期補充療法の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性もしくは続発性免疫不全症における無もしくは低ガンマグロブリン血症に対するガンマグロブリン定期補充療法の感染予防効果に関しては明確なエビデンスがある^{6,7}。

2. GATA2 欠損症に対して造血細胞移植は根治療法として適応となるか。

推奨

感染コントロール不良例および MDS/AML 進展例に対して造血細胞移植は推奨される。

根拠の確かさ C

背景

GATA2 欠損症における血液学的異常に対する唯一の根治療法は造血細胞移植である。感染コントロール不良例や MDS/AML 進展例では予後不良であり、根治療法として造血細胞移植が必要である。

科学的根拠

造血細胞移植が免疫能の再構築と臨床症状の改善に有用であるとされているが、至適前処置はまだ定まったものはない⁸。重症ウイルス感染症/非定型抗酸菌感染症、MDS/AML 発症、肺胞蛋白症、リンパ浮腫を発症した時点から生存率は低下していくと報告されており、造血細胞移植の推奨時期としては、イベント発症後で臓器障害がなく、悪性疾患の発症前が最適と考えられる⁹。

参考文献

1. 野々山恵章. GATA2 異常症(総説). *日本臨床*. 2014; 72(10): 1861-1869.
2. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med*. 2008; 205: 2703-10.
3. Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J*. 2011; 37(1): 201-4.
4. Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 171.
5. Bigley V, Collin M. Dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency defines the lost lineages of a new GATA2 dependent myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2011; 96: 1081-83.
6. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(1): 210-2.
7. 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): S1-46
8. Grossman J, Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, et al. Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for GATA2 Deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20: 1940-1948.
9. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014; 123: 809-21.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

単純ヘルペス脳炎を示す免疫不全症

OMIM 番号: 603029, 608204, 601896, 607601, 604834, 616532

疾患概要

(家族性)単純ヘルペス脳炎を示す免疫不全症 (herpes simplex encephalitis: HSE) は、単純ヘルペスウイルス (HSV) に対して易感染性を示し、乳幼児期に急性脳炎を発症する原発性免疫不全症であり、その原因遺伝子として Toll 様受容体 3 (TLR3) シグナル伝達に関連する 7 遺伝子 (*UNC93B1*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *DBR1*) が知られている¹⁻⁸⁾。遺伝形式は責任遺伝子によって異なり、常染色体劣性遺伝形式 (*UNC93B1*, *TLR3*, *TRIF*, *DBR1*) のものと常染色体優性遺伝形式 (*TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*) のものが混在する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 急性脳炎

HSV 感染によって発熱、けいれん、意識障害を呈する急性脳炎を発症する。

初回の HSE は、多くは乳幼児期に発症するが、治療により回復後、数ヶ月から数年を経て再発することがある。

DBR1 異常症では急性脳幹脳炎を発症する。

B. 検査所見

1. 患者血清免疫グロブリン値は年齢相応の正常範囲である。
2. 患者末梢血血球分画、リンパ球サブセットは正常範囲である。
3. 血清 HSV 特異 IgM, IgG は増加する。
4. PCR 法等で血液、髄液から HSV が検出される*。
5. *UNC93B1*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *DBR1* 遺伝子変異を認める。

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

C. 補助条項

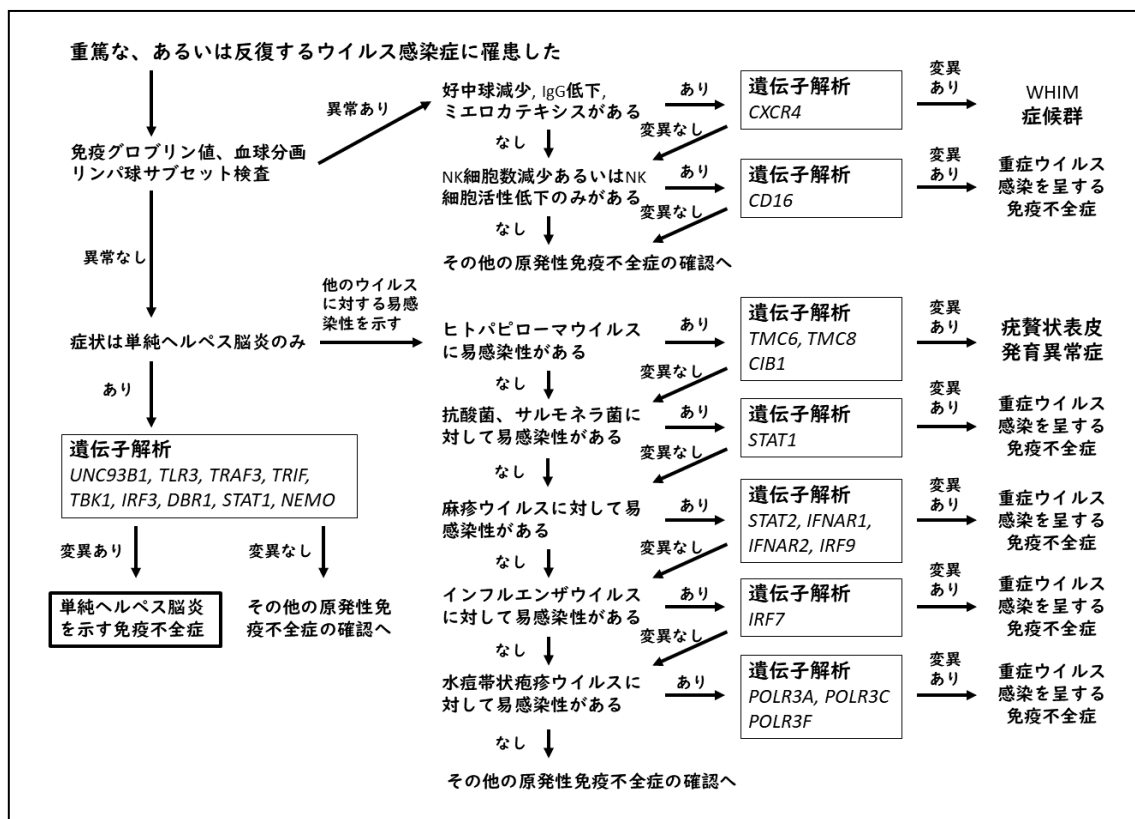
特記すべき事項なし

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

HSE を発症した症例について、患者血清免疫グロブリン値、末梢血血球分画、リンパ球サブセットを確認し異常がみられない場合、既知 7 遺伝子の解析を行う。特に、家系内に HSV 急性脳炎の既発症者が存在する場合、遺伝子解析が推奨される。7 遺伝子のうち最も頻度が高いのは *TLR3* 遺伝子変異であり、HSE 患者の約 5% を占める¹⁰⁾。通常、HSE 症例の

約 5-10% で再発を認めるが、TLR3 異常症 (66%)、UNC93B 異常症では再発のリスクが高い^{9, 10)}。一方で、大部分の再発例では既知遺伝子の異常を認めず、潜伏した HSV の再活性化が原因と考えられている⁹⁾。頻度は少ないが、再発例で *IKBK* (NEMO)、*STAT1* 遺伝子変異を認めることがあり注意が必要である⁹⁾。これらの症例では他のウイルスに対する易感染性も合併する。DBR1 異常症では、ヘルペスウイルス以外に、インフルエンザ、ノロウイルスに伴う急性脳幹脳炎が報告されている⁸⁾。HSE 以外に重篤なウイルス感染がみられる場合、抗酸菌 (BCG 接種後など) による侵襲性感染がみられる場合、肺炎球菌等の化膿性細菌感染を反復する場合、その他の原発性免疫不全症を鑑別する必要がある。

< (家族性) 単純ヘルペス脳炎を示す免疫不全症の診断フローチャート >



E. 診断基準

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

重症度分類：**重症：HSE を発症した症例**

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

軽症：HSE を発症していない症例

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

文献

1. Andersen LL, Mork N, Reinert LS, et al.: Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J Exp Med.* 212(9): 1371-9, 2015
2. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al.: Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science.* 314(5797): 308-12, 2006
3. Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al.: Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med.* 209(9): 1567-82, 2012
4. Perez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, et al.: Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity.* 33(3): 400-11, 2010
5. Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L, et al.: Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest.* 121(12): 4889-902, 2011
6. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al.: TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science.* 317(5844): 1522-7, 2007
7. 久保田一生, 山本崇裕, 大西秀典: (家族性)単純ヘルペス脳炎(UNC93B1,TLR3,TRAF3,TRIF および TBK1 の異常). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 (近藤直実、平家俊男編), 診断と治療社, 117-20, 2012
8. Zhang SY, Clark NE, Freije CA, et al.: Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. *Cell.* 172(5): 952-65 e18, 2018
9. Alsweed A, Alsuhibani M, Casanova JL, et al.: Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 5(2): 35-8, 2018
10. Lim HK, Seppanen M, Hautala T, et al.: TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology.* 83(21): 1888-97, 2014

HSE を発症した症例のうち、どのような症例で遺伝子検査が勧められるか

推奨

HSE の家族歴を持つ症例や、再発例では遺伝子検査が推奨される。また、ヘルペス以外の病原体に対する易感染性を合併する症例は、遺伝子検査が特に強く推奨される

根拠の確かさ C

背景

HSE 患者で既知の責任遺伝子が同定される頻度は決して高くない。不完全浸透の疾患であり、遺伝子変異を持つ無症状例が多数報告されている¹⁾。新規遺伝子変異の場合、その病的意義を判断するために皮膚線維芽細胞を用いた I 型インターフェロンの産生能の検討が行われる。実験室レベルの検査のため実施可能な施設は限られており、感度・特異度の問題もあるため、同定した変異の病的意義の判断は容易ではない。

科学的根拠

既知の 6 遺伝子のうち *TLR3* 遺伝子変異が最も頻度が高いが、それでも HSE 患者の約 5% を占めるのみである¹⁾。HSE 症例の約 5-10% で再発を認めるが、*TLR3* 異常症(66%)、*UNC93B* 異常症では再発のリスクが高い^{1,2)}。しかしながら、大部分の再発例では既知遺伝子の異常を認めず、それらの症例では潜伏した HSV の再活性化が原因と考えられている²⁾。

解説

遺伝子変異を持つ患者では HSE の再発率が高いことから、再発例では遺伝子検査を推奨する。HSE の家族歴がある場合も、同一の遺伝的背景に基づく発症を考慮して遺伝子検査を推奨する。HSE を発症した家族内で遺伝子変異が共有されていた場合、病的変異である可能性が高い。HSE 以外に重篤なウイルス感染がみられる場合や、抗酸菌（BCG 接種後など）による侵襲性感染がみられる場合、肺炎球菌等の化膿性細菌感染を反復する場合は、その他の原発性免疫不全症を鑑別する必要があり遺伝子検査が推奨される。頻度は少ないが、再発例で *IKBKB* (NEMO)、*STAT1* 遺伝子変異を認めることがあり注意が必要である²⁾。

参考文献

1. Lim HK, Seppanen M, Hautala T, et al.: TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology*. 83(21): 1888-97, 2014
2. Alsweed A, Alsuhibani M, Casanova JL, et al.: Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 5(2): 35-8, 2018

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症

OMIM 番号：600555, 600556, 605047, 602376, 146740, 606951

疾患概要

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症として、STAT1 欠損症、STAT2 欠損症、IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF7 欠損症、IRF9 欠損症、CD16 欠損症、MDA5 欠損症、POLR3A 異常症、POLR3C 異常症、POLR3F 異常症の 11 疾患が同定されている¹⁹⁾。RNA ポリメラーゼ 3 異常症に属する POLR3A 異常症、POLR3C 異常症、POLR3F 異常症は常染色体優性遺伝を示す一方で、他の疾患は全て常染色体劣性遺伝を呈する。STAT1 遺伝子は MSMD の責任遺伝子としても知られているが、常染色体劣性遺伝型 STAT1 完全欠損症では、抗酸菌などの細胞内寄生菌に対して易感染性を示すのみならず、単純ヘルペスウイルスなどによる重篤な致死性のウイルス感染症を発症する。STAT2 欠損症は、麻疹ワクチン接種後に、ウイルス感染症が重症化した患者を発端者として同定された。IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF9 欠損症も、IFN- α シグナル伝達に基づき STAT2 欠損症と同様の臨床症状を示す。CD16 欠損症では NK 細胞数は正常であるが、NK 細胞活性が障害されており、同様に重症ウイルス感染症や EB ウイルス関連キャッスルマン病などの症状を示すことが報告されている。IRF7 欠損症は、特に形質細胞様樹状細胞における I 型及び III 型 IFN の産生障害に起因して、重症インフルエンザウイルス感染を発症する。RNA ポリメラーゼ 3 異常症では、水痘帯状疱疹ウイルスによる脳炎、肺炎を発症する。

