

厚生労働科学研究費補助金  
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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野々山 恵章

平成30(2018)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
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

目 次

I. 総括研究報告

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 -----	1
野々山 恵章 (防衛医科大学学校小児科学講座)	

II. 分担研究報告

1. 複合免疫不全症について	
ADA欠損症の診断基準及び診療ガイドライン改訂 -----	6
有賀 正 (北海道大学大学院医学研究科小児科学分野)	
2. 免疫不全を伴う特徴的な症候群について	
ウィスコット・オールドリッチ症候群の診断基準・重症度分類および 診療ガイドラインの改訂 -----	13
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野)	
ブルーム症候群の診断基準の改訂およびMinds 準拠の診療ガイドラインの策定----	18
大西 秀典 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)	
DiGeorge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改訂 -----	20
村松 秀城 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)	
高IgE症候群の診療ガイドラインの作成(案)に関する研究 -----	23
峯岸 克行 (徳島大学先端酵素学研究所免疫アレルギー学分野)	
3. 液性免疫不全を主とする疾患	
X連鎖無ガンマグロブリン血症の診療ガイドライン案について -----	29
金兼 弘和・森尾 友宏 (東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野)	
4. 免疫調節障害について	
自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) の診療ガイドライン作成について -----	32
谷内江 昭宏 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科)	
5. 原発性食細胞機能不全症および欠損症について	
慢性肉芽腫症患者に対する骨髄非破壊的移植法の検討 -----	39
小野寺 雅史 (国立成育医療研究センター成育遺伝研究部)	

6. 自然免疫異常について		
「免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症」 診療ガイドラインの作成 -----	42	
高田 英俊 (九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学)		
7. 先天性補体欠損症について		
「先天性補体欠損症」の Minds 準拠診療ガイドラインの作成について -----	44	
堀内 孝彦 (九州大学病院別府病院免疫・血液・代謝内科)		
8. 診断基準・重症度分類および診療ガイドラインに関するその他の研究報告		
重症複合免疫不全症及び毛細血管拡張性運動失調症の迅速遺伝子診断 -----	54	
小倉 友美・野々山 恵章 (防衛医科大学校小児科学講座)		
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 -----	56	
小原 収 (かずさDNA研究所)		
原発性血球貪食性リンパ組織球症の疾患モデル細胞傷害リンパ球細胞株の樹立 ---	59	
平家 俊男 (京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座)		
細網異形成症由来iPS 細胞を用いた病態解析 -----	61	
中畑 龍俊 (京都大学iPS細胞研究所)		
○ 資 料 -----	65	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	175	

# I 総括研究報告





## 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

研究代表者 野々山 恵章 防衛医科大学校小児科学講座 教授

### 研究要旨

原発性免疫不全症は希少でありかつ 300 種類以上あるため、適切な診断や診療が困難であり、専門医による診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成は、患者の診断、重症度にあった難病支援等に必要である。本研究では国内専門家の意見を集約し、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの策定を行い、難病患者 QOL の向上と厚生労働省政策への貢献を果たす事を目的とした。遺伝子診断体制の確立、患者レジストリへの登録、患者向け勉強会の開催を行い、適切な診断、診療による難病診療レベルの向上、患者 QOL 向上、難病支援策の構築に貢献する事を目的とした。

平成 29 年度は、国際免疫学会による分類に準拠した原発性免疫不全症候群の 7 細分類から 12 疾患を選び Minds 準拠の診療ガイドライン案を策定した。12 疾患は以下の通りである。

- 1) 複合免疫不全症  
X 連鎖重症複合免疫不全症  
アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症
- 2) 免疫不全を伴う特徴的な症候群  
ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群  
Bloom 症候群  
胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群)  
高 IgE 症候群
- 3) 液性免疫不全を主とする疾患  
X 連鎖無ガンマグロブリン血症
- 4) 免疫調節障害  
自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)
- 5) 原発性食細胞機能不全症および欠損症  
重症先天性好中球減少症  
慢性肉芽腫症
- 6) 自然免疫異常  
免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- 7) 先天性補体欠損症

策定方法は、論文検索、国際的な診断基準・診療ガイドラインを参考にし、本研究班で構築したデータベース PIDJ の臨床データも活用した。また、FACS を活用した新規診断法や次世代シーケンサーを用いた迅速かつ網羅的な診断法を確立し、診療ガイドラインに反映した。可能な限りシステマティックレビューを行い、CQ も推奨度を加えて策定した。また、遺伝子診断体制の確立、患者レジストリへの登録、患者向け勉強会も行った。

本研究により原発性免疫不全症候群の適切な診療が可能になり、難病診療レベルの向上および難病支援の構築に貢献した。

研究代表者

野々山 恵章 防衛医科大学校医学教育部医学科小児科学講座 教授

研究分担者

高田 英俊 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学 教授

有賀 正 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 教授

森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
発生発達病態学分野 教授

村松 秀城 名古屋大学医学部附属病院小児科 助教

谷内江 昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授

平家 俊男 京都大学医学部小児科学講座 特任教授

小林 正夫 広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学 教授

中畑 龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所創薬技術開発室 特定拠点教授

峯岸 克行 徳島大学先端酵素学研究所  
プロテオゲノム研究領域免疫アレルギー学分野 教授

小野寺 雅史 国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部 部長

笹原 洋二 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授

小原 収 公益財団法人かずさ DNA 研究所 副所長

堀内 孝彦 九州大学別府病院免疫・血液・代謝内科 教授

研究協力者

加藤 善一郎 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

金兼 弘和 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
発生発達病態学分野 准教授

今井 耕輔 東京医科歯科大学大学院  
小児・周産期地域医療学講座寄付講座 准教授

高木 正稔 東京医科歯科大学大学院  
小児・周産期地域医療学講座寄付講座 准教授

## A. 研究目的

原発性免疫不全症は希少でありかつ 300 種類以上あるため、適切な診断や診療が困難であり、専門医による診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成は、患者 QOL 向上や重症度にあった難病支援に必要である。本研究では、迅速で正確な診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成を行い、患者 QOL の向上と厚生労働省政策への貢献を果たす事を目的とした。

## B. 研究方法

国際免疫学会による分類に準拠して原発性面栄不全症候群を 7 つに分類し、各分類から代表的な疾患を選び、平成 29 年度は計 12 疾患を対象としてガイドラインを策定した。

策定方法は、論文検索、国際的な診断基準・診療ガイドラインを参考にし、本研究班で構築したデータベース PIDJ の臨床データも活用した。また、FACS を活用した新規診断法や次世代シーケンサーを用いた迅速かつ網羅的な診断法を確立し、診療ガイドラインに反映した。

またガイドラインを活用できるように、遺伝子診断体制の確立を行った。稀少疾患である原発性免疫不全症候群の臨床データ、患者実態、治療反応性などを把握し診療ガイドラインに反映させるために、患者レジストリへの登録を進めた。また患者向け勉強会も行い、診療ガイドラインを活用した。

(倫理面への配慮)

データは匿名化して取り扱った。遺伝子解析、細胞分化実験などは、防衛医大倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

複合免疫不全症は T 細胞系、B 細胞系両者の機能不全による疾患の総称である。

複合免疫不全症の臨床診断基準案を、米国における重症複合免疫不全症の診断基準

(Shearer et al. J Allergy Clin Immunol. 2013)、欧州における複合免疫不全症・重症複合免疫不全症の診断基準 (<http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>) を参考にし、過去の論文や PIDJ レジストリのデータを活用し、X 連鎖重症複合免疫不全症、ADA 欠損症の診断の進め方、診断基準を作成した。

X-SCID、ADA 欠損症の診断は最終的には遺伝子検査によるところが大きく、複合免疫不全症・重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たした患者のうち、それぞれの遺伝子検査を行う患者の目安を設け、診断の進め方とした。

免疫不全症を伴う特徴的な症候群について、エビデンスレベルの高い論文やデータをもとに、システムティックレビューも行い、診断基準を策定した。平成 29 年度は、Wiskott-Aldrich 症候群、Bloom 症候群、胸腺低形成 (DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群)、高 IgE 症候群を対象とした。これらの疾患においては特徴的な症状があり、臨床症状や検査データが重要であり、それらに十分に配慮を行った上で、診断フローチャートを策定した。

液性免疫不全症を種とする疾患は中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、下痢、敗血症などの反復性細菌感染症を契機に血清免疫グロブリン値の測定を行い、いずれかが低値であった場合に診断される。液性免疫不全症の代表的な疾患である X 連鎖無ガンマグロブリン血症を対象として、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを策定した。FACS を用いた BTK タンパク発現の解析による迅速診断、BTK 遺伝子診断、診断フローチャートが示され、γ グロブリン定期補充療法の施行法として至適 IgG トラフレベルや在宅治療が可能な皮下注療法についても紹介されている。

免疫調節障害は、原発性免疫不全症のうち、過剰な全身性炎症や自己免疫疾患の合併が病態の中心となる疾患群である。チェディア

ック・東症候群 (CHS) のほか、X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) や自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) が代表的疾患である。免疫調節障害は、細胞障害活性の異常に伴うリンパ球の過剰活性化、アポトーシスの障害によるリンパ球の過剰増殖、自己反応性リンパ球の除去や制御不全等により引き起こされると考えられている。本分野は、毎年新しい原因遺伝子や疾患が見出される進歩の著しい領域である。また、既知の疾患に完全に一致しない免疫調節障害も知られており、その病態や診断には常に専門的な検討が必要である。また、免疫調節障害の診断は、稀少疾患であること、専門的な検討が必要なことから必ずしも容易ではない。本年度は自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) の診療ガイドラインの策定が行われた。必須項目として、末梢血 DN T 細胞の存在、補助項目として、FAS 誘導性アポトーシスの障害、TNFRSF6, TNFSF6, CASP10, CASP8, FADD の遺伝子変異、二次項目として血漿 sFASL の増加、血漿 IL-10 の増加などが示された。

原発性食細胞機能不全症および欠損症では、重症先天性好中球減少症、慢性肉芽腫症の診療ガイドラインを策定した。

重症先天性好中球減少症については、小児期好中球減少症の診断フローチャートを作成した。遺伝子変異の解説、重症度、G-CSF 投与、造血幹細胞移植などの治療について専門医の意見を示した。

慢性肉芽腫症では、診断法は、食細胞活性酸素産生能を評価後、最も患者の多い細胞膜蛋白 (gp91/p22phox) の有無を 7D5 モノクローナル抗体で検査する。細胞質蛋白については Western blot 法または p47-, p67-phox 抗体を用いて FACS 解析により診断する。次に各々の欠損蛋白による遺伝子解析を行い、病型の確認をする。さらに予後不良であるため造血幹細胞移植の適応となるが、その至適治療法についての検討がなされ、診療ガイドラインに示された。

自然免疫不全症として、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の診療ガイドラインを策定した。外胚葉形成異常の定義に合致し、NF- $\kappa$ B 経路のシグナル伝達異常が証明された場合あるいは、遺伝子検査によって病的な関連遺伝子異常が確認された場合に確定診断するとした。遺伝子としては、*IKBK*G (X 連鎖劣性遺伝) と、*NFKB1A* 遺伝子 (常染色体優性遺伝) があることを示した。また、Clinical Question として、

1. ST合剤は感染に予防に使用するべきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか
5. 合併症としての炎症性腸疾患に対する抗TNF阻害療法は適応となるか

という5つを設定し、現在までの知見に即した内容を記載した。

先天性補体欠損症として、30 余りある補体タンパクのほぼ全てで欠損が報告されている。そこで診断フローチャートを作成して診断の手順を示した。また、様々な臨床症状を示すため、参考となる身体所見を記載した。また、予防接種の推奨、抗菌剤の予防内服、などについて Clinical Question を作成した。

以上の診療ガイドライン策定では、可能な限りシステマティックレビューを行い、CQ も推奨度を加えて策定した。

また、FACS を活用した新規診断法や次世代シーケンサーを用いた迅速かつ網羅的な診断法を確立し、診療ガイドラインに反映した。

また診断に必要な遺伝子診断体制を確立した。原発性免疫不全症候群の原因となる 162 遺伝子を遺伝子解析する体制を構築した。754 症例の解析を行い、総解析遺伝子数は 15, 662 遺伝子になった。本研究班による遺伝子解析体制により、紹介のあった症例の 30%で診断を確定できた。

患者レジストリへの登録を進め、1,056人が新規登録され、PIDJ レジストリが開始された平成9年からの累計で5,067例の患者が登録された。

こうした成果を周知するために、学会発表に加え、患者向け勉強会も行った。

#### D. 考察

原発性免疫不全症候群の6つの細分類ごとに、代表的な12疾患について専門家により診断基準、重症度分類案、診断フローチャート案および診療ガイドライン案を作成した。システムティックレビューも可能な限り行った。

この診療ガイドラインは日本免疫不全・自己炎症学会により認証を得た後に、難病情報センターや各学会のホームページでの公開、学会講演会、一般医への印刷物の配布などでさらに広く周知する予定である。

原発性免疫不全症候群は希少疾患であり、エビデンスレベルの高い研究は国際的に少ない。これまでの患者登録データを活用するなどの方法で、本研究班でエビデンスを高める研究を検討したい。また、原発性免疫不全症候群は、希少疾患であり非典型例も多く、専門的な医療も必要であることが多いため、診断や診療には専門医の関与が必要であると考えられる。本研究班の専門医への相談体制を拡充するための方策の検討が必要であると考えられた。

#### E. 結論

原発性免疫不全症候群のうち代表的な12疾患を選び、その診断基準、重症度分類、診断フローチャート、診療ガイドラインを策定した。本研究により原発性免疫不全症候群の適切な診療が可能になり、難病診療レベルの向上および難病支援の構築に貢献した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

論文発表、および学会発表  
巻末参照。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## II 分担研究報告





## ADA 欠損症の診断基準及び診療ガイドライン改訂

研究分担者 有賀 正 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室  
研究協力者 山田 雅文 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室  
戸澤 雄介 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

### 研究要旨

ADA 欠損症はアデノシンデアミナーゼ (ADA) をコードする ADA 遺伝子の異常に起因し、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症である。その多くは T-B-NK-重症複合免疫不全症 (SCID) を呈し (ADA-SCID)、早期に治療を開始しないと致死的な感染で死亡する。確定診断のためには ADA 遺伝子変異の特定が重要であるが、片側アリの欠損のように通常の遺伝子解析では特定困難な変異が存在する。その一方で、ADA-SCID では酵素補充療法を含めた早期からの治療を行わなければ救命困難なため、これらを踏まえた医療費助成対象の決定が重要である。今回、具体的な案を作成した。さらに Minds に基づいた診療ガイドラインを作成した。

### A. 研究目的

本研究では ADA 欠損症に関して、診断基準と診療ガイドラインを改訂した。

### B. 研究方法

文献検索システムを用いて、ADA 欠損症に関する過去文献を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診断基準及び診療ガイドラインの改訂を行った。

(倫理面への配慮) 文献的考察が主であり、倫理面への配慮を必要とするものではない。

### C. 研究結果

以下のように調査研究結果をまとめた。

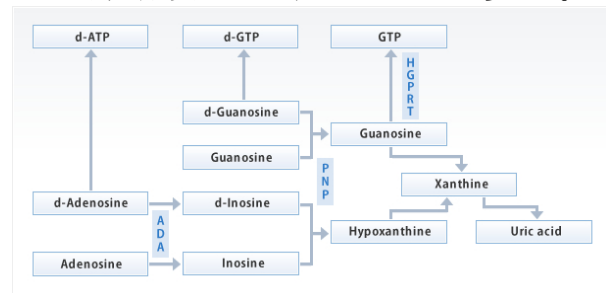
### 疾患背景

アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症 (OMIM#102700) は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性プリン代謝異常症である。リンパ球の分化、生存、機能の障害を特徴とし、大部分の例では生後早期から、または進行性に全てのリンパ球が著減した重症複合免疫不全症 (SCID) を呈し、早期の診断と適切な治療を行わなければ致死的な感染症で死亡する。ADA 酵素活性が残存するために遅れて発症する (Delayed/Late onset) 例も報告されている。SCID は 40,000~75,000 人に 1 人の頻度で出生する。常染色体劣性遺伝形式をとり、

本邦では ADA-SCID は SCID の約 15% を占め、X 連鎖 SCID (XSCID) について 2 番目に多い。

### 原因・病態

- ・アデノシンデアミナーゼ (ADA) をコードする ADA 遺伝子 (20q13.11) の異常に起因する。
- ・ADA 酵素活性の欠損または低下により、その基質であるアデノシン、デオキシアデノシンが細胞内に蓄積し、後者のリン酸化産物 (dAXP) が種々の細胞の機能を障害し、多彩な臨床症状を引き起こす。
- ・その多くは重症複合免疫不全症 (SCID) を呈し (ADA-SCID)、早期に適切な治療を行わないと致死的な感染で死亡する。
- ・1~10 歳で発症する遅発型 (Delayed onset) や 10 歳以降に発症する晩発型 (Late onset) も存在し、感染症は SCID に比べて軽症だが、溶血性貧血や血小板減少などの自己免疫疾患や肺病変を呈することが多い。



核酸代謝経路における ADA の役割

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

### 臨床像と重症度分類

ADA 欠損症は SCID の約 15% を占める。T, B, NK 細胞が何れも著しく減少しているタイプ: T-B-NK-SCID として分類されているが、重症度はさまざまであり、一見症状を示さないものも含めて臨床的に下記の 4 群に分けられる。

- ① 重症型(SCID): 出生時から、または進行性に高度のリンパ球減少をきたし、1 歳未満で診断されるもの。ADA 欠損症の大部分を占め、ADA 酵素活性は正常の 1% 以下となる。
- ② 遅発型(Delayed onset) : 臨床的悪化は急速で 1~10 歳で診断されるもの。10-15% を占める。
- ③ 晩発型(Late onset) : 臨床的悪化は緩徐で、10 歳以降に診断されるもの。稀な病型。
- ④ 部分欠損型(Partial deficiency) : 赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常なもの。

また、免疫不全の重症度は残存する ADA 酵素活性の程度に相関する。

検出されたそれぞれの変異による ADA 酵素活性低下は、*ada* (細菌の ADA 遺伝子)欠損大腸菌 Sp3834 に ADA 遺伝子変異体を発現させて評価することができる (表 1)。

Allele group	Mutations	ADA activity expressed percent of wild type(range)
0	Deletions, nonsense	0
I	H15D,H17P,G74V,G74D,A83D,R101I,R101Q,R101W,P104L,L107P,G140E,R149W,R156C,R211H,G216R,E217K,R235Q,S291L,A329V,E337del	0.015±0.02 (0.001 to ~0.07)
II	V129M,R156H,V177M,A179D,Q199P,R253P	0.11±0.04 (~0.06 to 0.17)
III	G74C,P126Q,R211C	0.42±0.19 (0.27 to 0.63)
IV	R142Q,R149Q,A215T,G239S,M310T	8.3±11.3 (1.03 to 28.2)
spl	Splicing	Variable

表 1. ADA 遺伝子変異体と ADA 活性の関係 ([1]より)

### 診断

下記の ADA 欠損症の臨床症状と所見が存在する場合、ADA 欠損症を疑い、ADA 遺伝子解析と ADA 酵素活性の結果から診断を行

う。  
片側アリの deletion やスプライス異常などの、通常の DNA レベルの遺伝子解析では特定が困難な変異が稀に存在し、その場合は array CGH などによるコピー数の評価や cDNA レベルの解析が必要である。早期診断と治療が必要な疾患であり、ADA 遺伝子解析に加えて ADA 酵素活性測定も並行して行なうことが重要である。白血球を用いた酵素活性測定が可能なのは、国立成育医療研究センター (小野寺雅史)、北海道大学小児科 (有賀正、山田雅文) であり、国立成育医療研究センターでは濾紙血での酵素活性測定も可能である。

赤血球のみで ADA 酵素活性が低下し、免疫能が正常な部分欠損型 (partial deficiency) も存在するため、濾紙血、白血球、白血球分画 (単核球や好中球) や線維芽細胞などで活性を測定する。

ADA 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。

ADA 酵素活性が正常の 1% 以下の時、重症型 ADA 欠損症と診断する。遅発型の場合は、酵素活性の低下に加えて、臨床症状、検査所見、遺伝子解析結果を総合して診断する。

輸血後は輸血血液の ADA 活性により診断が困難になるので、輸血前の濾紙血などを保存しておくことが望ましい。

全血や赤血球中の dAXP 測定も行なう (治療効果の評価にも重要)。

### ADA 欠損症の臨床症状と所見

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: ニューモシスティス肺炎など

参考所見:

- ・慢性的な下痢や体重増加不良
- ・身体所見: リンパ組織の低形成
- ・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：

- ・ 典型例では末梢血リンパ球の著減 (<500/ $\mu$ l)、末梢血 CD3+T 細胞<300/ $\text{mm}^3$ 、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/ $\text{mm}^3$ 、2 か月～6 か月未満<3000/ $\text{mm}^3$ 、6 か月～1 歳未満<2500/ $\text{mm}^3$ 、1 歳～2 歳未満<2000/ $\text{mm}^3$ 、2 歳～4 歳未満<800/ $\text{mm}^3$ 、4 歳以上<600/ $\text{mm}^3$ を陽性所見とする。
- ・ TRECs の低値 (<100 copies/ $\mu$ g DNA 全血)
- ・ PHA 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

鑑別診断：

SCID, 特に T-B-NK-SCID を呈するもの:  
*RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *PRKDC*, *NHEJ1*, *AK2* などの遺伝子異常に起因する SCID。

注意点：

進行性のリンパ球減少をきたすため、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 TRECs も低値にならないこともある。

主な合併症

- ・ 中枢神経系：ADHD, 攻撃的行動, 社会性行動の異常。dATP と total IQ の間に負の相関があるといわれている。
- ・ 感音性難聴：dATP との相関はないといわれている。
- ・ リンパ増殖疾患(ERT 中の 8 例)
- ・ 肺：非感染性の肺炎, 線維化, 肺胞蛋白症(43.8%)：代謝異常による可能性
- ・ 肝臓：肝機能障害
- ・ 骨格系:肋骨端の拡張, 肩甲骨の変形, 椎体, 腸骨稜などの骨の異常
- ・ 溶血性尿毒症症候群(HUS)4 例の報告[2]
- ・ 皮膚腫瘍：dermatofibrosarcoma protuberans (隆起性皮膚線維肉腫) 8 例の報告[3].

### 【診断手順】

本疾患は希少疾患であり上記の ADA 欠損症の臨床症状と所見が存在する場合、ADA 欠損症を疑い、ADA 遺伝子解析 (array CGH や cDNA レベルの解析を含む)と ADA 酵素活性解析 (濾紙血、白血球、白血球分画や線維芽細胞) を行い、診断する。

ADA 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。

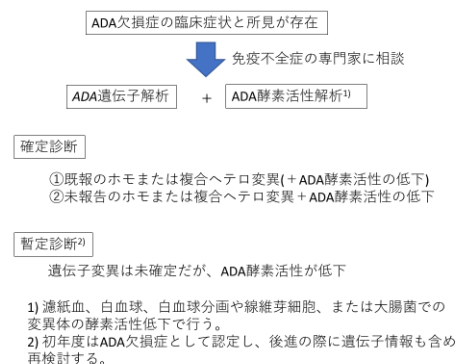
- ① ADA 遺伝子の既報のホモまたは複合ヘテロ変異があるもの。(ADA 酵素活性低下も確認しておくことが望ましい。)
- ② ADA 遺伝子の未報告のホモまたは複合ヘテロ変異があり、ADA 酵素活性が低下しているもの。

本疾患の特異的な治療として、酵素補充療法が挙げられる。ポリエチレングリコール (PEG) 処理したリコンビナント ADA (PEG-ADA)は現在臨床治験中であるが、認可された後に使用するためには医療助成の対象となる必要がある。ADA 欠損症、特に重症型(SCID)では酵素補充療法を可及的早期に開始する必要があるため、ADA 遺伝子変異は未確定だが、ADA 酵素活性が低下している場合も初年度は ADA 欠損症の暫定診断とし、躊躇なく酵素補充療法を開始する。次年度以降の更新の際には、ADA 遺伝子結果も含めた上で改めて審査を受ける。

補足：

- ① ADA 酵素活性解析: 赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常な部分欠損を除外するため、赤血球以外で行う。
- ② 片方のアレルに複数併せ持つことで疾患関連性を獲得する変異(R34S + G239S)も報告されている[4].

### 【診断手順フローチャート】



※近年、adenosine, d-adenosine をタンデムマス法で検出する方法が、安価かつ出生後早期に診断できる有用なツールとして注目されている。

### ADA 欠損症の治療

重症型 (SCID) では緊急的な根治治療を計画し、実行することが生命予後の改善に直結する。根治治療実施までに既存する感染症の治療とあらゆる病原体に対する感染予防が重要である。根治治療としては他の原因による SCID 同様に造血幹細胞移植 (HSCT) がまず想定されるが、緊急性の面から骨髄バンクドナーからの移植は現実的ではない。ドナーは HLA 一致同胞が理想であり、臍帯血バンクからの移植も増加しているが、ハプロ一致の親からの移植は現状ではあまり成績が良くない。HSCT の際に前処置をどのようにするかが当面の課題である。本疾患特有の治療として ADA 酵素補充療法があり、上述のように PEG-リコンビナント ADA が開発され、現在臨床治験中である。安全で有効な治療法であるが、重症タイプには効果が不十分である。これまで ADA に対する遺伝子治療では他の疾患でみられたような白血病様の副作用の報告はないが、長期的な評価が必要である。

遅発型(Delayed onset) での HSCT の必要性については確立していないが、経過とともに慢性呼吸不全や免疫不全が進行する例が多いため、考慮すべきである。実際に HSCT が行われ成功した例も報告されている[5]。一方、ADA 酵素補充療法により改善がみられたものの、PEG-ADA に対する中和抗体により再び増悪した例が報告されている[6]。晩発型(Late onset)に対する治療も今後の課題である。

### 主に重症型に対する治療

#### 感染症の予防

- ・無菌管理
- ・母乳禁止 (サイトメガロウイルス母子感染予防目的)
- ・ST 合剤 (ニューモシスチス感染予防)
- ・ガンマグロブリン補充療法 (点滴静注または皮下注)
- ・抗真菌剤
- ・パリビズマブ(シナジス®)筋注

- ・生ワクチン接種の禁止(ロタウイルスワクチン、BCG など)

- ・既に BCG 接種している場合には抗結核薬投与

#### 感染症治療

- ・感染を認めた場合には速やかに治療を開始する。
- ・後述の HSC に向け、いかに感染症をコントロールするかが極めて重要である。

#### ADA 酵素補充療法 (ERT) :

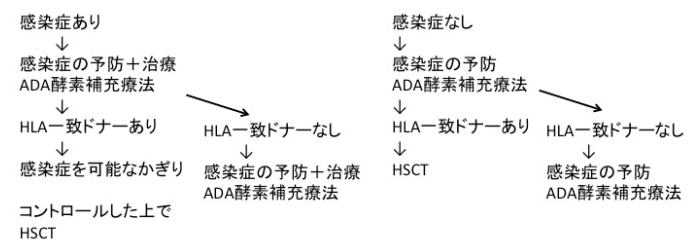
- ・PEG-ADA を 1-2 回/週で筋注する。現在臨床治験中である。
- ・活動性の感染がある場合には救命的に酵素補充を実施し、可能な限り感染をコントロールした上で HSCT へ移行することが望ましい。

#### 根治治療：HSCT, 遺伝子治療 (GT)

- ・緊急性の面から、HLA の一致した同胞や臍帯血バンクドナーからの HSCT が選択肢となる。前処置なしの場合、生着や免疫再構築が不十分だとの報告もあり、前処置をどのように行うかが当面の課題である。
- ・最近、強度を軽減した前処置でのレンチウイルスを用いた GT [7]が良好な成績をあげている。本邦ではこの方法を用いた GT を行っている施設は現段階ではない。

### 治療フローチャート

#### 重症型(SCID)、遅発型(Delayed onset)



#### 晩発型(Late onset)

確立していない。

#### フォローアップ指針

- ・リンパ球数, リンパ球分画, 血清 IgG, IgA, IgM, IgE, 肝機能など
- ・Total adenosine (AXP) & deoxyadenosine (dAXP): 全血 (赤血球)



- ・血漿や血清中の ADA 活性:特に ERT 中
- ・TRECs
- ・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。
- ・GT 例ではさらに integration site の評価や導入効率, それぞれの血球系の ADA 酵素活性の定期的な評価も行なう。
- ・胸部 CT などでの肺病変の評価
- ・腹部超音波検査などによる肝, 腸管などの評価
- ・ERT 中の肝芽腫(1 例), 肝癌(1 例) の報告
- ・体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
- ・非造血系: 精神発達, 難聴の有無の評価など

### 診療上注意すべき点

- ・代謝産物の蓄積に伴い進行性の SCID を呈するため, 出生直後には異常がみられない場合が多い。そのため, 疑わしい場合には, 免疫系の異常がみられなくても遺伝子解析と ADA 酵素活性測定を行い, 出生後のフォローを継続することが重要である。
- ・全身状態が不良, または感染を発症している場合には, PEG-ADA 投与により全身状態を改善させてから HSCT に移行することが望ましい。
- ・HSCT などにより造血系の構築が成功しても, 非造血系の障害は生じることが多く, 発症予防は今後の課題である。
- ・希少疾患であり, 迅速な対応が求められることが多いため, 本症を疑った場合には免疫不全症の専門家にコンサルトする事が必要である。

### 予後、成人期の課題

- ・造血系の構築が成功しても, 神経学的異常や難聴などを生じ, QOL 低下を招くことが多い。
- ・成人で診断される late onset の例では, 免疫異常と易感染性は軽度であるが, 診断が遅れると慢性肺疾患などが進行していることが多く, 早期の診断が望ましい。この場合の治療方針については個々で判断せざるを得ないが, 肺病変や肝障害などは代謝異常で生じる可能性があるため, ERT は考慮すべきと思われる。

## 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 3

厚生労働省告示 29

## 第 2 章 推奨

### ① ADA 酵素補充療法(ERT)

#### 推奨

- ① 全身状態不良時、感染症罹患時には ADA 酵素補充療法(ERT)が一次療法として推奨される。  
根拠の確かさ C  
推奨の強さ A
- ② HLA 一致血縁者がいない場合、ERT が一次療法として推奨される。  
根拠の確かさ C  
推奨の強さ A
- ③ 骨髄移植や臍帯血移植で生着不全を起こした場合、ERT が二次療法として推奨される。  
根拠の確かさ C  
推奨の強さ B

PEG-ADA による ERT は ADA 欠損症に特異的な治療である。PEG 処理したリコンビナント ADA (STM-279)による ERT は現在第 III 相臨床治験中である。

ERT によって血球系を含む全身の種々の細胞の解毒による数や機能の改善が期待される。SCID を呈している症例で、特に感染症に罹患している症例では、迅速に ERT を一次療法として開始すべきである。HLA 一致ドナーがいる場合は、後述する造血幹細胞移植(HSCT)が適応となるが、適切なドナー候補がない場合は、ERT の継続が推奨される[2, 8]。

ERT を受けた患者の多くの免疫機能は部分的な改善にとどまるが、SCID に関連した重症感染症の予防が期待できる。T 細胞機能が現れるまで約 2-4 ヶ月を要するが、B 細胞機能は HSCT 後よりも早期に出現することが多い。リンパ球の数と機能は通常 ERT 開始後 1 年以内に改善がみられるが、それ以降リンパ球数が減少し、機能も低下する例が多い[9-12]。ERT を受けている患者の約半数はグロブリン補充を受け続けており、免疫機能が 10-15 年後に不十分なレベルにまで減弱す

る場合もある。現在までに 300 以上の患者が ERT を受けており、5～10 年での生存率は 75～80%である。死亡例のほとんどは治療開始後 6 ヶ月以内に起こり、大部分は診断後 1 ヶ月以内の重症感染症による[13]。

PEG-ADA 治療の問題としては、初期段階で防御可能なレベルまでの免疫機能が回復できない場合があり、中和抗体の出現により効果が減弱あるいは排除される場合があることである。中和抗体は PEG-ADA を受けた患者の 10%未満に出現するといわれている。

また、ERT 中にリンパ増殖性疾患に罹患した例が 8 例あり[9, 14, 15]、他にも肝細胞癌 2 例、肝芽腫 1 例を認めており注意を要する。

## ② 造血幹細胞移植 (HSCT)

### 推奨

- ① 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 C  
推奨の強さ A
- ② 遅発型(Delayed onset)を呈する場合の治療として、HSCT が推奨される。  
根拠の確かさ C  
推奨の強さ A
- ③ HLA 一致血縁者をドナーとした HSCT が推奨される。  
根拠の確かさ C  
推奨の強さ A

重症型 (SCID) では HSCT による造血系の再構築を行うことが生命予後の改善に直結する。

ドナー：HLA の genotype も一致した同胞が理想である。HLA 一致同胞がいない場合、HLA 一致臍帯血バンクドナーからの移植が増加している。緊急性の面からは骨髄バンクドナーからの移植は現実的ではない。ADA 欠損症の全生存率は、HLA 一致同胞ドナーで 86%、不一致非血縁ドナーで 29%と報告されている[16]。HLA ハプロ一致の親からの移植は現状では成績が良くない。

前処置：同胞からの場合、前処置なしの HSCT も行われているが、移植後の GVHD や低ガンマグロブリン血症のリスクがある。前処置なしの場合、生着や免疫再構築が不十分

だとの報告もある[17]。前処置をどのようにするかが当面の課題である。

遅発型(Delayed onset): HSCT の必要性については確立していないが、経過とともに慢性呼吸不全や免疫不全が進行する例が多いため、考慮すべきである。実際に HSCT が行われ成功した例も報告されている[5]。一方、ADA 酵素補充療法により改善がみられたものの、PEG-ADA に対する中和抗体により再び増悪した例が報告されている[6]。晩発型(Late onset): HSCT の適応については今後の課題である。

## ③ 遺伝子治療

強度を軽減した前処置でのレンチウイルスを用いた GT [7] が良好な成績をあげているが、本邦ではこの方法を用いた GT を行っている施設は現段階ではない。

## 文献

1. Hershfield MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr Opin Immunol.* 2003;15(5):571-7.
2. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, et al. How I treat ADA deficiency. *Blood.* 2009;114(17):3524-32.
3. Kesserwan C, Sokolic R, Cowen EW, et al. Multicentric dermatofibrosarcoma protuberans in patients with adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):762-9.e1.
4. Okura Y, Yamada M, Kobayashi I, et al. ADA-SCID with 'WAZA-ARI' mutations that synergistically abolished ADA protein stability. *Br J Haematol.* 2011;153(5):675-6.
5. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Transplant.* 2013;17(1):E29-32.
6. Lainka E, Hershfield MS, Santisteban I, et al. polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase (ADA) therapy provides temporary immune reconstitution to a child with delayed-onset ADA deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(7):861-6.
7. Farinelli G, Capo V, Scaramuzza S, et al. Lentiviral vectors for the treatment of primary immunodeficiencies. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(4):525-33.
8. Kohn DB, Gaspar HB. How We Manage

Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (ADA SCID). *J Clin Immunol*. 2017;37(4):351-6.

9. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol*. 2005;117(2):133-43.

10. Serana F, Sottini A, Chiarini M, et al. The different extent of B and T cell immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation and enzyme replacement therapies in SCID patients with adenosine deaminase deficiency. *J Immunol*. 2010;185(12):7713-22.

11. Brigida I, Sauer AV, Ferrua F, et al. B-cell development and functions and therapeutic options in adenosine deaminase-deficient patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):799-806 e10.

12. Malacarne F, Benicchi T, Notarangelo LD, et al. Reduced thymic output, increased spontaneous apoptosis and oligoclonal B cells in polyethylene glycol-adenosine deaminase-treated patients. *Eur J Immunol*. 2005;35(11):3376-86.

13. Hershfield M. Adenosine Deaminase Deficiency. - GeneReviews® - NCBI Bookshelf

14. Kaufman DA, Hershfield MS, Bocchini JA, et al. Cerebral lymphoma in an adenosine deaminase-deficient patient with severe combined immunodeficiency receiving polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase. *Pediatrics*. 2005;116(6):e876-9.

15. Husain M, Grunebaum E, Naqvi A, et al. Burkitt's lymphoma in a patient with adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency treated with polyethylene glycol-adenosine deaminase. *J Pediatr*. 2007;151(1):93-5.

16. Hassan A, Booth C, Brightwell A, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2012 Oct 25;120(17):3615-24.

17. Patel NC, Chinen J, Rosenblatt HM, et al. Outcomes of patients with severe combined immunodeficiency treated with hematopoietic stem cell transplantation with and without preconditioning. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1062-9.e1-4.

#### D. 考察

ADA欠損症は迅速な診断と治療が予後を左右する疾患である一方で、診断において時間を要する例も存在する。救命のための早期治

療を支援する早期診断の必要性があると考えられる。

#### E. 結論

ADA欠損症の診断基準と診療ガイドラインの改訂を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 笹原 洋二  
東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・准教授

### 研究要旨

ウイスコット・オルドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS) は、易感染性、血小板減少、湿疹を3主徴とするX連鎖性原発性免疫不全症であり、原因遺伝子は *WAS* である。血小板減少のみを呈する病型としてX連鎖性血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia: XLT) があり、治療抵抗性の慢性 ITP との鑑別に重要である。*WIPF1* を責任遺伝子とする常染色体劣性遺伝形式をとる病型も知られている。

本分担研究では、ウイスコット・オルドリッチ症候群の診断基準を改訂し、疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行ったので報告する。

### A. 研究目的

ウイスコット・オルドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS) の診断基準を改訂し、疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行う事を目的とする。

### B. 研究方法

これまでの同症候群において作成した診断基準を改訂し、疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行った。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成した。

### C. 研究結果

以下に作成した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを示す。

#### a) 疾患概要

ウイスコット・オルドリッチ症候群

(Wiskott-Aldrich syndrome: 以下WASと略) は、易感染性、血小板減少、湿疹を3主徴とするX連鎖性免疫不全症であり、原因遺伝子は *WAS* である。血小板減少のみを呈する病型としてX連鎖性血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia: 以下XLTと略) がある。

#### b) 疫学

本邦ではこれまで60例以上の症例登録がなされている。XLTの症例は慢性ITPとして未診断例が多いと推測されるため、WAS異常症としては更に多数例存在すると推測される。

#### c) 診断基準、診断の手引き

##### 1. 病因・発症機序と分子病態

WASは、1936年にWiskottが、1954年にAldrichが報告した免疫不全を伴う特徴的な症候群であり、サイズの減少を伴う血小板減少、湿疹、易感染性を3主徴とし、通常男児に発症するX染色体連鎖性原発性免疫不全症である。1994年にX染色体上(Xp11.22)に存在する *WAS* 遺伝子変異がWASの基本病因であることが報告された<sup>1)</sup>。*WAS* 遺伝子は12エクソンよりなり、502個のアミノ酸よりなるWASP蛋白質をコードしている。現在まで多くの遺伝子異常が報告されており、変異は *WAS* 遺伝子のどこにも生じ得るが、N末端の1-4エクソンに集中している点の特徴であり、その多くがミスセ



ンス変異である。遺伝子型/表現型（重症度）の関連性として、リンパ球における WASP 蛋白質の発現の有無が関連し、重症例は WASP 蛋白質が発現しておらず、ナンセンス変異、フレームシフトを伴う挿入、欠失が多い<sup>2,3)</sup>。ごく稀に、WAS は女兒にも発症したとの報告がある。

同様の遺伝形式で免疫不全を伴わず血小板減少のみを呈する XLT があり、治療抵抗性の免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）や他の遺伝子血小板減少症との鑑別が重要となる。XLT を含む軽症例は WASP 蛋白質が発現している例が多く、ミスセンス変異例が多い<sup>4)</sup>。血小板での WASP 蛋白質の発現は全例検出感度以下であり、WASP 異常症のほぼ全例が血小板減少を伴うことと関連する。

近年、常染色体劣性遺伝形式の WAS として WASP-Interacting protein (WIP) をコードする *WIPF1* を原因遺伝子とする病型が報告されている<sup>5,6)</sup>。

## 2. 臨床症状、身体所見

### 1) 易感染性

易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。古典的 WAS は乳幼児期から中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、皮膚感染症、髄膜炎などを反復する。起炎菌としては肺炎球菌やブドウ球菌が多く、真菌感染ではカンジダ、アスペルギルスが、原虫ではカリニ肺炎が少数で見られる。ウイルス感染では、ヘルペス属ウイルス感染症（HSV、VZV、CMV、EBV）が多いのが特徴である。

### 2) 血小板減少

ほぼ全例で見られ、出生直後から見られることが多く、初発症状としては血便、皮下出血、紫斑が多い。頭蓋内出血は ITP より明らかに高頻度である。血小板サイズの減少（小型血小板）を伴い、目視で確認するが、平均血小板容積（Mean Platelet Volume: MPV）は低下している例が多い。血便は血小板減少の他に、早期発症炎症性腸疾患の合併が原因と考えられている。

### 3) 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

## 3. 検査所見

1) 血小板減少を認める。小型血小板である場合が多い。

2) T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。

3) 免疫グロブリン値は IgM 低下、IgA 上昇、IgE 上昇を認める。多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下する。

4) NK 活性は半数で低下する。

5) 補体価は正常とされるが、好中球およ

び単球の遊走能は低下する例が多い。

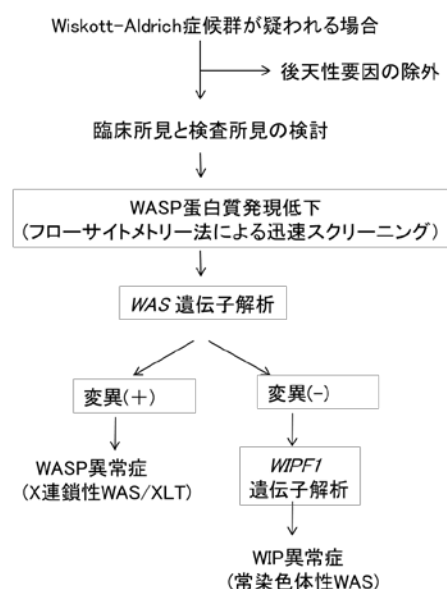
### 6) WAS, *WIPF1* 遺伝子変異

## 4. 鑑別診断（下記フローチャート参照）

上記症状及び検査所見を全て認める症例は少ないため、血小板減少症及びその他の上記症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、血液免疫学的検査及び後天的要因の除外を行った後、*WAS* 遺伝子変異を確認する。フローサイトメトリー法による WASP 蛋白質発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用である<sup>7)</sup>。

WASP 蛋白質発現低下があるものの *WAS* 遺伝子変異を認めない場合は *WIPF1* 遺伝子検索を検討する。

### <診断フローチャート>



## 5. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*WAS* 遺伝子変異がある場合に WAS あるいは XLT と確定診断する。フローサイトメトリー法は迅速診断および WASP 蛋白質発現低下の確認による予後の推定に有用である。

WAS のレベル毎の診断基準（ESID の HP より；<http://www.esid.org/workingparty>）

### Definitive

Male patient with congenital thrombocytopenia (less than 70,000/mm<sup>3</sup>), small platelets and at least one of the following:

- 1) Mutation in WAS gene
- 2) Absent WASP mRNA on northern blot analysis of lymphocytes
- 3) Absent WASP protein in lymphocytes
- 4) Maternal cousins, uncles or nephews

with small platelets and thrombocytopenia  
Probable

Male patient with congenital  
thrombocytopenia (less than 70,000/mm<sup>3</sup>),  
small platelets and at least one of the  
following:

- 1) Eczema
- 2) Abnormal antibody response to  
polysaccharide antigens
- 3) Recurrent bacterial or viral infections
- 4) Autoimmune diseases
- 5) Lymphoma, leukemia or brain tumor

Possible  
Male patient with congenital  
thrombocytopenia (less than 70,000/mm<sup>3</sup>),  
small platelets; or a male patient  
splenectomized for thrombocytopenia who  
has at least one of the following:

- 1) Eczema
- 2) Recurrent bacterial or viral infections
- 3) Autoimmune diseases
- 4) Lymphoma, leukemia or brain tumor

d) 合併症

1) 自己免疫疾患

IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、関節炎、血管炎、炎症性腸疾患などの自己免疫性疾患を合併することがある。

2) 悪性腫瘍

悪性リンパ腫が多く、EBV 関連を含む B 細胞性腫瘍が多いのが特徴的である。稀に脳腫瘍の報告もある。WASP 蛋白陰性例に多い。

e) 重症度分類：重症

従来より WAS/XLT においては、下記の重症度分類が提唱されている。

クラス 1 (XLT) 血小板減少のみ

クラス 2 (XLT) 血小板減少+軽症一過性の湿疹±軽症感染症

クラス 3 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症

クラス 4 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹+反復性重症感染症

クラス 5 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症+自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

f) 管理方法 (フォローアップ指針)、治療

1) 根治療法

根治的治療としては同種造血幹細胞移植が

行われる。WASP 蛋白発現を認めず、感染を繰り返す症例では早期に移植を考慮すべきである。血小板減少が主体の XLT 症例でも、重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎を合併することがあり、移植適応となりうると考えられるが、移植時期や至適前処置については今後の症例蓄積が重要である。5 歳以下の症例は約 80%の移植後長期生存率であるが、5 歳以上では様々な合併症により成功率が低くなる点に留意すべきである<sup>8)</sup>。移植前処置法は骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっているが、最近では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置による移植の成功例も報告されている。

近年、遺伝子治療の報告がなされている。WASP ノックアウトマウス造血幹細胞にレトロウイルスベクターにて正常 WASP を導入し、マウス表現形の改善を得た報告がある<sup>9)</sup>。また、最近 WAS 症例に対する造血幹細胞への遺伝子治療の報告がなされており<sup>10)</sup>、改良された遺伝子導入ベクターによる有効性が示されている。

2) 支持療法

重大出血の頻度は ITP と比較し有意に高いと考えられる。血小板減少に対する摘脾については、多くの症例で血小板増加が得られるが、経過とともに減少することもある。また、感染症のリスクが増加することから適応は慎重に考慮する必要があり、推奨はされていない。ガンマグロブリン大量療法やステロイド剤は通常効果に乏しく、ITP 合併例や抗血小板抗体陽性例では Rituximab が検討される症例もある。最近、一部症例においてトロンボポイエチン作動薬の有効性が報告されている。血小板輸血は、重症出血、手術時はやむを得ない。

湿疹は治療に難渋するが、一般的なアトピー性皮膚炎治療に準じた治療を行い、食物アレルギーが明らかであれば除去食を考慮する。FK506 軟膏が対症的に有効であった症例も報告されている。

感染症対策としては前述の如く細菌、ヘルペス属ウイルス群、真菌感染症が多いため、臨床経過に応じて、古典的 WAS 症例に対しては ST 合剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の予防的あるいは治療的投与を行う。γ グロブリンの定期的補充は、IgG<600mg/dl の症例や重症感染時には考慮する。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要である。

g) 予後、成人期の課題

本邦における免疫不全合併例の平均長期生

存年齢は11歳とされる。感染症、出血、悪性腫瘍が主な死因であり、10歳までの死因のほとんどは感染症と出血である。WASP 蛋白質発現陰性例は陽性例と比較し、長期予後は有意に低下する<sup>3)</sup>。

易感染性を伴わない XLT での生存率は古典的 WAS よりも良好であるが、経過とともに出血、IgA 腎症からの腎不全、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併率が増加し、長期的な無病生存率は経過とともに低下する<sup>4)</sup>。

同種造血幹細胞移植を施行した症例は、成人期に至っても移植後の晩期障害に注意した長期的なフォローアップ管理が必要である。XLT 症例で造血幹細胞未施行例では成人期以降でも出血傾向、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併に注意した長期的な管理が必要である。

#### h) 診療上注意すべき点

乳児期からの血小板減少に伴う出血傾向として皮下出血・紫斑や血便を伴う場合、易感染性を疑う経過がある場合、湿疹を伴う場合は、専門医と相談して WAS の鑑別診断を進めることが重要である。

治療抵抗性慢性 ITP の中に XLT 症例が存在する可能性があるため、遺伝性血小板減少症として XLT を鑑別診断に入れることが必要である。

症例により重症度が異なるため、確定診断後の管理と治療方針決定には、専門医との相談が必須である。

#### 引用文献

- 1) Derry JMJ, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994; 78: 635-644.
- 2) Thrasher AD. WASP in immune-system organization and function. *Nature Rev* 2002; 2: 635-646.
- 3) Imai K, Morio T, Nonoyama S, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004; 103: 456-464.
- 4) Albert MH, Bittner TC, Ochs HD, et al. X-linked thrombocytopenia(XLT) due to WAS mutations:clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. *Blood* 2010; 115: 3231-3238.
- 5) de la Fuente MA, Sasahara Y, Ramesh N, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 926-931.
- 6) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary immunodeficiency due

- to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012; 209: 29-34.
- 7) Kawai S, Sasahara Y, Tsuchiya S, et al. Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods* 2002; 260: 195-205.
  - 8) Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *Br J Haematol* 2006; 135: 362-366.
  - 9) Klein C, Nguyen D, Snapper SB, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: rescue of T-cell signaling and amelioration of colitis upon transplantation of retrovirally transduced hematopoietic stem cells in mice. *Blood* 2003; 101: 2159-2166.
  - 10) Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *New Engl J Med* 2010; 363: 1918-1927.

#### CQ 策定

CQ1. 本症候群を疑うために鑑別すべき疾患と鑑別・確定診断方法にはどのような方法があるか。

>鑑別すべき小型・正常大の血小板を有する血小板減少症として免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、遺伝性血小板減少症が挙げられる。  
>迅速診断法として、フローサイトメトリー法による迅速スクリーニング法がある。

>確定診断は WAS 遺伝子解析による。ESID の診断基準を参考にする。

CQ2. 本症候群の長期予後を推定する方法があるか。

>WASP 蛋白質発現の有無が長期予後に関連する。

CQ3. 血小板減少症の管理方法にはどのような方法があるか。

>必要最小限の血小板輸血を行う。

>摘脾術の是非について。

>TPO 作動薬について。

CQ4. 感染予防としてどのような方法があるか。

>ST 合剤予防内服、抗真菌剤予防内服、定期的免疫グロブリン補充療法について。

>予防接種については、不活化ワクチンは推奨する。生ワクチンは原則禁忌であるが、XLT 症例は症例毎の免疫学的評価を指標に検討する。

CQ5. 同種造血幹細胞移植の適応と至適施行時期について

- >古典的 WAS は移植の絶対的適応あり。
- >XLT は移植の相対的適応があるが、リスクとベネフィットを十分検討する。
- >施行時期は5歳未満が予後良好因子である。

#### D. 考察

診断基準・重症度分類については策定が比較的容易であったが、根治療法については移植方法や遺伝子治療法などまだ至適方法が確立されていない面もあった。これらの解決には今後の更なる知見の蓄積が必要と考えられた。

#### E. 結論

ウイスコット・オルドリッチ症候群の診断基準を改訂し、疾患概念、疫学、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点およびクリニカルクエストの策定を行った

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A, Kakuta H, Kashiwabara T, Ishige T, Nakayama Y, Tanaka M, Hoshino A, Kanegane H, Abukawa D, Kure S. Targeted sequencing and immunological analysis reveal the involvement of primary immunodeficiency genes in pediatric IBD: a Japanese multicenter study. *J Clin Immunol*, 37: 67-79, 2017.
- 2) Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunishima R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol*, 37: 85-91, 2017.
- 3) Petersheim D, Massaad DJ, Lee S, Scarselli A, Cancrini C, Moriya K, Sasahara Y, Lankester A, Dorsey M, Di Giovanni D, Bezrodnik L, Ohnishi H, Nishikomori R, Tanita K, Kanegane H, Morio T, Gelfand E, Jain A, Secord E, Picard C, Casanova JL, Albert MH, Torgerson TR, Geha RS. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 141(3):1060-1073, 2018.
- 4) Nihira H, Nakagawa K, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Nambu M, Miyagawa-Hayashino A, Nomura T, Kabashima

K, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nakayama M, Heike T. Fever of unknown origin with rashes in early infant is indicative of adenosine deaminase type 2 deficiency. *Scand J Rheumatol*, 47(2): 170-172, 2018.

- 5) Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*, 40(2): 137-140, 2018.

##### 2. 学会発表

###### 1) 第79回日本血液学会学術集会

シンポジウム 小児血液疾患のゲノム医療への新展開 原発性免疫不全症におけるゲノム医療の新展開. 笹原洋二. 平成29年10月20-22日(22日), 東京国際フォーラム, 東京.

- 2) 第59回日本小児血液・がん学会学術集会  
口演 ACTH 不応症とNK細胞不全を伴い、DLBCLを合併した2症例の臨床的および遺伝学的解析. 笹原洋二、中野智太、片山紗乙莉、鈴木資、渡辺祐子、入江正寛、新妻秀剛、力石健、呉繁夫. 平成29年11月9-11日, ひめぎんホール、松山市.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

## ブルーム症候群の診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドラインの策定

研究分担者 大西 秀典 岐阜大学医学部附属病院小児科  
研究協力者 加藤 善一郎 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻  
研究協力者 金子 英雄 国立病院機構長良医療センター臨床研究部

### 研究要旨

ブルーム症候群は、二本鎖 DNA を一本鎖に巻き戻すヘリカーゼタンパクである BLM の異常により発症する原発性免疫不全症であり、生下時からの小柄な体型、特異顔貌（鳥様顔貌）、日光過敏性血管拡張性紅斑、高率な悪性腫瘍の発生を特徴とする。免疫不全症としては血清 IgM や IgA の低下を認めることが多い。診断は BLM 遺伝子解析によってなされるが、姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange)を調べる事でスクリーニングが可能であるとされている。平成 29 年度は、ブルーム症候群の診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドラインの作成に向けて Clinical Question (CQ)案の策定を行った。

### A. 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、“免疫不全を伴う特徴的な症候群”に含まれる疾患、ブルーム症候群について診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドラインの策定することを目的としている。

### B. 研究方法

平成 26-28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業） 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班にて作成したブルーム症候群の診療の手引きを元としつつ、Minds 準拠の手法に則り、新たにブルーム症候群の診断基準の改訂、診療ガイドラインの策定を試みた。第一に診断基準の改定を行い、さらに診療ガイドライン作成を目的としたスコープを作成し（別添参照）、それを元に策定した診療ガイドライン案について研究班班会議における討議を経てさらに改定を行った。

（倫理面への配慮）  
該当なし

### C. 研究結果

別添のブルーム症候群の診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドライン案(平成 29 年度版)を参照。

### D. 考察

ブルーム症候群は特徴的な臨床症状で疑い、姉妹染色分体組み換えにより患者診断スクリーニングが可能である。姉妹染色分体組み換え(SCE)の亢進があれば BLM 遺伝子解析で確定診断を行うが、亢進がみられない場合は類縁疾患である Rothmund-Thomson 症候群等を鑑別する必要がある。一方で近年 SCE 亢進がみられるが、BLM 遺伝子変異が同定されない場合に、RMI2 遺伝子変異が同定された症例が報告された。そのため診療フローチャートには RMI2 についても追記した。

診断基準としては、臨床症状、検査所見、特殊検査(SCE、BLM 遺伝子)の組み合わせで評価するものに改定した。

診療ガイドラインとして、ブルーム症候群に関する重要臨床課題を 2 項目、Clinical Question (CQ)として 5 項目提案し、班会議での討議を経て CQ は追加され 7 項目とした。

### E. 結論

ブルーム症候群の診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドライン案(平成 29 年度版)を策定した。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
1) Petersheim D, Massaad MJ, Lee S, Scarselli A, Cancrini C, Moriya K, Sasahara Y, Lankester AC, Dorsey M, Di Giovanni D, Bezrodnik L,

Ohnishi H, Nishikomori R, Tanita K, Kanegane H, Morio T, Gelfand EW, Jain A, Secord E, Picard C, Casanova JL, Albert MH, Torgerson TR, Geha RS. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1060-1073.e3.

2) Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S. Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Eur J Dermatol*. 2018 Feb 1;28(1):108-111.

3) Fujii A, Ohnishi H, Seishima M. Generalized Pustular Psoriasis With IL-36 Receptor Antagonist Mutation Successfully Treated With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis Accompanied by Reduced Serum IL-6 Level. *Ther Apher Dial*. 2018 Feb;22(1):92-93.

4) Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec 11.pii: S0091-6749(17)31885-7.

5) Ohnishi H, Kishimoto Y, Taguchi T, Kawamoto N, Nakama M, Kawai T, Nakayama M, Ohara O, Orii K, Fukao T. Immunodeficiency in Two Female Patients with Incontinentia Pigmenti with Heterozygous NEMO Mutation Diagnosed by LPS Unresponsiveness. *J Clin Immunol*. 2017 Aug;37(6):529-538.

6) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, El Baghdadi J, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):232-241.

7) Fujii A, Mizutani Y, Hattori Y, Takahashi T, Ohnishi H, Yoshida S, Seishima M. Sweet's Syndrome Successfully Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption

Apheresis. *Case Rep Dermatol*. 2017 May 22;9(2):13-18.

8) Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukao T, Funato M. Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population. *Mol Med Rep*. 2017 May;15(5):3222-3224.

9) 大西秀典, 金子英雄: ブルーム(Bloom)症候群. 原発性免疫不全症候群の診療の手引き. 診断と治療社, 2017年, 37-39.

## 2. 学会発表

1) Kadowaki T, Ohnishi H, Kanegane H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T. A nation-wide survey of haploinsufficiency of A20 reveals the frequent coincidence of autoimmunity in Japan. The Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2017), 11-14, Sep, 2017, Edinburgh.

2) 大西秀典. 新しい自己炎症症候群 家族性ベーチェット病におけるA20(TNFAIP3)ハプロ不全. 日本皮膚科学会総会(第116回) (2017年6月2日-4日 仙台市)

3) 大西秀典. 家族性ベーチェット病(TNFAIP3ハプロ不全)の多彩な臨床像について. 小児皮膚科学会学術大会(第41回) (2017年7月8日-9日 福井市)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## 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

研究分担者	村松 秀城	名古屋大学小児科学講座 助教
研究協力者	小島 大英	名古屋大学小児科学講座 医員
研究協力者	片岡 伸介	名古屋大学小児科学講座 医員

**研究要旨：**原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり、胸腺低形成（DiGeorge症候群，22q11.2欠失症候群）を担当した。DiGeorge症候群は、胚形成初期における第3および第4咽頭嚢の異常形態発生が原因であり、胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低Ca血症、特異的顔貌と先天性心疾患を伴う症候群である。診断基準作成にあたっては、これまでの文献知見をまとめた上で、欧州免疫不全症学会（ESID）における診断基準等を参考にして、診断フローチャートを作成した。

### A. 研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、胸腺低形成（DiGeorge症候群，22q11.2欠失症候群）の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

### B. 研究方法

胸腺低形成（DiGeorge症候群，22q11.2欠失症候群）に関してこれまでに得られている臨床知見に基づいて、診断基準を策定した。

また、愛知県で開始した新生児のTRECマスキューニング陽性児について、CD3陽性T細胞数を測定し、DiGeorge症候群の診断基準に用いるCD3陽性T細胞数のcut off基準について、検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもと、患者および患者保護者の同意を取得して行った。

### C. 研究結果

#### ●診断基準

主要症状として、胸腺低形成または無形成によるT細胞の減少、副甲状腺低形成、先天性心疾患を認めるものをDiGeorge症候群と診断する。遺伝子検査で22q11.2領域の欠損を認めたものは、副甲状腺低形成、先天性心疾患を認めなくても、DiGeorge症候群と診断する。診断基準を（表1）に示す。3歳未満のCD3陽性T細胞数基準については、ESIDの基準を採用して1500/ $\mu$ L未満を採

用した。愛知県で今年度から開始した重症複合免疫不全症に対するTRECマスキューニング陽性となった新生児のT細胞数を測定したところ、1500/ $\mu$ L未満の基準を満たしたのは、5名（9639名実施時点）のみであった。したがって、CD3陽性T細胞数減少の基準を満たす新生児の割合は、およそ0.05%程度と見込まれ、妥当な基準であると考えられた。

#### ●重症度分類

DiGeorge症候群のうち、0.5～1%で完全に胸腺組織が欠損しており、完全型DiGeorge症候群（complete DiGeorge syndrome :cDGS）と呼ばれ、重篤な細胞性免疫不全症を呈する。さらに20%は、不完全型DiGeorge症候群（partial DiGeorge syndrome :pDGS）と呼ばれ、中等度以上の細胞性免疫機能の低下を合併する。cDGSとpDGSの診断基準を（表2）に示す。

以上の診断基準および重症度分類をまとめた診療フローチャートを（図1）に示す。

### D. 考察

22q11.2欠失症候群は症状が多彩であるため、DiGeorge症候群の定義を満たす高度の免疫機能低下が見落とされている症例もあり、免疫学的なスクリーニングの周知が重要であると考えられた。完全型DiGeorge症候群は重度の免疫不全により予後不良の疾患であるが、T細胞の産生の指標であるTRECの定量解析によりスクリーニングが可能で

ある。愛知県の TREC による新生児マススクリーニングにおいて、1 例の DiGeorge 症候群が発見された。今後、TREC による新生児マススクリーニングの拡大に伴い、DiGeorge 症候群の早期発見例も増加すると推測される。このような診断技術の進歩に伴い、造血細胞移植や胸腺移植といった治療法の指針について、今後も議論を要すると考えられる。

## E. 結論

DiGeorge症候群の診断基準および診療フローチャートを作成した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun;139(6):1914-1922.
- 2) Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Inborn Errors Working Party. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2928-2938.

3) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. *Genet Med.* 2017 Jul;19(7):796-802.

4) Sekinaka Y, Mitsui N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANCD1 Mutations. *J Clin Immunol.* 2017 Jul;37(5):434-444.

### 2. 学会発表

- 1) 片岡伸介、村松秀城、小島大英、濱田太立、市川大輔、谷口理恵子、村上典寛、鈴木喬悟、関屋由子、西川英里、西尾信博、奥野友介、川島希、成田敦、濱麻人、小島勢二、高橋義行。臍帯血移植を施行したDOCK8欠損症の1例。第39回日本造血細胞移植学会総会。2017年3月2日。島根
- 2) 小島大英、村松秀城、片岡伸介、濱田太立、市川大輔、谷口理恵子、村上典寛、鈴木喬悟、関屋由子、西川英里、西尾信博、奥野友介、川島希、成田敦、濱麻人、小島勢二、高橋義行。Targeted-BU+MELの前処置を用いて同種造血細胞移植を施行したWiskott-Aldrich症候群の3例。第39回日本造血細胞移植学会総会。2017年3月4日。島根

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. DiGeorge 症候群の診断基準

<p>A 主要症状</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 胸腺低形成または無形成による T 細胞の減少*</li> <li>2. 副甲状腺低形成</li> <li>3. 先天性心疾患</li> </ol> <p>B 遺伝子検査</p> <p>染色体 22q11.2 領域の欠損</p>
---

A1~3 すべてを満たすもの、または A1 かつ B を満たすものを DiGeorge 症候群と診断する。

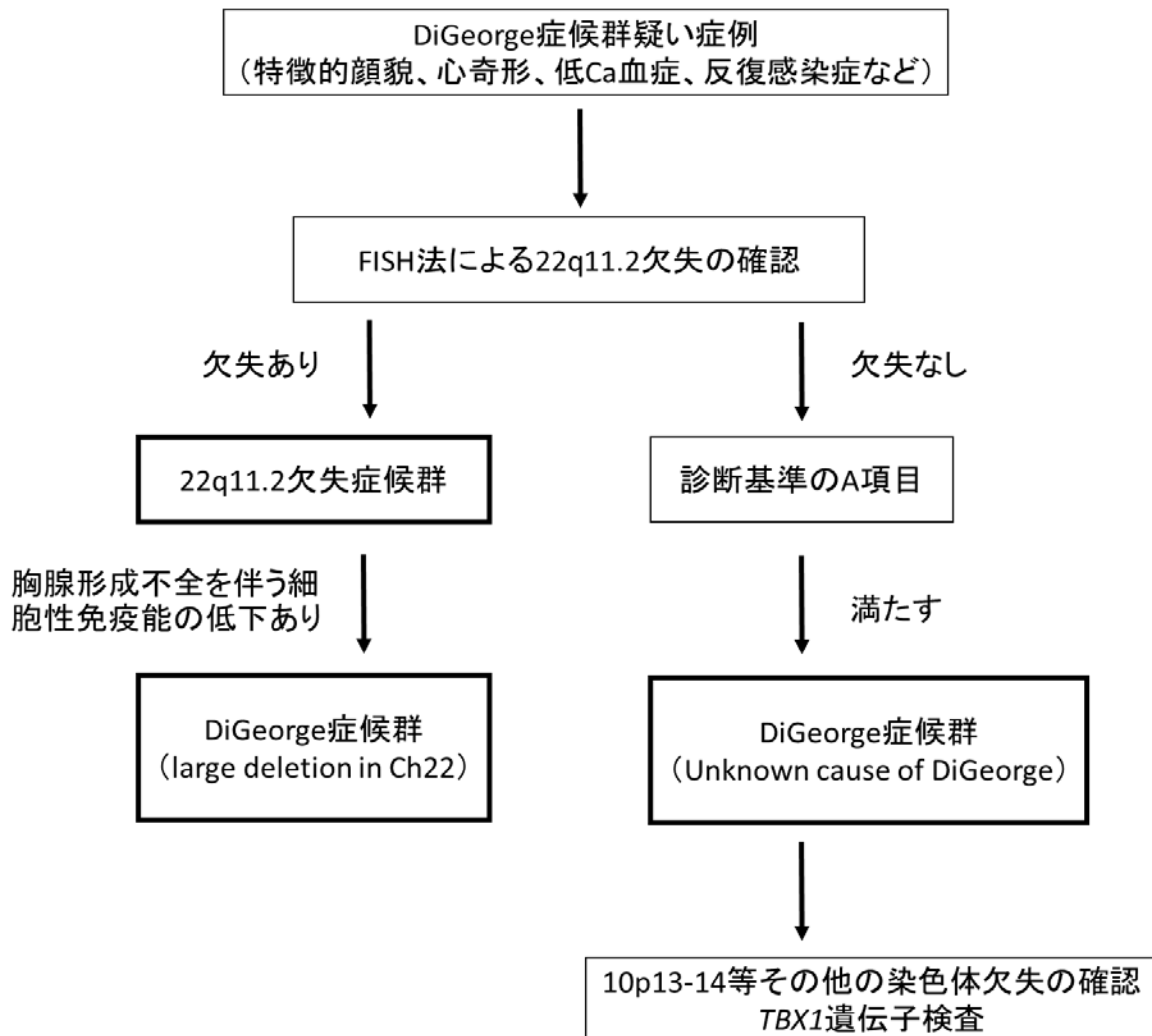
\*CD3+リンパ球数の低下 (3歳未満1500/ $\mu$ L未満、3歳以上600/ $\mu$ L未満) またはPHAによる芽球化反応がコントロールの30%未満



表 2. DiGeorge 症候群の重症度分類

分類	区分	
不完全型 DiGeorge 症候群 (partial DiGeorge syndrome)	Definitive	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が $500/\mu\text{L}$ 未満となり、染色体 22q11.2 領域の欠損と関連する円錐動脈幹心奇形または低 Ca 血症を認める。
	Probable	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が $1500/\mu\text{L}$ 未満となり、染色体 22q11.2、10p13-14、18q21.33、4q21.3-q25 領域の欠損または <i>CHD7</i> 遺伝子変異を認める。
	Possible	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が $1500/\mu\text{L}$ 未満となり、先天性心疾患もしくは低 Ca 血症もしくは顔貌/口蓋の奇形を認める。
完全型 DiGeorge 症候群 (complete DiGeorge syndrome)	Definitive	CD3 陽性 T 細胞数が $50/\mu\text{L}$ 未満かつ胸腺無形成、低 Ca 血症、先天性心疾患を認める。