【診断方法】

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

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

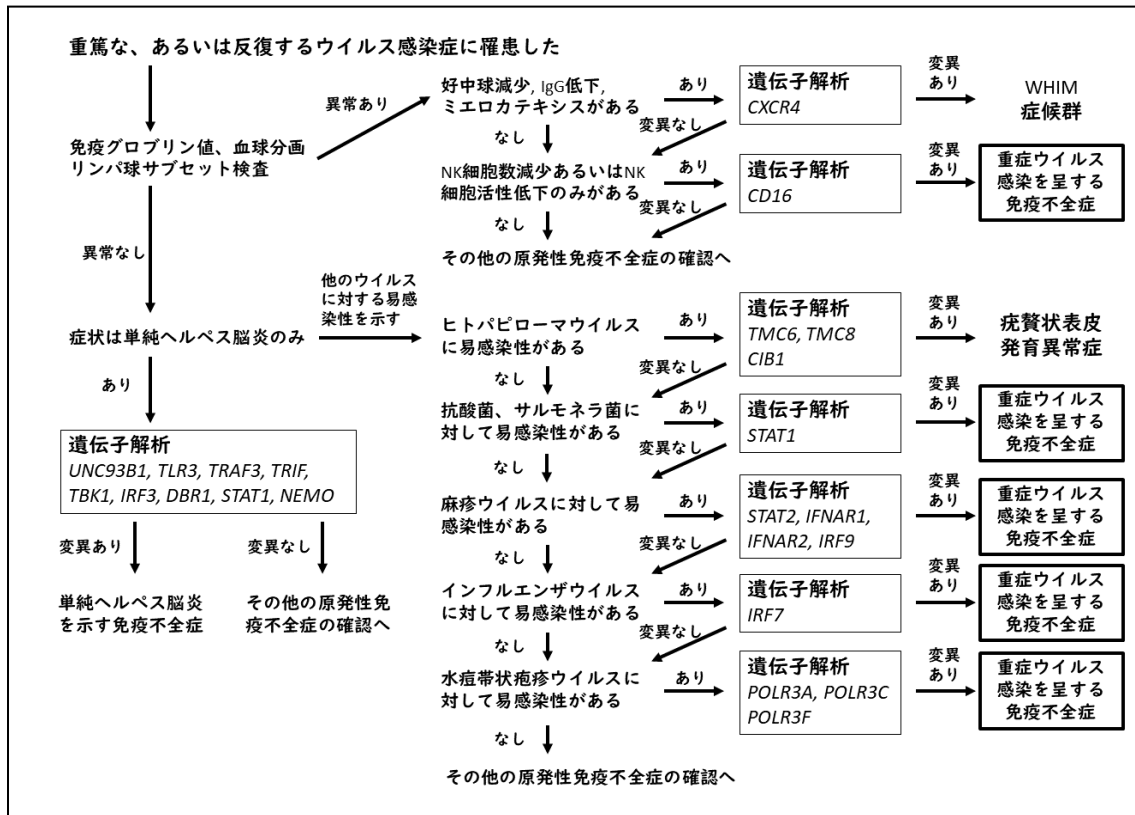
C. 補助条項

特記すべき事項なし

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

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

<重症ウイルス感染症を示す免疫不全症の診断フローチャート>



E. 診断基準

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

重症度分類：重症

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

文献

1. Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P, et al.: Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science*. 348(6233): 448-53, 2015
2. Duncan CJ, Mohamad SM, Young DF, et al.: Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity. *Sci Transl Med*. 7(307): 307ra154, 2015
3. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al.: Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet*. 33(3): 388-91, 2003
4. Grier JT, Forbes LR, Monaco-Shawver L, et al.: Human immunodeficiency-causing mutation defines CD16 in spontaneous NK cell cytotoxicity. *J Clin Invest*. 122(10): 3769-80, 2012
5. Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, et al.: STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(8): 3053-8, 2013
6. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, et al.: Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med*. 2019
7. Asgari S, Schlapbach LJ, Anchisi S, et al.: Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114(31): 8342-7, 2017
8. Hernandez N, Melki I, Jing H, et al.: Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. *J Exp Med*. 215(10): 2567-85, 2018
9. Lamborn IT, Jing H, Zhang Y, et al.: Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency. *J Exp Med*. 214(7): 1949-72, 2017

どのような症状を診たときに重症ウイルス感染症を示す免疫不全症を疑うべきか？

推奨

MR ワクチン、ムンプスワクチンなどの生ワクチンによる重症感染症を認めた場合、ないしは重症ウイルス感染症の家族歴を認めた場合、本症を疑って遺伝子検査を行うことを推奨する。

根拠の確かさ C

背景

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症では、リンパ球サブセット、免疫グロブリン値などに異常を認めず、診断には遺伝子検査が必要となる。一方で、インフルエンザによる肺炎など、ウイルスによる重症感染症は健常児でも認められる。これらの症例から、重症ウイルス感染症を示す免疫不全症を見だし、遺伝子検査が必要な児を適切に選択するのは容易ではない。

科学的根拠

STAT1 欠損症、STAT2 欠損症、IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症では、高頻度に MMR ワクチンによる感染症を発症する¹⁾。MMR 後の感染症は、IRF7 欠損症、IRF9 欠損症でも認められる。IFNAR1 異常症では黄熱ワクチンによる感染症も報告されている。一方、CD16 欠損症、MDA5 欠損症患者では、生ワクチン後の感染症は報告されていない^{2,3)}。

解説

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症は非常に稀であり、個々の欠損症が世界で数例ずつ報告されているのみである。一方で、インフルエンザによる肺炎など、ウイルスによる重症感染症は健常児でも認められる。そのため、免疫不全を背景とした重症ウイルス感染症を適切に選別するのは容易ではない。重症かつ非典型的な経過をとるウイルス感染を呈した症例や、重症ウイルス感染症を頻回に呈する症例を経験した場合に本症を疑うが、健常者における重症ウイルス感染症との線引きを明確にするのは非常に困難である。他方で、生ワクチンによる感染症（副反応では無い）は健常者では通常認めず、本症で特異的な症状である。ワクチン株によるウイルス感染症を呈し、リンパ球サブセット、免疫グロブリン値に異常を認めない場合、本症を疑い遺伝子検査を実施することを推奨する。

参考文献

1. Hernandez N, Buccioli G, Moens L, et al.: Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. J Exp Med. 2019
2. Lamborn IT, Jing H, Zhang Y, et al.: Recurrent rhinovirus infections in a child with

inherited MDA5 deficiency. *J Exp Med.* 214(7): 1949-72, 2017

3. Asgari S, Schlapbach LJ, Anchisi S, et al.: Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114(31): 8342-7, 2017

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

WHIM 症候群

OMIM 番号: 193670

疾患概要

WHIM 症候群は warts (疣贅), hypogammaglobulinemia (低ガンマグロブリン血症), infections (易感染性), myelokathexis (ミエロカテキシス) を特徴とする症候群であり、それぞれの兆候の頭文字から症候群名が名付けられている。責任遺伝子は、CXC chemokine receptor 4(*CXCR4*)遺伝子であり、常染色体優性遺伝形式をとる。*CXCR4* は G タンパク質共役型受容体で、そのリガンドである *CXCL12* の刺激後に脱感作・内部移行が生じ抑制的に制御されている¹⁾。その機序には C 末端ドメインが重要であり、G タンパク質共役型受容体キナーゼによるアミノ酸リン酸化が脱感作、 β -arrestin-2(*ARRB2*)が内部移行にそれぞれ関与している²⁾。既報の変異はいずれも C 末端ドメインをコードする領域のナンセンス変異あるいはフレームシフト変異であり、脱感作・内部移行が障害されることにより *CXCR4* シグナル増強が起こり、上記の症状を引き起こすと考えられている³⁾。

【診断方法】

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

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

C. 補助条項

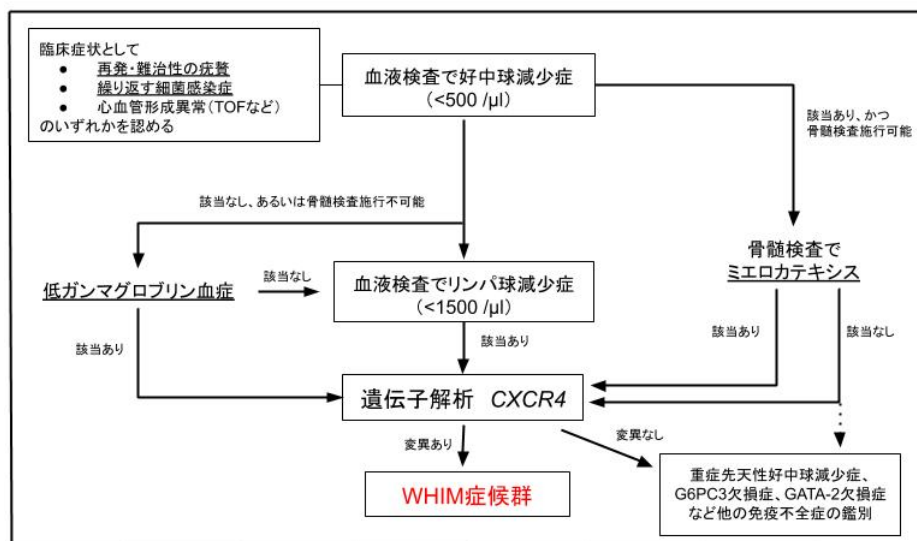
1. 疣贅の好発部位は手足だが、時に四肢全体に及び、顔にも出現する。好発年齢は 10-20 歳だが、疣贅を認めない例もある。
2. 感染症急性期は反応性に好中球増加を認める事が多いので注意が必要である。
3. 細菌感染症は多くの場合経口抗菌薬で治療可能であり侵襲性感染症の頻度は少ないが、頻回再発による難聴や気管支拡張症の合併を認める事もある。
4. 約 10%の患者に心血管形成異常を認める (特にファロー四徴症の報告が多い)。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

診断は臨床診断と遺伝子診断を組み合わせで行う。上記の 4 主徴 (W : warts, H : hypogammaglobulinemia, I : infections, M : myelokathexis) 全てを認める例では診

断は容易であるが、表現型は様々であり WHIM 症候群 105 例の報告における頻度はそれぞれ、W (58%)、H (70%)、I (90%)、M (98%) である⁴⁾。ミエロカテキシスは表現型としての頻度はかなり高いが WHIM 症候群に特異的な所見ではなく、G6PC3 欠損症でも報告がある⁵⁾。WHIM 症候群を疑った場合、ミエロカテキシスを確認するのが望ましいが、骨髓検査は簡便な検査ではないこと、その解釈には細胞形態学に精通した知識が必要であることから、本症診断のために必須の検査とは位置づけない。一方、生殖細胞変異としての *CXCR4* ヘテロ接合性変異は他の疾患における報告はなく WHIM 症候群に特異的であり、本疾患が疑われた場合は遺伝子解析が推奨される。

<WHIM 症候群の診断フローチャート (案) >



E. 診断基準

WHIM 症候群の 4 主徴を認めた場合、あるいは遺伝子検査により *CXCR4* 遺伝子に病因変異を認めた場合 WHIM 症候群と診断する。

F. 治療

WHIM 症候群に対する確立された治療法は存在せず、G-CSF 投与や免疫グロブリン補充などの対症療法が行われている。細菌感染症は多くの場合経口抗菌薬で治療可能であり侵襲性感染症の頻度は少ないが、感染症管理に難渋する症例やリンパ腫合併では造血幹細胞移植も行われる。

近年、*CXCR4* アンタゴニストである Plerixafor (AMD3100; Mozobil®) 投与が試みられており、血球減少や HPV 感染症に関連する各症状の改善が認められている⁶⁾。

重症度分類：

重症: ガンマグロブリン定期補充療法等の継続的な治療を要する症例。

軽症: 継続的な治療が必要でない症例。

参考文献

1. Busillo JM, Benovic JL.: Regulation of CXCR4 signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1768:952–63.
2. Heusinkveld LE, Yim E, Yang A, et al.: Pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies in WHIM syndrome immunodeficiency. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5:813-825.
3. Balabanian K.: WHIM syndromes with different genetic anomalies are accounted for by impaired CXCR4 desensitization to CXCL12. *Blood*. 2005;105:2449–57.
4. Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao J, McDermott DH, Murphy PM.: WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure. *J Clin Immunol*. 2019; 39: 532-556
5. McDermott DH, De Ravin SS, Jun HS, et al.: Severe congenital neutropenia resulting from G6PC3 deficiency with increased neutrophil CXCR4 expression and myelokathexis. *Blood*. 2010;116:2793-2802.
6. McDermott, David H., Diana V. Pastrana, Katherine R. Calvo, et al. "Plerixafor for the Treatment of WHIM Syndrome." *New England Journal of Medicine* 380.2 (2019): 163-70.

CQ1. WHIM症候群において、どのような症例でG-CSF投与を施行すべきか？

推奨文

感染症急性期にも関わらず末梢血好中球減少を認め、感染症制御に難渋する患者では、G-CSFの使用を推奨する

根拠の確かさ C

背景

好中球減少症を来す様々な疾患において、予防的G-CSF投与は好中球数の正常化や感染症に関連した死亡率を低下させる。しかし、WHIM症候群に対する予防的G-CSF投与のエビデンスは未確立である。また、一般的にWHIM症候群は重症感染症のリスクは低く経口抗菌薬で治療可能である。さらに、感染症急性期には反応性に好中球が正常化することも多い。G-CSF投与などの支持療法は感染管理において重要であり、これらを踏まえてG-CSF投与のリスク・ベネフィットを評価する必要がある。

科学的根拠

CXCR4はそのリガンドであるCXCL12との相互作用により、造血幹細胞や前駆細胞の骨髄中保持と末梢への誘導に重要な役割を担う¹⁾。WHIM症候群ではCXCR4の機能獲得型変異によりミエロカテキシスを来す。G-CSFはCXCL12の不活性化や骨髄中顆粒球におけるCXCR4発現低下により好中球の末梢への誘導を促す¹⁾。WHIM症候群においてもG-CSF投与により末梢血好中球数は増加するが、感染エピソードを減少させるというエビデンスはない²⁾。さらに、G-CSF投与中に血小板減少症を発症した例や骨髄線維症を発症した例の報告もある³⁾。

解説

WHIM症候群において末梢血好中球減少は主要な表現型の一つであるが、感染症急性期には好中球数は正常化あるいは増加することが多く、重症化のリスクは決して高くない。G-CSF投与により好中球数は増加するが、それが感染症のコントロールに有用であることを直接示したエビデンスは無い。そのため、好中球減少を示すWHIM患者に対する画一的なG-CSF投与は推奨しない。一方でWHIM症候群では、感染症急性期にも関わらず好中球減少を示す症例が存在する。そのような症例では、G-CSFの使用が推奨される。重症感染症を呈した症例のG-CSFの短期使用、さらには重症感染症を反復する症例におけるG-CSFの定期投与が想定される。G-CSF投与により、骨痛や血小板減少症、骨髄線維症を発症した報告例もあり、G-CSFは1-2 μ g/kg/dayの低用量が望ましい。

参考文献

1. Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al.: G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol.* 2002;3: 687-94.

2. Beussant Cohen S, Fenneteau O, Plouvier E, et al.: Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:71.
3. Pastrana DV, Peretti A, Welch NL, Borgogna C, et al.: Metagenomic discovery of 83 new human papillomavirus types in patients with immunodeficiency. Imperiale MJ, editors. *Clinical Science and Epidemiology* 2018;3:1-14.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

トリパノソーマ感染症

OMIM 番号: 603743

疾患概要

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

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 発熱(間欠熱)
2. 感覚障害
3. 見当識障害
4. 不穏症状

B. 検査所見

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

C. 補助条項

APOL1 欠損によるトリパノソーマ感染症は、下記の 2 疾患とは異なる。

1. トリパノソーマ症

アフリカ睡眠病等とも呼ばれ、ツェツェバエが媒介して感染する *T. brucei rhodesiense* あるいは *T. brucei gambiense* が原因で発症する。病状が進行して中枢神経感染期に至ると睡眠周期の異常により、朦朧状態となり、さらに進行すると次第に昏睡状態となり死に至る。アフリカの風土病である。

2. シャーガス病

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

D. 診断の進め方

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

E. 診断基準

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

重症度分類：

重症：適切な治療が行われない場合、死に至る疾患であり重症である。

文献

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

トリパノソーマ感染症を診療した際に、どのような症例に対して遺伝子検査を実施すべきか？

推奨

T. evansi のような一般的にヒトに感染しない型のトリパノソーマが検出した際に、*APOL1* 遺伝子変異を検索することを推奨する。

根拠の確かさ C

背景

通常ヒトに感染するトリパノソーマ病として、アフリカ地域で流行し、*T. brucei rhodesiense*、*T. brucei gambiense* に起因するアフリカトリパノソーマ病と、中南米で流行し、*T. cruzi* が起因するシャーガス病が知られている。一方、*T. evansi* は自然界に広く生息し、家畜哺乳類に寄生することが知られているものの、ヒトへの病原性はないとされている。

科学的根拠

T. evansi 感染の発症例で、*APOL1* 遺伝子欠損が同定されている。

解説

Apolipoprotein L1 は、*APOL1* 遺伝子によってコードされ、血清中に高濃度に見られる蛋白質である。*T. evansi* によるトリパノソーマ症を呈する常染色体潜性完全 *APOL1* 欠損症の患者では、*APOL1* 蛋白質の欠損を呈することに加えて、組換え型 *APOL1* 投与により *in vitro* で *T. evansi* への殺菌能が回復することから、*APOL1* が *T. evansi* の排除において重要な役割を果たしていると考えられる。

- 1) Vanhollebeke B et al. Human Trypanosoma evansi infection linked to a lack of apolipoprotein L-I. N Engl J Med. 355:2752-2756, 2006.
- 2) Joshi PP et al. Human trypanosomiasis caused by Trypanosoma evansi in India: the first case report. Am J Trop Med Hyg. 73:491-495, 2005.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

CARD9 欠損症

OMIM 番号: 607212

疾患概要

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

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 侵襲性真菌感染症

Candida 属の真菌による髄膜炎、髄膜脳炎、脳膿瘍、腸炎、多発骨髄炎、眼内炎などの発症。

皮膚糸状菌、黒色真菌による全身リンパ節、脳、肝臓、消化管、骨など深部感染、及び広範な皮膚病変の発症。

Aspergillus 属の真菌による全身リンパ節、脳、肝臓、腹腔内などの肺外病変の発症。

2. 表在性真菌感染症

慢性皮膚粘膜カンジダ感染の発症。

皮膚糸状菌による白癬の発症。

B. 検査所見

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

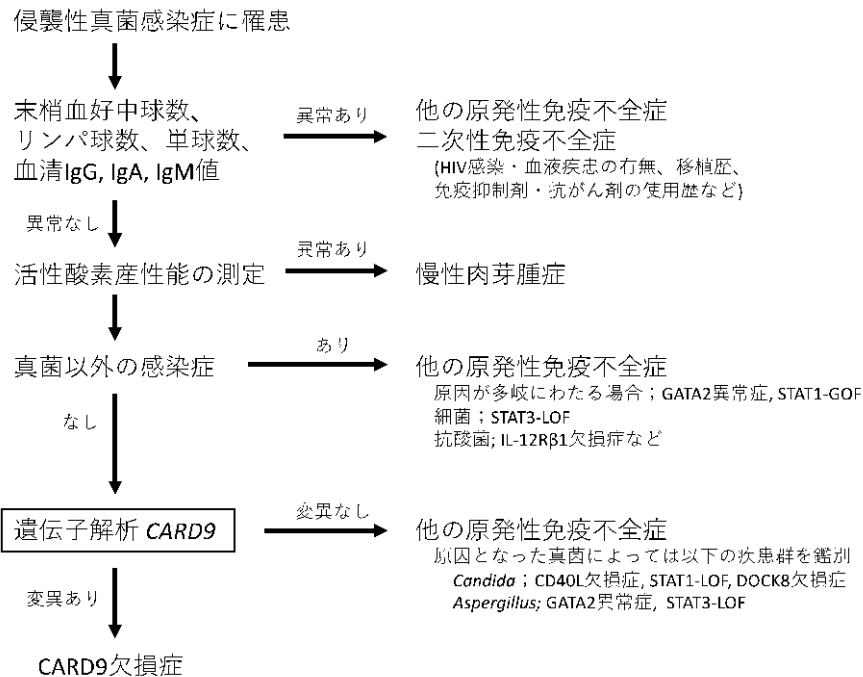
C. 補助条項

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

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

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

< CARD9 欠損症の診断フローチャート >



E. 診断基準

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

重症度分類：

重症：侵襲性真菌感染症（広範な皮膚感染も含む）を発症した症例

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

軽症：1) 表在性真菌感染症が局所に限局する症例

症状が軽微であるため、治療を必要としない症例がほとんどである。

2) *CARD9* に有害変異を認めるが、発症していない症例

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

文献

1. Corvilain E, Casanova JL, Puel A. Inherited CARD9 deficiency: invasive disease caused by ascomycete fungi in previously healthy children and adults. *J Clin Immunol*. 38: 656-93, 2018
2. 早川誠一、岡田賢 : CARD9 欠損症(CANDF2). 免疫症候群, 日本臨床社, 709-13,2016
3. Gavino C, Hamel N, Zeng B, Legault C, Guiot M, Chankowsky J, et al. Impaired RASGRF1/ERK-mediated GM-CSF response characterizes CARD9 deficiency in French-Canadians. *J Allergy Clin Immunol*. 137(4):1178–88, 2015
4. Celmeli F, Oztoprak N, Turkkahraman D, Seyman D, Mutlu E, Frede N, et al. Successful granulocyte colony-stimulating factor treatment of relapsing *Candida albicans* meningoencephalitis caused by CARD9 deficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 35:428–31, 2016
5. Queiroz-Telles, F., Mercier, T., Maertens, J. et al. Successful allogeneic stem cell transplantation in patients with inherited CARD9 deficiency. *J Clin Immunol*.39: 462-9, 2019

CQ どのような症例を診療した場合、CARD9欠損症を疑い遺伝子検査を実施すべきか？

推奨

基礎疾患を持たない症例で、原因不明の侵襲性真菌感染症を認めた場合、CARD9欠損症を疑い遺伝子検査を行うことを推奨する。特に、皮膚糸状菌、黒色真菌による侵襲性真菌感染症を発症した症例、表在性真菌感染症を併発した症例では、CARD9欠損症を強く疑う。

根拠の確かさ C

背景

CARD9欠損症は、侵襲性真菌感染症を特徴とする原発性免疫不全症である。しかしながら侵襲性真菌感染症は、HIV感染、血液疾患をはじめとする二次性免疫不全や、他の原発性免疫不全症でも認められる。稀少疾患であるCARD9欠損症を適切に診断するためには、本症に特徴的な症状を熟知し、機会を逃さず遺伝子検査を行う必要がある。

科学的根拠

CARD9欠損症の39家系58例をまとめた報告¹⁾では、52例で侵襲性真菌感染症の発症、そのうち20例で表在性真菌感染症の併発を認めている。他方で侵襲性真菌感染症がない残りの6例は、表在性真菌感染症のみを発症している。侵襲性真菌感染症の起原菌は、*Candida*属 21例、皮膚糸状菌 21例、黒色真菌 10例、*Aspergillus*属 2例である。このなかで皮膚糸状菌による侵襲性真菌感染症は、他の原発性免疫不全症での報告がなく、CARD9欠損症に特徴的と考えられる。黒色真菌による侵襲性真菌感染症もCARD9欠損症に特徴的であり、他に慢性肉芽腫症患者での報告がわずかにあるのみである。

解説

原因不明の侵襲性真菌感染症を診療した場合、CARD9欠損症を疑う必要がある。特に、表在性真菌感染症を併発する症例は、CARD9欠損症を強く疑う。侵襲性真菌感染症の起原菌が*Candida*属であればCD40L欠損症、*Aspergillus*属であれば慢性肉芽腫症などの他の原発性免疫不全症の鑑別も重要となる。皮膚糸状菌、黒色真菌による侵襲性真菌感染症はCARD9欠損症に特異性が高く、診断的価値の高い症状である。本症患者の約10%は表在性真菌感染症のみを示すことが知られており、慢性・難治性の表在性真菌感染を呈する症例の鑑別疾患としても留意が必要である。CARD9欠損症の診断には遺伝子検査が必須であり、疑わしい症例を診療した場合、遺伝子検査が推奨される。

文献

1. Corvilain E, Casanova JL, Puel A. Inherited CARD9 deficiency: invasive disease caused by ascomycete fungi in previously healthy children and adults. *J Clin Immunol.* 38: 656-93, 2018

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

孤立性先天性無脾症

OMIM 番号: 271400, 141250

疾患概要

孤立性先天性無脾症(ICA)とは、先天性心疾患等の他の先天的な発生異常を合併していない、単独の異常としての先天的な無脾症を示す。脾臓は、細菌や異物の貪食、抗原提示とIgM や莢膜多糖体特異抗体などの抗体産生、オプソニン産生の役割があり、無脾症は、莢膜を有する細菌感染の重症化と関連する¹⁾。

本邦における発症頻度は不明であるが、フランスの統計では 0.51/100 万人と報告されており、未診断例を考慮すると 1/60 万人と推定されている²⁾。

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

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

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

【診断方法】

A. 臨床症状：

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

B. 検査所見

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

C. 補助条項

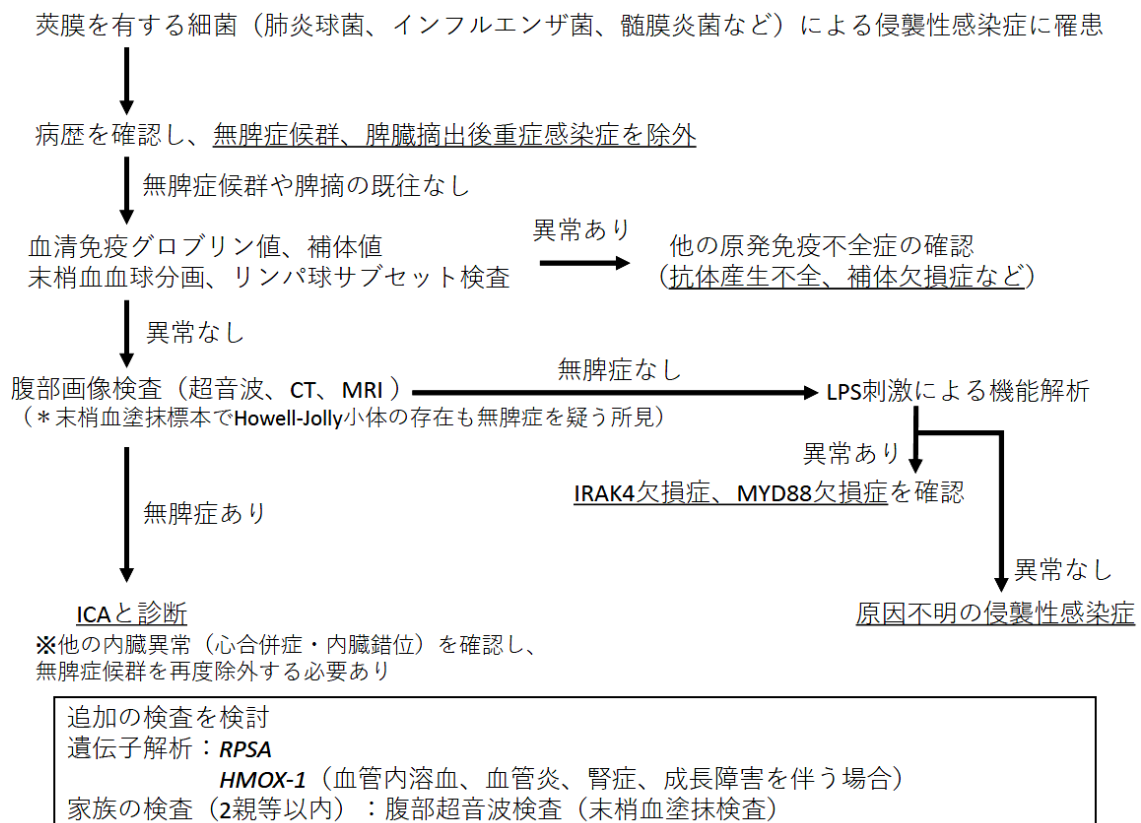
1. *RPSA* 遺伝子検査にて責任遺伝子変異を認めない症例も存在するため、遺伝子検査は必須ではない。
2. 外科的処置にて脾臓を摘出した症例は除外する。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

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

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

<ICAの診断フローチャート>



E. 診断基準

1. 画像検査にて解剖学的に脾臓の存在が確認できない。
 2. 先天性心疾患等の他の内臓奇形を合併しない。
- ※1, 2 をともに満たす症例を ICA と診断する。

重症度分類：

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

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

文献

- 1) Price VE et al.: The Prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia : practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer*. 46: 597-603, 2006
- 2) Alexandre Bolzea et al.: Incomplete penetrance for isolated congenital asplenia in humans with mutations in translated and untranslated *RPSA* exons. *PNAS*. 115: E8007-E8016, 2018
- 3) Bolze A et al.: Ribosomal protein SA haploinsufficiency in humans with isolated congenital asplenia. *Science*. 340:976-978, 2013.
- 4) Koizumi S.: Human heme oxygenase-1 deficiency: a lesson on serendipity in the discovery of the novel disease. *Pediatr Int*. 49: 125-32, 2007
- 5) Picard C. et al.: International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 38: 96-128, 2018
- 6) Mahlaoui N et al.: Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr*. 158:142-148, 2011.
- 7) Yoshiko Uchida et al.: Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. *J Infect Chemother*. 18: 576–580, 2012
- 8) 松原康策ら：孤立先天性無脾症. 免疫不全症候群（第2版）, 日本臨牀, 736-740, 2016