図1. 診療フローチャート



## 高IgE症候群の診療ガイドライン（案）の作成に関する研究

研究分担者 峯岸克行

徳島大学 先端酵素学研究所 免疫アレルギー学分野

### 研究要旨

高 IgE 症候群は、新生児期発症の重症アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、血清 IgE の著しい高値を特徴とする原発性免疫不全症である。多くの症例で、病的骨折、乳歯の脱落遅延、脊椎側弯等の骨・軟部組織の異常を合併する。その主要な原因が STAT3 のドミナントネガティブ変異であることは明らかとなったが、現時点での治療法は対症療法に限られている。高 IgE 症候群は、症例数が少なく、適切な早期治療が行われないと予後不良になってしまう疾患であることから、ランダム化比較試験等が難しいことと相まって、本症の診療ガイドラインは世界的にも存在しない。本研究では、これまでの報告を詳細にシステマティックレビューすることにより、診療ガイドライン（案）を作成した。

### A. 研究目的

高 IgE 症候群は、黄色ブドウ球菌による肺炎と皮膚膿瘍、血清 IgE の著しい高値と新生児期発症のアトピー性皮膚炎を特徴とする原発性免疫不全症である。高 IgE 症候群は症例数が少なく、適切な経過観察と早期治療が行われないと予後不良な疾患であることから、ランダム化比較試験等が難しいことと相まって、本症の診療ガイドラインは世界的にも存在しない。本研究では、これまでの報告をシステマティックレビューすることにより、診療ガイドライン（案）を作成した。

### B. 研究方法

これまでの報告と自験症例の臨床経過のシステマティックレビューすることにより、重要臨床課題を抽出し、Clinical Questions (CQ) を考案した。先行ガイドラインを NGC (National Guideline Clearinghouse)、NICE (National Institute for Health and Care Excellence) から検索した。PubMed/MEDLINE、The Cochrane Library、医中誌 Web を CQ に関連したキーワードで検索した。ヒットした論文から重要臨床課題と CQ に関連した情報を抽出、検討した。

### C. 研究結果

高 IgE 症候群の疾患概要、疫学、診断基準、診療ガイドラインを以下に記す。

### 1. 疾患概要

高 IgE 症候群 (Job's 症候群) は、新生児期より発症する重症のアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、皮膚粘膜のカンジダ症を特徴とする原発性免疫不全症である。その多くで特有の顔貌、軽微な外力による骨折 (病的骨折)、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織の異常を合併する<sup>(1,2)</sup>。

高 IgE 症候群の主要な病因は STAT3 遺伝子の突然変異である<sup>(3,4)</sup>。突然変異は STAT3 分子の片アレルに起こるミスセンス変異が多く、これらの変異は機能的にはドミナントネガティブ、片アレルの遺伝子変異がもう一方の正常アレルの STAT3 機能を阻害する様に作用する。STAT3 の遺伝子変異にはホットスポットが存在し、DNA 結合領域のコドン 382 のアルギニン (R)、コドン 463 のバリン (V)、SH2 領域のコドン 637 のバリン (V) の 3 か所で全体の約 3 分の 2 を占める。この 3 箇所以外の変異は非常に多様で、80 種類以上の異なる変異が報告されている<sup>(3,4)</sup>。

STAT3 は 40 種以上のサイトカイン・増殖因子のシグナル伝達分子で、その本来の機能は感染症や悪性腫瘍等に対する生体防御である。サイ

トカインのシグナル伝達は、1つの細胞が同時に多数のサイトカインを産生し、1種類のサイトカインが多彩な作用を有しており、さらに異なるサイトカインが同一の機能を有することがあるため、複雑なシグナル伝達ネットワークを構成している。高IgE症候群においてはSTAT3の分子異常によりその破綻が起こっているが、現時点ではネットワーク異常の詳細は不明である。

## 2. 疫学

発生頻度は、出生10万人から100万人に1人程度。常染色体優性遺伝しうる疾患であるが、日本人では、その約90%がSTAT3遺伝子のde novo変異により孤発例として発症する<sup>3)</sup>。

## 3. 診断

### 1) 臨床症状

典型的な症状の1つに炎症所見の明らかでない細菌性膿瘍(cold abscess)があるが、抗生剤の投与により皮膚細菌感染症の管理が改善したこともあり、最近の症例ではその頻度が低下している。特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延を呈する典型的症例では、臨床症状のみから確定診断が可能である。

### 2) 検査所見

確定診断は遺伝子検査により行われる。これ以外で、診断に重要な臨床検査は、第1に高IgE血症で、ほぼ全ての症例で2000 IU/ml以上の高IgE血症を認める。出生直後は認めないことも有り、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高IgE血症は必発である。起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的IgEが上昇していることから、本症においては抗原特異的IgE産生が亢進していると考えられる。また、好酸球数は約90%の症例で末梢血中の好酸球数が700個/ $\mu\text{m}^3$ 以上に増加している。

### 3) 特殊検査

研究室レベルの検査であるが、IL-6, IL-10, IL-23等のサイトカインに対するシグナル伝達が障害を、本症の診断に利用することも可能である。

### 4) 診断基準

高IgE症候群は、アメリカ国立衛生研究所の診断スコアにより臨床診断されることが多かった。血清IgE値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・上気道炎の罹患回数、アトピー性皮膚炎の程度、肺の器質的病変、新生児期の皮疹、カンジダ症、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、関節過伸展、悪性リンパ腫、高口蓋の有無等の臨床診断基準の有無を得点化し、高得点のものを高IgE症候群と診断する方法である。これを簡便し、かつ感度と特異度を上げる検討が最近の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(PID診断・野々山班)で実施され、表の診断基準が提唱されている。我々の経験した40例の高IgE症候群では全例で2000 IU/ml以上の高IgE血症を呈しており、複合免疫不全症を除外して、①肺嚢胞、②4回以上の肺炎、③病的骨折、④4本以上の乳歯の脱落遅延、⑤カンジダ症の5項目のうち2項目を満たせば、20項目のNIHスコア以上の感度と特異度が得られることが明らかになった。一方で、NIHスコアはこれまでに広く高IgE症候群の診断に使用されているので、スコアリングにはこれを使用することが望ましいと考えられた。

### 5) 鑑別診断

高IgE症候群以外にも、高IgE血症を合併する原発性免疫不全症にはOmenn症候群、Wiskott-Aldrich症候群、複合免疫不全症の一部(DOCK8欠損症など)、IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)症候群等があり、高IgE症候群の診断にはこれらの除外診断が必要である。

## 4. 診療ガイドラインの作成

### 4A. Clinical questions

- 1) 高IgE症候群において、抗菌薬の予防的投与は推奨できるか?
- 2) 高IgE症候群において、抗真菌薬の予防的投与は推奨できるか?
- 3) 高IgE症候群において、免疫グロブリンの補充療法は推奨できるか?
- 4) 高IgE症候群において、ビスフォスフォネー

ト等の骨粗鬆症治療薬の投与は推奨できるか？

5) 高 IgE 症候群において、根治的治療法としての造血幹細胞移植は推奨できるか？

上記5個の Clinical questions に対して、システマティックレビューを実施した。論文の全アブストラクトと一部の本文より情報を入手して検討を行った。

1) 『高 IgE 症候群において、抗菌薬の予防的投与は推奨できるか？』に関しては Chandesris MO<sup>(5)</sup> Gemez Y<sup>(6)</sup>の論文を根拠に、90%以上の症例で抗細菌薬の予防投与が実施され、有効性と考えられた。抗細菌薬の予防投与は高いレベルのエビデンスは存在しないものの、総合的に判断して推奨できると考えられた。

2) 『高 IgE 症候群において、抗真菌薬の予防的投与は推奨できるか？』 Chandesris MO<sup>(5)</sup> Gemez Y<sup>(6)</sup>の論文を根拠に、50%の症例で抗真菌薬の予防投与が実施されていることが明らかになった。抗真菌薬に関しては、予防投与中であっても肺アスペルギルス症を発症する症例があるところが明らかになったが、一定の有効性があるものと考えられた。

3) 『高 IgE 症候群において、免疫グロブリンの補充療法は推奨できるか？』に関しては、Chandesris MO<sup>(5)</sup>によると、50%以上の症例で免疫グロブリンの補充が行われており、実施されている期間では、肺炎の罹患頻度が 9.3/100 人・年であるのに対して、実施されていない期間では 27.8/100 人・年で有意な肺炎の予防効果があることが示唆された (Level 4 evidence)。ただし、Gemez Y<sup>(6)</sup>らも指摘するように、これに関しては、コストとの関連も含めてより高いレベルのエビデンスを今後獲得する必要があると考えられた。

4) 『高 IgE 症候群において、ビスフォスフォネート等の骨粗鬆症治療薬の投与は推奨できるか？』に関しては、Sowerwine<sup>(7)</sup>の報告によると小児高 IgE 症候群の 60%で、成人高 IgE 症候群の 80%で骨折と骨量の減少がみられた。骨

折の頻度は橈骨の骨密度との相関がみられたが、脊椎や骨盤の骨密度とは相関が見られなかった。ビスフォスフォネート等の破骨細胞の機能を抑制する薬剤の投与は、骨密度の増加をもたらしたが、骨折は抑制できなかった。

5) 『高 IgE 症候群において、根治的治療法としての造血幹細胞移植は推奨できるか？』に関しては、4報の論文の報告があるものの<sup>(8-11)</sup>、合計の症例数は6例で、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

## 6. 推奨と根拠

以上より、CQ1 から CQ3 に関しては、  
(推奨) グレード C1 行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない  
(根拠) グレード C 言い切れる根拠がないと考えた。

CQ4 と CQ5 に関しては、現時点では、推奨する十分な根拠がないため、  
(推奨) グレード C2 科学的根拠がないので勧められない  
(根拠) グレード C 言い切れる根拠がないと判断した。

## E. 結論

高 IgE 症候群の疾患概要、疫学、診断基準と診療ガイドライン (案) を作成した。特に診療ガイドラインに関して、これまでの研究ではレベルの高いエビデンスが得られていないことが明らかになった。症例数が少ないことと倫理的な理由からランダム化比較試験等が行いにくいことを考慮に入れながらも、今後さらに症例を蓄積し同時コントロールまたは過去のコントロールを伴う前向き研究、ケースコントロール研究等のより高いエビデンスレベルの診療ガイドラインを作成できるよう検討を続けていく必要があると考えられた。

## F. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

## 文献

1. Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. *Lancet* 287: 1013-1015, 1966.
2. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:487-492
3. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S. et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448: 1058-1062.
4. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ et al., STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Eng. J. Med.* 357: 1608-1619, 2007.
5. Chandesris MO, Melki I, Natividad A et al., Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome Molecular, Cellular, and Clinical Features From a French National Survey. *Medicine (Baltimore)* 91, e1-19, 2012
6. Gmez Y et al., Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 S2213-2198
7. Sowerwine KJ et al., Bone density and fractures in autosomal dominant hyper IgE syndrome *J Clin Immunol.* 2014; 34: 260
8. Yanagimachi M et al., The Potential and Limits of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome. *J Clin Immunol.* 2016, 36, 511
9. Patel NC et al., Successful haploidentical donor hematopoietic stem cell transplant and reconstitution of STAT3 function in an adolescent with autosomal dominant hyper-IgE syndrome, *J Clin Immunol.* 2015 35:479-85
10. Goussetis E et al., Successful long-term immunologic reconstitution by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation cures patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 126, 392, 2010
11. Gennery AR et al., Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome. *Bone Marrow Transplant* 25, 1303, 2000

## 高 IgE 症候群の診断基準

2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症に、易感染性を合併し、末梢血中のリンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、リンパ球幼弱化反応が正常で、高 IgE 症候群に特徴的な、

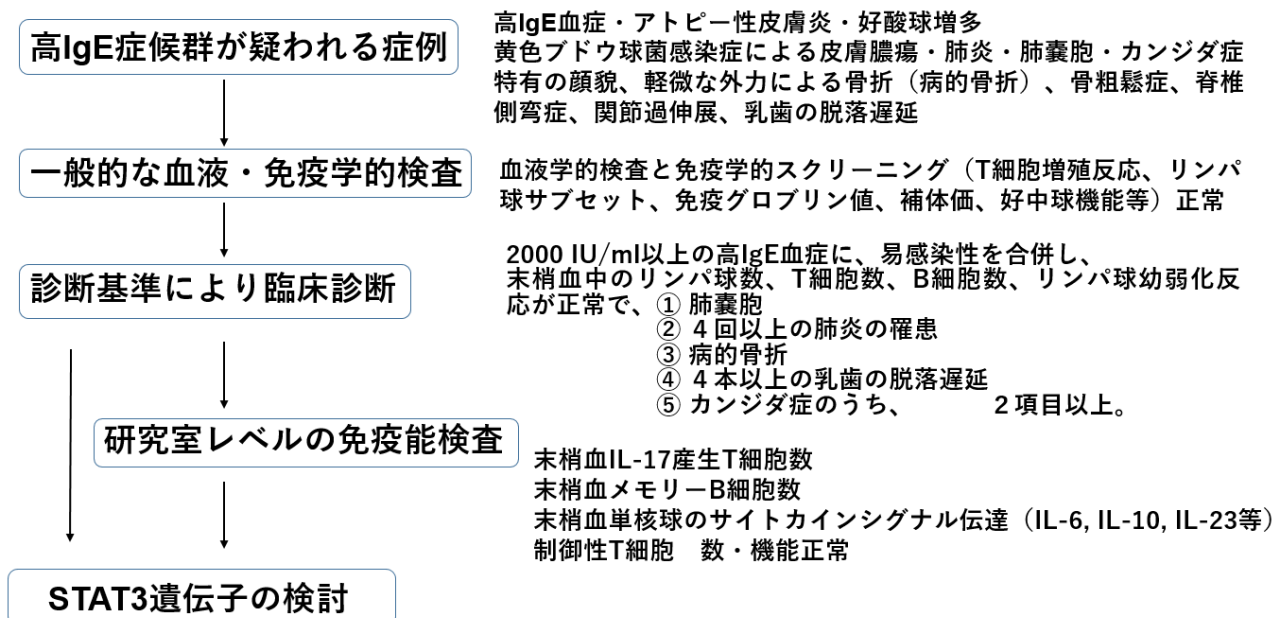
- ① 肺嚢胞
- ② 4 回以上の肺炎の罹患
- ③ 病的骨折
- ④ 4 本以上の乳歯の脱落遅延
- ⑤ カンジダ症

のうち、2 項目以上を満たすもの。

STAT3 の遺伝子異常が同定されれば、高 IgE 症候群と確定診断する。

ただし、2 歳以下の年少児では、高 IgE 症候群に特徴的な臨床症状が揃わないことがあるため、この診断基準を満たさない場合でも、STAT3 の遺伝子診断が必要な場合があることに留意する。

## 高IgE症候群 診断フローチャート



### 高IgE症候群のNIH score

Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
•IgE値 (IU/ml)	<200	200-500			501-1000				1001-2000		>2000
•好酸球数 (/mm <sup>3</sup> )	<700			700-800			>800				
•皮膚膿瘍の回数	None		1-2		3-4				>4		
•肺炎の回数	None		1		2		3		>3		
•新生児期の皮疹	Absent				Present						
•湿疹の程度	Absent	Mild	Moderate		Severe						
•上気道炎の罹患回数/yr	1-2	3	4-6		>6						
•カンジダ症	None	Oral	Finger		Systemic						
•重症感染症	None				Present						
•致死的感染症	Absent				Present						
•悪性リンパ腫	Absent				Present						
•肺の器質的変化	Absent						BE		Pneumatocele		
•乳歯の脱落遅延 (本)	None		2		3				>3		
•脊椎側弯症	<10		10-14		15-20				>20		
•病的骨折 (回)	None				1-2				>2		
•特徴的顔貌	Absent		Mildly			Present					
•鼻根間距離の拡大	<1 SD	1-2 SD		>2 SD							
•高口蓋	Absent		Present								
•正中線の奇形	Absent					Present					
•Young age correction	>5yr			2-5yr		1-2yr		<7yr			

Grimbacher *et al.* Am J Hum Genet 65, 735, '99

## X連鎖無ガンマグロブリン血症の診療ガイドライン案について

研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者	金兼弘和	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
	谷田けい	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
	今井耕輔	東京医科歯科大学 茨城県小児・周産期地域医療学

### 研究要旨

X連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）は男児に発症し、乳児期から繰り返す細菌感染症を呈し、血清免疫グロブリン値低下と末梢血 B 細胞欠損を特徴とする。原因遺伝子は Xq25 に局在する *BTK* である。生後 3 か月頃から細菌感染症に罹患しやすくなり、扁桃やリンパ節は痕跡程度にしか認められない。家族歴（兄弟、母方いとこまたはおじ）があれば診断に有用であるが、家族歴を有するのは約 1/3 である。細胞性免疫能は正常であり、*BTK* 遺伝子変異または *BTK* 蛋白欠損によって確定診断する。女児においても無ガンマグロブリン血症は発症し、臨床像や検査所見から区別しがたい常染色体劣性無ガンマグロブリン血症が存在し、その原因遺伝子として  $\mu$  重鎖、 $\lambda 5$ 、*Iga $\beta$* 、*BLNK*、*PIK3R1* などが報告されている。治療は免疫グロブリン補充療法であり、静注療法と皮下注療法があり、皮下注療法は在宅での治療が可能である。IgG トラフ値はできれば 700mg/dL 以上が望ましい。免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、HLA 一致ドナーがいれば、造血細胞移植を治療の選択肢として考慮してもよい。

### A. 研究目的

X連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia: XLA）は 1952 年にアメリカの小児科医 Bruton によって報告された。細菌感染症を反復する 8 歳男児について蛋白電気泳動法を行ったところ、血清の  $\gamma$  グロブリン分画が消失していることを発見した。さらに  $\gamma$  グロブリン分画を多く含む血漿成分を補充することによって感染頻度が著明に減少することを報告した。ヒトの感染防御を司る蛋白（抗体）が  $\gamma$  グロブリン分画に存在することを明らかにし、治療法として免疫グロブリン補充療法を実践し、原発性免疫不全症の歴史的発見である。1993 年に独立した 2 つのグループから XLA の原因遺伝子 Bruton tyrosine kinase (*BTK*) が同定された。本研究では昨年度作成された XLA の診療ガイドラインの改訂を行った。

### B. 研究方法

国内外で集められた知見をもとに、昨年度作成された XLA の診療ガイドラインの改訂を行った。

（倫理面への配慮）

本研究においては特に必要としない。

### C. 研究結果

#### 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。学童期または思春期に突然の重症細菌感染症を契機に診断されることもあり、成人になって初めて診断される例も少なくない。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。家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）があれば、臨床診断は容易であるが、わが国では家族歴を有するのは約 1/3 に過ぎない。

#### 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 は感度以下であるが、IgG が 300mg/dL 以上の症例もまれではない。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。約 20% の症例で診断前に好中球減少症を合併し、感染症の重症化に関わっている。

### 4) 特殊検査

確定診断は *BTK* 遺伝子解析によるが、フローサイトメトリーにて単球内 *BTK* 蛋白の発現を調べることによって、*BTK* 患者・保因者診断を行うことができる (図 1)。

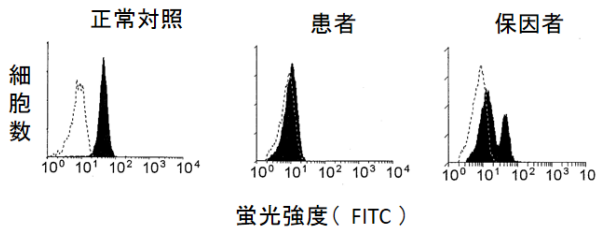


図 1 単球における *BTK* 蛋白発現

XLA 患者単球における *BTK* 蛋白の発現は低下しているが、保因者では陽性と陰性の二峰性を示す。

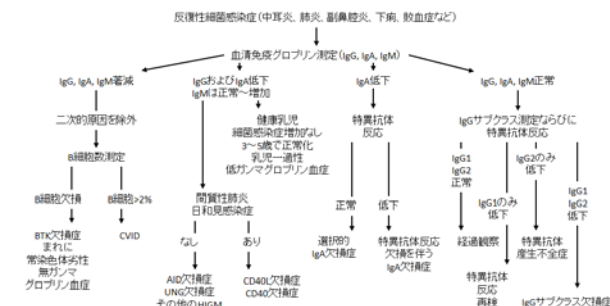


図 2 液性免疫不全症における診断のフローチャート

### 5) 鑑別診断

易感染性を伴った低または無ガンマグロブリン血症の患者をみた場合における診断のフローチャートを図 2 に示す。臨床的に XLA と区別しがたい臨床表現型をとりながら、*BTK* 変異の見つからない症例は少なからず存在し、これには女兒例も含まれ、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症 (autosomal recessive agammaglobulinemia: ARA) と称される。ARA の原因遺伝子として  $\mu$  重鎖、 $\lambda 5$  (*IGLL1*)、*Ig $\alpha$*  (*CD79A*)、*Ig $\beta$*  (*CD79B*)、*BLNK*、*PIK3R1* などがある。

### 6) 合併症

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が、胃がんや大腸がんなどの上皮系悪性腫瘍、慢性脳炎、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter* 感染症などの合併症も少なからず認められ、患者 QOL を妨げ、時に致死的合併症となる。

### 7) 管理方法(フォローアップ指標)、治療

XLA に対する治療の基本は、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。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。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。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や上皮系悪性腫瘍の合併により、決して予後良好とは言えない。HLA 一致ドナーがいれば、造血幹細胞移植を考慮してもよいかもしれない。

### D. 考察

成人 XLA で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。その他に *Helicobacter* 感染症、慢性神経疾患、消化器がんといった致死的合併症も少なからず見られるため、漫然と免疫グロブリン補充療法を続けることなく、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。

### E. 結論

XLA の診療ガイドラインの改訂を行った。本ガイドラインによって XLA が早期診断され、適切な治療が行われ、患者 QOL の向上につながる事が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 2) Okano T, Nishikawa T, Watanabe E, et al. Maternal T and B cell engraftment in two cases of X-linked severe combined immunodeficiency with IgG1 gammopathy. *Clin Immunol*. 2017 Oct;183:112-120.
- 3) Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int*. 2018 Jan;67(1):43-54.
- 4) Petersheim D, Massaad MJ, Lee S, et al. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1060-1073.e3.
- 5) Takashima T, Okamura M, Yeh TW, et al. Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*. 2017 Jul;37(5):486-495.
- 6) Hoshino A, Okada S, Yoshida K, et al. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):223-231.
- 7) Takagi M, Ogata S, Ueno H, et al. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;139(6):1914-1922.

### 2. 学会発表

特になし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## 自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）の診療ガイドライン作成について

松田裕介<sup>1)</sup>、和田泰三<sup>1)</sup>、東馬智子<sup>1)</sup>、谷内江昭宏<sup>1)</sup>、野々山恵章<sup>2)</sup>

- 1) 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科
- 2) 防衛医科大学校医学研究科小児科学

### 研究要旨

免疫調節障害の代表的疾患である自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）の診療ガイドライン案を作成した。昨年度までに作成した診断の手引きをもとに、新たに診断フローチャート、重症度分類、診療フローチャートを作成した。診断においては、ALPS 様症状を引き起こす単一遺伝子疾患が近年次々と報告されており、疾患群としての広がりを見せている。それらを画一的に診断・治療することは困難であり、本研究では特に FAS 依存細胞死経路の異常が関連する ALPS を中心に取り扱うこととした。また、我が国における ALPS 患者数は 20 例程度と非常に稀な疾患であり、本邦での治療に関するまとまった報告はない。診療フローチャートにおいては、国内外でこれまでに集められた知見をもとに本研究班の統一した意見としての治療指針の作成を試みた。特に高度のリンパ節腫脹および自己免疫性血球減少症に対する治療、悪性腫瘍のモニタリング、脾臓摘出のリスク、骨髄移植の適応等について検討し、新たに Clinical Question を作成した。

今後も引き続き本研究班ならびに全国の専門施設と協力し、ALPS 症例の集積、研究を進めることが ALPS 診療体制の確立に向けた基盤形成に寄与するものと考えられた。

### A. 研究の目的

原発性免疫不全症の多くは、免疫担当細胞の機能異常のため、反復感染や重症感染などの易感染性の特徴を示す。一方で、免疫調節障害ではその免疫制御機構の欠陥により、過剰な全身性炎症や多様な自己免疫疾患の発症が主体となる。

その代表例が ALPS であり、アポトーシスの障害によるリンパ球の過剰増殖、自己反応性リンパ球の除去や制御不全等により、自己免疫性血球減少症をはじめとするさまざまな症状を引き起こすと考えられている。本邦における推定患者数は、20 例程度と稀な疾患であり、多数例を診療した施設は少なく、施設によってその診断・診療方針にばらつきがある。そこで本研究では、ALPS 診療体制の確立に向け、Minds に準拠した診療ガイドラインの作成を試みた。

### B. 研究方法

国内外でこれまでに集められた知見をもとに、ALPS の診療ガイドライン案を本研究班で統一された形式で作成した。

### C. 研究結果

#### ALPS 診療ガイドライン

##### 1) 疾患概要

ALPS は、免疫系の制御機構の 1 つであるアポトーシス誘導能が欠損しているために起こる疾患である。自己反応性 T 細胞、あるいは自己抗体産生 B 細胞の増殖により、リンパ組織の増殖（リンパ節腫脹、肝脾腫）や多様な自己免疫疾患（自己免疫性血球減少症など）を合併することを特徴とする。

アポトーシス機構の障害として、Fas に関連するアポトーシス経路の障害がよく知られている。2017 年の IUIS 分類では、免

疫調節障害の自己免疫疾患を伴う症候群の項に、FAS 異常による ALPS-FAS、FAS リガンド異常による ALPS-FASLG、カスパーズ 10 異常による ALPS-Caspase10、カスパーズ 8 異常による ALPS-Caspase8、FADD 欠損症が分類されている。ALPS-FAS、ALPS-Caspase10 は常染色体優性遺伝形式、ALPS-FASLG、ALPS-Caspase8、FADD 欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。これらは、 $CD3^+ TCR\alpha\beta^+ CD4^- CD8^-$  のダブルネガティブ T (double negative T: DNT) 細胞の増加を特徴とするが、DNT 細胞の増加がない疾患として CTLA4 欠損症 (ALPS V) が記載されている。さらに、原発性免疫不全症の表現型をとる疾患に、FAS 体細胞突然変異による ALPS-SFAS、RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD) が分類されている。近年、STAT3 の機能獲得型変異や RASGRP1 遺伝子変異、RELA 遺伝子変異などの ALPS 様症状を呈する単一遺伝子疾患が次々と報告されており、ALPS は疾患群としての広がりを見せている。これらを画一的に診療を行うことは困難であり、本ガイドラインでは特に FAS 経路の異常に関連する ALPS を中心に取り扱うこととする。

## 2) 疫学

ALPS-FAS の患者数は、全世界で 500 例近く報告され、本邦では 20 例程度と推定されている。海外の報告によると、ALPS 全体の 72% が ALPS-FAS で最も多く、遺伝子変異が同定されない ALPS が約 20% を占め、その他のものはまれである。

## 3) 診断

### A. 臨床症状

症状を呈したほとんどの症例でリンパ節腫大や肝脾腫を伴う。リンパ節腫大や脾腫は多様な急性感染症、あるいはリンパ系悪性腫瘍でしばしば認められる症状であることから、診断のためにはこれらの疾患を厳密に除外することが重要である。また、ALPS 患者では、健常者と比較してホジキ

ンリンパ腫のリスクが 51 倍、非ホジキンリンパ腫のリスクが 14 倍であったと報告されており、悪性腫瘍の発生についても注意を要する。さらに、ALPS ではアポトーシス障害による自己免疫性疾患の合併を認め、特に血球系細胞に対する自己抗体が産生されることで、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症の合併がしばしば認められる。その他の自己免疫疾患として、腎炎、肝炎、ぶどう膜炎、関節炎などが知られる。自己免疫病態は主として乳児期に目立ち、成長とともに軽快するものが多いとされるが、一部の症例では成人してからも多様な自己免疫疾患の合併が認められる。

### B. 検査所見

上記に示した特徴的な臨床症状や多様な自己免疫病態の合併に加えて、ALPS 症例で特異的に観察されるのが、末梢血中の DNT 細胞の増加である。TCR $\alpha\beta$ 鎖を発現する成熟 T 細胞は、原則として CD4 抗原あるいは CD8 抗原を発現することが知られている。通常 CD4 $^-$  CD8 $^-$  T 細胞は TCR $\gamma\delta$ 鎖発現 T 細胞であり、TC $\alpha\beta$ 鎖発現 DNT 細胞は正常対照の末梢血中には極めてわずかしか認められない。一方、ALPS 患者では特徴的に DNT 細胞の増加が認められ、診断の有力な根拠の 1 つとなる。このような細胞解析所見に加えて、血清 IL-10、ビタミン B12、血漿 FasL、IgG の増加などが補助的診断に有用であることがわかってきた。今回、2009 年の国際ワークショップで改訂された ALPS の診断基準をもとに新たに診断基準を作成した。(表 1)

### C. 遺伝子検査

ALPS が疑われる場合、原因となる候補遺伝子の変異が検索される。(TNFRSF6, TNFSF6, CASP10, CASP8, FADD など) 近年、ALPS 症状を呈する症例で上記の遺伝子変異以外でも様々な疾患関連遺伝子変異が報告されており、遺伝子検査を行う際に

は専門医へのコンサルトが望ましい。また、Fas 遺伝子の体細胞突然変異による ALPS-sFAS の場合は、末梢血中 DNT 細胞をソーティングにより選択的に濃縮して遺伝子解析を行う必要がある。このような診断の流れを新たに診断フローチャートに示した。(図 1)

#### D. 特殊検査

ALPS の病態の本質に関わる、最も有用な検査は in vitro での Fas 誘導アポトーシスの低下である。Fas 関連蛋白の異常に基づく ALPS であれば、Fas シグナル経路の活性化によるアポトーシスが欠如ないし、著しく低下していることが示される。ただし、NRAS の異常など、RAS 異常による ALPS 関連病態の場合は、Fas 経路によるアポトーシスの障害が認められず、IL-2 依存性の細胞死を検討する必要がある。

#### ALPS 診断基準 (表 1)

##### 必須項目

- 1) 6ヶ月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
- 2) CD3<sup>+</sup> TCR $\alpha$   $\beta$ <sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> T細胞 (ダブルネガティブ T細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、リンパ球全体の 1.5%以上または CD3<sup>+</sup> T細胞の 2.5%以上)

##### 補助項目

###### 一次項目

- ① リンパ球の FAS 誘導性アポトーシスの障害
- ② *TNFRSF6*, *TNFSF6*, *CASP10*, *CASP8*, *FADD* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異

###### 二次項目

- ① 血漿 sFASL の増加 (> 200 pg/mL)
- ② 血漿 IL-10 の増加 (> 20 pg/mL)
- ③ 血清または血漿ビタミン B12 の増加 (>1500pg/mL)
- ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質 T細胞過形成)
- ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
- ⑥ 多クローン性 IgG 増加
- ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある

必須項目 2つと補助項目の一次項目 1つ以上を満たした場合に ALPS と診断する。

必須項目 2つと補助項目の二次項目 1つ以上を満たせば、ALPS が疑われる。

#### E. 鑑別診断

持続的なリンパ節腫脹、脾腫ならびに肝腫大を認め、自己免疫疾患を合併する場合、ALPS の可能性を考慮する。ALPS の病態の本質に関わる、最も有用な検査は in vitro での Fas 誘導アポトーシスの低下である。ALPS の候補遺伝子を解析し診断を確定する。また、最近報告された STAT3 機能獲得型変異によるリンパ増殖・自己免疫も鑑別にあがる。原因不明の自己免疫疾患に悪性リンパ腫を合併した場合には、ALPS および ALPS 関連疾患を鑑別する必要がある。

#### 4) 重症度分類

臨床症状を有する ALPS 患者は長期管理を要する例が多く、基本的に重症と考えられる。一方で、同一家系内で患者と同一の FAS 遺伝子変異を有し、Fas 誘導アポトーシスの低下が認められるにもかかわらず、臨床症状を示さない症例の存在が知られている。そのような症例は軽症と考えられるが、後に悪性腫瘍が発生したとの報告があり、慎重な経過観察が必要と考えられる。

本ガイドライン作成に伴い、スコア化した新たな重症度分類を作成した。(表 2)

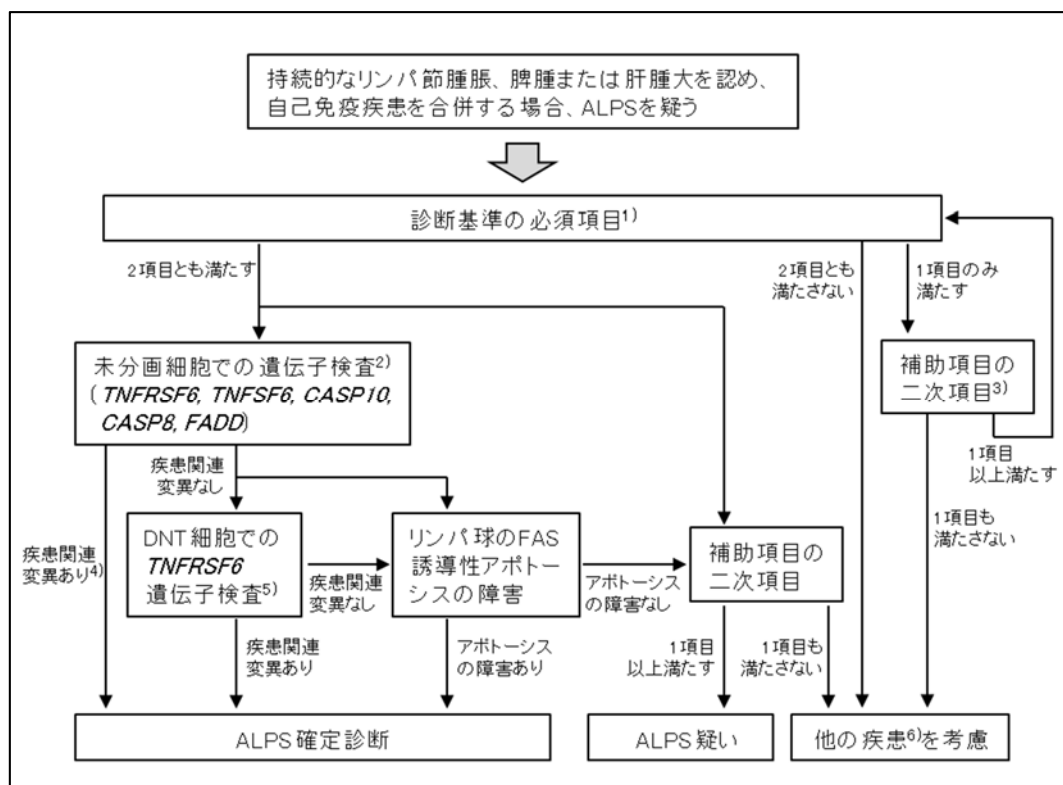
#### 5) 治療

##### A. 薬物療法

治療の中心は、過剰なリンパ増殖の制御と、自己免疫性血球減少症に対する治療の大きく二つに分けられる。

気道閉塞をきたすようなリンパ増殖や、脾機能亢進による血球減少を認めた場合にはまず副腎皮質ステロイド投与が考慮される。しかし、その有効性は明らかになっておらず、mTOR 阻害薬などの免疫抑制剤が有効であったとの報告もある。脾機能亢進がコントロールできない場合や脾破裂のリスクを伴う場合には、脾臓摘出も適応となる。ただし、低年齢時に脾摘をされた症例で、致死的な敗血症を合併した報告があり、慎重な対応が必要である。