どのような症例で孤立性先天性無脾症候群（ICA）の鑑別が必要になるか？

推奨

莢膜を有する細菌による侵襲性感染症を認めた場合は、初回感染時より、抗体産生不全症や補体欠損症などに加えてICAも鑑別することを推奨する。

根拠の確かさ C

背景

脾臓は、細菌や異物の貪食、抗原提示とIgMや莢膜多糖体特異抗体などの抗体産生、オプソニン産生などの役割がある。そのため、無脾症または脾臓低形成では、肺炎球菌を主体とする莢膜を有する細菌への感染症が重症化することが知られている¹⁾。一方で、肺炎球菌を主体とした莢膜を有する細菌による侵襲性感染症を呈した症例のリスク因子に関する包括的な解析の報告は少ない。ICAは非常に稀であることや、ICA患者では他の合併症が欠如し特徴的な所見に乏しいことから、莢膜を有する細菌による侵襲性感染症において、当初からICAを念頭に置いて診断を進める事は実際の臨床において容易ではない²⁾。

科学的根拠

重症肺炎球菌感染症に罹患した小児において、そのうち10%で原発性免疫不全症と診断され、内訳は、自然免疫異常5例（補体欠損症3例、MyD88欠損症1例、ICA1例）、抗体産生不全12例であった³⁾。その他の報告では、侵襲性肺炎球菌感染症患者の中でICAが占める割合は、1,000症例中1.38との推測や2,498症例中3例であったとされている^{4,5)}。一方で、ICA患者32例中25例（78%）の初発症状が侵襲性細菌感染症で、25例中4例のみが複数回の感染があったとの報告されている。さらに侵襲性細菌感染症をきたした25例中12例が死亡し、うち7例は発症後24時間で亡くなっており²⁾、ICA患者における感染症の予後は非常に不良である。他の原因による無脾症と同様に、ICAでは年齢が低い程、感染症の頻度、重症度は高くなる。そのため、ICA患者に対しては早期からの適切な診断と感染予防対策が重要である。

解説

ICAの発症頻度は、1人/60万出生と推定されており非常に稀な疾患である。しかし、ICA患者では、莢膜を有する細菌による感染症が重症化するため、生涯にわたる感染対策が予後の改善に必要となる。そのため、ICAの早期診断が重要である。過去報告ではICA患者の多くが侵襲性細菌感染症を初発症状として診断されていること、器質的無脾症は非侵襲的な超音波検査で簡便に診断が可能であることを鑑みると、初回感染の時点で、ICAを鑑別することは重要である。莢膜を有する細菌による侵襲性細菌感染症を呈した症例で、リンパ球サブセット、免疫グロブリンや補体値に異常を認めない場合、本症を鑑別することを推奨する。さらに、末梢血塗抹検査にてHolly-Jowell小体を認めた場合は、機能的または器質的無

脾症を疑い本疾患も積極的に鑑別すべきである。

参考文献

- 1) Price VE et al.: The Prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer*. 46: 597-603, 2006
- 2) Iijima S: Sporadic isolated congenital asplenia with fulminant pneumococcal meningitis: a case report and updated literature review. *BMC Infect Dis*. 17: 777, 2017
- 3) Gaschignard J et al.: Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 59: 244-51, 2014
- 4) Mahlaoui N et al. Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr*. 158:142-148, 2011.
- 5) Schutze GE et al.: Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J*. 21: 278-82, 2002

ICA 患者における感染予防に対して抗菌剤投与はいつまで必要か？

推奨

ICA 患者では、5 歳未満の小児を対象とした抗菌剤の予防内服が強く推奨される。

根拠の確かさ C

背景

ICA 患者では、莢膜を有する細菌に対する易感染性が明らかにされている。ICA 患者の約 40% の症例では小児期に重症感染症を発症しないとの報告があるが、重症感染症を発症すると、そのうち 64% で死亡、7% で後遺症を残したとの報告がある^{1,2)}。感染症は生命予後にかかわるリスク因子として、他の原因による無脾症患者と同様に感染予防対策を適切に行う事が重要と考えられる。本邦における無脾症患者に対する公式のガイドラインは存在しないため、諸外国のガイドライン³⁻⁵⁾に倣って感染予防対策を行う事が現実的である。抗菌剤の予防内服は感染症予防対策の一つとしてガイドラインに示されている。

科学的根拠

脾摘症例を対象とした報告で敗血症の発症は、5 歳未満で 10.4%、16 歳未満で 4.4%、成人で 0.9% と報告されており、敗血症のリスクは生涯にわたって高いが、特に小児における感染予防がより重要である³⁾。ICA 患者においても、年齢と共に感染症の発症率は減少し予後が改善する可能性が示唆されている⁶⁾。予防的ペニシリン投与の有効性の研究は鎌状赤血球症小児に限定されている。鎌状赤血球症の 3~36 ヶ月の小児を対象とした研究においてペニシリン V 経口投与はプラセボと比較して肺炎球菌感染症を 84% と減少したとの報告があるが、肺炎球菌ワクチンが普及する以前の報告である⁷⁾。ICA 患者に限定した報告では、重症細菌感染症の発症率は、抗菌剤予防を行わなかった場合は年に 9%、予防を行わなかった場合は年に 2% と抗菌剤予防投与により感染症の発症率が低下する傾向にあるが両群での有意差は認めなかった⁶⁾。

解説

諸外国の無脾症に対するガイドラインにおいて抗菌剤予防内服が推奨されており、英国のガイドラインでは生涯の継続、その他のガイドラインでは 5 歳未満を対象としている。年齢とともに感染症のリスクが軽減することを踏まえても、少なくとも 5 歳未満の小児では抗菌剤の予防内服が強く推奨される。抗菌剤の選択は、生後 6 ヶ月までは ST 合剤、その後はペニシリン V またはアモキシリンが推奨される。予防接種の実施状況、耐性菌の出現状況や患者のアドヒアランスを考慮し、症例に応じて内服期間の延長を必要とする場合がある。

参考文献

- 1) Alexandre Bolzea et al.: Incomplete penetrance for isolated congenital asplenia in humans with mutations in translated and untranslated RPSA exons. PNAS. 115: E8007-E8016, 2018
- 2) Yoshiko Uchida et al.: Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. J Infect Chemother. 18: 576–580, 2012
- 3) Kanhutu K et al.: Spleen Australia guidelines for the prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. Intern Med J. 47: 848-855, 2017
- 4) Salvadori MI et al.: Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenism. Paediatr Child Health. 19: 271-8, 2014
- 5) Davies JM et al.: Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Br J Haematol. 155: 308-17, 2011
- 6) Mahlaoui N et al.: Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. J Pediatr. 158:142-148, 2011.
- 7) Rubin LG et al. Care of the Asplenic Patient. n engl j med. 371: 349-56, 2014

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

疣贅状表皮発育異常症

OMIM 番号: 226400

疾患概要

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

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

古典的 EV では、*TMC6* (*EVER1*) あるいは *TMC8* (*EVER2*) 遺伝子変異、*CIB1* 遺伝子変異が検出される[4]。一方で、非古典的 EV 例では *RHOH*、*IL7*、*CORO1A*、*MST1*、*CXCR4* (WHIM 症候群) などの遺伝子異常が同定される。これらの遺伝性 EV の大部分は常染色体劣性遺伝であるが、*CXCR4* 異常症は常染色体優性遺伝を示す[2,3]。また、これらの遺伝子に変異を認めない患者も存在する[1,5]。

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

EV 皮膚症状の増悪因子として、紫外線への暴露が重要である。紫外線によるケラチノサイト DNA の直接障害、HPV による UVB 誘発性のケラチノサイトアポトーシス抑制[8]、

UVB による HPV プロモーターの活性化[9]、紫外線による局所免疫抑制などが発症や症状増悪に関与していると考えられる[10]。

【診断方法】

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

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

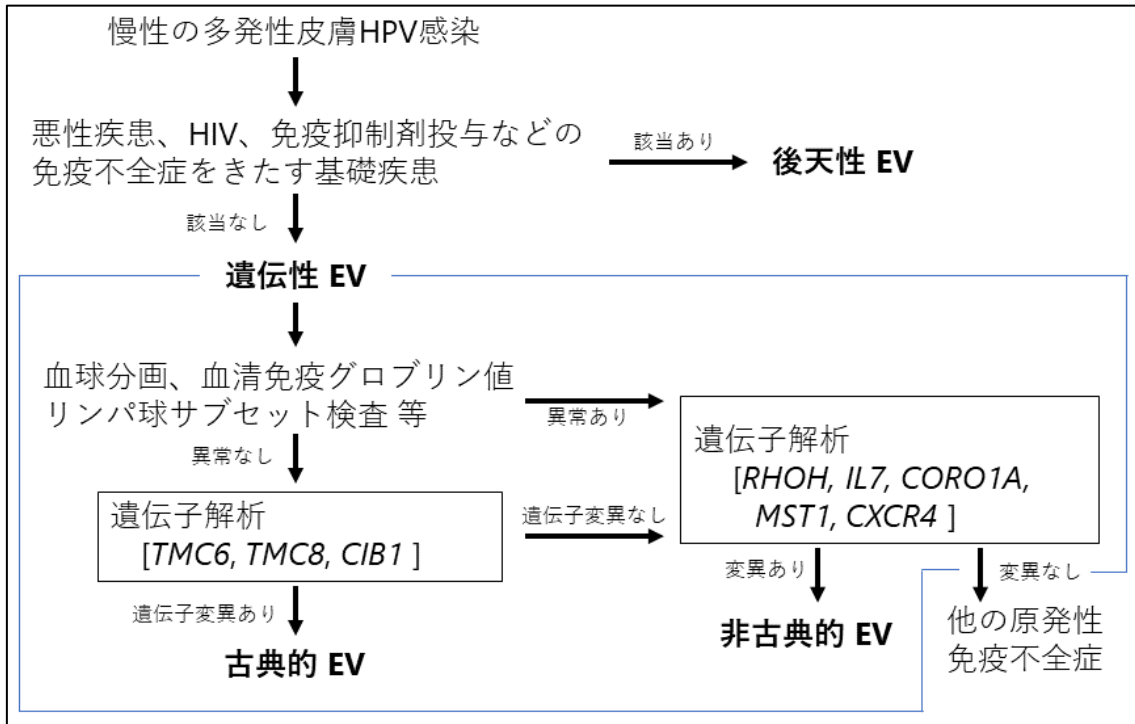
C. 補助条項

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

D. 診断の進め方

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

<EV 病型鑑別のフローチャート>

**E. 診断基準**

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

F. 重症度分類

重症：皮膚病変に対して継続的な治療が必要な症例

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

G. 合併症と治療

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

後天性 EV では、免疫抑制剤の減量や、基礎疾患の治療が行われる。

参考文献

1. Przybyszewska J, Zlotogorski A, Ramot Y. Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1161
2. Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. *Arch Dermatol*. 1985 Jul;121(7):864-8
3. McDermott DF, Gammon B, Snijders PJ, et al. Autosomal dominant epidermodysplasia verruciformis lacking a known EVER1 or EVER2 mutation. *Pediatr Dermatol*. 2009 May-Jun;26(3):306-10
4. de Jong SJ, Créquer A, Matos I, et al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to β -papillomaviruses. *J Exp Med*. 2018;215(9):2289
5. Youssefian L, Vahidnezhad H, Mahmoudi H, et al. Epidermodysplasia Verruciformis: Genetic Heterogeneity and EVER1 and EVER2 Mutations Revealed by Genome-Wide Analysis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):241
6. Lazarczyk M, Pons C, Mendoza JA, et al. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J Exp Med*. 2008;205(1):35
7. Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, et al. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2009;73(2):348
8. Jackson S, Harwood C, Thomas M, et al. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev*. 2000;14:3065–3073
9. Akgül B, Lemme W, García-Escudero R, et al. UV-B irradiation stimulates the promoter activity of the high-risk, cutaneous human papillomavirus 5 and 8 in primary keratinocytes. *Arch Virol*. 2005 Jan;150(1):145-51
10. Horton JS, Stokes AJ . The transmembrane channel-like protein family and human papillomaviruses: Insights into epidermodysplasia verruciformis and progression to squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 2014 Jan;3(1):e28288
11. Foong HB, Ibrahimi OA, Elpern DJ, et al. Multiple facial seborrheic keratosis-like lesions in a young woman with epidermodysplasia verruciformis. *Int J Dermatol*. 2008 May;47(5):476-8.
12. de Oliveira WR, Festa Neto C, Rady PL, et al. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Jul;17(4):394-8.
13. Majewski S, Jablonska S. Skin autografts in epidermodysplasia verruciformis: human papillomavirus-associated cutaneous changes need over 20 years for malignant conversion. *Cancer Res*. 1997;57(19):4214.
14. Simo Huang, Julie H. Wu, Daniel J. Lewis et al. A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis. *International Journal of Dermatology* 2018,57,1344-1350
15. Horev L, Unger S, Molho-Pessach V, Meir T, Maly A, et al. Generalized verrucosis and HPV-3 susceptibility associated with CD4 T-cell lymphopenia caused by inherited human interleukin-7 deficiency. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1082-4

1. EV を発症した症例のうち、どのような症例で遺伝子検査が勧められるか

推奨

EV の診断は、症状および病理組織学的な所見で行う。そのため遺伝子検査は、診断の補助的役割を担う。EV-HPVs 以外にも易感染性を示す非古典的 EV では、責任遺伝子の同定による診断確定が病態把握に役立つことがあるため、遺伝子検査を推奨する。

根拠の確かさ C

背景

EV は、免疫不全状態を基礎に EV-HPVs への異常な感受性によって、多発性の皮膚病変を形成する疾患群である。EV 症例報告の蓄積により、EV-HPVs 慢性感染による皮膚症状を呈するが、それ以外の病原体への易感染性や他の合併症も有する症例がみられるようになった。そのような非典型的な症例での遺伝子解析が進むにつれ、基礎となる病因を明確にする必要があり、以下を分類する概念が提唱されている[4]。

- ・古典的 EV：TMC6、TMC8、あるいは CIB1 遺伝子変異をもち EV-HPVs に選択的な易感染性を示す症例
- ・非古典的 EV：古典的 EV と同様に小児期に EV を発症するが、他の遺伝子変異を持ち、EV-HPVs 以外の病原体へも易感染性を示したり、他の合併症を有する症例
- ・後天性 EV：HIV や免疫抑制剤投与による免疫不全状態に続発した症例

科学的根拠

古典的 EV 患者のうち、TMC6 や TMC8 の遺伝子変異を認める例は全体の 60～75%程度である[1, 2]。CIB1 遺伝子の変異も同様の表現型を示す疾患感受性遺伝子として同定された[3]。一方、これらの遺伝子に変異を認めない患者も存在する。非古典的 EV 例では RHOH, IL7, CORO1A, MST1, CXCR4 (WHIM 症候群)などの遺伝子異常が報告されている。これらの疾患では、HPV に加えて他の病原体に対する易感染性を示したり、その他の合併症が問題となることがある[4]。

解説

EV の診断は臨床所見と病理所見で行われるが、症例の疾患背景を明確にするうえで、遺伝子検査は重要である。以下、報告された遺伝子異常による表現型を記載する。

<古典的 EV>

TMC6 (EVER1)欠損症、TMC8 (EVER2)欠損症、CIB1 欠損症：

小児期に発症し、全身性に斑や丘疹状の皮膚病変を形成する。経過中に高率に皮膚扁平上皮癌を合併する。末梢血および骨髄レベルでの大きな免疫学的異常所見は認めない。

<非古典的 EV>

RHOH 欠損症：伝染性軟属腫、HSV-1 感染症、気管支肺疾患、Burkitt リンパ腫の合併が報告されている。検査値として、総リンパ球数は基準値内であるが、リンパ球サブセットの異常を認めた症例がある。[2,5]

IL7 欠損症：HPV-3 による持続感染、扁平上皮癌、*Cryptococcus neoformans* による髄膜炎、T 細胞減少（特に CD4 陽性 T 細胞の減少）を認めた症例がある。[9]

CORO1A 欠損症：伝染性軟属腫、HSV-1 による皮膚粘膜感染症、ハンセン病、EBV 陽性リンパ腫、反復性の肺疾患、鼻副鼻腔炎、喘息、気管支拡張症、Hodgkin リンパ腫の合併例がある。総リンパ球数の減少と、CD4 陽性 T 細胞数の減少を認めた例がある。[2,6]

MST1 欠損症：反復性の気管支炎や肺炎、頸部リンパ節炎、慢性 EBV 感染症、再発性の口腔内カンジダ、再発性の HSV1-2/VZV/伝染性軟属腫、自己免疫疾患（cANCA 陽性）の合併例がある。CD4 陽性 T 細胞数の減少を認めた例がある。[2,7]

WHIM 症候群(CXCR4 変異)：HPV への易感染性の他に、細菌性の肺炎、副鼻腔炎、蜂窩織炎、尿路感染症、臍炎、骨髄炎などを合併する。本症候群では免疫グロブリンの低下、好中球減少、骨髄検査によりミエロカテキシスを認める等の特徴的な所見がみられる。[8]

参考文献

1. Youssefian L, Vahidnezhad H, Mahmoudi H, et al. Epidermodysplasia Verruciformis: Genetic Heterogeneity and EVER1 and EVER2 Mutations Revealed by Genome-Wide Analysis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(1):241. Epub 2018 Jul 20
2. Przybyszewska J, Zlotogorski A, Ramot Y. Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1161. Epub 2017 Feb 10.
3. de Jong SJ, Créquer A, Matos I, et al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to β -papillomaviruses. *J Exp Med.* 2018;215(9):2289. Epub 2018 Aug
4. Simo Huang, Julie H. Wu, Daniel J. Lewis et al. A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis. *International Journal of Dermatology* 2018,57,1344-1350.
5. Crequer A, Troeger A, Patin E, et al. Human RHOH deficiency causes T cell defects and susceptibility to EV-HPV infections. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3239-3247.
6. Stray-Pedersen A, Jouanguy E, Crequer A, et al. Compound heterozygous CORO1A mutations in siblings with a mucocutaneous-immunodeficiency syndrome of epidermodysplasia verruciformis-HPV, molluscum contagiosum and granulomatous tuberculoid leprosy. *J Clin Immunol.* 2014;34(7):871-890.
7. Crequer A, Picard C, Patin E, et al. Inherited MST1 deficiency underlies susceptibility to EV-HPV infections. *Plos One.* 2012;7(8):e44010.

8. Toshinao Kawai, Harry L. Malech. WHIM Syndrome: Congenital Immune Deficiency Disease. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(1):20-26.
9. Horev L, Unger S, Molho-Pessach V, Meir T, Maly A, et al. Generalized verrucosis and HPV-3 susceptibility associated with CD4 T-cell lymphopenia caused by inherited human interleukin-7 deficiency. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1082-4

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

CD55 欠損症 (CHAPLE 症候群)

疾患背景

CD55 は補体制御因子 Decay-accelerating factor (DAF)とも呼ばれる。CD55 は CD59 とともに補体活性化を抑制する。CD55 と CD59 はフォスファチジルイノシトールを含む糖脂質 (GPI) によって細胞膜につなぎ留められている GPI アンカー型タンパク質である。GPI アンカー型タンパク形成の最初のステップに働く *PIG-A* 遺伝子の後天的変異が起きると CD55、CD59 が細胞表面に存在できない。その結果、CD55 や CD59 が欠損した赤血球が補体の攻撃を受けて溶血する。この病態は、補体による血管内溶血、骨髄不全および血栓症を呈する後天的かつ進行性の疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) と呼ばれる 1)。

本稿でとりあげる先天性 CD55 欠損症では CD59 は正常であるため PNH とは異なる病態を示す。たとえば溶血は認めない。その代わりに常染色体劣性 (潜性) の CHAPLE 症候群を発症する。CHAPLE は CD55/DAF deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy から命名された 2)。

原因・病態

原因は、CD55 の機能喪失 (loss of function: LOF) 型の遺伝子変異による。CD55 はほとんどの組織、細胞の表面に広く存在し、同じ細胞膜上に存在する C3 転換酵素、C5 転換酵素に結合し、崩壊を促進し、これらの酵素活性を失活させる 3)。すなわち CD55 は補体活性化のもっとも重要なステップを抑制する分子である。CD55 欠損症は CD55 遺伝子の異常による常染色体劣性疾患である。

中心となる症状はタンパク漏出性腸症と血栓症であり、それらを引き起こす基本病態は、CD55 遺伝子異常による 1) 補体の過剰な活性化、2) サイトカイン産生異常の二つがあると考えられている 2)4)。

1) 補体の過剰な活性化:

正常なCD55は補体活性化に最も重要な二つの酵素、C3転換酵素ならびにC5転換酵素の崩壊を促進させて補体系を抑制している。CD55のLOF変異があるCD55欠損症 (CHAPLE症候群) では、CD55による制御が機能しないため補体の異常な活性化がさまざまな部位で生じる。とくに腸管粘膜はCD55による保護を強く受けている部分と考えられる。CD55の機能喪失は腸管粘膜下のリンパ管内皮障害、リンパ管拡張、リンパ球浸潤や細動脈へのMAC沈着を惹起する。生命予後を左右する血栓症についても補体と凝固系の深い関連を考えるとあり得ると思われる。たとえば補体分解産物の代表ともいえるC5aは、tissue factorを血管内皮細胞から発現させて凝固系を活性化することを我々は報告している5)。

2) サイトカイン産生異常:

患者 CD4+T 細胞は T 細胞受容体刺激すると炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF) の産生が亢進しており、一方炎症抑制作用のあるインターロイキン 10 (IL-10) の産生は低下している。CD55 は CD4+T 細胞上の CD97 のリガンドとしての作用があり、正常な状態では IL-10 産生に寄与していることが知られている 6)。

上記の 2 つがどのように CHAPLE 症候群の病態に関与しているかについての詳細は不明である。しか

しながら抗ヒト C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が CHAPLE 症候群患者 3 名においてタンパク漏出改善に著効したという報告⁷⁾を見ると、補体の過剰な活性化とその結果形成された MAC による組織障害が CHAPLE 症候群の病態の中心を占めていると推測される。

疫学

きわめて稀である。2017 年に初めて報告された²⁾⁷⁾。世界で少なくとも 9 家系 17 名の患者がいると考えられる。トルコ人が多く、ほかにシリア人、モロッコ人がおり、すべて近親婚である。常染色体劣性遺伝形式をとる。わが国からの報告はまだない。

臨床症状

Ozen らは CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）の重要な特徴として以下の 5 点を挙げている。

1. 低タンパク血症（低アルブミン、低ガンマグロブリン）：その結果としての顔面や四肢の浮腫、反復する感染症
2. 吸収不良症候群：慢性の下痢、成長障害、貧血、微量元素欠乏
3. 補体の過剰な活性化
4. 腸管のリンパ管拡張症と炎症
5. 内臓の血栓症を起こしやすい

ただ注意したいのは、症状は患者ごとに同一ではないこと、また一人の患者でも時期によって寛解、悪化があることであり、症状や病歴だけでは診断は困難である。

タンパク漏出による低ガンマグロブリン血症により CHAPLE 症候群患者の血清 IgG は平均 100mg/dL 台まで著減している。とくに肺炎などの呼吸器感染症を反復し、IVIg や抗生物質投与で治療されている。すなわち CHAPLE 症候群は原発性免疫不全症の側面を持っているとも言える。抗補体薬であるエクリズマブがタンパク漏出に対して著効したとの報告があり⁷⁾、現在進行中の臨床試験の結果が待たれる。

診断

1) 鑑別診断

タンパク漏出性腸症を呈する疾患が診断の鑑別に上がる。タンパク漏出性腸症とは、消化管内腔へタンパク質が異常に漏出し、低タンパク血症や浮腫をきたす疾患である。原因となる疾患は多岐にわたり、リンパ系の異常、毛細血管の透過性亢進、腸管粘膜上皮の異常などがある。原因となりうる基礎疾患（うっ血性心不全や収縮性心外膜炎などの心疾患、炎症性腸疾患、アミロイドーシス、悪性腫瘍、SLE などの膠原病、結核など）を問診、診察、各種検査で除外する。

2) 診断

幼少時からタンパク漏出性腸症を発症しており、消化管粘膜生検にてリンパ管拡張症が認められれば、CHAPLE 症候群を含めた何らかの遺伝子異常をともなう疾患を疑う。報告例はすべて近親婚であることも参考になる。症状は低アルブミン血症、低ガンマグロブリン血症による顔面や四肢の浮腫、呼吸器などの反復性感染症である。吸収不良症候群としての慢性下痢、成長障害、貧血、微量元素欠損がある。血栓症も生じることがある。

CHAPLE 症候群患者では末梢血の赤血球や顆粒球、CD19+B 細胞の CD55 発現が著しく低下してい

ることがフローサイトメトリーで確認されておりスクリーニング検査として有用である 2)4)7)。確定診断は CD55 遺伝子変異の証明による。

3) 診断のフロー

従って診断基準となりうるフローは次の 3 段階になる。1) 病歴、所見より CHAPLE 症候群を疑う、2) フローサイトメトリーにより末梢血細胞の CD55 発現を確認する（発端者では著減、両親で中等度低下）、3) 遺伝子解析で CD55 遺伝子のホモあるいはコンパウンドヘテロの変異を確認する。

治療

CHAPLE 症候群に対する根治療法はない。

一般的なタンパク漏出性腸症の治療に準じて、栄養治療、アルブミンやガンマグロブリンの補充療法、利尿剤投与などの保存的療法を行う。

少数例ではあるが抗ヒト C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が著効したとの報告がある 2)。現在臨床試験が進行中である（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03950804）。

重症度

肺炎などの感染症を反復したり血栓症を呈しうるため重症である。

予後

患者間で症状に幅があるため一概には言えない。しかしながら、死亡例が複数報告されていること、発症した例はほとんどが 5 歳未満であること、先天性遺伝性疾患で根本的治療法はないことなどを鑑みれば予後は不良といえる。

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) Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 3:article number 17028, 2017
- 2) Ozen A, Comrie WA, Ardy RD, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy and thrombosis. *N Engl J Med* 377:52-61, 2017
- 3) Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the role of CD55 as a complement component. *Immune Netw* 18:e11, 2018
- 4) Ozen A. CHAPLE syndrome uncovers the primary role of complement in a familial form of Waldmann's disease. *Immunol Rev* 287:20-32, 2019
- 5) Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, et al. C5a induces tissue factor on endothelial cells. *Thromb Haemost* 77:394-398, 1997
- 6) Capasso M, Durrant LG, Stacey M, Gordon S, Ramage J, Spendlove I. Costimulation via CD55 on human CD4+ T cells mediated by CD97. *J Immunol* 177:1070-1077, 2006

7) Kurolap RN, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med* 377:87-89, 2017

CQ1 CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）の治療に抗ヒト C5 モノクローナル抗体エクリズマブは有効か？

推奨

エクリズマブは有効である可能性がある。

エビデンスレベル D

解説

CHAPLE 症候群 3 例に対してエクリズマブ投与を行いタンパク漏出性腸症の症状、検査値の大幅な改善を認めた報告が一つある⁷⁾。

エクリズマブ（商品名ソリリス[®]）はヒト補体 C5 に対するモノクローナル抗体であり、補体 C5 に結合して選択的に補体活性化を抑制することができる。現在エクリズマブの適応疾患は、夜間発作性ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、全身性重症筋無力症（gMG）および視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）（NMOSD）の再発予防である。

CHAPLE 症候群の主たる病態であるタンパク漏出性腸症や血栓症には CD55 機能喪失変異によって抑制がはずれて過剰に活性化した補体が中心的な役割を果たしている可能性が高い。エクリズマブが有効であることは推測されるが、現時点ではごく少数の CHAPLE 症候群患者に投与した報告のみである。エクリズマブ投与の是非については現在進行中の臨床試験（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03950804）の結果を待つべきであると思われる。

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

49 先天性補体欠損症及び 50 遺伝性血管性浮腫（C1 インヒビター欠損症）
に掲げるもののほかの先天性補体欠損症

IUIS 分類 2018 に含まれる疾患

- 1) Factor I deficiency, 2) Factor H deficiency, 3) Factor H-related protein deficiency,
- 4) Thrombomodulin deficiency, 5) Membrane Cofactor Protein (CD46) deficiency,
- 6) Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) deficiency, 7) CD55 deficiency (CHAPLE disease)

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）関連の欠損症

上記 1) ～ 5) の先天的欠損症は atypical HUS (aHUS) の原因となるため、補体 C3, Factor B などとともに aHUS 診療ガイドラインが日本腎臓学会、日本小児科学会主導ですでに作成されている「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015」。

以下、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015 より抜粋。

疫学

正確な発症数は不明であるが、海外からの報告では aHUS は毎年成人 100 万人当たり 2 人、小児では 100 万人あたり 3.3 人発症すると報告されており、18 歳未満の発症が約 40% とされる。(中略) 本邦では 2015 年度現在で 100～200 例前後が aHUS と診断されていると推定される。