ALPS 診断フローチャート (図 1)



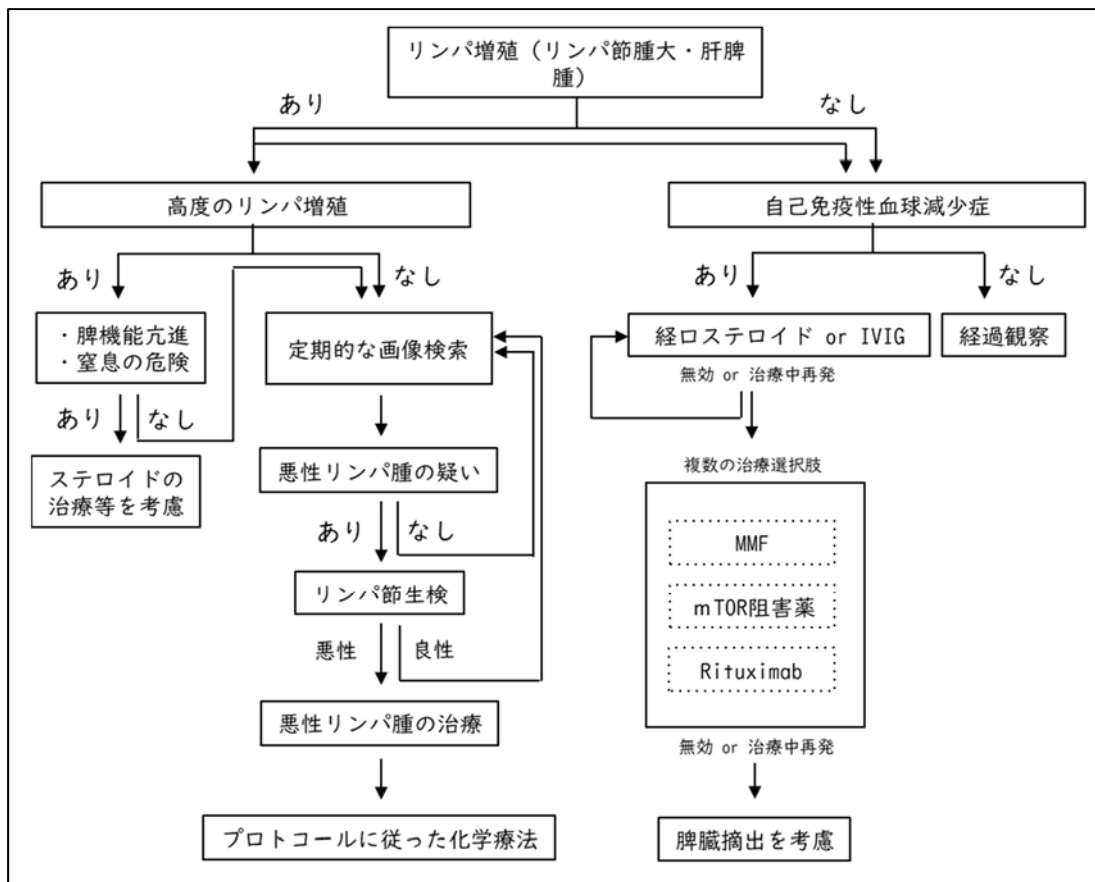
- 1) 必須項目；① 6ヶ月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方、  
② CD3+ TCR $\alpha\beta$ + CD4- CD8- T細胞（ダブルネガティブT細胞）の増加（末梢血リンパ球数が正常、または増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3+ T細胞の2.5%以上）
- 2) モザイク変異を含む
- 3) 補助項目の二次項目；① 血漿 sFASL の増加 (> 200 pg/mL)、② 血漿 IL-10 の増加 (> 20 pg/mL)、③ 血清または血漿ビタミン B12 の増加 (> 1500 pg/mL)、④ 典型的な免疫組織学的所見（傍皮質T細胞過形成）、⑤ 自己免疫性血球減少（溶血性貧血、血小板減少または好中球減少）、⑥ 多クローン性 IgG 増加、⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある
- 4) 疾患関連変異とは疾患関連が確定された変異をさす
- 5) DNT（ダブルネガティブT）細胞をソーティングにより選択的に濃縮して行う必要がある
- 6) FAS-FASL を介したアポトーシス障害以外の原因によって引き起こされる ALPS 様疾患を含む

ALPS の重症度分類 (表 2)

	あり	なし
ダブルネガティブT細胞の増加	1点	0点
sFASL、IL-10、またはビタミンB12の増加	1点	0点
リンパ節腫脹、脾腫、または肝腫大	3点	0点
自己免疫疾患	4点	0点
悪性腫瘍	4点	0点

軽症 0～1点、中等症 2～3点、重症 4点～

ALPS 治療フローチャート (図 2)



IVIg: 免疫グロブリン療法、MMF: ミコフェノール酸モチフェル

Clinical Question (表 3)

- 
- CQ1 ALPS の治療方針決定に有用な予後因子は何か？
  - CQ2 症状が軽微もしくは認めない場合の ALPS に治療介入は必要か？
  - CQ3 ALPS のリンパ増殖症に有用な治療法は何か？
  - CQ4 ALPS の自己免疫性血球減少症にステロイド療法は推奨されるか？
  - CQ5 ALPS の自己免疫性血球減少症に免疫抑制剤投与は推奨されるか？
  - CQ6 ALPS の自己免疫性血球減少症に mTOR 阻害薬は推奨されるか？
  - CQ7 ALPS の自己免疫性血球減少症にリツキシマブは推奨されるか？
  - CQ8 ALPS の自己免疫性血球減少症に脾臓摘出は推奨されるか？
  - CQ9 治療抵抗性の ALPS に造血幹細胞移植は推奨されるか？
-

自己免疫性血球減少症に対しては、1<sup>st</sup> line therapy としてステロイド投与が有効と報告されており、免疫グロブリン大量療法が併用される場合もある。ステロイドの有効性は高いものの、治療が長期化し副作用が問題となる場合がある。そのような症例に免疫抑制剤（ミコフェノール酸モチフェル(MMF)、mTOR 阻害薬など）やリツキシマブでの治療が試みられている。ALPS に合併した自己免疫性血球減少症に対して、MMF 60 例/64 例、mTOR 阻害薬 12 例/12 例、Rituximab 7 例/9 例に有効であったとの報告もあるが、国内外含めて十分なエビデンスは存在せず、いまだ定まった治療指針はない。その中でこれまでの知見をもとに診療フローチャート(図 2)、ならびに Clinical Question (表 3)を作成した。

## B. 造血幹細胞移植

基本的に生命予後は良好であり、造血幹細胞移植が治療の第 1 選択となることはない。ただし、ALPS-FAS のホモ接合型変異を有する Fas 蛋白完全欠損症例では、生後間もなくから極めて重症の臨床経過を示すことがあり、造血幹細胞移植が施行された例が報告されている。

## 7) 予後、成人期の課題

治療により合併する症状がコントロールされている場合には生命予後は比較的良好で、ALPS-FAS の 50 歳までの生存率は約 85%と報告されている。一方で、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併を認めることがあり、長期的な診療および支援対策が必要である。

既報告では、ALPS 患者 257 症例中 13 例が死亡し、その死因は 9 例が脾臓摘出後の敗血症、4 例が悪性腫瘍の合併によるものであったと報告されている。ALPS 患者においては脾臓摘出の適応は慎重に考慮し、悪性腫瘍のモニタリングを十分に行う必要があると考えられる。

## 8) 診療上注意すべき点

ALPS ならびに類似疾患を疑う症例は数多く経験する。しかし、アポトーシス関連遺伝子の網羅的解析によっても遺伝子変異が特定できず、確定診断が困難な症例が多い。アポトーシスを評価する機能解析による診断も簡便とは言えず、より優れた診断法の開発が望まれる。

また、本ガイドラインでは FAS 経路の異常による ALPS を中心に取り扱っており、CTLA4 欠損症をはじめとする ALPS 症状を呈する各疾患の診断、治療には個別の対応が必要となる。

## D. 考察

これまでに本研究班によって原発性免疫不全症の診断基準の整備が進められてきたが、標準化したより質の高い医療を提供するために、各疾患における診療ガイドラインの作成は急務であった。

ALPS は稀少疾患ではあるものの、特発性自己免疫性血球減少症をみとめる症例の中に潜在的な ALPS 患者が多数存在している可能性が示唆されている。そのような背景の中で、稀少疾患である ALPS に対する医療の標準化ならびに疾患の啓発は重要な課題であり、本ガイドラインの占める役割は大きい。よって、早期に今回作成した Clinical Question に対する推奨を、研究班で統一した意見、形式で作成することが求められる。

また、今回は ALPS に関するガイドラインを作成したが、今後さらに他の免疫調節障害においても同様なガイドライン策定が必須と考えられ、当研究班を中心に今後も幅広い原発性免疫不全症において各疾患の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインが確立されることにより、より高い医療水準を確保し、社会に貢献できることが期待される。



## E. 結論

免疫調節障害の代表的疾患である ALPS の診療ガイドライン案の作成を行った。診療体制確立に向けた基盤が整備された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Wada T, Toma T, Matsuda Y, Yachie A, Itami S, Taguchi Y-h, Murakami Y. Microarray analysis of circulating microRNAs in familial Mediterranean fever. Mod Rheumatol. 2017;27: 1040-46
- 2) Shimizu M, Ikawa Y, Mizuta M, Takakura M, Inoue N, Nishimura R, Yachie A. FDG-PET in macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Int. 2017; 59:509-11.
- 3) Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Immunol. 2018;191:349-55
- 4) Wada T, Toma T, Miyazawa H, Koizumi E, Shirahashi T, Matsuda Y, Yachie A. Longitudinal analysis of serum interleukin-18 in patients with familial Mediterranean fever carrying MEFV mutations in exon 10. Cytokine. 2018 ;104:143-146.

### 2. 学会発表

- 1) Wada T, Toma T, Miyazawa H, Koizumi E, Shirahashi T, Matsuda Y, Yachie A. Longitudinal analysis of circulating interleukin-18 in patients with familial Mediterranean fever carrying MEFV mutation in exon 10. 2017/10/29-11/2. Kanazawa, Japan, The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society
- 2) 松田裕介, 小泉瑛子, 村岡正裕, 白橋徹志郎, 三谷裕介, 和田泰三, 東馬智子, 谷内江昭宏. 先天性十二指腸閉鎖を認めた XL-EDA-ID の一例. 2017/4/14-4/16, 東京, 第 120 回日本小児科学会学術集会
- 3) 松田裕介, 宮澤英恵, 小泉瑛子, 村岡正裕, 白橋徹志郎, 和田泰三, 東馬智子, 谷内江昭宏. BCG 菌による腸間膜膿瘍を認めた慢性肉芽腫症の一例. 2017/10/21/-22, 金沢, 第 49 回小児感染症学会総会・学術集会
- 4) 小泉瑛子, 宮澤英恵, 松田裕介, 白橋徹志郎, 和田泰三, 東馬智子, 谷内江昭宏. 繰り返す頸部腫脹を契機に高 IgE 症候群と診断された一例. 2017/10/21/-22, 金沢, 第 49 回小児感染症学会総会・学術集会
- 5) 岡本浩之, 和田泰三, 宮澤英恵, 小泉瑛子, 松田裕介, 白橋徹志郎, 東馬智子, 谷内江昭宏. 当科で解析を行った乳幼児自己免疫性好中球減少症の臨床的検討. 2017/10/21/-22, 金沢, 第 49 回小児感染症学会総会・学術集会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

慢性肉芽腫症の診断基準・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

## 慢性肉芽腫症患者に対する骨髄非破壊的移植法の検討

研究分担者 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部

### 研究要旨

慢性肉芽腫症（CGD）は食細胞における活性酸素産生障害にて炎症が遷延する疾患である。その根治療法は HLA 一致造血幹細胞移植であるが、適当なドナーが見つかる確率はおよそ 30%で、また、たとえ HLA 一致ドナーが見つかっていても重篤な感染症により移植関連合併症が増悪する疾患でもある。今回、当センターにおいて 6 名の CGD 患者に対し予めブスルファン（BU）の試験投与を行い、BU の AUC を測定し、その至適 BU 濃度（target-BU）下、造血幹細胞移植を行った。結果、5 名で長期にわたるドナー細胞の生着を確認した。一方、至適 BU 濃度に達しない 1 名はドナー細胞が拒絶されたことから、target-BU により造血幹細胞移植は重度の感染症を有する CGD 患者に対し有用で安全な治療法と考えられた。

### A. 研究目的

慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease: CGD）は病原体を殺菌する際に必要となる活性酸素を産生する酵素の NADPH oxidase が欠損し、幼児期から重篤な細菌や真菌感染症を繰り返す疾患である。その多くは NADPH oxidase の構成タンパクである gp91phox をコードする CYBB 遺伝子の変異であり、我が国では全体の約 80%がこの CYBB 遺伝子変異の X 連鎖慢性肉芽腫症である。CGD の根治療法は造血幹細胞移植であり、HLA が一致したドナーからの造血幹細胞移植ではその治療成績は 80%を超える。一方、HLA の一致度が低下するに従い治療成績は悪化し、また、CGD では移植時に重度の感染症を合併している場合が多く、このような状態での移植では移植関連合併症の悪化がする。

本研究では、CGD 患者に対する安全で有効な造血幹細胞移植法の確立に向け、当センターにおいてフォロー中の 6 名の CGD 患者に対し、予めブスルファン（BU）を投与して AUC を測定し、至適 BU 血中濃度の下での造血幹細胞移植の臨床試験成績を評価した。

### B. 研究方法

- (1) 対象患者：患者は gp91phox が欠損する XCGD が 5 名、p22phox が欠損する CYBA 欠損の CGD が 1 名であり、すべて男性である。移植細胞は全て非血縁由来で、3 名が HLA 一致、3 名が一座不一致（A、C、DR）である。
- (2) 前処置：BU は予め行われた試験投与の結果を基に AUC として 45~65mg/Lxh になるように投与量を決定し、それらを Day -5 から Day -2 までの 4 日間 6 時間間隔で投与した。フルダラビン（FLU）は 30mg/m<sup>2</sup>を Day -8 から Day -3 までの 5 日間、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）は 2.5mg/kg を Day -7 から Day -6 の 2 日間、TBI として 3Gy を Day -1 に行った。GVHD 予防は FK + short term MTX である。

### 倫理面への配慮

本研究は、当センター倫理委員会にて承認を受けて実施し、臨床試験として UMIN に登録した（UMIN000022688）。

## C. 研究結果

### 1) CGD 患者

本試験に登録した CGD 患者は以下の通りで、全て男性である。

	遺伝子	年齢	合併症	HLA
1	CYBA	15	肺炎、肝膿瘍	一致
2	CYBB	18	肺炎、皮下膿瘍	C
3	CYBB	8	腸炎	一致
4	CYBB	2	真菌性髄膜炎	DR
5	CYBB	11	肝膿瘍、腸間膜膿瘍	一致
6	CYBB	5	肺炎、侵襲性真菌症	A

### 2) BU 測定

BU の試験投与にて、投与する量を標準量の 63% (50~73%) に減少することができ、また、実際に投与した BU の AUC は 45.9mg/L x h (38.7~52.0) と 1 名を除き全て至適濃度の範囲であった。

### 3) 臨床結果

全ての患者において中間値で 18 日目に好中球が回復し、うち 5 例で約 1 年を超えてのドナー細胞生着を認めている。一方、一名の患者 (#6) では移植後 2 ヶ月目にドナー細胞が拒絶され、再移植が検討されている。なお、GVHD に関しては grade III (気管支炎) が 1 名 (#1)、grade I が 2 名の患者 (#3、5) で認めている。

### 4. 考察

CGD では食細胞における細菌、真菌の排除が不完全なことから感染が遷延し、慢性的に炎症状態であり、このため免疫系が活性化し、造血幹細胞移植では容易にドナー細胞は排除される。そのため CGD に対しては免疫系を完全に抑える骨髄破壊的前処置を行う場合が多いが、移植時に重篤な感染症に罹患している場合が多く、前処置による重篤な移植関連合併症を発症しやすい。また、造血幹細胞の生着に重要とされる前処置薬の BU の代謝も個人差が大

きく、特に小児においては至適血中濃度を維持することは困難である。このため、予め移植を受ける患者に対し少量の BU を試験的に投与し、その AUC を測定することで実際の移植時に使用する BU 量を決定する Target-BU による移植例が増加してきている。

本研究では、当センターでフォロー中の CGD 患者 6 名に対してこの Target-BU による造血幹細胞移植を行い、重度の GVHD もなく、また、6 名中 5 名において長期のドナー細胞の生着を確認した。特に、骨髄生着が認められなかった 1 名の患者では至適 BU 濃度まで達していなかったことから BU の血中濃度は骨髄生着と合併症発症に重要な要因であり、至適 BU 濃度達成を可能にする target-BU は CGD 患者の移植において極めて重要であると考えられた。

## 5. 結論

6 例の CGD 患者に予め BU を投与し、その至適血中濃度の下、造血幹細胞移植を行う臨床試験においてその安全性と有効性を確認した。今度はより多数の症例で検証するために、多施設共同での第 II 相臨床試験を行い詳細なデータを入手する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Goto F, Uchiyama T, Nakazawa Y, Kawai T, Imai K, Onodera M. Persistent impairment of T cell regeneration in a patient with activated PI3K d syndrome. *J Clin Immunol* 37: 347-350, 2017.
- 2) Kawamura F, Inaki M, Katafuchi A, Abe Y, Tsuyama N, Kurosu Y, Yanagi A, Higuchi M, Muto S, Yamaura T, Suzuki H, Noji H, Suzuki S, Yoshida MA, Sasatani M, Kamiya K, Onodera M, Sakai A. Establishment of induced pluripotent stem cells from normal B cells and inducing AID expression in their differentiation into hematopoietic progenitor cells. *Sci Rep* 7:1659, 2017.
- 3) Igarashi Y, Uchiyama T, Minegishi T, Takahashi S, Watanabe N, Kawai T, Yamada M, Ariga T, Onodera M. Single cell-based vector tracing in patients with ADA-SCID

treated with stem cell gene therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev* 6: 8-16, 2017.

- 4) Nakazawa Y, Kawai T, Arai K, Tamura E, Uchiyama T, Onodera M. Fecal Calprotectin Rise in Chronic Granulomatous Disease-Associated Colitis. *J Clin Immunol* 2017 Sep 6. doi: 10.1007/s10875-017-0441-3.
2. 学会発表
  - 1) Onodera M. Gene therapy in Japan. The 7<sup>th</sup> International Collaboration Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease. Tokyo. January 17.
  - 2) 小野寺雅史 ゲノム編集による遺伝子治療のさらなる展開 第39回日本造血細胞移植学会総会 松江 2017/3/3
  - 3) 小野寺雅史 我が国の造血幹細胞遺伝子治療における医師主導治験の現状と問題点 第16回日本再生医療学会総会 仙台 2017/3/9
  - 4) Onodera M. Gene therapy for primary immunodeficiency in Japan. JSH-EHA Joint Session in the 8<sup>th</sup> JSH International Symposium. Miyazaki, 2017/5/19, 20
  - 5) 小野寺雅史 遺伝性疾患に対する遺伝子細胞治療の現状と展望 第65回日本輸血・細胞治療学会 シンポジウム 千葉 2017/6/22-24
  - 6) 小野寺雅史 小児遺伝性疾患に対する遺伝子治療の現状と展望 第15回 東北・北海道代謝異常症研究会 仙台 6月
  - 7) 小野寺雅史 遺伝子治療開発 第2回 神経代謝研究会 東京 7月
  - 8) 小野寺雅史 着実に実り始めた遺伝子治療 第23回 日本遺伝子細胞治療学会学術集会 一般公開フォーラム 岡山 2017/7/20
  - 9) 小野寺雅史 当センターにおける原発性免疫不全症の診断と治療 第8回 中四国免疫不全症研究会 岡山 7月
  - 10) 小野寺雅史 遺伝性疾患に対する臨床用ベクター開発の現状とゲノム編集技術への展開 第59回 ヒューマンサイエンス・バイオインターフェース 東京 2017/9/30
  - 11) 小野寺雅史 遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一使用規程の考え方に関する研究 AMED 再生医療・研究交流会 東京 9月
  - 12) Masafumi ONODERA Stem cell gene therapy for primary immunodeficiencies in Japan. 第8回アジア細胞治療学会学術集会

東京 2017/10/27-29

- 13) 小野寺雅史 難治性遺伝性疾患に対する遺伝子治療の現状と展望 生命科学系学会合同年次大会 神戸 2017/12/6-9

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## 「免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症」 診療ガイドラインの作成

研究分担者 高田 英俊 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学講座  
研究協力者 石村 匡崇 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

### 研究要旨

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は、外胚葉形成異常（歯牙欠損／萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛）を特徴とする原発性免疫不全症候群である。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常が認められるが、その臨床像は症例により多彩である。合併症として難治性の炎症性腸疾患の合併頻度が高く、まれに重症例でリンパ浮腫や大理石病の合併が報告されている。本疾患は重症例を除くと、他の複合型免疫不全症や抗体産生不全と異なり、一般的な免疫学的検査では所見に乏しい場合も少なくない。診断基準および診断フローチャートは、臨床症状や免疫学的な検査所見および末梢血単核球のLPSに対するTNF- $\alpha$ の産生障害、遺伝子検査などを盛り込んだ形で作成した。

### A. 研究目的

2018年のInternational Union of Immunological Societies (IUIS)の分類では、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は、他の徴候を伴うあるいは症候群を呈する複合免疫不全症に含まれている。この疾患の臨床像は幅広く、個人差が大きい。この疾患は稀な疾患であるが、適切に診断し、感染予防などを適切に行っていかなければ長期的生存は困難であり、QOLも悪い。また乳幼児期に急速に侵襲性感染症を起こし死亡する事もある。この疾患が、正確に早期に診断されるように、正しく病像が説明され、容易に確定診断に至るような診断基準や診断フローチャートを作成する事、それに加えて、適切な感染予防や疾患コントロール法がわかりやすく記載されている様な診療ガイドラインを作成する事、が本研究の目的である。診断や治療において重症度を勘案しながら、注意すべき点を挙げる事にも工夫する必要がある。さらにできるだけ遺伝学的検査以外の方法でも確定診断ができるように工夫する必要があると考え、ガイドラインに反映させる事も大きな目的である。

### B. 研究方法

診療ガイドラインでは、疾患背景、原因・病態、臨床像、診断（診断基準、診断基準、診断フローチャート、重症度分類）、治療、長期予

後、予防接種、の項目別に国内外のこれまでの知見を総合してわかりやすく記載する事とした。

### C. 研究結果

作成した診療ガイドラインを別紙に示す。工夫した点などを以下に記載した。

疾患背景ではこの疾患が、主に男児におこる疾患である事、発生頻度は出生男児25万人に1人と、非常にまれな疾患である事を説明した。原因・病態について説明し、*IKBKG*遺伝子異常によるもの（X連鎖劣性遺伝）と、*NFKBIA*遺伝子の異常による場合（常染色体優性遺伝）とがある事を説明したが、*IKBKG*遺伝子異常の場合、X染色体不活化の偏りによって女性にも発症し得る点を記載した。病態の説明では、具体的に図を作成し、NF- $\kappa$ B経路のシグナル伝達異常が起こる事が、どのようにこの臨床像に結びつくのかが、理解しやすい様に工夫した。臨床像の説明は、外胚葉形成異常の定義を記載し、外胚葉形成異常の具体的な徴候を詳細に記載することで、臨床像をイメージしやすい様にした。臨床像における免疫不全症状については、BCG接種の副反応が起こりやすい事などを含め具体的にり患しやすい感染症を記載し、自然免疫・細胞性免疫・液性免疫のいずれについても異常がある点について言及した。重症な場合

には造血幹細胞移植が必要である事も記載した。各臨床所見およびその頻度に関して記載されている論文を引用し、表として提示する事により理解しやすいようにした。

診断では、鑑別診断について記載し、特に最近 *ORAI1* 遺伝子異常によっても類似の臨床像を呈する事が報告されてきており、この点についても記載した。

診断基準は、外胚葉形成異常の定義に合致し、NF- $\kappa$ B経路のシグナル伝達異常が証明された場合あるいは、遺伝子検査によって病的な関連遺伝子異常が確認された場合に確定診断する、という形にした。この事によって遺伝子検査を希望しない、という場合にも確定診断できる方法を示す事ができた。診断フローチャートでは、臨床像からNF- $\kappa$ B経路のシグナル伝達異常の証明や遺伝子検査に至る流れを明確にした。重症度分類は、他の疾患の場合と公平性が保てるようにした。

治療は、この疾患の臨床像が多彩である事を考慮し、適切な感染予防、合併症予防・管理が行えるようにわかりやすく記載した。予防接種についても重要な内容があるため、追記した。

次に、Clinical Questionとして、

1. ST合剤は感染に予防に使用するべきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか
5. 合併症としての炎症性腸疾患に対する抗TNF阻害療法は適応となるか

という5つを設定し、現在までの知見に即した内容を記載した。

## D. 考察

この疾患は稀な疾患であるが、臨床像を十分に把握し、免疫学的な病態を基盤とした、迅速診断・スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせる事が重要である。臨床像や合併症が多彩であるため、重症度を適切に把握して治療・管理方針を決定していく事も重要である。今回の診療ガイドラインが患者のQOL向上に寄与する事が期待できると考えている。

## E. 結論

この疾患が早期に適切に正しく診断され、適切に治療・管理され、QOLをできるだけ高く維持できるように、多くの医師に参照していただきたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

当研究に直接関連した発表はない。

### 2. 学会発表

当研究に直接関連した発表はない。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 「先天性補体欠損症」の Minds 準拠診療ガイドラインの作成について

研究分担者 堀内 孝彦

九州大学別府病院 免疫・血液・代謝内科

### 研究要旨

先天性補体欠損症はまれな疾患であるが、補体系を構成する 30 余りのたんぱく質のほぼすべてに報告されている。補体を大きく分類すると、1) 補体系活性化にかかわる分子、2) 補体制御因子、3) 補体レセプターからなる。1) あるいは3) の欠損症では易感染性などの免疫不全が認められる。2) の欠損症では過剰な補体の活性化をきたし、遺伝性血管性浮腫 (HAE)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、加齢黄斑変性 (AMD)、C3 腎症、3MC 症候群など多彩な病像を呈する。

これら多彩な疾患すべてを先天性補体欠損症として同一に扱うことは困難であるため、本稿では、免疫不全を呈する上記1) の欠損症を先天性補体欠損症として診療ガイドラインを作成した。

今回の診療ガイドラインは、Minds (Medical Information Network Distribution Service) の定義に準拠しており、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た患者と医療者の意思決定に最適と考えられる推奨を提示する。

### A. 研究目的

本研究では厚生労働省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した診療ガイドライン作成を、先天性補体欠損症について行う。

### B. 研究方法

本研究では免疫不全を呈する先天性補体欠損症について検討する。ただし免疫不全を呈する補体レセプター欠損症 (CD18欠損症) は本研究班の食細胞機能不全症で触れられる。したがって本稿では1) の補体系活性化にかかわる分子の欠損症に焦点を当てて診療ガイドラインを提示する。

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」に準拠し、先天性補体欠損症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、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 (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。

先天性補体欠損症は希少疾患であり、エビデンスが少ない領域でのガイドライン作成となったが、疾病の自然史も鑑みて、推奨作成に関しては、システマティックレビューの結果に加え、益と害のバランス、患者の価値観・希望を考慮し、コスト・資源についても評価し作成した。

### C. 研究結果

#### 【第1章】

#### 疾患背景

補体系は血液中と細胞膜上に存在する 30 余りのタンパク質からなり、連鎖的に反応して多彩な免疫機能を発揮する。補体を大きく分類すると下記のようになり、ほぼすべての分子について欠損症が報告されている。

#### 1. 補体系活性化にかかわる分子

- 1) 古典経路 (C1, C4, C2)、レクチン経路 (MBL, FCN1, FCN2, FCN3, CL-K1, CL-L1, CL-P1, MASP1, MASP2, MASP3)、第二経路 (B 因子, D 因子, P 因子) および C3 (註: C1 は、C1qA, C1qB, C1qC からなる C1q と C1r, C1s から形成される)
- 2) 膜侵襲経路 (C5, C6, C7, C8, C9) (註: C8 は C8 $\alpha$  と  $\gamma$ , C8 $\beta$  から形成される)

2. 補体制御因子 (C1-INH, I 因子, H 因子, C4bp, MCP (CD46), DAF (CD55), HRF20 (CD59)) (註: C4bp は、7つの $\alpha$ 鎖と1つの $\beta$ 鎖から形成される)
3. 補体レセプター (CR1, CR2, CR3, CR4, C5aR, C5LR) (註: CR3はCD18とCD11b、CR4はCD18とCD11cから形成される)

補体活性化の引き金は古典経路、レクチン経路、第二経路という3つの独立した経路によって行われる。これらの3つの経路は補体C3を活性化することに集約され、最終的には終末補体経路の活性化と補体分解産物の産生へとつながる(図1)。膜侵襲経路の活性化によって形成された膜侵襲複合体(membrane attack complex; MAC)が病原体の外膜を貫通して溶解させる。一方、補体分解産物はその受容体を介して様々な免疫応答を惹起する。たとえばC3a, C5aなどはマスト細胞や好中球などの表面に存在するそれぞれの受容体を介して強力なアナフィラトキシン作用及び白血球走化作用を発揮する。病原体の表面に結合したC3bはオプソニン作用によって貪食の促進、マクロファージやリンパ球の補体レセプターを介して獲得免疫にも関与する(1)(2)。またiC3bなどの補体分解産物は補体レセプターを介してアポトーシスとなった細胞や免疫複合体の処理にも関わっている(3)。

頻度はまれである。わが国で行われた145,640人の献血者を対象とした検討が世界的に見ても唯一の大規模研究である(4)(5)。この結果C5, C6, C7およびC8欠損症はそれぞれ10万人に1~4人であることが明らかにされた。その他の欠損症も一部の例外を除いて同程度かそれ以下の頻度と考えられる(表1)。第二経路(B因子, D因子, P因子)やC2の欠損症は日本人での報告はない。C9欠損症は1,000人に1人と例外的に日本人では頻度が高い。一部の補体欠損症には人種差が存在する。たとえばわが国では報告のないC2欠損症は欧米では20,000人に1人の頻度で報告されている。逆にわが国で多いC9欠損症は欧米ではほとんど認められない。

## 原因・病態

各補体成分の遺伝子変異による常染色体劣性遺伝形式をとることがほとんどであるが、P因子のみ伴性劣性遺伝形式をとる。

補体の活性化にかかわる分子や補体レセプターの欠損症では易感染性があり、古典経路の欠損症では、反復性の莢膜を有する細菌感染を引き起こす。第二経路、終末補体経路の欠損症では特に髄膜炎菌などのナイセリア属の細菌感染症が多い。ナイセリア属の細菌は貪食細胞に貪食されても細胞内で死滅しないため、補体による溶菌に依存しているためである。加えてC1, C4, C2などの古典経路の欠損症では全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE)をはじめとした免疫複合体病を合併しやすい(6)。

一方、補体制御因子の欠損症では過剰な補体活性化をきたし、遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema; HAE)、非典型溶血性尿毒症症候群(Atypical hemolytic uremic syndrome; aHUS)、加齢黄斑変性(Age-related macular degeneration; AMD)、C3腎症(C3 glomerulopathy)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)、多発性神経炎(polyneuropathy)、蛋白漏出性胃腸病(Protein-losing gastroenteropathy)などを招来する。DAF, CD59などはGPI(glycosylphosphatidylinositol)アンカーで細胞膜に結合しているが、GPIアンカー生合成遺伝子に不全があると膜に結合できず自己補体の反応を防げないために夜間発作性ヘモグロビン尿症を惹起することがある。レクチン経路に属するCL-K1, CL-L1もしくはMASP3の欠損症では顔面形成不全や口蓋裂をはじめとした発生学的異常を呈する3MC症候群となる。これら疾患は、ほかの多くの先天性補体欠損症でみられる免疫異常とは異なる症状を呈している。HAE, aHUS, PNHに関しては、すでに他の専門家グループより診療ガイドラインが作成されている。

本項では、免疫不全を呈する典型的な先天性補体欠損症について述べる。

## 診断

診断の手順ならびにフローチャート(図2)を示す。

1. 小児期から感染症を繰り返す。
2. 血清補体価(CH50)、血清C3、C4値を測定する(感染回復期を含め2回以上確認する)。血漿を用いて補体価を測定することによって、採血後の補体活性化による補体価の低下を否定する。



その上で、フローチャートに従って遺伝子解析を行う。

3. 確定診断のためには家族内で常染色体劣性遺伝形式であることを確認する (P 因子欠損症のみ伴性劣性)。

#### 参考所見

##### 1. 臨床症状

###### 1) 易感染性

古典経路や C3 欠損症では、莢膜を有する細菌 (SHiNE SkiS; Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae type B, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Salmonella, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus agalactiae) のなかでも特に Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae type B, Neisseria meningitidis による感染を繰り返す。終末補体経路欠損症、第二経路欠損症では、とくに髄膜炎菌、淋菌などのナイセリア属の細菌に感染しやすい。同じナイセリア属でも serogroup A, B, C のようなよく検出されるものだけでなく、X, Y, Z など健常人では比較的頻度の少ない serogroup による感染もしばしば見られる。

###### 2) 免疫複合体病

古典経路に属する C1q, C1r, C1s, C4, C2 などの欠損症では SLE などの免疫複合体病をしばしば合併する。なかでも C1q 欠損症は 90%以上と高率に SLE または SLE 様症候群を合併する。抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体は陽性であることが多いが、抗 DNA 抗体は陰性である。C4 は C4A と C4B の 2 つの機能的にほとんど変わらない遺伝子がある。すべて欠損することは稀であるが、1～3 個の欠損症 (部分欠損症) は比較的頻度が高く、C4 の部分欠損症でも免疫疾患と関連するとの報告が多い。

2. 身体所見 感染症をともなわないときには健康人と何ら変わりはない。ただし SLE などの合併症があればそれにとまなう症状を呈する。
3. 検査所見 血清補体価 (CH50)、血清 C3 タンパク質濃度定量、血清 C4 タンパク質濃度定量の測定が実臨床で行われている。

- (1) 古典経路、終末補体経路の欠損症では CH50 は感度以下まで低下する。ただし C9 欠損症は例外であり、正常値の 25～40%程度の値を示す。また、血漿を用いて補体価を測定することによって、採血後の補体活性化による補体価の低下を否定する。
- (2) 第二経路、レクチン経路、補体レセプターの欠損症では CH50 は正常である。
- (3) 第二経路の欠損症では ACH50 が低下する。ACH50 とは第二経路 (Alternative pathway) を介する CH50 の測定系であるが一般の検査室では測定していない。
- (4) 対象補体因子の遺伝子変異を認める (ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体)。
- (5) 補体レセプター欠損症を疑う場合には、細胞表面分子の測定を行う。CR2 欠損症はすなわち B 細胞活性化に関わる CD21 の欠損である。CR3, CR4 欠損症の原因は CD18 変異であり、前者は好中球や単球上の CD18/CD11b 欠損、後者は CD18/CD11c の欠損となる。

#### 治療

先天性補体欠損症では莢膜を有する細菌による感染症を併発しやすい。感染症を併発している場合、起炎菌を同定することに努め、感受性のある抗生物質を投与する。各臓器の感染症ガイドラインに準拠した治療を行う。また先天性補体欠損症と判明した場合は、後記に従い、重篤な感染症予防のためにワクチン接種が推奨される。

#### 重症度

補体欠損症が確定した患者であれば、既往の有無を問わず莢膜を有する細菌に対して易感染性であり重症と判断する。ただし C9 欠損症の大多数は健康であり、C9 欠損症の髄膜炎菌を含む細菌に対する易感染性については臨床的にも不明なことから、個々の症例に応じて対応する。

#### 予後

おおむね良好である。欠損症であっても易感染性を呈さないこともある。また感染症を併発した場合でも、適切に診断、治療を行えば、通

常の感染症と予後に違いはない。

## 社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに先天性補体欠損症が含まれており、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。

## 参考文献

- 1) Ricklin D, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.* 11: 785-97, 2010
- 2) 塚本浩、堀内孝彦（田中良哉編）. 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社, 96-104. 2013
- 3) Martin M & Blom AM. Complement in removal of the dead - balancing inflammation. *Immunol. Rev.* 274: 218-32, 2016
- 4) Inai S, et al. Inherited deficiencies of the late-acting complement components other than C9 found among healthy blood donors. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 90: 274-9, 1989
- 5) Fukumori Y, et al. A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka, Japan. *Int. Immunol.* 1: 35-9, 1989
- 6) Pickering MC, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Adv. Immunol.* 76: 227-324, 2000

## 【第2章】

### 推奨

CQ1	先天性補体欠損症患者に定期接種および任意接種ワクチンは必要か？
推奨文	先天性補体欠損症と診断された場合、日本の定期/任意予防接種スケジュール(最新;2016年10月1日)に従い適宜行う。特に莢膜を有する細菌に対し易感染性であり、診

	断時に Hib、肺炎球菌、髄膜炎菌ワクチンを未施行の患者は日本小児科学会 予防接種・感染施用対策委員会の勧告に則り、適宜追加ワクチンを投与する。
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

### 背景：

先天性補体欠損症 (Inherited complement component deficiencies ; 以下 ICCD) の臨床像として、莢膜を有する細菌 (インフルエンザ菌、肺炎球菌やナイセリア属、特に髄膜炎菌) に対する再感染性の高さが指摘されている。日本では特に後期反応補体成分欠損症 (late complement component deficiencies ; 以下 LCCD) が多い。LCCD 患者の場合、初感染に関しては健常者と頻度に有意差はないものの、その後も感染を繰り返すことが報告された。健常者と比較し感染の際の重症度は低いものの、全身性の症状が出現することが多く、繰り返される入院治療による医療費増大や本人・家族の社会的損失・QOL 低下は看過できない。そのため、感染リスク軽減のため、定期的なワクチン接種が推奨される [7, 8](#)。

### 科学的根拠：

インフルエンザ菌 (Hib) 疾患について、ICCD に関する文献はない。日本国内でもインフルエンザ菌ワクチンに関しては、2008 年 12 月に任意の市販が開始。2010 年 11 月より子宮頸がんワクチン接種緊急事業等により公費助成が開始され、2013 年 4 月より定期接種となっている。今後、インフルエンザ菌による侵襲性疾患があった際に、ICCD の患者がどれだけ含まれているかなどの future research が、ICCD に対する追加接種の必要性の有無を判断するために必要である。

肺炎球菌疾患について、ICCD に対する IDSA の勧告でも、PCV13 未接種の場合は積極的に追加接種を推奨しており、本邦の予防接種法に齟齬がない範囲内での対応は問題ないと思われる。

髄膜炎菌疾患について、日本では特に後期反応補体成分欠損症 (late complement component deficiencies ; 以下 LCCD) が多く、髄膜炎菌性疾患は環境要因による感染リスクの高さが指摘されており、米国では健常人に対して 11 歳または 12 歳での初回投与と 16 歳での追加投与

が定められている。本邦でも、2015年5月より任意接種として MCV4-D 接種が推奨されている。LCCD 患者に対する髄膜炎ワクチン接種群・非ワクチン接種群での直接比較試験は存在せず、倫理上も実行困難である。しかし、LCCD 患者における髄膜炎菌性疾患の再感染率の高さは複数の国での多施設研究で報告されており、ワクチン接種の有効性が示唆される。また、LCCD をはじめとして免疫抑制患者ではより高い血清抗体価の維持が必要とも示唆されており、5年ごとの定期接種が推奨される。

### 解説：

補体は広義では約 30 あまりの血漿蛋白、細胞膜調節蛋白、膜レセプターによって構成される反応系である。元来抗体を補佐するという意味から補体と名づけられたが、その後抗体の介在を必ずしも必要としないことが明らかとなった。補体の活性化経路には、古典経路(classical pathway)、レクチン経路(lectin pathway)、第二経路(alternative pathway)の三つがある。補体系は生体内へ侵入した病原体に対する初期生体防御機構に重要な役割を果たしている。古典経路・第二経路とも、C3 活性化に引き続き後期反応成分の C5 を活性化し、C5b は C6, C7, C8 と反応し桿状構造を形成しさらに円筒構造の C9 が結合し Membrane attack complex (MAC) と呼ばれる大分子を形成する。この MAC は菌体・細菌表面に結合し、膜内外にチャンネルを形成し細菌や細胞を溶解する。日本人において、髄膜炎菌性髄膜炎を合併した補体欠損症の頻度は C7 欠損症、C9 欠損症が圧倒的に多く、LCCD に対する治療介入の重要性が問われる 9)。

### 参考文献：

- 7) Alexander E, et al, Meningococcal Disease in Patients with Late Complement Component Deficiency studies in the U.S.S.R. Medicine(Baltimore) 72(6):374-92, 1993
- 8) Figueroa JE, et al. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin. Microbiol. Rev. (4):359-95, 1991
- 9) 原寿郎 他, 先天性補体欠損症:その臨床的特徴と遺伝子異常. Jpn. J. Clin. Immunol. 22(2): 53-62, 1999

CQ1-1	先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンで Hib ワクチンの接種スケジュールは？
-------	---

推奨文	現時点で、先天性補体欠損症と診断され過去に Hib 未接種の場合； 任意接種とする
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する

コメント	海外のワクチン接種スケジュールでも、脾摘以外の推奨接種のコメントはない。また海外に HibMenCY; MenHibrix (GlaxoSmithKline) はあるが、日本では採用されておらず、海外のガイドラインでも先天性補体欠損症の6週齢～18カ月齢のみに推奨されていることから小児期を過ぎた場合の追加投与については疑問が残る。
引用文献	①CDC(Center for Disease Control and Prevention), Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, by Vaccine and Age Group, United States, 2017 Available at < <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html">https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html</a> >

CQ1-2	先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンで肺炎球菌ワクチンの接種スケジュールは？
推奨文	現時点で、先天性補体欠損症と診断され過去に PCV13 未接種の場合； PCV13(プレバナー13®)を接種する。ただしすでに 12 か月以内に PPSV23(ニューモバックス 23®)既接種である場合は 12 か月開けてから、PCV13 を接種する。  現時点で先天性補体欠損症と診断され過去に PCV13 既接種の場合； PCV13 の接種後、8 週間空けて PPSV23 を接種する。
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	日本では 2013 年 11 月から PCV13 が定期
------	------------------------------

メ ン ト	<p>接種となっており、それ以前に出生した患児は未接種である。現在のところ、日本人を対象とした試験はなく、海外の IDSA ガイドラインに準じて推奨している。日本国内において、PPSV23 の接種対象は、65 歳以上の高齢者と 2 歳～64 歳の肺炎球菌感染のハイリスク群と適応範囲が広く、特に脾摘患者に対しては保険給付の対象となっている。また PPSV23 については、5 年以上たっていれば再接種可能である。</p> <p>MCV4-D および PCV7/PCV13 を同時に投与する場合、いくつかの肺炎球菌血清型に対する抗体応答が低下するため、MCV4-D は PCV13 の投与後 4 週間以上あけて投与されるべきである。</p>
引 用 文 献	<p>①Lorry G, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin. Infect. Dis. 58(3):26-30, 2013</p> <p>②Bennett NM, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 61(40):816-9, 2012</p> <p>③日本小児科学会. [任意接種ワクチンの小児 (15 歳未満) への接種 2017 年 9 月改定], 2017  <a href="http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=93">http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=93</a></p> <p>④ 二木 芳人, 他. 成人予防接種のガイドンス 2016 年改訂版.      日内会誌; 105 : 1472～88, 2016</p>

CQ1-3	先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンで髄膜炎菌ワクチンの接種スケジュールは？
推奨文	髄膜炎菌結合体ワクチン (MCV4) を 2 回投与すべきである。2 歳以上の場合は MCV4-D を 2 か月空けて投与すべきである。また、以後は 5 年ごとに MCV4-D を再接種する必要がある。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強	強い:実施することを推奨する。

さ	
コ メ ン ト	<p>2017 年 11 月現在、日本で採用されている MCV4 は MCV4-D のみである。本剤では血清型 A, C, Y, W 以外に起因する侵襲性髄膜炎感染症を予防できない。</p> <p>米国では生後 9 か月から接種が可能であるが、日本国内での MCV4-D [Menactra, Sanofi Pasteur]における第 3 相臨床試験では 2～55 歳の日本人健常者を対象として実地されたため、2 歳未満の幼児に対する使用経験はない。したがって 2 歳未満に対する有効性安全性については確立していない旨が添付文書に記載されている。海外の IDSA の勧告では、9～23 ヶ月齢に MCV4-D [Menactra, Sanofi Pasteur]もしくは 2～54 歳の場合 MCV4-D または MCV4-CRM [Menveo, Novartis] を 2 回打つべきであると併記してある。</p> <p>9～23 ヶ月齢の患者の場合、投与は 3 ヶ月間隔、2 歳以上の患者では、2 カ月間隔との記載もある。また海外では 55 歳以上の者は、MCV4 を投与されていなければ MPSV4 を、MCV4 を投与した場合は MCV4 を追加投与するべきであると記載されている。しかし、2017 年 11 月現在、日本で採用されているのは MCV4-D のみであるため、推奨文では MPSV4 の記載はない。</p>
引 用 文 献	<p>①Platonov AE, et al. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. Vaccine 21:4437-47, 2003</p> <p>②Vu DM, et al. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. J. Infect. Dis. 193:821-8, 2006</p> <p>③Fijen CA, et al. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. Clin. Exp. Immunol. 114: 362-9, 1998</p> <p>④ Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for Use of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACWY-D) Among Children Aged 9</p>

Through 23 Months at Increased Risk for Invasive Meningococcal Disease. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 60: 1391-2, 2011
---

注) いずれもワクチンの追加接種に関しては、先天性補体欠損症について十分な見識を持つ医師、および小児科専門医がいる施設にて行う。

**略語**

HibMenCY; 二価(C, Y)髄膜炎菌結合体ワクチン  
 およびヘモフィルスインフルエンザ菌b型コンジュゲートワクチン  
 PCV; 肺炎球菌ワクチン 13 価 PCV; PCV13 / 7 価 PCV ; PCV7  
 PPSV23; 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン  
 MCV-D; 4価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体) (MCV-D)

<b>CQ2</b>	先天性補体欠損症患者に抗菌薬の予防投与は必要か?
推奨文	繰り返し (2 回以上)、莢膜を有する細菌感染症の既往がある先天性補体欠損症患者に対し、予防的に抗菌薬 (注射ペニシリン/経口アモキシシリンなど) を投与してよい。
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>抗菌薬の予防投与は、感染症の頻度、種類、および重症度に基づいて患者ごとに抗生物質の予防投与が考慮される。</p> <p>原発性免疫不全症の患者に予防的抗菌剤を使用するための標準化されたアプローチはない。原発性免疫不全症に関する UpToDate<sup>®</sup>では、慢性肉芽腫症など特定の免疫不全に関連する特定の感染感受性には、抗菌剤の併用による予防療法も必要となる場合があるとコメントしている。</p> <p>先天性補体欠損症に対する抗菌薬予防投与についてのデータはほとんどないが、南アフリカにおける髄膜炎菌疾患に対する抗菌薬の対照研究では、後期補体成分欠損の感染ハイリスク患者について、注射療法 (毎月のペニシリン注射) が有効であることが示唆されている。</p> <p>欧州のリサーチでは先天性補体欠損症と診断された患者の約 7 割が、ワクチン投与</p>
------------------	--

	とは別に抗菌薬予防投与を経験的に行われている。
引 用 文 献	<p>① Complement Deficiencies -UpToDate &lt;<a href="https://www.uptodate.com/contents/search?search=Complement%20Deficiencies">https://www.uptodate.com/contents/search?search=Complement%20Deficiencies</a>&gt;</p> <p>② Potter PC, et al. Prophylaxis against Neisseria meningitidis infections and antibody responses in patients with deficiency of the sixth component of complement. J. Infect. Dis. 161(5):932-7, 1990</p> <p>③ Turley AJ, et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. J. Clin. Immunol. 35(2):199-205, 2015</p>

**D. 考察**

先天性補体欠損症はその疾患の希少性からエビデンスに乏しい疾患といえる。一般に、希少疾患のガイドラインを作成する場合、エビデンスレベルの高い論文が僅かしかないと、ともすると治療経験に基づいた「専門科の意見」に頼りがちになる。

本ガイドラインでは、Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、可能な限り客観的かつ透明性の高いガイドライン作成を目指した。また、敢えて網羅的ではなく、臨床現場の需要に即したクリニカルクエスチョン(CQ)を掲げることを基本方針とした。文献検索をした結果、RCT研究はなく、エビデンスレベルとしては低い観察研究、症例報告、レビューのみ認められた。

結果としてCQに対する推奨のエビデンスレベルは全て「D (とても弱い)」となったが、これは裏返せば、臨床現場の疑問にできるだけ真摯かつ客観的に答えようとした結果とご理解いただきたい。本ガイドラインで取り上げられた論文の多くは欧米からのものであるが、改訂時には、わが国からも是非多数のエビデンスレベルの高い報告・論文が発表されていることを期待したい。

なお本診療ガイドラインは一般社団法人日本補体学会の一部の理事の先生方のご校閲をすでにいただいているが、理事会全体の承認を後日いただく予定である。

**E. 結論**

Mindsに準拠した先天性補体欠損症の診療ガイドライン策定を行った。先天性補体欠損症に対するワクチン投与、抗菌薬の予防投与につい

て推奨文を提示した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Hirose T, Kimbara F, Shinozaki M, Mizushima Y, Yamamoto H, Kishi M, Kiguchi T, Shiono S, Noborio M, Fuke A, Akimoto H, Kimura T, Kaga S, Horiuchi T, Shimazu T: Screening for hereditary angioedema (HAE) at 13 emergency centers in Osaka, Japan: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 96(6): e6109, 2017

前田豊樹、堀内孝彦：  
クインケ浮腫（血管性浮腫）の診断と治療。  
呼吸器内科 31(3)：214-220, 2017

堀内孝彦：  
先天性補体欠損症。  
In: 日本免疫不全研究会編:原発性免疫不全症候群 診療の手引き  
pp. 124-129、診断と治療社、東京、2017

堀内孝彦：  
遺伝性血管性浮腫（HAE）。  
In: 日本免疫不全研究会編:原発性免疫不全症候群 診療の手引き  
pp. 130-135、診断と治療社、東京、2017

堀内孝彦：  
非ステロイド系抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs）。  
In: 矢崎義雄 総編集:内科学 第11版  
pp. 155-157、朝倉書店、東京、2017

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

図1 補体活性化経路

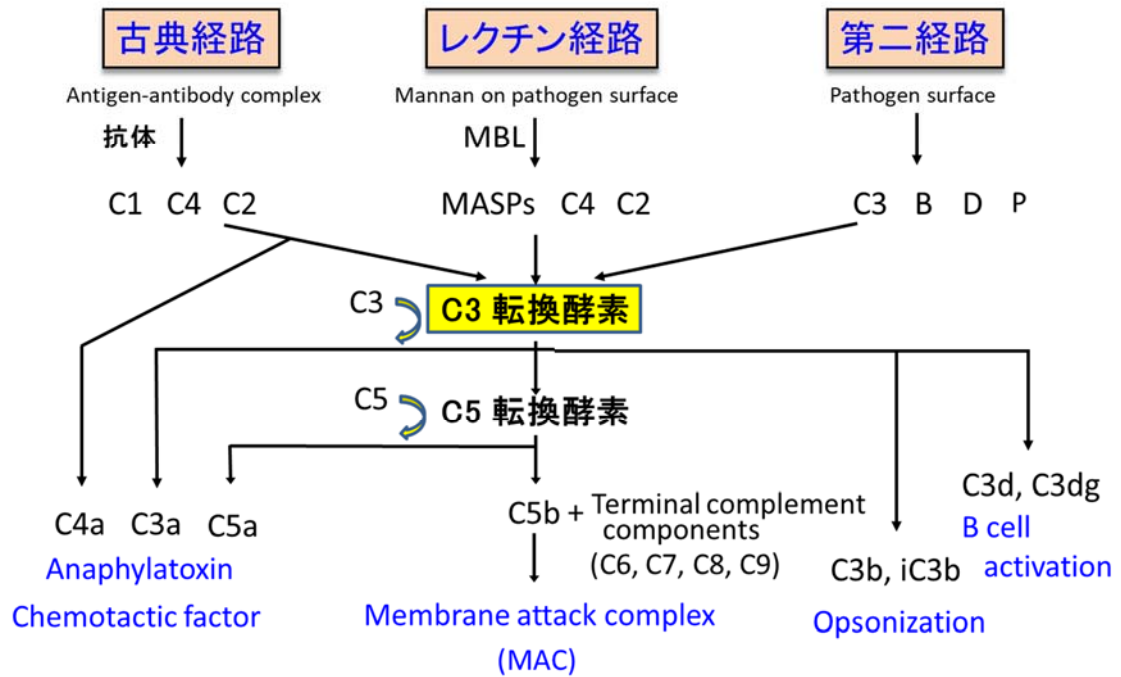
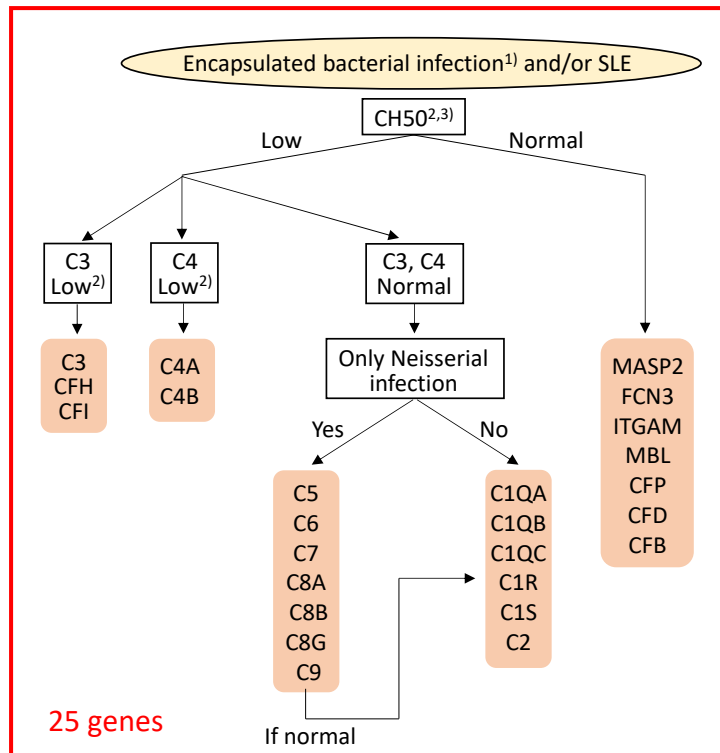


図2

VIII. Complement deficiencies



- 1) Encapsulated bacteria: S pneumoniae, S agalactiae, H influenzae, Neisseria meningitides など
- 2) C3, C4, CH50 低値の場合、できるだけ数か月程度の十分な間隔をあけて再検査した上で再現性を確認し、Gold activation、自己免疫疾患、腎炎、肝障害、DIC などによるものを十分除外した後に上記の遺伝子検査に進むこと。
- 3) C1~C8 欠損症ではCH50 は通常検出感度以下になる。C9 欠損症では、通常 CH50 は正常値の 1/2 程度に低下する。
- 4) 遺伝子異常が確認されない場合は、他の疾患によるものを再検討すること。



表1. 補体欠損症の種類と特徴

補体欠損症	報告数 <sup>a</sup>	日本人での報告	主たる臨床所見	その他の所見	備考
レクチン経路					
MBL	+++	+	感染症 (細菌, ウイルス) 9名中8名は健康	SLE, RA	人種を問わず5-10%に完全欠損症あり ほとんど健康
MASP-2	+	-	再発性感染症		第1例目は再発性感染症、慢性炎症性疾患 1例のみの報告
Ficolin-3	+	-	再発性感染症		
古典経路					
C1q	++	+	SLE	再発性感染症	C1qA, C1qB, C1qC の欠損症 93% にSLE またはSLE様症状
C1r	++	-	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
C1s	+	+	SLE	慢性糸球体腎炎, 橋本病, VAHS	
C4	++	-	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
C2	+++	-	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
第二経路					
B	+	-	髄膜炎菌による菌血症		1例のみの報告
D	+	-	髄膜炎菌、大腸菌、肺炎球菌感染		
P	+++	-	髄膜炎菌性髄膜炎		伴性劣性、致死率が高い
C3	++	+	再発性感染症	SLE	
膜侵襲複合体					
C5	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		
C6	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		
C7	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		
C8 $\alpha$ - $\gamma$	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康であるが髄膜炎のリスクは 明らかに高い
C8 $\beta$	++	-	髄膜炎菌性髄膜炎		
C9	+++	+	ときに髄膜炎菌性髄膜炎		
制御分子					
C1 Inhibitor	+++	+	遺伝性血管性浮腫		常染色体優性
I	++	+	再発性感染症、非典型型溶血性尿毒症症候群, C3腎症		
H	++	+	再発性感染症、非典型型溶血性尿毒症症候群, C3腎症		
C4bp	+	-	血管性浮腫、ペーチェット病様症状		1例のみの報告
MCP	++	-	非典型型溶血性尿毒症症候群		
DAF	++	+	蛋白漏出性胃腸症、血栓症		
CD59	++	+	発作性夜間へモグロビン尿症、多発性神経障害		
DAF, CD59	++	+++	発作性夜間へモグロビン尿症		後天性 PIG-A 遺伝子異常
補体レセプター					
CR2	+	-	再発性感染症、低ガンマグロブリン血症		1例のみ報告
CR3	++	+	再発性感染症		$\beta$ 鎖(CD18)の欠損で生じるため $\alpha$ 鎖(CD11b, Mac-1) も欠損して好中球機能異常を呈する <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, 世界での報告数 + : <10例, ++ : 10例~50例, +++ : 50例以上 b, CD18/CD11a欠損, CD18/CD11c欠損 (CR4欠損) も合併する



## 重症複合免疫不全症及び毛細血管拡張性運動失調症の迅速遺伝子診断

小倉 友美 1)、加藤 環 2)、Amit Rawat 3)、釜江 智佳子 2)、今井 耕輔 4)、  
金兼 弘和 4)、内山 徹 5)、野々山 恵章 1)

- 1) 防衛医科大学校小児科 2) 自衛隊中央病院小児科  
3) department of Paediatrics, Advanced Paediatric Centre, PGIMER, Chandigarh, India  
4) 東京医科歯科大学小児科 5) 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部

### 研究要旨

重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency; SCID) は生後早期より易感染性を示す重篤な遺伝子異常症であり、根治治療を行わなければ死亡するため、早期の診断が重要である。我々は次世代シーケンサー (Ion PGM) を用いてSCID及び毛細血管拡張性運動失調症 (Ataxia Telangiectasia; AT) の迅速診断を行っている。2014.12-2018.3にSCIDパネルのターゲットシーケンスを依頼された102例 (うち保因者疑い2例、AT4例) に対して、TREC/KREC解析およびターゲットシーケンスを行った。SCID疑い 27/42例、CID疑い13/31例、その他のPID1/23例、保因者2/2例、AT2/4例で原因遺伝子が判明した。迅速に原因遺伝子が判明し、適切な治療法を選択することが可能となった。原因遺伝子不明であっても、放射性感受性SCIDではないことが判明し、治療選択に重要であった。臨床像が非典型的で、TREC低値の症例ではSCID遺伝子の変異が原因であることがあり、SCIDパネルによる網羅的遺伝子解析が有用であった。

### A. 研究目的

SCIDはTリンパ球の数や機能の著しい異常に加え、無又は低ガンマグロブリン血症を伴う原発性免疫不全症である。現在までに20以上の原因遺伝子が同定されている。乳児期早期に重症感染症で発症し、根治治療を行わなければ生後1年以内に致死的となる。根治治療は造血細胞移植であるが、感染症を合併すると予後不良であるため、感染症罹患前の早期診断が重要である。

また、ATはTREC低値を示す疾患である。

我々は次世代シーケンサー (Ion PGM) を用いてSCID及び毛細血管拡張性運動失調症 (Ataxia Telangiectasia; AT) の迅速診断を行っており、臨床検体を用いて検討した。

### B. 研究方法

症例は2014年12月から2018年3月に、SCIDパネルのターゲットシーケンスを依頼された102例 (うち保因者疑い2例、AT4例)。送付されたgDNA検体からTREC/KREC解析及びSCIDパネルのターゲットシーケンスを行った。SCIDパネルに含まれるのは以下の29遺伝子。

Gene		
<i>ADA</i>	<i>DCLRE1C</i>	<i>PRKDC</i>
<i>AK2</i>	<i>FOXN1</i>	<i>PTPRC</i>
<i>ATM</i>	<i>IL2RG</i>	<i>RAC2</i>
<i>CD247</i>	<i>IL7R</i>	<i>RAG1</i>
<i>CD3D</i>	<i>JAK3</i>	<i>RAG2</i>
<i>CD3E</i>	<i>LCK</i>	<i>RMRP</i>
<i>CD3G</i>	<i>LIG4</i>	<i>STAT5B</i>
<i>CD8A</i>	<i>MAGT1</i>	<i>STIM1</i>
<i>CORO1A</i>	<i>NHEJ1</i>	<i>ZAP70</i>
<i>CRACMI</i>	<i>PNP</i>	

(倫理面への配慮)

全患者検体は匿名化された。患者またはその代諾者に遺伝子解析の説明を行い、同意を得た。本研究は防衛医科大学校倫理委員会の審査、承認を受けている。

### C. 研究結果

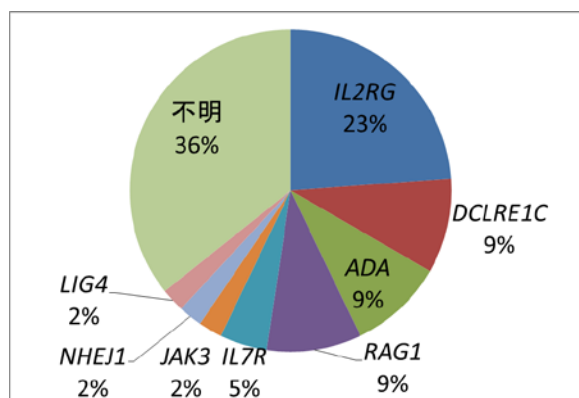
#### 1. 症例

症例(N=96)	PID(SCID,CID,その他)			
	男性	女性	不明	
性別	53(55%)	32(33%)	11(12%)	
発症時年齢(歳)	≤1	>2	不明	
	55(57%)	40(42%)	1(1%)	
TREC (copies/μgDNA)	0	低値(1-1000)	正常(≥1000)	不明
	62(65%)	11(11%)	21(22%)	2(2%)
感染症	有	無	不明	
	51(53%)	3(3%)	42(44%)	
移植 <sup>1)</sup>	有	無	不明	
	4(4%)	65(68%)	27(28%)	
生死 <sup>1)</sup>	生	死	不明	
	54(56%)	26(27%)	16(17%)	

SCID疑い(TREC 0-低値、1歳以下)42例、CID疑い(TREC 0-低値、2歳以上)31例、その他のPID(TREC正常)23例、保因者の疑い2例、AT4例の計102例。

## 2. 遺伝子検査結果

SCID疑い42例中27例(64%)で原因遺伝子が判明した。



解析後の治療(追跡6例)は4例(IL2RG, DCLRE1C, IL7R, 不明)移植、うち3例生存、1例死亡。2例(ADA)酵素補充、生存。

CID疑い31例中4例(IL2RG 2例、LIG4 2例)、その他のPID23例中1例(STIMI)、保因者2例中2例(DCLRE1C)、AT4例中2例(ATM)で原因遺伝子が判明した。

## D. 考察

迅速に原因遺伝子が判明し、適切な治療法を選択することが可能となった。

原因遺伝子が同定できない場合であっても、放射感受性SCIDではないことが判明し、治療選択に重要であった。

臨床像が非典型的で、TREC低値の症例ではSCID遺伝子の変異が原因であることがあり、

SCIDパネルによる網羅的遺伝子解析が有用である。

## E. 結論

SCID疑い42例中27例(64%)で原因遺伝子が判明した。迅速に診断し、適切に治療介入し得た。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) 北インドの単一施設における優勝複合免疫不全及び毛細血管拡張性運動失調症の解析  
小倉友美、加藤環、Amit Rawat、釜江智佳子、今井耕輔、野々山恵章

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 小原 収 かずさDNA研究所 副所長

**研究要旨**：原発性免疫不全症の遺伝学的検査が保険収載された事により、安定的な確定診断への道が拓かれた。しかし、この保険検査とこれまでの臨床研究を相互補完的に実施していく体制の構築は、原発性免疫不全症の症例蓄積を基礎とした診断基準・重症度分類の確立のための重要な役割を果たすと考えられる。本年度は、こうした新しい継続性を担保された診断システムと連携して臨床研究を展開するための基盤構築を推し進めた。

#### A. 研究目的

多様な臨床的な症状を呈する原発性免疫不全症の確定診断には、遺伝子検査が必須である。これまで、種々の原発性免疫不全症の診断基準を確定する事を最終的な目的として、本分担者は原発性免疫不全症の既知原因遺伝子の遺伝子解析依頼を本研究班構成メンバーから受け入れ、その解析結果をフィードバックすることにより、遺伝学的検査による確定診断のための情報を蓄積してきた。

しかし、平成28年度から原発性免疫不全症の遺伝学的検査が保険収載されたことを受け、保険検査として行われる遺伝子検査と臨床研究を適切に仕分けしながらも連携した形で実施することが求められることとなった。本研究では、その新しい体制確立のための諸問題の検討を行った。

#### B. 研究方法

診断目的のための遺伝子検査において、臨床症状に応じた検査対象の遺伝子群を

日本免疫不全・自己炎症学会のワーキンググループにより策定してもらった。保険点数内でこれらの免疫不全症の診断目的のための遺伝子検査が実現できるように、それぞれの疾患パネルを用いた次世代シーケンシング（イルミナ社 NextSeq500）による検査パイプラインの構築を行った。

#### （倫理面への配慮）

本研究での解析検体は、それぞれの研究分担者施設において同意書へのサインなどをいただいております。本研究分担者には匿名化された検体 ID のみが通知される。この遺伝子解析に関しては、すべての関係する班会議分担施設でヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則った研究であることを倫理審査委員会で確認・承認を受けた上で実施した。

#### C. 研究結果

病院からの血液搬送、血液からの DNA 調製、次世代シーケンシング目的のライブラ

リー構築、ハイブリダイゼーション法によるターゲット領域の濃縮、DNA シーケンシング、データ解析パイプラインの運用、報告書作成までの全工程を実稼働させ、全体の検査ラインの安定化を妨げる要因をひとつずつ解決していった。特に、限られたコストの中で精度を落とさない点に留意した工夫を積み重ね、現時点の保険点数でも赤字にはならず運用できるパイプラインを構築できた。

#### D. 考察

これまでの PIDJ ネットワークでの原発性免疫不全症遺伝子解析の経験を活かし、限られたコストで効率的に遺伝子解析を実施するパイプラインを構築できた。しかし、これまでと同様に、他の遺伝性疾患と比べて原発性免疫不全症の遺伝子解析による確定診断率は決して高くない。そのため、保険診療の下での遺伝子検査だけで確定診断できないケースの場合には、これまでと同じような臨床研究としてのより広範な診断による治療法選択の実現を目指す必要がある。保険検査として免疫不全症の遺伝学的検査が実施できるようになったことは大きな一歩ではあるが、それが実際の診療に結び付くためには、どうやって臨床研究にご協力いただく患者様とご家族をリクルートしていくかという問題を解決していく必要がある。そのための学会主導でのネットワーク構築が進行中である。

#### E. 結論

これまでの研究費に依存していたボランティアに近い遺伝子検査体制から保険診療下での遺伝子解析へと移行したことで、継

続的に患者様とご家族に遺伝学的検査を提供できる体制を構築できた。今後、この診断目的の検査とどのように連携することで、診断基準の策定・診療ガイドラインの確立に向かうかが新たな課題として浮かび上がってきた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1: Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec 11. pii: S0091-6749(17)31885-7.