病因・病態

補体関連 aHUS は、補体活性化経路の一つである第二経路の異常活性化により発症する。(中略) aHUS は、抑制因子の機能喪失変異と、活性化因子の機能獲得変異に分けられる。抑制因子の機能喪失変異の例として、CFH、CFI、CD46、THBD の変異、または抗 H 因子抗体の出現による H 因子の機能低下が挙げられ、抑制機能の低下により補体系が過剰に活性化されることで aHUS が発症すると考えられる。活性化因子の機能獲得変異の例としては、CFB、C3 の変異が挙げられ、いずれも第二経路の過剰な活性化により血管内皮細胞や血小板表面の活性化をもたらし、aHUS を発症すると考えられる。

aHUS 患者の約 10～20% で H 因子に対する自己抗体の存在が知られており、この抗体は H 因子の C 末端にあるドメインを認識し、H 因子の自己細胞膜表面への結合を阻害することで、H 因子による細胞保護作用を阻害する。抗 H 因子抗体の出現は CFH 関連 (Complement Factor H Related; CFHR) 1～5 の遺伝子異常 (欠損) が関与していることが判明しており、特に CFHR3-CFHR1 が欠損している人に多いとされる。これらの遺伝子異常により H 因子に対する抗体が出現し、H 因子の機能を阻害すると考えられている。(以下略)

2015年
本診療ガイド

STEC- HUS	TTP	aHUS	二次性TMA(その他のTMA)					
		補体関連HUS	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患	移植

診断

1. 症状

特発的に発症する場合や、感染などを契機に発症することが多いとされる。STEC-HUSと同様に、溶血性貧血、血小板減少、腎不全による症状を認めることが多い。これ以外に中枢神経症状、心不全、呼吸障害、腸炎、高血圧などの多臓器症状を呈することがある。aHUSでも虚血性腸炎などの消化器症状を呈する例や、STEC以外の細菌やウイルスなどによる消化器感染を契機にsHUSを発症する例もあり、下痢を呈していてもaHUSが否定されるわけではないので注意を要する。

2. 臨床的診断基準

下記3徴候を認めるTMAのうちSTEC-HUS、TTP、二次性TMA(代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP症候群、移植後などによるTMA)を除いたものが臨床的aHUSである。必ずしも三徴候を認めないこともある。

1) 微小血管症性溶血性貧血；ヘモグロビン(Hb) 10g/dL未満

血中Hb値のみで判断するのではなく、血清LDHの上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血塗抹標本での破碎赤血球の存在をもとに微小血管症性貧血の有無を確認する。なお、破碎赤血球を検出しない場合もある。

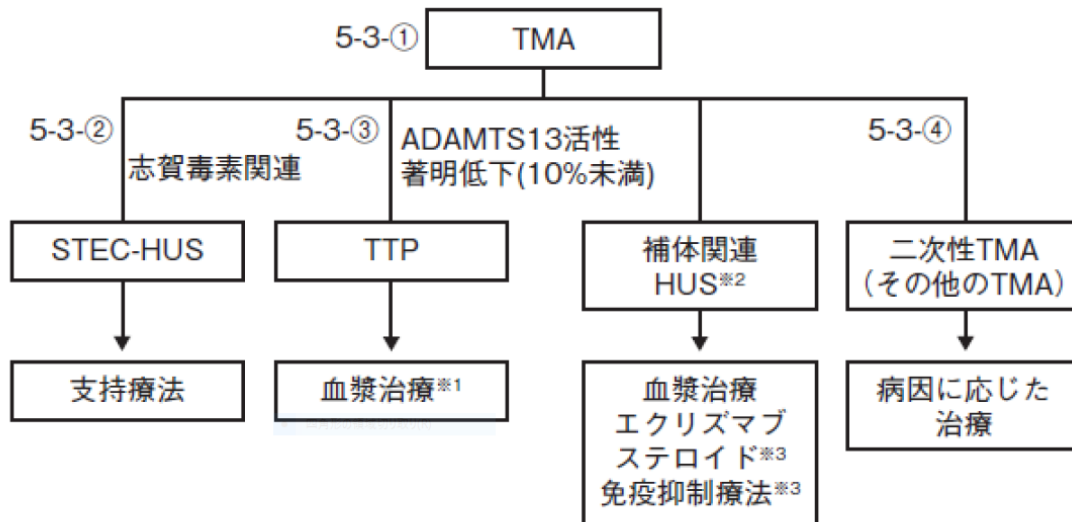
2) 血小板減少；血小板 15万/ μ L未満

3) 急性腎障害 (acute kidney injury; AKI)；小児例では年齢・性別による血清クレアチニン基準値の1.5倍以上(血清クレアチニンは、日本小児腎臓病学会の基準値を用いる)。成人例ではAKIの診断基準を用いる。

3. 鑑別診断

TMA患者を診た際には、まずSTEC-HUSやTTPの除外診断を行い、さらにTMAを来す基礎疾患を有する二次性のTMAを除外を行った患者が、臨床的にaHUSと診断される。家族歴を聴取し、aHUSと診断された者、aHUSの認知度が低かった時代にHUSやTTPと診断された者、原因不明の腎不全を呈する者、TMAを再発する者などが家族にいる場合にはaHUSを強く疑う。なお、aHUS原因遺伝子異常があっても発症するのは全体で50%程度とされており、家族歴がはっきりしない例も多い。

必要な検査は、年齢などにより異なるが一般に下記の検査を行う。



*1 血漿輸注，血漿交換。

*2 本診断ガイドによるaHUSには，THBD，DGKE異常によるものを含む。

*3 抗H因子抗体陽性例では考慮される。

4. 確定診断

(中略)

確定診断には既知の原因遺伝子検査 (CFH、CFB、CFI、C3、CD46、THBD、DGKE、(PLG))、抗H因子抗体の有無の解析が必要である。既知の遺伝子で変異の見つからない患者も約4割程度存在するため、遺伝子変異がなくてもaHUSを否定は出来ない。

治療

上記図を参照。

(中略) 実際の治療の流れとしては、TMAを呈し、STEC-HUSや血漿治療を行わない侵襲性肺炎球菌感染症などが否定的である場合には、診断を進めると同時に下記の経験的な治療を開始する。(以下略)

6) CD59 deficiency について

厚労省特発性臓器障害に関する調査研究班(研究代表者 荒井俊也先生)の「発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の参照ガイド平成28年度改訂版」で言及されている。

病因・病態

1) 溶血の機序

(中略) 元来、CD55 (decay accelerating factor ; DAF) はC3/C5転換酵素の崩壊を促進することによって補体活性化経路の前半の段階を調節し、CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis; MIRL) は補体活性化の終末段階でC9の結合を抑制することでC5b-9から成る膜侵襲複合体(MAC)の形成を阻害している。CD55およびCD59を同時に欠損するPNH血球の赤血球膜上では、わずかな補体活性化でも容易にMACが形成されるため溶血すると理解される。(中略) CD59の先天性欠損症で、CD55が正常な個体ではPNHと鑑別できない溶血症状がみられる。(以下略)

2) 病因遺伝子

(中略)

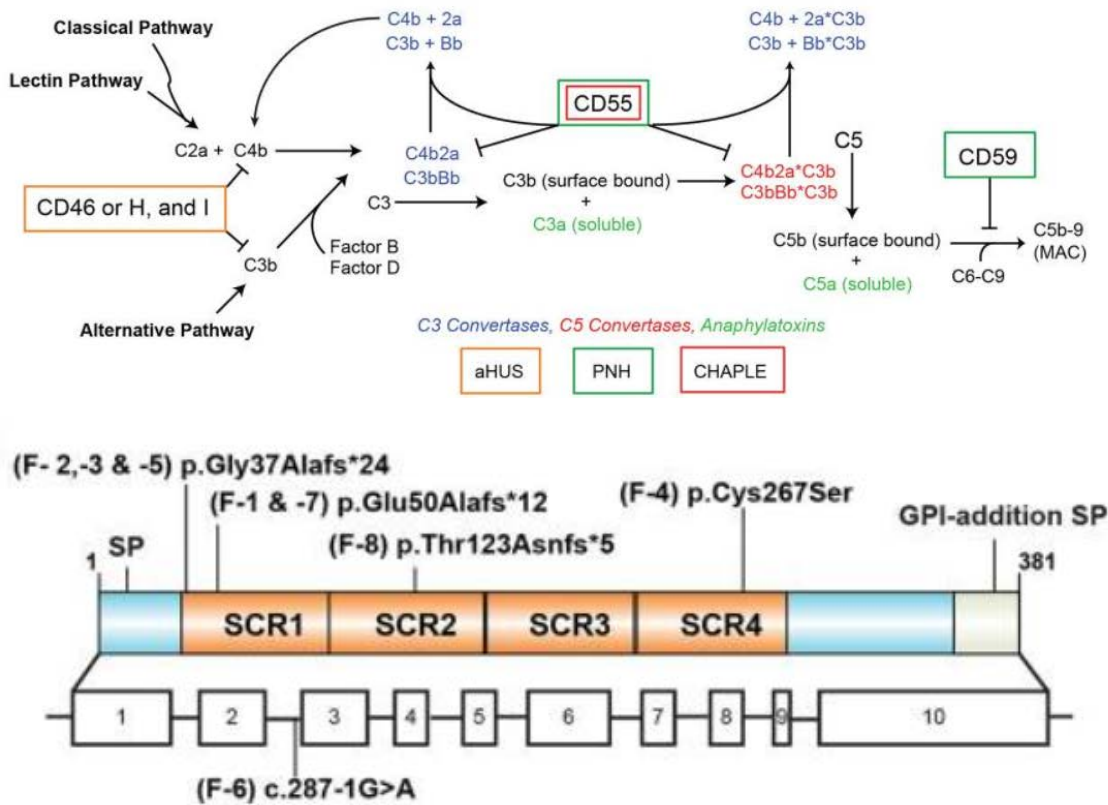
また溶血機序の項で記したように CD59 遺伝子変異により小児期より PNH と同様の溶血を来す先天性 CD59 欠損症が知られている。溶血以外にギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 様の神経症状を呈する例のあることが特徴である。(以下略)

3. 診断基準 (平成 28 年度改訂)

-
1. 臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿 (淡赤色尿～暗褐色尿) を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。
 2. 以下の検査所見がしばしばみられる。
 - 1) 貧血および白血球、血小板の減少
 - 2) 血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
 - 3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
 - 4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
 - 5) 骨髄赤芽球増加 (骨髄は過形成が多いが低形成もある)
 - 6) Ham (酸性化血清溶血) 試験陽性または砂糖水試験陽性
 3. 上記臨床所見、検査所見より PNH を疑い、以下の検査所見により診断を確定する。
 - 1) 直接クームス試験が陰性
 - 2) グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー型膜蛋白の欠損血球 (PNH タイプ赤血球) の検出と定量
 4. 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。
 - 1) 臨床的 PNH (溶血所見がみられる)
 - (1) 古典的 PNH
 - (2) 骨髄不全型 PNH
 - (3) 混合型 PNH
 - 2) 溶血所見が明らかでない PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症 (臨床的 PNH とは区別する)
 5. 参 考
 - 1) 確定診断のための溶血所見としては、血清 LDH 値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。PNH タイプ赤血球 (III 型) が 1% 以上で、血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上であれば、臨床的 PNH と診断してよい。
 - 2) 直接クームス試験は、エクリズマブ投与中の患者や自己免疫性溶血性貧血を合併した PNH 患者では陽性となることがある。
 - 3) 混合型 PNH とは、古典的 PNH と骨髄不全型 PNH の両者の特徴を兼ね備えたり、いずれの特徴も不十分で、いずれかの分類に苦慮する場合に便宜的に用いる。
-

7) CD55 deficiency について

2017年に初めて報告されたタンパク漏出性胃腸症と血栓症を生じるまれな常染色体劣性（潜性）疾患である。CD55/DAF deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy (CHAPLE syndrome)とも呼ばれる。Ozen らによって、早期発症胃腸症状、浮腫、栄養不良、低アルブミン血症、低ガンマグロブリン血症をきたした近親婚の8家系においてCD55の loss of function mutation が6種類報告されている（NEJM2017）。



CHAPLE の基本的な臨床症状（Ozen A. Immunol Rev 2019）

1. 低タンパク血症（低アルブミン、低ガンマグロブリン）；顔面や四肢の浮腫、反復する感染症
2. 吸収不良症候群：慢性の下痢、成長障害、貧血、微量元素欠損
3. 補体の過剰活性化
4. 腸管のリンパ管拡張と炎症
5. 内臓の血栓症を起こしやすい

Table S1. Extended Demographic and clinical characteristics of patients with CD55 deficiency.