2: Ohnishi H, Kishimoto Y, Taguchi T, Kawamoto N, Nakama M, Kawai T, Nakayama M, Ohara O, Orii K, Fukao T. Immunodeficiency in Two Female Patients with Incontinentia Pigmenti with Heterozygous NEMO Mutation Diagnosed by LPS Unresponsiveness. *J Clin Immunol.* 2017 Aug;37(6):529-538.

3: Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol.* 2017 Jul;37(5):434-444.

4: Rawat A, Vignesh P, Sharma A, Shandilya JK, Sharma M, Suri D, Gupta A, Gautam V, Ray P, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Lau YL, Singh S. Infection Profile in Chronic Granulomatous Disease: a 23-Year Experience from a Tertiary Care Center in North India. *J*

Clin Immunol. 2017 Apr;37(3):319-328.

5: Fujiki R, Hijikata A, Shirai T, Okada S, Kobayashi M, Ohara O. Molecular mechanism and structural basis of gain-of-function of STAT1 caused by pathogenic R274Q mutation. J Biol Chem. 2017 Apr 14;292(15):6240-6254.

## 2. 学会発表

1. ゲノム解析機関をハブとした遺伝子医療システム構築、小原收、第24回日本遺伝子診療学会大会、2017年7月15日（三井ガーデンホテル千葉、千葉）国内
2. 診断応用に向けた先端ゲノミクス技術の活用と今後の展望、小原收、第27回日本小児リウマチ学会、2017年10月7日（京都リサーチパーク、京都）国内
3. ゲノミクスから見た免疫細胞の社会学、小原收、次世代バイオ・医療技術研究会、2017年11月29日（東京大学生産技術研究所、東京）国内
4. PID 原因遺伝子探索と今後のアプローチ：臨床検体からのオミックス解析のための基盤構築、小原收、第1回日本免疫不全・自己炎症学会、2018年1月20日（ベルサール神田、東京）国内

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 原発性血球貪食性リンパ組織球症の疾患モデル細胞傷害リンパ球細胞株の樹立

研究分担者 平家 俊男 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座  
研究協力者 八角 高裕 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座  
研究協力者 柴田 洋史 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座

### 研究要旨

原発性血球貪食性リンパ組織球症（HLH）は、NK細胞や細胞傷害性T細胞（CTL）の顆粒分泌依存性細胞傷害機構の先天的な障害を原因とする疾患である。一旦HLHを発症すると救命には造血幹細胞移植が必須であり、採取可能な血液検体に制限があるため、ヒト細胞傷害性細胞を用いた病態解析が難しいのが問題点であった。本研究では、原発性HLHの詳細な病態解明を目的として、患者検体から樹立した疾患モデルNK・CTL細胞株を用いた病態解析系を確立した。

### A. 研究目的

原発性血球貪食性リンパ組織球症（HLH）は、NK細胞や細胞傷害性T細胞（CTL）の顆粒分泌依存性細胞傷害機構の先天的欠陥を原因とし、致死性HLHの発症を特徴とする疾患である。一旦HLHを発症すると可及的速やかな造血幹細胞移植を必要とするため、患者血液検体の採取できる量・期間に制限があり、ヒト細胞傷害性細胞を用いた病態解析は殆ど行われてこなかった。本研究では、原発性HLHの患者検体から各疾患のモデルとなるNK、CTL細胞株を樹立し、疾患原性が不明な変異を有する症例の診断に役立てると共に、各疾患に於けるNK細胞やCTLの過剰活性化機構と病態解明を目的とする。

### B. 研究方法

当科で診断したFHL2型症例、FHL3型症例、Chediak-Higashi症候群（CHS）症例の末梢血単核球細胞より、Herpesvirus Saimiriを用いてNK細胞とCTLの疾患モデル細胞株を樹立し、顆粒分泌機能と細胞傷害活性を評価した。各細胞株に野生型・変異cDNAを強制発現させ、蛋白発現の安定性や細胞傷害活性への影響を評価した。

（倫理面への配慮）

この研究は患者の遺伝子解析を含んだ研究であり、京都大学医の倫理委員会の承認を受けて行われた。

### C. 研究結果

FHL2患者由来のモデルCTL株を2種類、FHL3患者由来のモデルNK細胞株2種類とCTL細胞株4種類、CHS患者由来のモデルNK細胞株2種類、CTL株2種類を樹立した。

患者のPBMCと同様に、FHL2の細胞株は正常な顆粒分泌能を持つが細胞傷害活性を欠損しており、FHL3・CHSの細胞株は脱顆粒機能及び細胞傷害活性の低下を認めた。FHL2、FHL3のモデル細胞株で、変異cDNAの強制発現による蛋白発現・顆粒分泌能の変化を評価したところ、その変異を持つ初代細胞の変異スクリーニング時の蛋白発現量・細胞傷害顆粒分泌機能と相関しており、患者の病態を再現していることが示唆された。

### D. 考察

我々はFHL3迅速スクリーニング法と責任蛋白の機能解析法を開発し、FHL3症例では蛋白発現解析が迅速診断法として非常に有用である事を示した。今年度は同様の手法を用いて、CTLだけでなくNK細胞の細胞株化にも成功し、FHL2、CHS症例の細胞株樹立にも成功した。診断困難な症例に対し、疾患モデルヒト細胞傷害性リンパ球を用いた病態再現や蛋白機能解析を行う基盤ができたと考える。また各疾患の病態解析に留まらず、疾患ごとの細胞傷害顆粒分泌の挙動を詳細に解析することにより、NK細胞とCTLの過剰活性化が導かれる共通経路や、疾患ごとの表現型の差異の解明にもつながることが期待される。

## E. 結論

原発性HLHモデルNK細胞・CTL細胞株を樹立し、診断困難な症例・病態の評価への基盤が構築された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hiejima E, Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hori M, Izawa K, Kawai T, Matsuoka M, Kojima Y, Ohara A, Nishikomori R, Ohara O, Heike T. Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. Clin Immunol. doi:10.1016/j.clim.2018.03.012. 2018. In press.

2) Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H. Haploinsufficiency of A20 causes auto-inflammatory and autoimmune disorders. J Allergy Clin Immunol. 2017 doi:10.1016/j.jaci.2017.10.039.

3) Hiejima E, Yasumi T, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Okafuji I, Yorifuji T, Tanaka T, Izawa K, Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Tricho-hepato-enteric syndrome with novel SKIV2L gene mutations: A case report. Medicine (Baltimore). 2017 96: e8601. doi: 10.1097/MD.00000000000008601.

5) Takada S, Kambe N, Kawasaki Y, Niwa A, Honda-Ozaki F, Kobayashi K, Osawa M, Nagahashi A, Semi K, Hotta A, Asaka I, Yamada Y, Nishikomori R, Heike T, Matsue H, Nakahata T, Saito MK. Pluripotent stem cell models of Blau syndrome reveal an IFN- $\gamma$ -dependent inflammatory response in macrophages. J Allergy Clin Immunol. 2017 doi:10.1016/j.jaci.2017.04.013.

6) 山下由理子, 松本真輔, 平本龍吾, 小森功夫, 田中孝之, 西小森隆太, 平家俊男, 梅津守一郎, 乾あやの 胎児水腫と新生児期の胆汁うっ滞性肝機能障害を認め, 6歳でメバロン酸キナーゼ欠損症と診断できた女児例

日本免疫学会会誌 2017;40(2):131-137. doi: 10.2177/jsci.40.131.

### 2. 学会発表

1) 家族性血球貪食症候群3型における新規機能解析法の確立 柴田洋史 八角高裕 日衛嶋栄太郎 下寺佐栄子 井澤和司 河合朋樹 西小森隆太 小原收 平家俊男 第120回日本小児学会学術集会

2) A human CTL-based functional assay for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hiejima E, Izawa K, Kawai T, Shirakawa R, Wada T, Nishikomori R, Horiuchi H, Ohara O, and Heike T. 17th meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Edinburgh, Scotland). 2017

3) A novel CTL-based functional assay reveals a strong correlation between the pathogenicity of an UNC13D variant and the instability of its translated munc13-4 protein; munc13-4 protein expression assay is a reliable method for identification of patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hiejima E, Izawa K, Kawai T, Shirakawa R, Wada T, Nishikomori R, Horiuchi H, Ohara O, and Heike T. 33rd Annual meeting of Histiocyte society (Singapore). 2017

4) Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. Shibata H, Hiejima H, Yasumi T, Shimodera S, Hori M, Izawa K, Matsuoka M, Kojima Y, Ohara A, Nishikomori R, Ohara O, and Heike T. 33rd Annual meeting of Histiocyte society (Singapore). 2017

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

## 細網異形成症由来 iPS 細胞を用いた病態解析

研究分担者	中畑 龍俊	京都大学iPS細胞研究所
研究協力者	佐伯 憲和 齋藤 潤	京都大学iPS細胞研究所 京都大学iPS細胞研究所

### 研究要旨

希少な原発性免疫不全症候群(PID)症例の正確な診断を行うため、重症型免疫不全症の一種である細網異形成症患者さんから iPS 細胞を樹立し、表現型解析を行った。結果、本疾患における多系統での分化異常は極めて初期の血液前駆細胞の分化機能異常により引き起こされ、AK2 によるミトコンドリア-核間でのエネルギー分子の分布調節が分化運命決定に重要な役割を担うことを明らかにした。これまで言及されていなかったエネルギー分子ネットワークに着目したことで、未知の病態メカニズムの一端を示し、今後の治療戦略における重要な知見となることが期待される。

### A. 研究目的

細網異形成症 (Reticular dysgenesis 通称 RD) は好中球系顆粒球および T、B、NK リンパ球を欠如する重症型免疫不全症の一つで、本邦では 4 例、その他諸外国にても約 60 例程度の報告と非常に希少な疾患の一つである。本疾患はミトコンドリア膜間隙に存在し、エネルギー分子である ATP の細胞内輸送を担う AK2 の機能喪失変異が原因であることが知られているが (Lagresle-Peyrou *et al.*, *Nat. Genet.*, 2009)、AK2 の異常が引き起こす細胞内のエネルギー分子の分配異常が、幅広い免疫細胞の分化異常にどのように関係しているかは不明である。そこで 2 名の RD 患者さんから人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells; iPSCs) を作製し、血液細胞および血液前駆細胞を分化誘導し、解析を行なうことで、AK2 によるエネルギー分子分布調節機構と分化表現系との関係性にアプローチした。

### B. 研究方法

本疾患は多系統の血液細胞の分化異常を呈することを特徴としているため、*in vitro*における分化系によって iPS 細胞より骨髄球系、T リンパ球系の血液細胞へ分化誘導を実施し、分化表現系を評価した。さらに分化途中段階の前駆細胞に疾患の原因があることが予想される

ことから、分化段階ごとに細胞表面マーカーの解析を行い、細胞集団の構成を確認し、各前駆細胞の分化能をメチルセルロース下での造血コロニー形成アッセイによって評価した。AK2 の主要な役割であるエネルギー分子の動的な局在変化が、前駆細胞の分化運命決定に強く影響を与えることが考えられるが、これまでの分化段階ごとの代謝解析は細胞全体を平均化した定量方法が主であり、細胞内小器官ごとのエネルギー分子の量に関しては言及されてきていなかった。そこで、ATP 濃度に応じて蛍光共鳴エネルギー移動によって蛍光色が変化し、付与された局在化シグナルによって細胞質、ミトコンドリア、核それぞれの ATP 分布を定量できる蛍光プローブである ATeam (Imamura *et al.*, *PNAS*, 2009) を RD-iPSCs に導入後、分化誘導した前駆細胞を高解像共焦点顕微鏡によって 1 細胞・1 細胞小器官レベルで観察・撮影し、ATP 分布の定量的な評価を実施した。

#### (倫理面への配慮)

1. 患者の遺伝子情報の取り扱いに際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”に沿って、京都大学倫理審査委員会の審査承認を受けているが、人権及び利益の保護について、十分配慮しながら実験を行う。
2. 組み換え DNA 実験については、“組み換え DNA 実験指針”に基づき、研究計画が同指針に示されている基準に適合することを確認したう



えで、計画の申請を京都大学に対して行い、承認を受けた後、規定されている封じ込め手段を適切に行う。

3. 疾患関連iPS細胞作製にあたり、”人を対象とする医学系研究に関する倫理指針”に基づいて、「ヒト疾患特異的iPS細胞の作製とそれを用いた疾患解析に関する研究」について、京都大学医学部倫理委員会の承認を頂いている。その内容を忠実に順守し、患者さんの同意・協力を得て行う。

## C. 研究結果

### 1) RD 患者由来 iPS 細胞の分化表現系評価

作製した RD 患者由来 iPS 細胞から分化誘導を行い、得られた好中球細胞像は、分葉核を持たない未熟なものであった (図 1A)。次に T 細胞分化誘導後の細胞表面マーカーである CD5, 7 および CD4, 8 の発現を解析したところ、その発現は認められなかった (図 1B)。一方で患者由来 iPS 細胞に対してレンチウイルスベクターを用いて正常 AK2 遺伝子を導入し、血液分化誘導すると、これらの分化異常は正常レベルまで改善された。以上の結果から作製した RD 患者さん由来 iPS 細胞は病態を再現するモデルとして有効であることが示された。

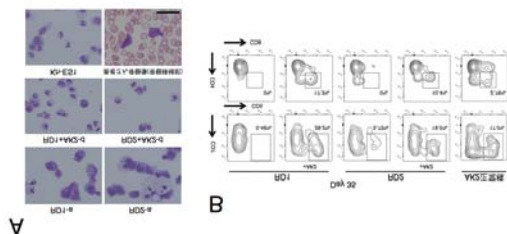


図 1: 細網異形成症患者由来 iPS 細胞から分化誘導した好中球、T リンパ球の分化成熟評価  
A: メイ-ギムザ染色像による好中球の成熟評価。上段: 患者由来株 中段: 正常 AK2 導入株 (+AK2) 下段左: Kh-ES1 (健常者コントロール) 下段右: 患者骨髄像 スケールバーは 50  $\mu$ m  
B: 分化 35 日目における T リンパ球系細胞表面マーカーの解析。患者由来株ではどのマーカーにおいても発現した細胞がほとんどみられないが、AK2 導入株 (+AK2) では正常コントロールと同等の割合まで増加している。

### 2) RD では初期の造血前駆細胞の段階で分化運命決定に異常がみられる

CD43 陽性の前駆細胞の割合が患者由来 AK2 欠失株において減少していた (図 2A)。次にさらに初期の分化段階である CD34, KDR に関して

解析したところ、CD34, KDR 陽性血液血管共通前駆細胞 (Hemoangiogenic progenitor cells; HAPCs) の割合は逆に増加していた (図 2B)。この増加した HAPCs の血液分化能力を造血コロニー形成細胞アッセイによって評価したところ、著しく分化能が低下していることがわかった (図 2C, D)。この結果から RD では極めて初期の造血前駆細胞において分化障害がおこっていることが示唆された。

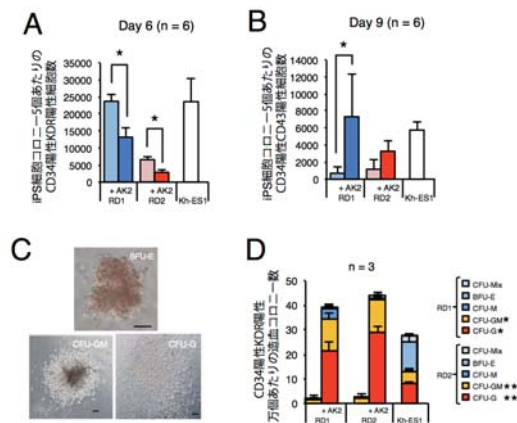


図 2: 血液前駆細胞の表面マーカー解析および分化機能評価

A: 分化 6 日目における CD34, KDR 陽性細胞数。  
B: 分化 9 日目における CD34, CD43 陽性細胞数。  
C: メチルセルロース中に形成された造血細胞コロニー。  
D: CD34, KDR 陽性細胞を用いた造血コロニー形成アッセイ結果。

### 3) HAPCs における ATP の細胞内分配エラーが細胞内遺伝子プロファイル異常を介して分化障害を引き起こす

Ateam を用いた ATP 分布の定量 (図 3A) を HAPCs に対して実施した結果、患者由来 AK2 欠失株においてミトコンドリアでは ATP 濃度が高く、核では低いことがわかった。この現象は iPS 細胞の段階ではみられず、HAPCs 分化段階に特異的であることが示された (図 3B)。このことから、HAPCs では AK2 の異常によりミトコンドリアから ATP を汲み出せず、その結果、核内 ATP 量が低下することが示唆された。核内の ATP は遺伝子の発現や制御に重要な転写機構に関わることが知られている。そこで、マイクロアレイ解析によって分化ステージごとに遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析し、核内 ATP 量の低下による遺伝子発現への影響を解析した。その結果、患者由来 AK2 欠失株では特に HAPCs の段階で多くの遺伝子発現量に変動

がみられ (図 3 C)、その遺伝子群を遺伝子オン  
トロジー解析によって機能を調べると、血液細  
胞の分化に関係する遺伝子が有意にエンリッ  
チされていた (図 3 D)。

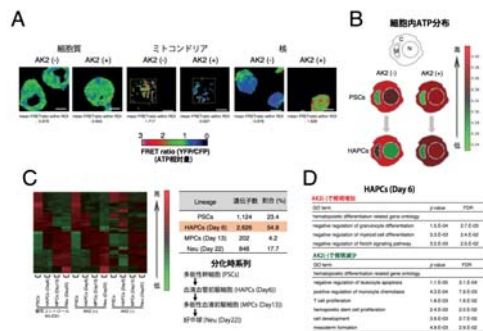


図 4: 血液前駆細胞における細胞内 ATP 分布  
の定量解析と遺伝子発現解析

A: 1 細胞中の各細胞小器官における ATP 濃度  
定量画像。赤色に近づくほど高い ATP 濃度であ  
ることを示す。B: 細胞内 ATP 分布図概略。N: 核、  
M: ミトコンドリア、C: 細胞質。多能性幹細胞  
の段階では差がみられないが、HAPCs において  
は患者由来 AK2 欠失株においてミトコンドリア  
では高く、核では低い値を示している。C: 各分  
化ステージにおける遺伝子発現プロファイル。患  
者由来 AK2 欠失株では発現パターンが異なっ  
ており (左)、特に HAPCs において多くの遺  
伝子に変動がみられる (右)。D: HAPCs にお  
いて発現変動がみられた遺伝子群に多く該当  
する血液細胞の分化に関係する機能一覧。

## D. 考察

本研究における主たる意義は以下の 2 点で  
ある。1) 多系統における分化障害を呈する非  
常に稀な疾患に対して、表現系を再現するモデ  
ルが得られたこと、またそれによって今まで解  
析困難であった多方向に分化能を有する前駆  
細胞をステップワイズに解析することで疾患  
の原因となり得る分化段階を同定した。2) ATP  
一分子定量という、よりミクロな視点によりこ  
れまで掴めていなかったエネルギー代謝シス  
テムによる分化運命決定機構の一端を示し、ま  
たこの機構が RD における多系統分化異常の根  
本的な原因である可能性が示唆された。本代謝  
解析をさらにマクロな視点であるメタボローム  
解析を組み合わせることで、ミトコンドリア  
由来 ATP 分子の分布異常に起因する代謝プロ  
ファイルの変動を現在解析中であるが、この結  
果からボトルネックとなっている代謝経路を同  
定し、それをターゲットとした薬剤を用いるこ  
とで分化表現系を改善することが見込まれる

(データ未公表)。このように iPS 細胞技術や  
様々な視点からの分子プロファイル評価を組  
み合わせることで、既存の検査方法では見えな  
かった疾患の本質を見出し、新たな治療法の開  
発に繋がるかもしれない。

## E. 結論

これまで RD に関しては ATP 輸送を担う AK2 が  
原因遺伝子としながらも、エネルギー分子の分  
布と分化異常との関連性には直接的に言及さ  
れてこなかった。本研究は iPSCs による疾患・  
血液分化モデルに対して細胞内 ATP の分子イメ  
ージングと網羅的遺伝子発現解析を駆使する  
ことで、ミトコンドリア-核間での ATP 分布の異  
常が、分化異常を引き起こす遺伝子発現プロ  
ファイルに制限することを明らかにした。本知見  
は今後、エネルギー分子の分布調節機能が持つ  
分化制御プロセスの詳細な解明と、RD の根本的  
な病態の解明につながることを期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takada S, Kambe N, Kawasaki Y, Niwa A, Honda-Ozaki F, Kobayashi K, Osawa M, Nagahashi A, Semi K, Hotta A, Asaka I, Yamada Y, Nishikomri R, Heike T, Matsue H, Nakahata T, Saito MK\*. Pluripotent stem cell models of Blau syndrome reveal an IFN- $\gamma$ -dependent inflammatory response in macrophages. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun 3. pii: S0091-6749(17)30685-1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.013.
- 2) Chen B., Teng J., Liu H., Pan X., Zhou Y., Huang S., Lai M., Bian G., Mao B., Sun W., Zhou Q., Yang S., Nakahata T, Ma F.: Inducible overexpression of RUNX1b/c in human embryonic stem cells blocks early hematopoiesis from mesoderm. *J. Mol. Cell Biology*, 2017 Aug 1;9(4):262-273. doi: 10.1093/jmcb/mjx032. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjx032>
- 3) Wang H., Liu C., Liu X., Wang M., Wu D., Gao J., Su P., Nakahata T, Zhou W., Xu Y., Shi L., Ma F.: MEIS1 Regulates Hemogenic Endothelial Generation, Megakaryopoiesis, and Thrombopoiesis in Human Pluripotent Stem Cells by Targeting TAL1 and FLI1. *Stem Cell*

Reports 10(2):447–460, 2018. (13 February 2018)

4) Morita K., Noura M., Tokushige C., Maeda S., Kiyose H., Kashiwazaki G., Taniguchi J., Bano T., Yoshida K., Ozaki T., Matsuo H., Ogawa S., Liu PP., Nakahata T., Sugiyama H., Adachi S., Kamikubo Y.: MEIS1 Regulates Hemogenic Endothelial Generation, Megakaryopoiesis, and Thrombopoiesis in Human Pluripotent Stem Cells by Targeting TAL1 and FLI1. *Sci Transl Med.* 2017 Nov 30;7(1):16604 doi: 10.1038/s41598-017-16799-z.

5) 中畑龍俊: 日常診療と血液・腫瘍性疾患 (特集 日常生活にひそむ小児血液・腫瘍性疾患、I . 総説). *小児科診療* Vol.80 No.10, 1151–1156, 2017年10月

6) 齋藤潤、中畑龍俊 : iPS 細胞を用いた血液・免疫疾患の病態解明 *腎臓内科・泌尿器科*. 5(6):599–604, 2017

## 2. 学会発表

1) 中畑龍俊: 細胞治療の将来. 第65回日本輸血・細胞治療学会総会 (特別講演) 2017年6月23日 幕張メッセ国際会議

2) Hamabata T., Umeda K., Tanaka T., Daifu T., Nodomi S., Saida S., Kato I., Baba S., Hiramatsu H., Niwa A., Saito MK., Kamikubo Y., Adachi S., Hashii Y., Shimada A., Watanabe H., Osafune K., Nakahata T., Watanabe K., Heike T.: iPSC model of Shwachman syndrome reveals the apoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors. The 79th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2017年10月21日 Plenary Session

3) Kato I., Nishinaka-Arai Y., Nakamura M., Akarca A., Niwa A., Ozawa H., Yoshida K., Mori M., Wang D., Morita M., Ueno H., Shiozawa Y., Shiraishi Y., Miyano S., Gupta R., Umeda K., Watanabe K., Koh K., Adachi S., Heike T., Saito M., Sanada M., Ogawa S., Marafioti T., Watanabe A., Nakahata T., Enver T.: Hypoxic adaptation of leukemic cells in the CNS affords a therapeutic strategy targeting VEGFA. The 79<sup>th</sup> Annual

Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2017年10月22日 Oral Session

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特になし

# 資 料



## X連鎖重症複合免疫不全症 X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID)

### 1章 疾患の解説

#### 【疾患背景】

X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID、OMIM:# 300400) は、X連鎖劣性遺伝の重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency; SCID) である。複合免疫不全症はT細胞、B細胞両者 (複合) の機能低下による液性、細胞性免疫不全症であり、その最重症型がSCIDである。SCIDのおよそ半数がX連鎖SCID (X-linked SCID; X-SCID) であり、その原因はX染色体上の *IL2RG* 遺伝子異常による共通 $\gamma$ 鎖 (common gamma chain;  $\gamma c$ ) の欠損である。

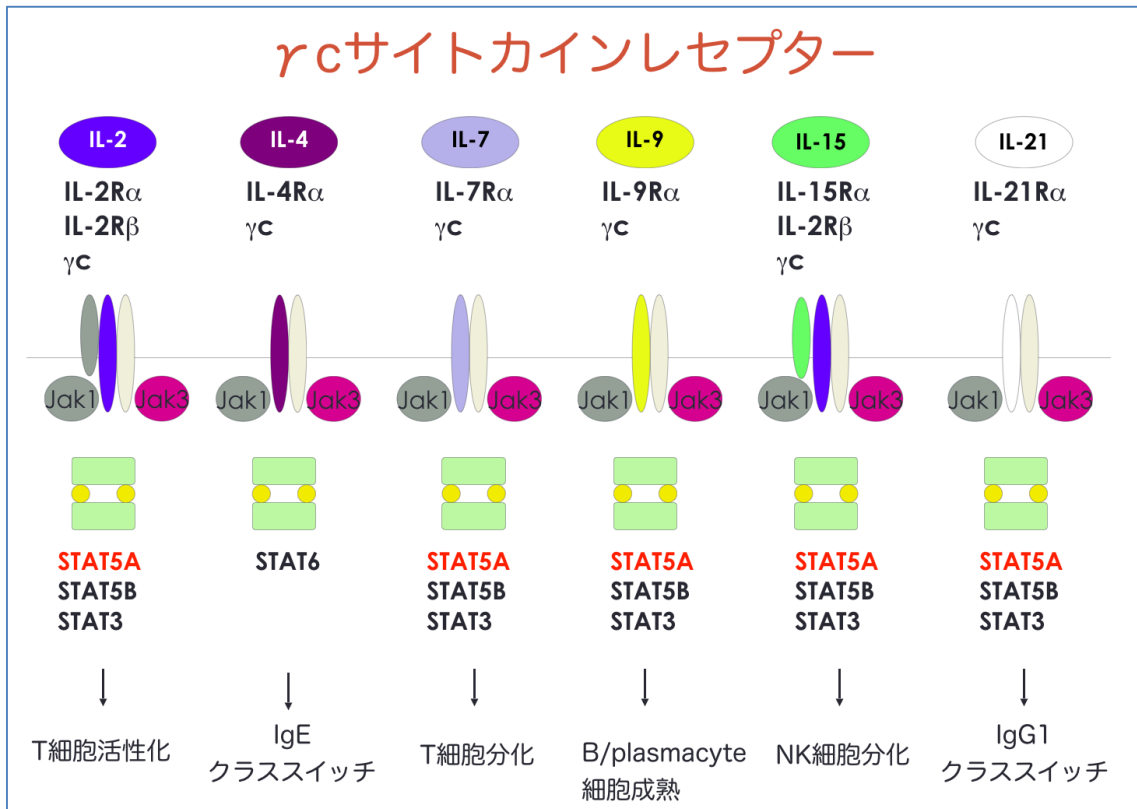
臨床的には、1966年にRosenらが報告した3家系が最初の報告である<sup>1)</sup>。共通 $\gamma$ 鎖の変異により、Tリンパ球、NK細胞数は欠損または著減し (<300/u1)、B細胞数は正常である。

SCIDの頻度はおよそ10万人に1人と想定されていたが、米国での新生児スクリーニングの結果、5万8000人に1人と判明した<sup>2)</sup>。全体で300万人を対象としたコホートで全52例のtypical SCIDが見つかり (5.7万出生に1人)、そのうち10例 (19.2%) がX-SCIDであった。日本とアメリカでは、IL7R異常症、ADA欠損症については、頻度が大きく異なるが、X-SCIDではほぼ同じであると想定されるため、X-SCIDの頻度は約30万出生に1人と考えられる。

#### 【原因・病態】

X-SCIDの家族例の連鎖解析から原因遺伝子はX染色体上 (Xq13) に存在することが示唆されていた<sup>3)</sup>。1992年に東北大学のTakeshitaら<sup>4)</sup>によってヒトのIL-2受容体 $\gamma$ 鎖 (*IL2RG*) がクローニングされ、1993年にNIHのNoguchiら<sup>5)</sup>によって *IL2RG* がX-SCIDの原因であることが証明された。

*IL2RG* は当初IL-2受容体の構成タンパクとして同定されたが、IL-2以外にもIL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21の受容体の一部として機能していることがわかり、後に共通 $\gamma$ 鎖 (common gamma chain;  $\gamma c$ ) と命名された<sup>6)</sup>。*IL2RG* 異常によるSCIDの発症には、 $\gamma c$ を共通鎖として共有するそれら複数のサイトカイン受容体シグナルの異常が関与する (図1)。ヒトIL-7受容体 $\alpha$ 鎖欠損症 (OMIM146661) はT細胞欠損症をきたし、IL-15受容体 $\alpha$ 鎖欠損マウスではNK細胞の欠損をきたす<sup>8)</sup> ことから、 $\gamma c$ 欠損症のT細胞、NK細胞欠損にはそれぞれIL-7、IL-15シグナル異常が中心的な役割を担っていると考えられる。ヒトIL-2欠損症ではT細胞数が正常であるが<sup>7)</sup>、IL-2はT細胞、NK細胞の活性化に重要なサイトカインであるため、 $\gamma c$ 欠損症では、T、NK細胞の活性化障害も来す。また、IL-4シグナルはIgEなどのクラススイッチに、IL-21シグナルはIgG1などのクラススイッチに、重要であり、IL-9はB細胞、形質細胞の成熟に重要な



【図1】  $\gamma$ C 受容体のサイトカインシグナルとその機能

#### 【臨床像】

細胞性免疫、液性免疫両者の欠如による最重症型の免疫不全症であり、新生児期～乳児期に致死的な重症・反復感染症（細菌、ウイルス、真菌、BCG、Pneumocystis など）をきたす。また慢性感染症による気道・消化器症状、低栄養のため発育・発達不全を呈す。扁桃の欠損、リンパ節の欠損も見られる。

T細胞欠如の結果、外来抗原への拒絶機能が喪失し、一部の SCID で母親の末梢血由来の T 細胞が経胎盤的に胎児に移行・生着する現象（maternal T cell engraftment）も見られる。生着した T 細胞は CD45RO+ のメモリー T 細胞であり、胸腺での教育を経ないため児に GVHD 様症状を呈す場合がある（Omenn-like 症候群）<sup>9)</sup>。

また *IL2RG* やその他 SCID 原因遺伝子の低機能性変異による leaky SCID（あるいは atypical SCID）と呼ばれる、年長で発症する軽症例<sup>10)</sup> や、leaky な T 細胞が自己反応性を示し GVHD 症状をきたす Omenn 症候群<sup>11)</sup> などの非典型例も少なからず存在する。

## 【診断の手順】

### 複合免疫不全症の臨床診断基準

#### A. 症状・病歴

1. 易感染性を示す。
  - A. 難治性下痢症
  - B. 間質性肺炎（ニューモシチス、サイトメガロウイルス、RS ウイルスなど）
  - C. 重症あるいは反復性細菌性感染症
  - D. BCG 感染症
  - E. その他の日和見感染症（真菌感染症、重症ウイルス感染症など）

#### 2. 体重増加不良を示す.

#### 3. 易感染性の家族歴を示す.

#### B. 検査所見

##### 1. 本人由来 CD3+ T リンパ球数減少

生後 2 ヶ月未満 <2000/mm<sup>3</sup>, 2 から 6 ヶ月未満 <3000/mm<sup>3</sup>,  
6 ヶ月から 1 歳未満 <2500/mm<sup>3</sup>, 1 歳から 2 歳未満 <2000/mm<sup>3</sup>,  
2 から 4 歳未満 <800/mm<sup>3</sup>, 4 歳以上 <600/mm<sup>3</sup>)

##### 2. TREC の低値 (<100 copies/μgDNA 全血)

##### 3. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満

##### 4. 低ガンマグロブリン血症

##### 5. 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

- ・ A に挙げた 3 つの症状・病歴のうち 1 つ以上
- ・ B に挙げた検査所見のうち, 1, 2, 3 のいずれかを含む 1 つ以上
- ・ HIV 感染症が否定された場合  
「複合免疫不全症」と臨床診断する.

さらに複合免疫不全症のうち、

- ・ 1 歳未満で発症し、
- ・ 本人由来 CD3+ T リンパ球数が 300/mm<sup>3</sup> 未満
- ・ かつ、PHA による芽球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  
「重症複合免疫不全症」と臨床診断する.

重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たし、

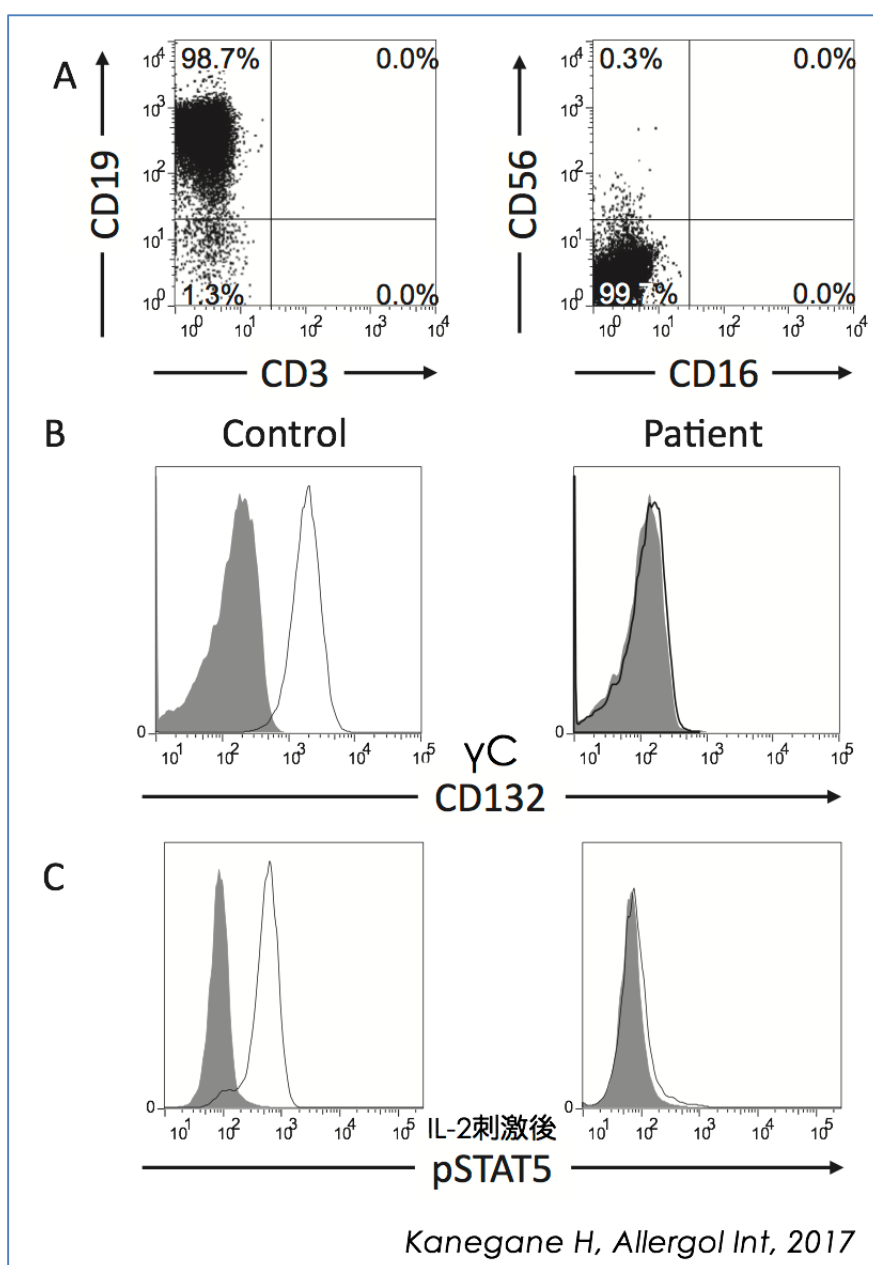
以下の項目を認める男児の場合、*IL2RG* 遺伝子解析を行う.

- ・ 末梢血 B 細胞数が正常～増加
- ・ NK 細胞が欠損もしくは著減



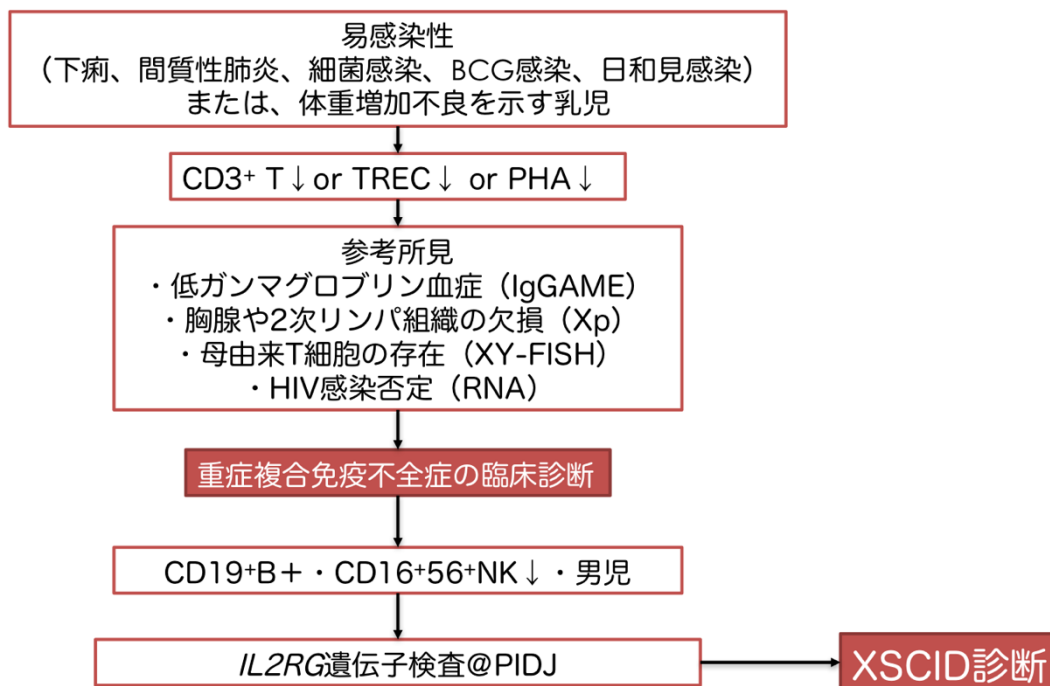
X-SCID の診断基準

1. 重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす.
  2. *IL2RG* 遺伝子解析で, 既知の変異を認める場合.
  3. *IL2RG* 遺伝子解析で, 未知の遺伝子異常の場合は次のいずれかの場合.
    - ・  $\gamma c$  の発現異常.
    - ・ IL-2, -4, -21 刺激後の STAT5b のリン酸化障害.
- 1+2 あるいは 1+3 の場合, X-SCID と診断する

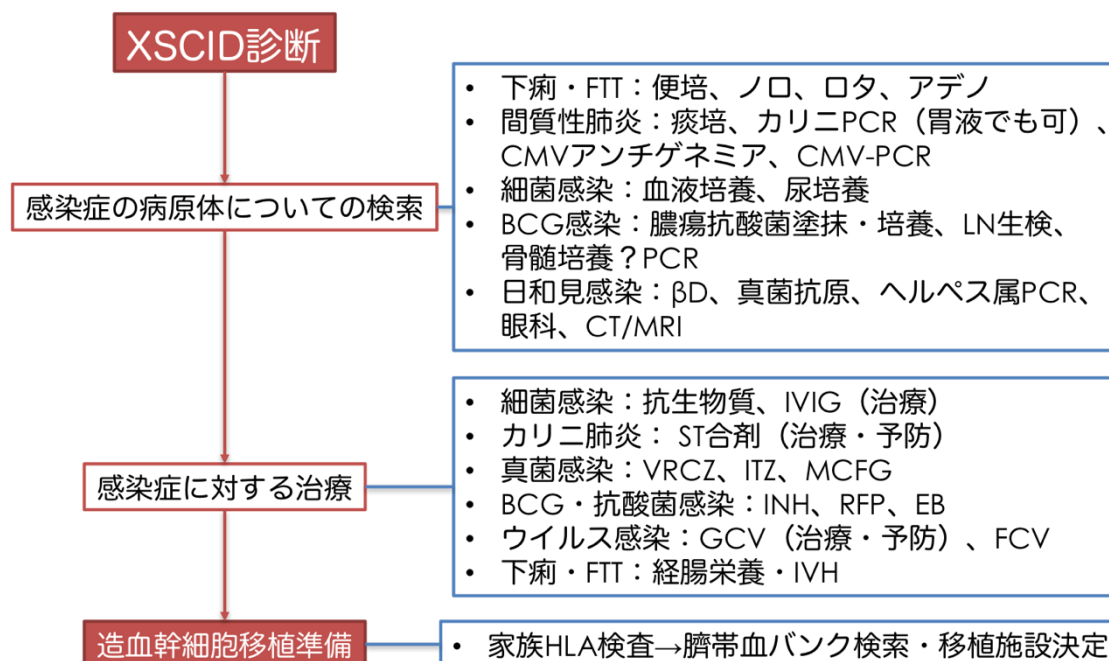


【図2】  $\gamma C$  異常症の FACS 診断<sup>12)</sup> (A. T-B+NK<sup>-</sup>、B.  $\gamma C$ /CD132 発現、C. IL-2 刺激後リン酸化特異的 STAT5 発現解析)

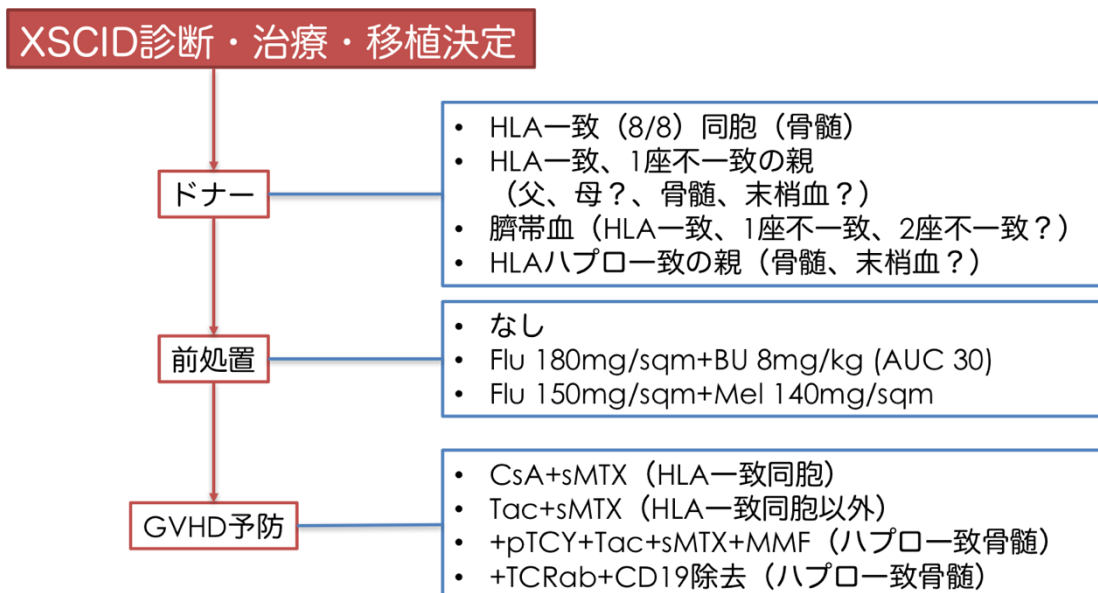
## XSCIDにおける診断フローチャート v1



## XSCIDにおける治療フローチャート v1



# XSCIDにおける移植フローチャート v1



## 【治療の概要】

X-SCID は根治治療を行わなければ、乳児期にほとんどが致死性の感染症のため死亡する非常に予後不良な疾患である。診断後すぐに感染病原体の鑑別およびそれら感染症の予防・治療、クリーンルームへの隔離、可能な限り早期に根治治療として造血幹細胞移植を行うべきである。

T 細胞機能の完全な欠損のある本疾患では移植前処置が必ずしも必須でなく、歴史的には多くの症例に対して無前処置で HLA 一致～ハプロ一致血縁ドナーからの造血幹細胞移植が施行され、救命効果が示されている<sup>13,14)</sup>。一方、ドナー B 細胞の生着不良のため長期に渡り免疫グロブリン補充療法が必要である点や、無前処置で HLA 一致血縁ドナーからの移植を受け一度良好な生着を得た症例であっても、長期的には T 細胞の枯渇をきたす可能性が示され<sup>15)</sup>、X-SCID においても適切な強度の移植前処置の必要性が議論されてきた。このような背景から、本邦においても SCID に対して比較的強度を弱めた骨髄非破壊的前処置を選択される場合が増えてきており、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班が作成した移植ガイドラインでは、FLU 180mg/m<sup>2</sup>+BU 8mg/kg あるいは FLU 150 mg/m<sup>2</sup>+L-PAM 140 mg/m<sup>2</sup>の 2 つを例示している<sup>16)</sup>。

また、X-SCID は遺伝子治療の対象疾患として、特に欧米において臨床研究が進んでいる。当初は患者由来 CD34<sup>+</sup>造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて正常

*IL2RG* 遺伝子を導入する方法が選択され、長期的な T 細胞・NK 細胞の再構築と免疫グロブリン補充療法からの離脱が達成され、良好な治療効果が示された<sup>17)</sup>。一方、問題となったのが高頻度に発生した T 細胞性白血病である。レトロウイルスベクターが *LMO2* などの癌遺伝子のプロモーター領域に導入された結果とされ<sup>18)</sup>、現在ではレンチウイルスなどより安全性を考慮した方法での臨床研究が進行中である。2017 年時点で、本邦において X-SCID を対象とした遺伝子治療の臨床研究は存在しない。

#### 【予後、成人期の課題】

本邦における 1974 年から 2010 年の移植データベースを用いたレビューでは、X-SCID 患者のうち移植治療を施行された症例の移植後 10 年生存率は 70%程度であった。しかし、支持療法やドナーソースなどの改善により移植成績自体が年々改善傾向であり、現在の予後は更に改善していることが期待される。

$\gamma$ C 自体は基本的に血液細胞にのみ発現している遺伝子であり、造血幹細胞移植で血液細胞を入れ替えた後は原病自体での問題は発生しない。一般的な移植後の合併症としての Graft versus Host Disease (GVHD) や、生着・免疫系再構築不全などの評価・対処が必要となる。

#### 【参考文献】

- 1) Rosen, F. S., Gotoff, S. P., Craig, J. M., Ritchie, J., Janeway, C. A. Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia (alymphocytosis): the effect of syngeneic bone-marrow cells. *New Eng. J. Med.* 274: 18-21, 1966.
- 2) Kwan A, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 312: 729-38, 2014.
- 3) Puck JM, et al: Refinement of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCIDX1) to polymorphic markers in Xq13. *Am J Hum Genet.* 53:176-84, 1993.
- 4) Takeshita T, et al; Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science.* 257:379-82, 1992.
- 5) Noguchi M, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell.* 73:147-57, 1993.
- 6) Sugamura K, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Annu Rev Immunol.* 14:179-205, 1996.
- 7) Weinberg K1, Parkman R. Severe combined immunodeficiency due to a specific defect in the production of interleukin-2. *N Engl J Med.* 322:1718-23, 1990.
- 8) Lodolce JP, et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by

supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity*. 9:669-76, 1998.

9) Müller SM, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood*. 98:1847-51, 2001.

10) Felgentreff K, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol*. 141:73-82, 2011.

11) Wada T, et al. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. *Blood*. 112:1872-5, 2008.

12) Kanegane H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int*. 67:43-54, 2018.

13) Buckley RH, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 340:508-16, 1999.

14) Pai SY, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 371:434-46, 2014.

15) Fischer A, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev*. 203:98-109, 2005.

16) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班 X-SCID および Jak3 欠損症に対する同種臍帯血移植療法ガイドライン

17) Hacein-Bey-Abina S, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 363:355-64, 2010.

18) Hacein-Bey-Abina S, et al. LM02-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science*. 302:415-9, 2003.

## 2章 推奨

**CQ1** XSCID に対して、造血幹細胞移植を行う場合、ドナーとして用いるのに、非血縁臍帯血と親の骨髄のどちらが推奨されるか？

### 推奨

① HLA 一致 (8/8) 非血縁臍帯血があり、同胞、両親が一致 (8/8) ではない場合、臍帯血を選ぶ。

根拠の確かさ C

② HLA 1 座または 2 座不一致 (7/8 または 6/8) 非血縁臍帯血と、父または母の骨髄の場合、父または母の骨髄を選ぶ。

根拠の確かさ C

### 解説

CQ2 XSCID に対して、造血幹細胞移植を行う場合、前処置法として、Flu+BU と Flu+Mel のどちらが推奨されるか？

推奨

① Flu+BU が推奨される。

根拠の確かさ C

解説

## 1 章 疾患の解説

### アデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA 欠損症)

#### 疾患背景

アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症 (OMIM#102700) は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性プリン代謝異常症である。リンパ球の分化、生存、機能の障害を特徴とし、大部分の例では生後早期から、または進行性に全てのリンパ球が著減した重症複合免疫不全症(SCID)を呈し、早期の診断と適切な治療を行わなければ致死的な感染症で死亡する。ADA 酵素活性が残存するために遅れて発症する (Delayed/Late onset) 例も報告されている。SCID は 40,000~75,000 人に 1 人の頻度で出生する。常染色体劣性遺伝形式をとり、本邦では ADA-SCID は SCID の約 15%を占め、X 連鎖 SCID (XSCID)について 2 番目に多い。

#### 原因・病態

- アデノシンデアミナーゼ(ADA)をコードする *ADA* 遺伝子 (20q13.11) の異常に起因する。
- ADA 酵素活性の欠損または低下により、その基質であるアデノシン、デオキシアデノシンが細胞内に蓄積し、後者のリン酸化産物(dAXP)が種々の細胞の機能を障害し、多彩な臨床症状を引き起こす。
- その多くは重症複合免疫不全症 (SCID) を呈し (ADA-SCID) 、早期に適切な治療を行わないと致死的な感染で死亡する。
- 1~10 歳で発症する遅発型 (Delayed onset)や 10 歳以降に発症する晩発型 (Late onset) も存在し、感染症は SCID に比べて軽症だが、溶血性貧血や血小板減少などの自己免疫疾患や肺病変を呈することが多い。

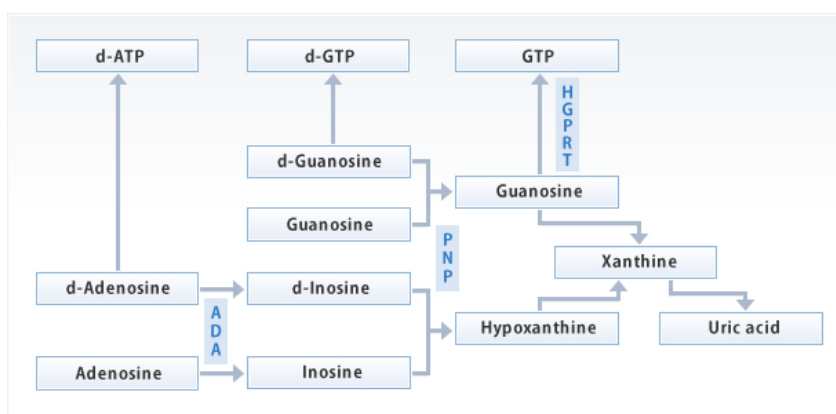


表 1 核酸代謝経路における ADA の役割

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



## 臨床像と重症度分類

ADA 欠損症は SCID の約 15%を占める。T, B, NK 細胞が何れも著しく減少しているタイプ：T-B-NK-SCID として分類されているが、重症度はさまざまであり、一見症状を示さないものも含めて臨床的に 4 群に分けられる（表 1）。

- ① 重症型(SCID): 出生時から、または進行性に高度のリンパ球減少をきたし、1 歳未満で診断されるもの。ADA 欠損症の大部分を占め、ADA 酵素活性は正常の 1%以下となる。
- ② 遅発型(Delayed onset)：臨床的悪化は急速で 1～10 歳で診断されるもの。10-15%を占める。
- ③ 晩発型(Late onset)：臨床的悪化は緩徐で、10 歳以降に診断されるもの。稀な病型。
- ④ 部分欠損型(Partial deficiency) :赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常なもの。

免疫不全の重症度は残存する ADA 酵素活性の程度に相関する。

検出されたそれぞれの変異による ADA 酵素活性低下は、*add* (細菌の ADA 遺伝子)欠損大腸菌 Sφ3834 に ADA 遺伝子変異体を発現させて評価することができる（表 1）。

Table 1		
34 adenosine deaminase alleles grouped by activity observed following expression in <i>E. coli</i> Sφ3834*.		
Allele group	Mutations	ADA activity expressed percent of wild type (range)
0	Deletions, nonsense	0
I	H15D, H17P, G74V, G74D, A83D, R101L, R101Q, R101W, P104L, L107P, G140E, R149W, R156C, R211H, G216R, E217K, R235Q, S291L, A329V, E337del	0.015 ± 0.02 (0.001 to ~0.07)
II	V129M, R156H, V177M, A179D, Q199P, R253P	0.11 ± 0.04 (~0.06 to 0.17)
III	G74C, P126Q, R211C	0.42 ± 0.19 (0.27 to 0.63)
IV	R142Q, R149Q, A215T, G239S, M310T	8.3 ± 11.3 (1.03 to 28.2)
spl	Splicing	Variable

\*Listed are alleles examined in [31,43] and unpublished data for the H17P allele.

表 1. ADA 遺伝子変異体と ADA 活性の関係

([1]より)

## 診断

下記の ADA 欠損症の臨床症状と所見が存在する場合、ADA 欠損症を疑い、ADA 遺伝子解析と ADA 酵素活性の結果から診断を行う。

- 片側アリの deletion やスプライス異常などの、通常の DNA レベルの遺伝子解析では特定が困難な変異が稀に存在し、その場合は array CGH などによるコピー数の評価や cDNA レベルの解析が必要である。早期診断と治療が必要な疾患であり、ADA 遺伝子解析に加えて ADA 酵素活性測定も並行して行なうことが重要である。
- 赤血球のみで ADA 酵素活性が低下し、免疫能が正常な部分欠損型 (partial deficiency) も存在するため、濾紙血、白血球、白血球分画 (単核球や好中球) や線

維芽細胞などで活性を測定する。

- ADA 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。
- ADA 酵素活性が正常の 1%以下の時、重症型 ADA 欠損症と診断する。遅発型の場合は、酵素活性の低下に加えて、臨床症状、検査所見、遺伝子解析結果を総合して診断する。
- 輸血後は輸血血液の ADA 活性により診断が困難になるので、輸血前の濾紙血などを保存しておくことが望ましい。
- 全血や赤血球中の dAXP 測定も行なう（治療効果の評価にも重要）。

### ADA 欠損症の臨床症状と所見

- 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: ニューモシスティス肺炎など

#### 参考所見:

- 慢性的な下痢や体重増加不良
  - 身体所見: リンパ組織の低形成
  - 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
    - 典型例では末梢血リンパ球の著減 (<500/ $\mu$ l)、末梢血 CD3+T 細胞 <300/ $\text{mm}^3$ , 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/ $\text{mm}^3$ , 2 か月~6 か月未満 <3000/ $\text{mm}^3$ , 6 か月~1 歳未満 <2500/ $\text{mm}^3$ , 1 歳~2 歳未満 <2000/ $\text{mm}^3$ , 2 歳~4 歳未満 <800/ $\text{mm}^3$ , 4 歳以上 <600/ $\text{mm}^3$  を陽性所見とする。
    - TRECs の低値 (<100 copies/ $\mu$ g DNA 全血)
    - PHA 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

- 鑑別診断：SCID, 特に T-B-NK-SCID を呈するもの：RAG1, RAG2, DCLRE1C, PRKDC, NHEJ1, AK2 などの遺伝子異常に起因する SCID。
- 注意点：進行性のリンパ球減少をきたすため、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 TRECs も低値にならないこともある。
- 主な合併症
  - 中枢神経系：ADHD, 攻撃的行動, 社会性行動の異常。dATP と total IQ の間に負の相関があるといわれている。
  - 感音性難聴：dATP との相関はないといわれている。
  - リンパ増殖疾患(ERT 中の 8 例)
  - 肺：非感染性の肺炎, 線維化, 肺胞蛋白症(43.8%)：代謝異常による可能性
  - 肝臓：肝機能障害
  - 骨格系:肋骨端の拡張, 肩甲骨の変形, 椎体, 腸骨稜などの骨の異常
  - 溶血性尿毒症症候群(HUS): 4 例の報告[2]
  - 皮膚腫瘍：dermatofibrosarcoma protuberans (隆起性皮膚線維肉腫) 8 例の報告[3].

#### 【診断手順】

上記の ADA 欠損症の臨床症状と所見が存在する場合、ADA 欠損症を疑い、ADA 遺伝子解析 (array CGH や cDNA レベルの解析を含む)と ADA 酵素活性解析 (濾紙血、白血球、白血球分画や線維芽細胞) を行い、診断する。

ADA 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。

- ① ADA 遺伝子の既報のホモまたは複合ヘテロ変異があるもの。(ADA 酵素活性低下も確認しておくことが望ましい。)
- ② ADA 遺伝子の未報告のホモまたは複合ヘテロ変異があり、ADA 酵素活性が低下しているもの。

本疾患の特異的な治療として、酵素補充療法が挙げられる。ポリエチレングリコール (PEG)処理したリコンビナント ADA (PEG-ADA)は現在臨床治験中であるが、認可された後に使用するためには医療助成の対象となる必要がある。ADA 欠損症、特に重症型 (SCID)では酵素補充療法を可及的早期に開始する必要があるため、初年度の申請の際には、上記に加えて以下のいずれかを満たした場合にも ADA 欠損症の暫定診断とし、躊躇なく酵素補充療法を開始する。次年度以降の更新の際には、ADA 遺伝子結果も提出した上で改めて審査を受ける。

- ① ADA 遺伝子変異はみられないが、ADA 酵素活性が低下しているもの
- ② ADA 遺伝子変異はみられず、ADA 酵素活性は未測定であるが、臨床症状と所見が

ADA 欠損症と合致するもの。

- ③ ADA 遺伝子変異はみられず、ADA 酵素活性は未測定であるが、ADA 酵素補充療法が有効であるもの。

補足：

- ① ADA 酵素活性解析：赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常な部分欠損を除外するため、赤血球以外で行う。
- ② 片方のアレルに複数併せ持つことで疾患関連性を獲得する変異(R34S + G239S)も報告されている[4]。

#### 【診断手順フローチャート】



#### 確定診断

- ① 既報のホモまたは複合ヘテロ変異 (+ ADA酵素活性の低下)
- ② 未報告のホモまたは複合ヘテロ変異 + ADA酵素活性の低下

#### 暫定診断<sup>2)</sup>

- ① 遺伝子変異不明で、ADA酵素活性の低下
- ② 遺伝子変異不明で、臨床像が合致し PEG-ADA酵素補充療法が有効
- ③ 遺伝子変異不明で、臨床像が合致のみ

- 1) 濾紙血、白血球、白血球分画や線維芽細胞、または、大腸菌での変異体の酵素活性低下で行う。
- 2) 初年度はADA欠損症として認定し、更新の際に遺伝子情報も含め再検討する。

#### ADA 欠損症の治療

重症型 (SCID) では緊急的な根治治療を計画し、実行することが生命予後の改善に直結する。根治治療実施までに既存する感染症の治療とあらゆる病原体に対する感染予防が重要である。根治治療としては他の原因による SCID 同様に造血幹細胞移植 (HSCT) がまず想定されるが、緊急性の面から骨髄バンクドナーからの移植は現実的ではない。ドナーは HLA 一致同胞が理想であり、臍帯血バンクからの移植も増加しているが、ハプロ一致の親からの移植は現状ではあまり成績が良くない。HSCT の際に前処置をどの

ようにするかが当面の課題である。本疾患特有の治療として ADA 酵素補充療法があり、上述のように PEG-リコンビナント ADA が開発され、現在臨床治験中である。安全で有効な治療法であるが、重症タイプには効果が不十分である。これまで ADA に対する遺伝子治療では他の疾患でみられたような白血病様の副作用の報告はないが、長期的な評価が必要である。

遅発型(Delayed onset) での HSCT の必要性については確立していないが、経過とともに慢性呼吸不全や免疫不全が進行する例が多いため、考慮すべきである。実際に HSCT が行われ成功した例も報告されている[5]。一方、ADA 酵素補充療法により改善がみられたものの、PEG-ADA に対する中和抗体により再び増悪した例が報告されている[6]。晩発型(Late onset)に対する治療も今後の課題である。

#### 主に重症型に対する治療

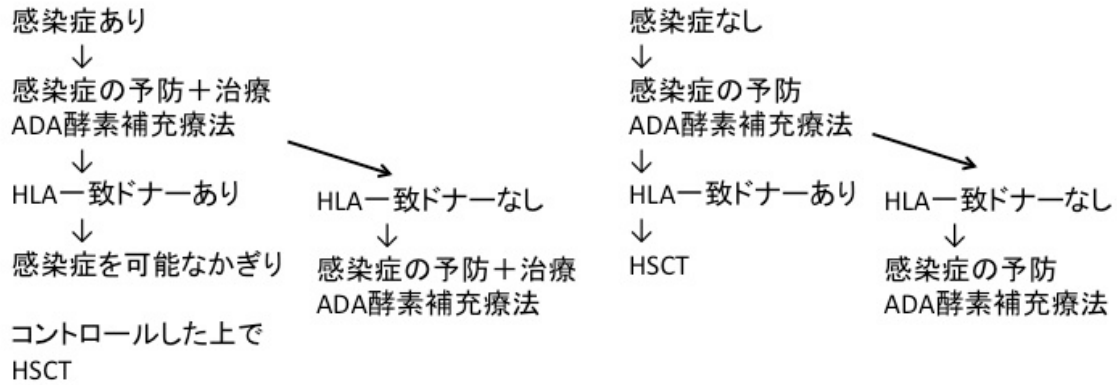
- 感染症の予防
  - 無菌管理
  - 母乳禁止 (サイトメガロウイルス母子感染予防目的)
  - ST 合剤 (ニューモシスチス感染予防)
  - ガンマグロブリン補充療法 (点滴静注または皮下注)
  - 抗真菌剤
  - パリビズマブ(シナジス®)筋注
  - 生ワクチン接種の禁止(ロタウイルスワクチン、BCG など)
    - 既に BCG 接種している場合には抗結核薬投与
- 感染症治療
  - 感染を認めた場合には速やかに治療を開始する。
  - 後述の HSC に向け、いかに感染症をコントロールするかが極めて重要である。
- ADA 酵素補充療法 (ERT) :

PEG-ADA を 1-2 回/週で筋注する。現在臨床治験中である。

活動性の感染がある場合には救命的に酵素補充を実施し、可能な限り感染をコントロールした上で HSCT へ移行することが望ましい。
- 根治治療 : HSCT, 遺伝子治療 (GT)
  - 緊急性の面から、HLA の一致した同胞や臍帯血バンクドナーからの HSCT が選択肢となる。前処置なしの場合、生着や免疫再構築が不十分だとの報告もあり、前処置をどのように行うかが当面の課題である。
  - 最近、強度を軽減した前処置でのレンチウイルスを用いた GT [7]が良好な成績をあげている。本邦ではこの方法を用いた GT を行っている施設は現段階ではない。

## 治療フローチャート

### 重症型(SCID)、遅発型(Delayed onset)



### 晩発型(Late onset)

確立していない。

### フォローアップ指針

- リンパ球数, リンパ球分画, 血清 IgG, IgA, IgM, IgE, 肝機能など
- Total adenosine (AXP) & deoxyadenosine (dAXP): 全血 (赤血球)
- 血漿や血清中の ADA 活性:特に ERT 中
- TRECs
- 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。
- GT 例ではさらに integration site の評価や導入効率, それぞれの血球系の ADA 酵素活性の定期的な評価も行なう。
- 胸部 CT などでの肺病変の評価
- 腹部超音波検査などによる肝, 腸管などの評価
- ERT 中の肝芽腫(1 例), 肝癌(1 例) の報告
- 体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
- 非造血系: 精神発達, 難聴の有無の評価など

### 診療上注意すべき点

- 代謝産物の蓄積に伴い進行性の SCID を呈するため、出生直後には異常がみられないことが多い。そのため、疑わしい場合には、免疫系の異常がみられなくても遺伝子解析と ADA 酵素活性測定を行い、出生後のフォローを継続することが重

要である。

- 全身状態が不良だったり、感染を発症している場合には、PEG-ADA 投与により全身状態を改善ささせてから HSCT に移行することが望ましい。
- HSCT などにより造血系の構築が成功しても、非造血系の障害は生じることが多く、発症予防は今後の課題である。

#### 予後、成人期の課題

- 造血系の構築が成功しても、神経学的異常や難聴などを生じ、QOL 低下を招くことが多い。
- 成人で診断される late onset の例では、免疫異常と易感染性は軽度であるが、診断が遅れると慢性肺疾患などが進行していることが多く、早期の診断が望ましい。この場合の治療方針については個々で判断せざるを得ないが、肺病変や肝障害などは代謝異常で生じる可能性があるため、ERT は考慮すべきと思われる。

#### 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 3

厚生労働省告示 29

## 第 2 章 推奨

### ① ADA 酵素補充療法 (ERT)

#### 推奨

①全身状態不良時、感染症罹患時にはADA酵素補充療法(ERT)が一次療法として推奨される。

根拠の確かさ B

②HLA一致血縁者がいない場合、ERTが一次療法として推奨される。

根拠の確かさ B

③骨髄移植や臍帯血移植で生着不全を起こした場合、遺伝子治療で十分な免疫機能の回復ができなかった場合はERTが二次療法として推奨される。

根拠の確かさ B

PEG-ADA による ERT は ADA 欠損症に特異的な治療である。PEG 処理したリコンビナント ADA (STM-279)による ERT は現在第 III 相臨床治験中である。