Patient ID.	P.1.1	P.2.1	P.3.1	P.4.1	P.4.2	P.4.3	P.4.4*	P.5.1	P.5.2	P.5.3*	P.6.1	P.7.1	P.8.1	
Demographics														
Current age (yr) and gender	8, F	23, F	17, M	3, F	17, M	18, M	Decrease (31), F	11, M	13, F	Decrease (4), F	Decrease (1), M	4, F	15, F	
Age of clinical onset	5 months	5 years	11 months	1 year	2 years	None	NA	1 year	10 years	15 months	18 months	1 year	5 years	
Disease manifestations														
Facial and extremity edema	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	None	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	None	
GI symptoms	Vomiting, bloody stool	Abdominal pain, diarrhea	Vomiting, bloody diarrhea	Vomiting, bloody stool	None	None	Chronic bloody diarrhea	Diarrhea and vomiting	Abdominal pain, recurrent hypogammaglobulinemia	Diarrhea	Vomiting, abdominal pain	Mucous diarrhea	Abdominal pain, diarrhea	
Clinical outcome	PLE persists, mild proteinuria, requires frequent albumin infusion	Unresolved subject for intensive observation, in the short term follow-up post-transfusion albumin levels	PLE persists, requires intermittent albumin infusion	PLE persists, requires frequent albumin infusion	Asymptomatic, mild hypogammaglobulinemia	Asymptomatic, mild hypogammaglobulinemia	Persistent PLE with hypogammaglobulinemia and recurrent infections, requires removal of tonsils and splenectomy. Does not respond to IVIG, and requires frequent plasma exchange following surgical hepatic resection.	Reaction of isolated lymphadenitis to an intermittent course of PLE, requires frequent albumin infusion. Patient suffers a debilitating disease with frequent hospitalizations and albumin transfusions.	Hypogammaglobulinemia after surgical resection of lymphadenitis and splenectomy. Recurrent infections.	Recurrent hypogammaglobulinemia and recurrent infections, requires frequent albumin infusion.	Recurrent PLE, requires frequent albumin infusion, unstable GI disease and recurrent infections, requires frequent albumin infusion. Patient suffers a debilitating disease due to thrombotic embolism.	PLE persists, requires frequent albumin infusion, requires frequent albumin infusion	Mucous diarrhea	Abdominal pain, diarrhea
Serum Proteins														
Albumin (g/dl)	2.3 (3.5-4)	1.8 (3.5-4)	1.8 (3.5-4)	1.4 (3.5-4)	3.2 (3.5-4)	4.5 (3.5-4)	1.8 (3.5-4)	2.2 (3.5-4)	2.0 (3.5-4)	2.0 (3.5-4)	0.8 (3.5-4)	1.8 (3.5-4)	2.2 (3.5-4)	
lgG (mg/dl)	167 (745-1854)	188 (775-197)	148 (545-1854)	148 (545-1854)	327 (915-1854)	688 (915-1854)	447 (515-1854)	184 (885-2330)	48 (95-230)	NA	167 (504-1841)	249 (648-2030)	372 (325-1854)	
lgM (mg/dl)	51 (75-251)	48 (75-440)	32.2 (25-259)	44.8 (71-235)	48 (85-32)	78 (85-32)	43 (45-354)	73.5 (27-327)	93.5 (78-270)	NA	24 (75-235)	59 (52-297)	45 (25-340)	
lgA (mg/dl)	28 (57-262)	81 (35-47)	21.2 (67-248)	18.5 (25-256)	41 (35-278)	148 (135-278)	NA	15 (27-158)	11 (97.8-155)	NA	25 (25-256)	84 (44-344)	110 (75-350)	
GI Malabsorption features	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	
Arthritis	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
Microinfect def.	Low vit-C and B-12	Low vit-C and B-12	Low vit-B-12, calcium	Low vit-B-12	Low ferritin	Low vit-B-12	NA	Low iron, vit-B-12, calcium, and dermaturational deficiencies	Low iron, vit-B-12, and other nutritional deficiencies	Low calcium, magnesium, phosphorus, and various vitamins	Low calcium, iron, ferritin, folic, magnesium, vit-D	Low iron, ferritin, vit-C and B-12	Low iron, ferritin, vit-C	
Demonstrated lymphangiectasia	No	Yes	Yes	No	NA	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	
GI exam, endoscopy and imaging	Mucosa ulcers in terminal ileum, ileocecal junction, and ileocolic junction. Distribution of mucosal segments at CT	Mucosa ulcers in terminal ileum, ileocecal junction, and ileocolic junction. Distribution of mucosal segments at CT	Mucosa ulcers, crypts and crypt abscesses, lymphoid infiltration	Lymphoid aggregates in the colonic crypts	NA	NA	Histopathology of mesenteric lymphadenitis with presence of chronic inflammation and dilated lymphatics in the small intestine.	Ulceration, epithelial hyperplasia, and dilated lymphatics in the small intestine mainly in the ileum	Dilated lymphatic vessels in submucosa and intestinal lamina propria	Endoscopic and histopathological examination of the duodenum biopsies revealed intestinal lymphangiectasia	Dilated lymphatic vessels in the ileum and ileocolic junction. Biopsy revealed intestinal lymphangiectasia	Non-specific duodenitis, ileitis, and colitis in colonoscopy. Colonic mucosa, ileitis, and colitis in colonoscopy	Non-specific duodenitis, ileitis, and colitis in colonoscopy	Low level lymphatics and dilated lymphatics in colonoscopy. Colonic mucosa, ileitis, and colitis in colonoscopy
Respiratory manifestations	Recurrent infections	Recurrent pneumonia, chronic coughing, and hemoptysis, bronchiectasis	Recurrent lung infections	None	None	None	NA	None	None	Yes, Pulmonary infections	Recurrent infections, bronchopneumonia, changes in lung CT	Recurrent pneumonia	None	
Vascular features	None	None	None	None	None	None	Yes, Thrombosis and cerebral hypogammaglobulinemia	Multiple thrombi in mesenteric and hepatic veins and right atrium	None	Yes, thrombosis in the veins and superior vena cava	Multiple thrombi in IVC, heart, and pulmonary arteries	None	Budd-Chiari syndrome	
Other systemic features	Autoantibody positive hypothyroidism, osteopenia, finger clubbing, increased IgA in sweat gland area	Autoantibody negative hypothyroidism, finger clubbing	Arthritis	Thrombotic, finger clubbing, proteinuria at the onset of lymphoma	None	None	None	Finger clubbing, thrombotic, proteinuria at the onset of ALL, normal hemopoietic levels	Thrombotic	Thrombotic	Low complement C3, clubbing, transient proteinuria at the onset of lymphoma	None	Headache, osteopenia and osteoporosis, arthralgia, arthritis, delayed puberty	
Medications														
Supportive Rx	IVIg-O and B-12 replacement, intermittent infusions of albumin, oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin, oral azo2, oral azo3	IVIg-B-12 replacement, intermittent infusions of albumin, oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin, oral azo2	IVIg-B-12 replacement, oral calcium	IVIg-B-12 replacement, intermittent infusions of albumin	No treatment	No treatment	None	Albumin infusion once every two weeks, median chain IgG, oral calcium, oral erythropoietin, oral azo2	Albumin infusion once every two weeks	Intermittent calcium, albumin, iron, erythropoietin, oral calcium, oral azo2, oral azo3, oral erythropoietin	Albumin infusion, intermittent calcium, oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin, oral azo2, oral azo3, oral erythropoietin	Albumin infusion, vit-C and B-12 replacement, intermittent infusions of albumin, oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin, oral azo2	Albumin infusion, vit-C and B-12 replacement, intermittent infusions of albumin, oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin, oral azo2	Albumin infusion, diuretics (spironolactone and furosemide), oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin, oral azo2
IBD GI Rx	Corticosteroids, mesalazine, 5-ASA, oral azo2, oral azo3	Corticosteroids, mesalazine, 5-ASA, oral azo2, oral azo3	Corticosteroids, mesalazine, 5-ASA	None	None	None	Sulfasalazine and azathioprine	None	None	None	None	None	None	
Other Rx	Corticosteroids, IVIG, oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin	IVIg-O, corticosteroids, erythropoietin	Corticosteroids, IVIG, oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin	None	None	None	Arthrocentesis therapy with oral methylprednisolone	Corticosteroids, oral molecular weight heparin	None	Anti-thrombotic treatment with aspirin, oral heparin and tissue plasminogen activator	Corticosteroids by intravenous route, oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin, oral azo2, oral azo3, oral erythropoietin	Corticosteroids, corticosteroids, intravenous immunoglobulin	Thyroid, erythropoietin, low dose oral calcium, oral vitamin D, oral erythropoietin, oral azo2, oral azo3, oral erythropoietin, oral azo2	

* Genetic testing was not possible due to unavailability of DNA, included due to similarity of clinical phenotype.

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE)

診療ガイドライン 改訂 2019 年版

責任者

堀内孝彦 (九州大学病院別府病院院長／免疫・血液・代謝内科)

一般社団法人日本補体学会

大澤勲 (埼友会草加病院院長／腎臓内科)
今井優樹 (名古屋市立大学免疫学)
大谷克城 (酪農学園大学臨床栄養学)
関根英治 (福島県立医科大学免疫学)
塚本浩 (国家公務員共済新小倉病院院長／内科)
中尾実樹 (九州大学大学院農学研究院)
西村純一 (大阪大学血液・腫瘍内科)
水野正司 (名古屋大学腎不全システム治療学)
村上良子 (大阪大学微生物病研究所)
山本哲郎 (熊本総合医療リハビリテーション学院)
木下タロウ (大阪大学微生物病研究所)
大井洋之 (名誉会員)
井上徳光 (和歌山県立医科大学分子遺伝学)
若宮伸隆 (日本補体学会理事長) (酪農学園大学医学・生理学)

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班

野々山恵章 (研究代表者) (防衛医科大学小児科)

本ガイドラインの目的

一般社団法人補体学会では前身の補体研究会の時代から、遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema: HAE)の的確な診断と治療に役立てていただくことを目的に、広く一般の臨床医を対象に2010年に最初の診療ガイドライン¹⁾、2014年に改訂版²⁾を作成してきた。今回、厚労省「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班と協力して改訂2019年版を作成した。最近のHAEに関する進歩を反映するために5年ぶりの改訂となった。本ガイドラインは厚労省が進めているEBM普及推進事業Mindsに準拠した形で作成されている。

背景

近年、HAEをめぐる病態解明と治療のそれぞれの分野において大きな進歩が見られた。

病態解明の進歩はHAE3型という新しい疾患概念が確立されたことである。HAE3型は補体C1インヒビター(C1-INH)遺伝子に異常はないにもかかわらずC1-INH遺伝子異常を有するHAE1型/2型と同様に血管性浮腫を呈する疾患である³⁾⁴⁾。C1-INHの蛋白質量低下をきたす場合にはHAE1型、C1-INHの蛋白質量は正常であるが機能異常を呈する場合にHAE2型と従来呼ばれてきた。HAEは近年その原因となる遺伝子異常によって分類される傾向にあり、HAE1型/2型はまとめてHAE-C1-INHと呼ばれることが多い。一方、HAE3型はHAE with normal C1-INH(HAEnCI)と同義である。

治療における進歩は、従来のC1-INH製剤に加えてブラジキニンB2受容体拮抗薬(イカチバント)が2018年11月にわが国でも承認されたことである。またC1-INH製剤についても2017年3月に侵襲を伴う処置の前に予防投与が可能になった。これらHAE診療をめぐる近年のめざましい進歩によってHAEの新たな診療指針が必要となった⁵⁾。

Minds診療ガイドラインとは、厚労省の委託を受けた公益財団法人日本医療評価機構が推進しているものであり、診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示するものである。我々はMindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」⁶⁾に準拠し、HAEの疾患トピックの基本的特徴の整理(臨床的、疫学的特徴、診療の全体的な流れの確認、診療アルゴリズム)を行い、重要な臨床課題の検討、Clinical Question(CQ)の設定を行った。またそれらに対し、最新情報のスコープ検索(Randomized Controlled Trial;RCT論文、システマティックレビュー論文、海外の診療ガイドライン)を行い、ガイドライン作成グループによる討議を行ったうえで、推奨作成を行った。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と考えられる。

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。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。

疾患背景

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。血管性浮腫はHAE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、原因がわからないことも多く原因不明の場合に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⁷⁾。遺伝性で生じる血管性浮腫は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は稀な疾患であり5万人に1人との報告が多い。厚労省特定難病に指定されている。

原因・病態

名前のとおり遺伝性、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⁸⁾。当時は原因がわからなかったが、1963年になって補体C1-INHの機能低下によることが明らかにされた⁹⁾。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、補体C1の活性化を抑制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; HAE_{NCI})。C1-INHの異常を伴うHAE(HAE-C1-INH)よりもさらに稀な病態で複数の遺伝子異常が報告されている。HAE-C1-INHは常染色体優性の遺伝形式をとる。欧米から2006年凝固XII因子(F12)¹⁰⁾、2018年アンギオポエチン1(ANGPT1)¹¹⁾、2018年プラスミノゲン(PLG)¹²⁾、2019年キニノーゲン1(KNG1)¹³⁾の4遺伝子の異常が報告されており、それぞれHAE-F12、HAE-ANGPT1、HAE-PLG、HAE-KNG1と呼ばれる。これらも基本的には常染色体優性遺伝形式であるが浸透率が低い。残りの原因不明(Unknown)についてはHAE-UNKとされる。すなわちHAE_{NCI}は少なくともこれら5つの疾患にサブグループ化できることになる。欧米ではHAE_{NCI}の25%程度がHAE-F12と考えられている¹⁴⁾。我々のグループは2018年、アジアでは初めてHAE-PLG患者の2家系を同定した¹⁵⁾。HAE_{NCI}においてはバイオマーカーがないため診断は難しいが、遺伝子解析の結果わが国にもHAE_{NCI}という疾患が存在することが明確になった。HAEをめぐる病態解明の進歩、わが国における治療の進歩の概要は図1を参照いただきたい。

HAE-C1-INHとHAE_{NCI}の臨床症状、所見の特徴を表1に示す。この二つの疾患の症状は概

ね類似しており発作性の浮腫が顔面や四肢の皮膚、消化管や喉頭に反復する。相違点として HAE_{EnCI} は女性に多く顔面・舌に症状が出現する頻度が比較的高い 16)。

HAE の病態を図 2 に示す。HAE-C1-INH の場合には C1-INH 低下の結果ブラジキニンや C3a、C5a の産生が亢進するが、この中でもブラジキニンが浮腫を惹起する主たるメディエーターであることが証明されている 17)。HAE_{EnCI} において浮腫が生じる病態はいまだ不明な点が多いが、臨床症状や増悪因子、有効な治療法など多くの点が HAE-C1-INH と類似することから、主たるメディエーターもブラジキニンであると推測されている。事実、凝固 XII 因子を含めて既知の 4 遺伝子の異常はそれぞれブラジキニンの産生亢進あるいは機能亢進に関連することが示唆されている。HAE-UNK の中にはさらなる未知の遺伝子異常が隠れていると考えられる。

診断

発作性の浮腫が全身に反復して生じる。通常 24 時間で最大となり数日で自然に跡形もなく消える。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が生じ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。こうした症状を本人あるいは家族が有している場合に HAE を疑う。HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 3 に示す。

血液中の補体 C4 蛋白質量は HAE1 型/2 型であれば発作時にはほぼ 100% の症例で低下し、発作がない時でも 98% の症例で低下している 18) ためスクリーニング検査として有用である。C1-INH がより原因特異的な検査であり HAE1 型/2 型であれば 50% 以下となる 19)。発作のない場合でも 25% 以下となることが多い。

診断基準

1. 血管性浮腫による症状
2. C1-INH 活性の低下 (<50%)
3. 家族歴 (同一家系内に 1 と 2 を有する者が本人以外にもいる)

*以上の 3 つが揃えば HAE-C1-INH (HAE1 型あるいは 2 型) と診断できる。

*1 と 2 はあるが 3 の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する後天的疾患である。血清補体 C1q 蛋白質定量 (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 20)。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。HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認める。

*1 と 3 はあるが 2 の C1-INH 活性が正常の場合には、アレルギー・蕁麻疹が本人になく、

かつ抗ヒスタミン薬やステロイドが発作に無効な場合に HAE_nCI (HAE3 型) と診断する。

C1-INH 蛋白質定量は HAE1 型、2 型を区別するために施行する。しかし本検査は保険適用外であること、治療方針は HAE1 型、2 型とも同じであることを考えると、臨床の現場では必ずしも必須の検査とはいえない。

治療

HAE-C1-INH については治療法が確立している。HAE_nCI については病態の解明が遅れており明確な指針はない。

HAE-C1-INH の治療は発作出現時の治療と発作の予防の 2 つに分けられる。

1) 発作出現時の治療

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 2019 年 3 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 ; 商品名フィラジル[®]) に保険適用がある。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

・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。

・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[®])、蛋白同化ホルモン (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²¹⁾。蛋白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。

重症度

HAE の診断が確定した患者については、発作のない症例は中等症、発作のある症例を重症例とする。軽症がない理由は、発作がいつ起こるか予測が困難で、発作が起これば重篤

であるためである。発作の起こる場所や重症度は症例によってある程度の傾向はあるものの、軽度の発作を繰り返していた症例が突然重篤な発作を起こすことも知られている(22)。

予後

おおむね良好であるが、喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必須である。

診断がついてい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。

社会保障

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

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。

代表的な海外の HAE ガイドラインとして WAO/EAACI (World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology) が作成したものがあるが、HAE-C1-INH のみ扱っており、HAEnCI (HAE3 型) については記載がない(23)。

参考文献)

- 1) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol Int.* 61: 559-562 (2012) <http://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuideline2010.pdf>
- 2) 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 : 24-30 (2014) <http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html>
- 3) Bork K, Bamstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 356: 213-217 (2000)
- 4) Binkley KE, DAVIS A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 106: 546-550 (2000)
- 5) Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018 -progress and problems. *Intern Med.* 57: 3065-3066 (2018)
- 6) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル https://minds.jcqh.or.jp/s/developer_manual
- 7) Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1: 129-131 (1882)
- 8) Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 513-526 (1888)
- 9) Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37-44 (1963)
- 10) 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)
- 11) Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 141:1009-1017 (2018)
- 12) Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 73: 442-450 (2018)
- 13) Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 74: 2479-2481 (2019)
- 14) Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: four types and counting. *J Allergy Clin Immunol* 141: 884-885 (2018)
- 15) 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: 2244- 2247

(2018)

16) Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc* 33: S145-156

(2012)

17) Zuraw BL. The pathophysiology of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 3: S25-28 (2010)

18) Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 6: 24 (2010)

19) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫 (HAE). In: 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” . 東京、診断と治療社、130-135 (2017)

20) 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)

21) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- a systematic review. *J Cutan Immunol Allergy* 1: 126-138 (2018)

22) Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 130: 692-697 (2012)

23) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EACCI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 73: 1575-1596 (2018)

図表

表 1. HAE の病型

特徴	HAE 1型/2型 (HAE-C1-INH)	HAE 3型 (HAE _n CI)
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では99%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) HAE-UNKについては不明
原因遺伝子	すべてC1-INH	25%はFactor XIIの異常 ANGPT1異常、KNG1異常は1家系 PLG異常は複数家系で報告
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

図 1. HAE の病態解明(青字)とわが国での治療薬登場(赤字)の歴史

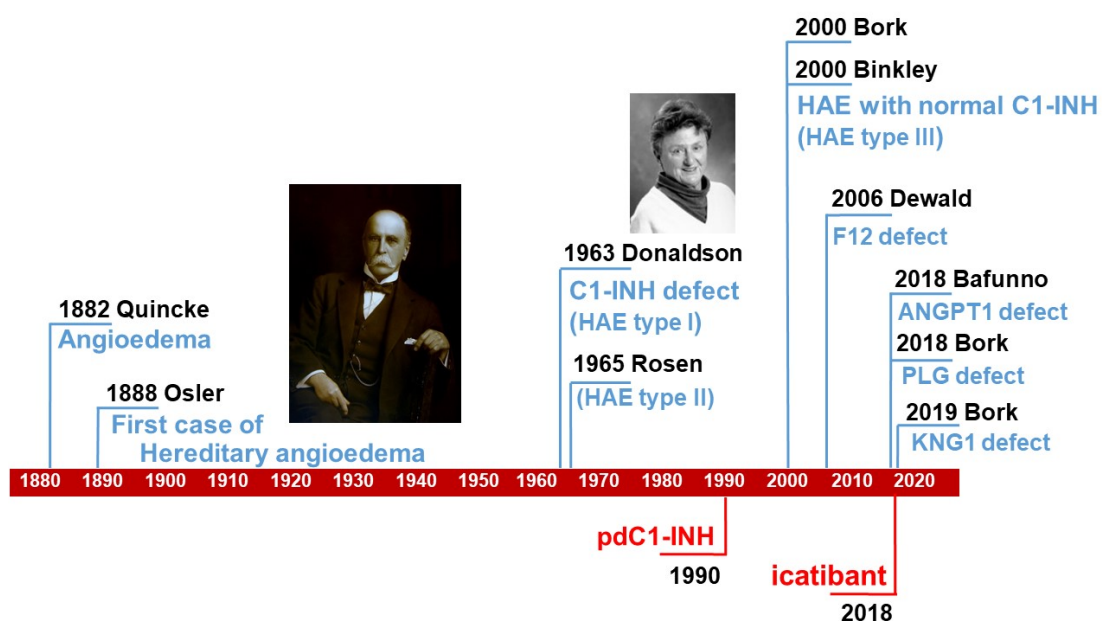
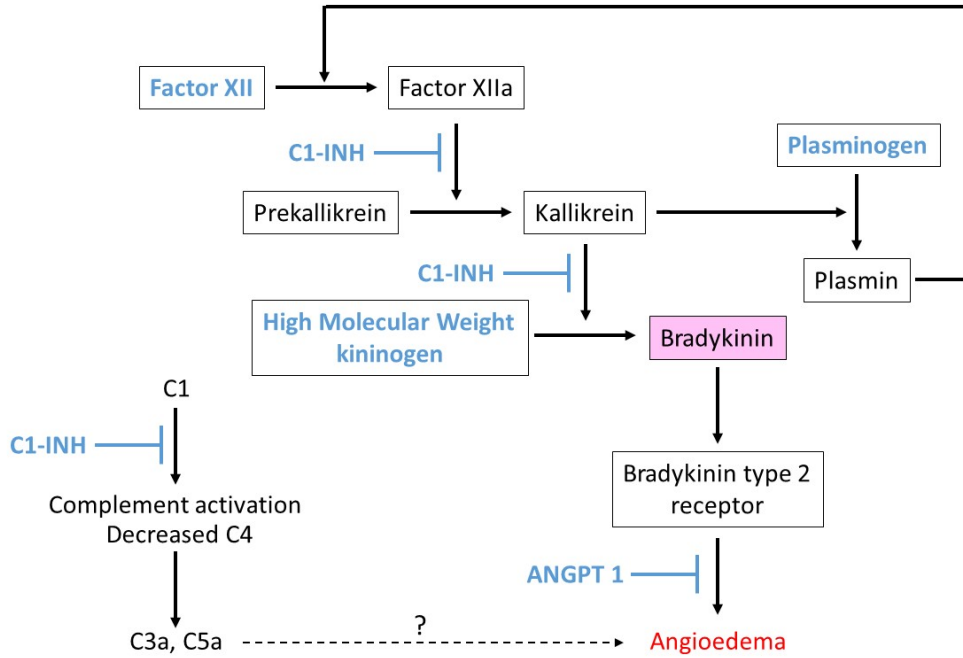


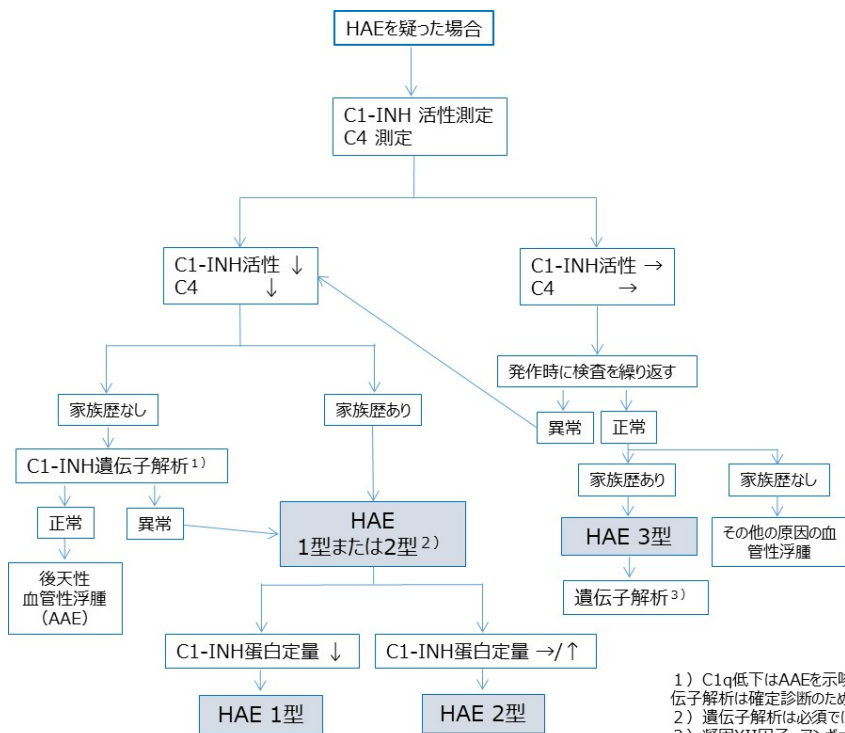
図2. HAEの病態

青字の分子の変異が、最終的に Bradykinin の産生を亢進させると考えられている。High Molecular Weight Kininogen は *KNG1* によってコードされている。



* 青字はHAEで異常が報告されている分子

図3. HAE 診断アルゴリズム



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XII因子、アンギオポエチン1、プラスミノゲン、キニンゲン1遺伝子異常を解析する

推奨

CQ1

CQ1	遺伝性血管性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>ヒト血漿由来C1-INH製剤（商品名：ベリナートPなど）、カリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド）またはブラジキニンB2受容体アンタゴニスト（一般名：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	遺伝性血管性浮腫患者(1型、2型)の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	発作に対しては2019年12月現在、1種類のC1-INH製剤（商品名：ベリナートP [CSL Behring社]）もしくはブラジキニンB2受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント，商品名：フィラジル[武田薬品工業株式会社]）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	HAE1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
------	--

	<p>ある</p> <p>C1-INH 製剤</p> <p>ベリナート P[®]：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 P[®]を使用する。</p> <p>ブラジキニン B2 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、搔痒、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 30 mg/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"> ・ 2019 年 12 月現在、ベリナート P[®]の投与方法は点滴静脈注射のみである ・ 日本では 2018 年 11 月にフィラジル[®] (一般名: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, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. <i>Arch Intern Med.</i> 163:1229-1235 (2003)</p> <p>Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase</p>

	<p>inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 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. <i>アレルギー</i> 67: 139-147 (2018)</p> <p>Aberer W, Maurer M, Reshef A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. <i>Allergy</i> 69: 305-314 (2014)</p>
--	--

CQ1-2	遺伝性血管性浮腫患者 (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</p> <p>HAE3 型の患者では C1-INH の欠損はないが、C1-INH 製剤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 型、2 型患者に対する高い有効性に比べて効果は様々である。</p> <p>カリクレイン阻害剤 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト</p> <p>海外では、カリクレイン阻害剤 (一般名: エカランタイド)、ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト (一般名: イカチバント) については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)</p> <p>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, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). <i>Allergy</i> 72: 320-324 (2016)</p>

	Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: clinical characteristics and response to treatment with icatibant. <i>Immun Inflamm Dis.</i> 5: 29-36 (2017)
--	--

CQ2

CQ2	遺伝性血管性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 P [®] 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。 発作に対しては 2019 年 12 月現在、C1-INH 製剤（ベリナート P [®] [CSL Behring 社]）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、
------	---------------------------------------

	<p>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性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。</p> <p>C1-INH 製剤</p> <p>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 B2 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>トラネキサム酸は、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, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. 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. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.</i> 112: 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. <i>Allergy</i> 67: 1586–1593</p>

	(2012) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema – a systematic review. <i>J Cutan Immunol Allergy</i> 1: 126-138 (2018)
--	---

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P [®] [CSL Behring社]）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型、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型、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. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 117: 520–526 (2016)</p> <p>Yu SK, Callum J, Alam A. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. <i>J Clin Anesth.</i> 35: 488–491 (2016)</p>

CQ3

CQ3	遺伝性血管性浮腫患者の長期予防的治療は？
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。

	<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>長期予防については患者の重症度（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 P® [CSL Behring 社]）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。定期的には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 B2 受容体アンタゴニスト</p> <p>有効とする報告はない。</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。わが国では未承認である。</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、アンドロゲ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】	<p>Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 Internatinal consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. <i>Allergy Athma Clin Immunol.</i> 6: 24 (2010)</p> <p>Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a</p>

	<p>systematic review. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 114: 281-288 (2015)</p> <p>Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema – a systematic review. <i>J Cutan Immunol Allergy</i> 1: 126-138 (2018)</p>
--	---

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	<p>長期予防については患者の重症度（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>トラネキサム酸は使われる場合がある。</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>一部の報告では HAE3 型のうち凝固 XII 因子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に対して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。HAE3 型患者の患者に対して、1 日に 1.5～4g のトラネキサム酸が有効であったとする報告が複数ある。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-F12 と診断された 4 人の女性患者において、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試みた HAE-F12 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。Horiuchi らのグループは、日本人 HAE-PLG についてトラネキサム酸の著効</p>
------	--

	<p>例を報告している。 しかし他の研究者らは、患者集団の一部においてトラネキサム酸による長期予防の失敗を報告している。</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>
【引用文献】	<p>Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, et al. Type III hereditary angio-oedema: Clinical and biological features in a French cohort. <i>Allergy</i> 65: 1331-1336 (2010)</p> <p>Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, 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. <i>Clin Exp Immunol.</i> 185: 332-337 (2016)</p> <p>Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: the importance of F12 gene screening. <i>Clin Immunol.</i> 157: 239-248 (2015)</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). <i>Allergy</i> 72: 320-324 (2016)</p> <p>Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. <i>Allergy</i> 73: 2244-2247 (2018)</p>