ERT によって血球系を含む全身の種々の細胞の解毒による数や機能の改善が期待される。SCID を呈している症例で、特に感染症に罹患している症例では、迅速に ERT を一次療法として開始すべきである。HLA 一致ドナーがいる場合は、後述する造血幹細胞移植(HSCT)が適応となるが、適切なドナー候補がない場合は、ERT の継続が推奨される[2, 8]。

ERT を受けた患者の多くの免疫機能は部分的な改善にとどまるが、SCID に関連した重症感染症の予防が期待できる。T 細胞機能が現れるまで約 2-4 ヶ月を要するが、B 細胞機能は HSCT 後よりも早期に出現することが多い。リンパ球の数と機能は通常 ERT 開始後 1 年以内に改善がみられるが、それ以降リンパ球数が減少し、機能も低下する例が多い[9-12]。ERT を受けている患者の約半数はグロブリン補充を受け続けており、免疫機能が 10-15 年後に不十分なレベルにまで減弱する場合もある。現在までに 300 以上の患者が ERT を受けており、5~10 年での生存率は 75~80%である。死亡例のほとんどは治療開始後 6 ヶ月以内に起こり、大部分は診断後 1 ヶ月以内の重症感染症による[13]。

PEG-ADA 治療の問題としては、初期段階で防御可能なレベルまでの免疫機能が回復できない場合があり、中和抗体の出現により効果が減弱あるいは排除される場合があることである。中和抗体は PEG-ADA を受けた患者の 10%未満に出現するといわれている。

また、ERT 中にリンパ増殖性疾患に罹患した例が 8 例あり[9, 14, 15]、他にも肝細胞癌 2 例、肝芽腫 1 例を認めており注意を要する。



## ② 造血幹細胞移植 (HSCT)

### 推奨

- ①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 A
- ②遅発型(Delayed onset)を呈する場合の治療として、HSCTが推奨される。  
根拠の確かさ B
- ③ HLA一致血縁者をドナーとしたHSCTが推奨される。  
根拠の確かさ A
- ④ HLA一致血縁者がいない場合には、HLA一致臍帯血を用いたHSCTが推奨される。  
根拠の確かさ B

重症型 (SCID) では HSCT による造血系の再構築を行うことが生命予後の改善に直結する。

ドナー：HLA の genotype も一致した同胞が理想である。HLA 一致同胞がいない場合、HLA 一致臍帯血バンクドナーからの移植が増加している。緊急性の面からは骨髄バンクドナーからの移植は現実的ではない。ADA 欠損症を含めた SCID での 3 年生存率は、HLA 一致ドナーで 81%、不一致ドナーで 29%と報告されている[16]。HLA ハプロ一致の親からの移植は現状では成績が良くない。

前処置：同胞からの場合、前処置なしのHSCTも行われているが、移植後のGVHDや低ガンマグロブリン血症のリスクがある。前処置なしの場合、生着や免疫再構築が不十分だとの報告もある[17]。前処置をどのようにするかが当面の課題である。

遅発型(Delayed onset): HSCT の必要性については確立していないが、経過とともに慢性呼吸不全や免疫不全が進行する例が多いため、考慮すべきである。実際に HSCT が行われ成功した例も報告されている[5]。一方、ADA 酵素補充療法により改善がみられたものの、PEG-ADA に対する中和抗体により再び増悪した例が報告されている[6]。晩発型 (Late onset): HSCT の適応については今後の課題である。

### ③ 遺伝子治療

強度を軽減した前処置でのレンチウイルスを用いた GT [7] が良好な成績をあげているが、本邦ではこの方法を用いた GT を行っている施設は現段階ではない。

## 文献

1. Hershfield MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr Opin Immunol*. 2003;15(5):571-7.
2. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, et al. How I treat ADA deficiency. *Blood*. 2009;114(17):3524-32.
3. Kesserwan C, Sokolic R, Cowen EW, et al. Multicentric dermatofibrosarcoma protuberans in patients with adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):762-9.e1.
4. Okura Y, Yamada M, Kobayashi I, et al. ADA-SCID with 'WAZA-ARI' mutations that synergistically abolished ADA protein stability. *Br J Haematol*. 2011;153(5):675-6.
5. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Transplant*. 2013;17(1):E29-32.
6. Lainka E, Hershfield MS, Santisteban I, et al. polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase (ADA) therapy provides temporary immune reconstitution to a child with delayed-onset ADA deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(7):861-6.
7. Farinelli G, Capo V, Scaramuzza S, et al. Lentiviral vectors for the treatment of primary immunodeficiencies. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(4):525-33.
8. Kohn DB, Gaspar HB. How We Manage Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (ADA SCID). *J Clin Immunol*. 2017;37(4):351-6.
9. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol*. 2005;117(2):133-43.
10. Serana F, Sottini A, Chiarini M, et al. The different extent of B and T cell immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation and enzyme replacement therapies in SCID patients with adenosine deaminase deficiency. *J Immunol*. 2010;185(12):7713-22.
11. Brigida I, Sauer AV, Ferrua F, et al. B-cell development and functions and therapeutic options in adenosine deaminase-deficient patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):799-806 e10.
12. Malacarne F, Benicchi T, Notarangelo LD, et al. Reduced thymic output, increased spontaneous apoptosis and oligoclonal B cells in polyethylene glycol-adenosine deaminase-treated patients. *Eur J Immunol*. 2005;35(11):3376-86.
13. Hershfield M. Adenosine Deaminase Deficiency. - GeneReviews® - NCBI Bookshelf
14. Kaufman DA, Hershfield MS, Bocchini JA, et al. Cerebral lymphoma in an adenosine deaminase-deficient patient with severe combined immunodeficiency receiving

polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase. *Pediatrics*. 2005;116(6):e876-9.

15. Husain M, Grunebaum E, Naqvi A, et al. Burkitt's lymphoma in a patient with adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency treated with polyethylene glycol-adenosine deaminase. *J Pediatr*. 2007;151(1):93-5.

16. Antoine C, Muller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet*. 2003;361(9357):553-60.

17. Patel NC, Chinen J, Rosenblatt HM, et al. Outcomes of patients with severe combined immunodeficiency treated with hematopoietic stem cell transplantation with and without preconditioning. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1062-9.e1-4.

疾患名(日本語)：ウイスコット・オールドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群

疾患名(英語)：Wiskott-Aldrich syndrome

OMIM 番号：301000

	Wiskott-Aldrich syndrome	WIP deficiency
ICD9 分類	279.12	D82.0
ICD10 分類	279.2	D81.9

### a) 疾患概要

ウイスコット・オールドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: 以下 WAS と略)は、易感染性、血小板減少、湿疹を 3 主徴とする X 連鎖性免疫不全症であり、原因遺伝子は *WAS* である。血小板減少のみを呈する病型として X 連鎖性血小板減少症(X-linked thrombocytopenia: 以下 XLT と略)がある。

### b) 疫学

本邦ではこれまで 60 例以上の症例登録がなされている。XLT の症例は慢性 ITP として未診断例が多いと推測されるため、WAS 異常症としては更に多数例存在すると推測される。

### c) 診断基準、診断の手引き

#### 1. 病因・発症機序と分子病態

WAS は、1936 年に Wiskott が、1954 年に Aldrich が報告した免疫不全を伴う特徴的な症候群であり、サイズの減少を伴う血小板減少、湿疹、易感染性を 3 主徴とし、通常男児に発症する X 染色体連鎖性原発性免疫不全症である。1994 年に X 染色体上 (Xp11.22) に存在する *WAS* 遺伝子変異が WAS の基本病因であることが報告された<sup>1)</sup>。*WAS* 遺伝子は 12 エクソンよりなり、502 個のアミノ酸よるなる WASP 蛋白質をコードしている。現在まで多くの遺伝子異常が報告されており、変異は *WAS* 遺伝子のどこにも生じ得るが、N 末端の 1-4 エクソンに集中している点が特徴であり、その多くがミスセンス変異である。遺伝子型/表現型 (重症度) の関連性として、リンパ球における WASP 蛋白質の発現の有無が関連し、重症例は WASP 蛋白質が発現しておらず、ナンセンス変異、フレームシフトを伴う挿入、欠失が多い<sup>2,3)</sup>。ごく稀に、WAS は女児にも発症したとの報告がある。

同様の遺伝形式で免疫不全を伴わず血小板減少のみを呈する XLT があり、治療抵抗性の免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) や他の遺伝子血小板減少症との鑑別が重要となる。XLT を含む軽症例は WASP 蛋白質が発現している例が多く、ミスセンス変異例が多い<sup>4)</sup>。血小板での WASP 蛋白質の発現は全例検出感度以下であり、WASP 異常症のほぼ全例が血小板減少を伴うことと関連する。

近年、常染色体劣性遺伝形式の WAS として WASP-Interacting protein (WIP) をコードする *WIPF1* を原因遺伝子とする病型が報告されている<sup>5,6)</sup>。

#### 2. 臨床症状、身体所見

##### 1) 易感染性

易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。古典的 WAS は乳幼児期から中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、皮膚感染症、髄膜炎などを反復する。起炎菌としては肺炎

球菌やブドウ球菌が多く、真菌感染ではカンジダ、アスペルギルスが、原虫ではカリニ肺炎が少数で見られる。ウイルス感染では、ヘルペス属ウイルス感染症（HSV、VZV、CMV、EBV）が多いのが特徴である。

### 2) 血小板減少

ほぼ全例で見られ、出生直後から見られることが多く、初発症状としては血便、皮下出血、紫斑が多い。頭蓋内出血はITPより明らかに高頻度である。血小板サイズの減少（小型血小板）を伴い、目視で確認するが、平均血小板容積(Mean Platelet Volume: MPV)は低下している例が多い。血便は血小板減少の他に、早期発症炎症性腸疾患の合併が原因と考えられている。

### 3) 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

## 3. 検査所見

1) 血小板減少を認める。小型血小板であることが多い。

2) T細胞数の減少とCD3抗体刺激に対する反応低下がみられる。

3) 免疫グロブリン値はIgM低下、IgA上昇、IgE上昇を認める。

多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下する。

4) NK活性は半数で低下する。

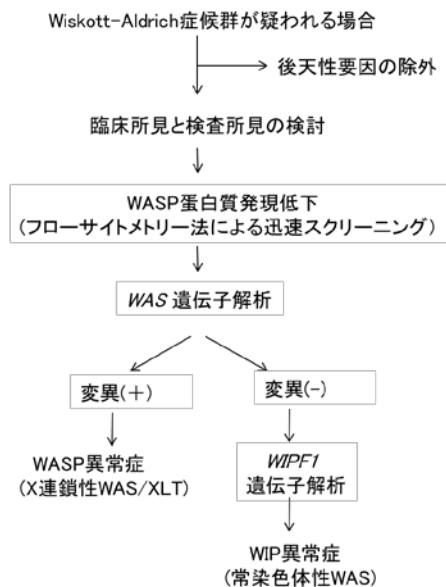
5) 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

6) *WAS*, *WIPF1* 遺伝子変異

## 4. 鑑別診断（フローチャート参照）

上記症状及び検査所見を全て認める症例は少ないため、血小板減少症及びその他の上記症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、血液免疫学的検査及び後天的要因の除外を行った後、*WAS* 遺伝子変異を確認する。フローサイトメトリー法によるWASP 蛋白発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用である<sup>7)</sup>。

WASP 蛋白質発現低下があるものの *WAS* 遺伝子変異を認めない場合は *WIPF1* 遺伝子検索を検討する。



## 5. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*WAS* 遺伝子変異がある場合に *WAS* あるいは *XLT* と確定診断する。フローサイトメトリー法は迅速診断および *WASP* 蛋白発現低下の確認による予後の推定に有用である。

**WAS のレベル毎の診断基準 (ESID の HP より; <http://www.esid.org/workingparty>)**

### Definitive

Male patient with congenital thrombocytopenia (less than 70,000/mm<sup>3</sup>), small platelets and at least one of the following:

- 1) Mutation in *WAS* gene
- 2) Absent *WASP* mRNA on northern blot analysis of lymphocytes
- 3) Absent *WASP* protein in lymphocytes
- 4) Maternal cousins, uncles or nephews with small platelets and thrombocytopenia

### Probable

Male patient with congenital thrombocytopenia (less than 70,000/mm<sup>3</sup>), small platelets and at least one of the following:

- 1) Eczema
- 2) Abnormal antibody response to polysaccharide antigens
- 3) Recurrent bacterial or viral infections
- 4) Autoimmune diseases
- 5) Lymphoma, leukemia or brain tumor

### Possible

Male patient with congenital thrombocytopenia (less than 70,000/mm<sup>3</sup>), small platelets; or a male patient splenectomized for thrombocytopenia who has at least one of the following:

- 1) Eczema
- 2) Recurrent bacterial or viral infections
- 3) Autoimmune diseases
- 4) Lymphoma, leukemia or brain tumor

## d) 合併症

- 1) 自己免疫疾患

IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、関節炎、血管炎、炎症性腸疾患などの自己免疫性疾患を合併することがある。

- 2) 悪性腫瘍

悪性リンパ腫が多く、EBV 関連を含む B 細胞性腫瘍が多いのが特徴的である。稀に脳腫瘍の報告もある。*WASP* 蛋白陰性例に多い。

## e) 重症度分類：重症

従来より *WAS*/*XLT* においては、下記の重症度分類が提唱されている。

クラス 1 (*XLT*) 血小板減少のみ

クラス 2 (*XLT*) 血小板減少 + 軽症一過性の湿疹 ± 軽症感染症

- クラス 3 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
- クラス 4 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹+反復性重症感染症
- クラス 5 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症  
+自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

## f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

### 1) 根治療法

根治的治療としては同種造血幹細胞移植が行われる。WASP 蛋白発現を認めず、感染を繰り返す症例では早期に移植を考慮すべきである。血小板減少が主体の XLT 症例でも、重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎を合併することがあり、移植適応となりうると考えられるが、移植時期や至適前処置については今後の症例蓄積が重要である。5 歳以下の症例は約 80%の移植後長期生存率であるが、5 歳以上では様々な合併症により成功率が低くなる点に留意すべきである<sup>8)</sup>。移植前処置法は骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっているが、最近では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置による移植の成功例も報告されている。

近年、遺伝子治療の報告がなされている。WASP ノックアウトマウス造血幹細胞にレトロウイルスベクターにて正常 WASP を導入し、マウス表現形の改善を得た報告がある<sup>9)</sup>。また、最近 WAS 症例に対する造血幹細胞への遺伝子治療の報告がなされており<sup>10)</sup>、改良された遺伝子導入ベクターによる有効性が示されている。

### 2) 支持療法

重大出血の頻度は ITP と比較し有意に高いと考えられる。血小板減少に対する摘脾については、多くの症例で血小板増加が得られるが、経過とともに減少することもある。また、感染症のリスクが増加することから適応は慎重に考慮する必要がある、推奨はされていない。ガンマグロブリン大量療法やステロイド剤は通常効果に乏しく、ITP 合併例や抗血小板抗体陽性例では Rituximab が検討される症例もある。最近、一部症例においてトロンボポイエチン作動薬の有効性が報告されている。血小板輸血は、重症出血、手術時はやむを得ない。

湿疹は治療に難渋するが、一般的なアトピー性皮膚炎治療に準じた治療を行い、食物アレルギーが明らかであれば除去食を考慮する。FK506 軟膏が対症的に有効であった症例も報告されている。

感染症対策としては前述の如く細菌、ヘルペス属ウイルス群、真菌感染症が多いため、臨床経過に応じて、古典的 WAS 症例に対しては ST 合剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の予防的あるいは治療的投与を行う。γグロブリンの定期的補充は、IgG<600mg/dl の症例や重症感染時には考慮する。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要である。

### g) 予後、成人期の課題

本邦における免疫不全合併例の平均長期生存年齢は 11 歳とされる。感染症、出血、悪性腫瘍が主な死因であり、10 歳までの死因のほとんどは感染症と出血である。WASP 蛋白質発現陰性例は陽性例と比較し、長期予後は有意に低下する<sup>3)</sup>。

易感染性を伴わない XLT での生存率は古典的 WAS よりも良好であるが、経過とともに出血、IgA 腎症からの腎不全、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併率が増加し、長期的な無病生存率は経過とともに低下する<sup>4)</sup>。

同種造血幹細胞移植を施行した症例は、成人期に至っても移植後の晩期障害に注意した長期的なフォローアップ管理が必要である。XLT 症例で造血幹細胞未施行例では成人期以降でも出血傾向、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併に注意した長期的な管理が必要である。

### h) 診療上注意すべき点

乳児期からの血小板減少に伴う出血傾向として皮下出血・紫斑や血便を伴う場合、易感染性を疑う経過がある場合、湿疹を伴う場合は、専門医と相談して WAS の鑑別診断を進めることが重要である。

治療抵抗性慢性 ITP の中に XLT 症例が存在する可能性があるため、遺伝性血小板減少症として XLT を鑑別診断に入れることが必要である。

症例により重症度が異なるため、確定診断後の管理と治療方針決定には、専門医との相談が必須である。

### 検索用キーワード

Wiskott-Aldrich syndrome, X-linked thrombocytopenia, WAS, WIP

### 関連ウェブサイト

・PIDJ homepage

<http://pidj.riken.jp/>

・WASPbase

<http://pidj.rcai.riken.jp/waspbase/>

・日本小児血液・がん学会 homepage 疾患委員会 血小板委員会

[http://www.jspho.jp/disease\\_committee/itp.html](http://www.jspho.jp/disease_committee/itp.html)

### 引用文献

1) Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994; 78: 635-644.

2) Thrasher AD. WASP in immune-system organization and function. Nature Rev



2002; 2: 635-646.

- 3) Imai K, Morio T, Nonoyama S, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004; 103: 456-464.
- 4) Albert MH, Bittner TC, Ochs HD, et al. X-linked thrombocytopenia(XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. *Blood* 2010; 115: 3231-3238.
- 5) de la Fuente MA, Sasahara Y, Ramesh N, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 926-931.
- 6) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012; 209: 29-34.
- 7) Kawai S, Sasahara Y, Tsuchiya S, et al. Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods* 2002; 260: 195-205.
- 8) Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *Br J Haematol* 2006; 135: 362-366.
- 9) Klein C, Nguyen D, Snapper SB, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: rescue of T-cell signaling and amelioration of colitis upon transplantation of retrovirally transduced hematopoietic stem cells in mice. *Blood* 2003; 101: 2159-2166.
- 10) Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *New Engl J Med* 2010; 363: 1918-1927.

## CQ 策定 (案)

- CQ1. 本症候群を疑うために鑑別すべき疾患と鑑別・確定診断方法にはどのような方法があるか。
- ＞鑑別すべき小型・正常大の血小板を有する血小板減少症として免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、遺伝性血小板減少症が挙げられる。
  - ＞迅速診断法として、フローサイトメトリー法による迅速スクリーニング法がある。
  - ＞確定診断は WAS 遺伝子解析による。ESID の診断基準を参考にする。
- CQ2. 本症候群の長期予後を推定する方法があるか。
- ＞WASP 蛋白発現の有無が長期予後に関連する。
- CQ3. 血小板減少症の管理方法にはどのような方法があるか。
- ＞必要最小限の血小板輸血を行う。
  - ＞摘脾術の是非について。
  - ＞TPO 作動薬について。
- CQ4. 感染予防としてどのような方法があるか。
- ＞ST 合剤予防内服、抗真菌剤予防内服、定期的免疫グロブリン補充療法について。
  - ＞予防接種については、不活化ワクチンは推奨する。生ワクチンは原則禁忌であるが、XLT 症例は症例毎の免疫学的評価を指標に検討する。
- CQ5. 同種造血幹細胞移植の適応と至適施行時期について
- ＞古典的 WAS は移植の絶対的適応あり。
  - ＞XLT は移植の相対的適応があるが、リスクとベネフィットを十分検討する。
  - ＞施行時期は 5 歳未満が予後良好因子である。

疾患名(日本語): ブルーム(Bloom)症候群

疾患名(英語): Bloom syndrome, Bloom's syndrome

OMIM 番号: 210900

#### a) 疾患概要

ブルーム症候群は、生下時からの小柄な体型、特徴的な顔貌、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする常染色体劣性形式の遺伝性疾患であり、20歳までに、約3割の症例がなんらかの悪性腫瘍を発症する。姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange; SCE)が高率に認められ診断に重要である。DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパクBLMをコードするBLM遺伝子の異常が原因である。

#### b) 疫学

2010年度に実施された全国調査により、国内では9家系10症例のブルーム症候群の確定例が明らかとなっている。アッシュケナーズ系ユダヤ人では、保因者が約100人に1人の頻度で存在するとされている。

#### c) 診断基準、診断の手引き(臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別疾患など)

##### A. 臨床症状

1. 小柄な体型(生下時から認められ均整がとれている)
2. 特徴的な顔貌(鳥様顔貌)
3. 日光過敏性血管拡張性紅斑(多くは頬部に対称性に出現)
4. 免疫不全症(抗体産生不全; 血清IgM、IgAの低下)
5. 悪性腫瘍(造血器腫瘍、皮膚癌、大腸癌、乳癌等)の若年発症が高率である
6. II型糖尿病の合併
7. 性腺機能低下(無精子症、早期の閉経、不妊)

##### B. 検査所見

1. 抗体産生不全(多くは血清IgM値が50mg/dlの以下の低値を示す)
2. T細胞、B細胞数は正常範囲のことが多い
3. CD4陽性細胞の低下がみられることがある
4. 遅延型過敏反応の低下がみられることがある

### C. 特殊検査

1. 姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange)の亢進
2. *BLM* 遺伝子変異

### D. 鑑別疾患

Rothmund-Thomson 症候群、Cockayne 症候群、Werner 症候群、Fanconi 症候群、毛細血管拡張性失調症、色素性乾皮症、先天性角化症 等の遺伝性高発癌症候群が鑑別疾患として挙げられる。Rothmund-Thomson 症候群とは、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とし、DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク RECQL4 の異常により発症する常染色体劣性遺伝の疾患である。ブルーム症候群と同様に、高率に悪性腫瘍(骨肉腫、皮膚扁平上皮癌、白血病、胃癌など)を発症する。同じ責任遺伝子に異常を有する類縁疾患として、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群がある。

### E. 診断の手引き(フローチャート参照)

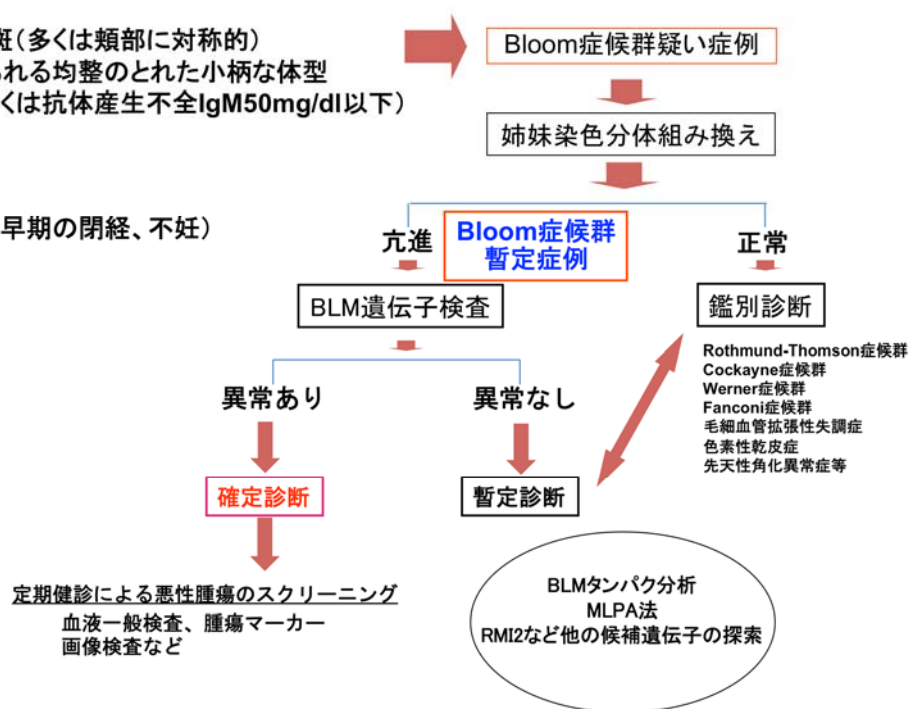
生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、発癌の既往があり、血清 IgM の低値がある場合、本症を疑う。姉妹染色分体組み換えを調べ亢進している場合は暫定的に本症とする。最終的に *BLM* 遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。

#### 臨床症状

- ・日光過敏性紅斑(多くは頬部に対称的)
- ・生下時からみられる均整のとれた小柄な体型
- ・免疫不全症(多くは抗体産生不全IgM50mg/dl以下)
- ・発癌の既往

#### 参考症状

- ・鳥様顔貌
- ・性腺機能低下(早期の閉経、不妊)
- ・糖尿病



## F. 診断基準

Definite: A1 を認め、A2～7 及び B1～4 のうち 1 項目以上+C-2 を満たすもの

Probable: A1 を認め、A2～7 及び B1～4 のうち 1 項目以上+C-2 を満たさないが、C-1 を満たすもの

### d) 合併症

悪性腫瘍の高率な発症が際だった特徴である。20 歳までに約 3 割の患者がなんらかの悪性腫瘍を発症する。特に B 細胞系リンパ腫の発症例が多い。易感染性による肺炎の合併も、生命予後を左右する。高頻度に糖尿病を合併する。

### e) 重症度分類

重症: ブルーム症候群は、反復性感染、糖尿病、悪性腫瘍の発生等により定期的な治療が必要である。また、定期的な全身検索による悪性腫瘍の早期発見が本疾患の管理上重要であるため、確定診断例は全例重症に分類する。

### f) 管理方法(フォローアップ指針)、治療

治療は対症療法が基本となる。易感染性に対しては抗菌薬による予防投与も行われる。免疫グロブリンが著しく低下している症例については、補充療法を考慮してもよい。皮膚癌発生の予防のため、日光暴露を避けなければならない。悪性腫瘍の発生を早期に発見するために血液検査(腫瘍マーカー等含む)、各種画像検査、大腸内視鏡検査、皮膚科専門医による診察を定期的に行う必要がある。ブルーム症候群では放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため画像検査は、超音波検査、MRI 等で行う。また、抗がん剤に対する感受性が亢進していると考えられるため、通常のプロトコールの半量等に減量して治療を行うこともある。糖尿病の合併頻度が多いため、定期的に HbA1c 等を確認する。

### g) 予後、成人期の課題

2010 年度に実施された本邦における集計では、10 症例中 4 例が、それぞれ 7 歳、23 歳、28 歳、37 歳で死亡していた。予後は、合併症(主に悪性腫瘍)の有無に左右されるが、比較的若年で悪性腫瘍を発症し、致命的となることが多い。

### h) 診療上注意すべき点

悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。また、放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため、画像検査等の施行時には注意が必要である。

## 参考文献

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S, Proytcheva M, German J. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*. 1995 Nov 17;83(4):655-66.
2. Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 Nov;71(11):4508-12.
3. Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004 May;4(3):393-401.
4. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, McLeod MP, Meshkov L, Nouri K, Izakovic J. Bloom syndrome. *Int J Dermatol*. 2014 Jul;53(7):798-802.
5. Hudson DF, Amor DJ, Boys A, Butler K, Williams L, Zhang T, Kalitsis P. Loss of RMI2 Increases Genome Instability and Causes a Bloom-Like Syndrome. *PLoS Genet*. 2016 Dec 15;12(12):e1006483.
6. 金子英雄. Bloom(ブルーム)症候群. 別冊日本臨床 免疫症候群(第2版)III, 日本臨床社. 2015: 200-202.

【ブルーム症候群スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	ブルーム症候群 (Bloom's syndrome, Bloom syndrome)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> <li>・ブルーム症候群患者の診断</li> <li>・ブルーム症候群患者のQOL</li> <li>・ブルーム症候群患者の治療による有害事象</li> </ul>
(3) 目的	ブルーム症候群
(4) 想定される利用者、利用施設	一般小児科医、一般内科医、血液内科医 など
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまで本邦にはブルーム症候群における Minds に準拠した診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 28 年度厚生労働省：「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」の研究班におけるブルーム症候群の診療ガイドラインを基盤に作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題：「ブルーム症候群の診断」  ブルーム症候群の診断は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生等の特徴的な臨床症状を示す症例で BLM 遺伝子解析を行うことで確定診断されるが、遺伝子検査が未検討の症例や、変異が同定されない症例もみられることがあることから、適切な診断基準の確立が必要である。姉妹染色分体組み換え (sister chromatid exchange) の亢進がブルーム症候群の診断に有用であるとされるが、その推奨度は定まっていない。
	重要臨床課題：「ブルーム症候群の治療」  ブルーム症候群は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生が高率にみられ、確立された根治療法が存在していないため、基本的には対症療法が行われている。ブルーム症候群の原疾患に対する根治療法として造血幹細胞移植の有効性が議論されているが、実際の施行例は乏しい。ブルーム症候群では、種々の程度の免疫グロブリン値の低下がみられるが、免疫グロブリン補充療法を施行された症例の報告は稀である。また、ブルーム症候群に併発する悪性腫瘍に対する化学療法は投与量を減量した方がよいという文献が存在し、B 細胞性悪性リンパ腫の治療には Rituximab を使用された症例が散見される。ブルーム症候群に併発する悪性腫瘍に Proton beam therapy が試みられた報告がある。ブルーム症候群の低身長に対して成長ホルモン製剤の投与が試みられた報告がある。しかし、これらの治療法の根拠に基づいた推奨度は定まっていない。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本ガイドラインがカバーする範囲 小児ブルーム症候群患者、成人ブルーム症候群患者</li> <li>・本ガイドラインがカバーしない範囲</li> </ul>

<p>(8) クリニカル クエスチョン (CQ) リスト</p>	<p>・ブルーム症候群の診断に有用な臨床検査は？</p> <p>CQ1. ブルーム症候群の診断に sister chromatid exchange は有用か？</p> <p>・ブルーム症候群の各治療（骨髄移植、免疫グロブリン定期補充療法、化学療法、Rituximab、proton beam therapy、成長ホルモン）の推奨度は？</p> <p>CQ2-1. ブルーム症候群の原疾患自体の治療に骨髄移植は有効か？</p> <p>CQ2-2. ブルーム症候群に免疫グロブリン定期補充療法は有効か？</p> <p>CQ2-3. ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍に対する化学療法の適切は投与量は？</p> <p>CQ2-4. ブルーム症候群に合併する B 細胞性悪性リンパ腫に Rituximab は有効か？</p> <p>CQ2-5. ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍に proton beam therapy は有効か？</p> <p>CQ2-6. ブルーム症候群の低身長に成長ホルモン製剤は有効か？</p>
<p>2. システマティックレビューに関する事項</p>	
<p>(1) 実施スケジュール</p>	<p>文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月</p>
<p>(2) エビデンスの検索</p>	<p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2017 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2017 issue 12 まで</p>
<p>(3) 文献の選択基準・除外基準</p>	<p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。</p> <p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文がない場合は、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。</p> <p>・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。</p> <p>・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。</p> <p>・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。</p>



<p>(4) エビデンスの評価と統合の方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル ver. 2.0 (2016.03.15)」の方法に基づく。</li> <li>・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul>
<p>3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項</p>	
<p>(1) 推奨作成の基本方針</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>
<p>(2) 最終化</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外部評価を実施する。</li> <li>・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる</li> </ul>
<p>(3) 外部評価の具体的方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> <li>・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> </ul>
<p>(4) 公開の予定</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>

## 1章 疾患の解説

### 胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群)

#### 疾患背景

ディ・ジョージ症候群 (DiGeorge syndrome :DGS) は、1965年にDiGeorgeが報告した胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低Ca血症と先天性心疾患を伴う症候群である<sup>1)</sup>。胚形成初期における第3および第4咽頭嚢の異常形態発生が原因である。1981年にDGSと染色体22q11.2領域の微細欠失の関連が報告された<sup>2)</sup>。現在では多くのDGS患者が、染色体22q11.2領域に欠失を有することが知られている<sup>3)</sup>。

#### 原因・病態

DGSの大部分は染色体22番q11.2領域のヘテロ微細欠失に起因し、ヒトの代表的な微細欠失症候群/分節性異数性症候群である。22q11.2欠失症候群で認められる22番染色体欠失領域には、低頻度反復配列 (low copy repeats, LCRs) と呼ばれる、数個から数十個の類似の反復した塩基配列が4か所以上存在する。LCRsは染色体構造の不安定性に関与し、減数分裂の際に誤対合を引き起こす。このことにより染色体の異常な組み換えが起こることで本疾患における欠失が生じると考えられている<sup>4)</sup>。

22q11.2欠失領域 (1.5-3Mb) には、30以上の遺伝子が存在しており、そのなかには転写因子である*TBX1*や*TUPLE1*、大動脈弓・胸腺・頭蓋顔面構造の形成に関与する*CRKL*、ユビキチン化蛋白の分解に関与し大動脈弓奇形との関連が示唆される*UFDIL*が含まれる。特に*TBX1*遺伝子のハプロ不全が身体的奇形の出現に大きな役割を演じるとされ<sup>5)</sup>、*Tbx1*欠損マウスのヘテロ接合体では、20~50%に大血管奇形が認められ、ホモ接合体では100%に心奇形、口蓋裂が認められる<sup>6)</sup>。さらに*TBX1*遺伝子単独の機能喪失変異により、22q11.2欠失症候群様の臨床症状を呈することが報告されている<sup>7)</sup>。

一方、染色体22q11.2欠損を有さないDGSでは、10p13-14、17p13、18q21欠損などの染色体領域の異常が知られるが<sup>8)9)</sup>、それらの詳細な分子学的機構は不明である。

#### 臨床像

DGSの臨床症状は多岐に渡り個人差が非常に大きい。多くは散発性であるが、一部に家族性の症例も存在し、第1世代より第2世代の方が重篤化する表現促進現象を示す傾向がある。本症候群ではファロー四徴症、総動脈管遺残、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形、胸腺低形成あるいは無形成によるT細胞欠損と易感染性、開放性鼻音症の原因となる口蓋裂、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と新生児テタニー、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症などの特異顔貌を伴う。その他にも精神発達遅滞、言語発達遅滞、低身長、血小板減少症、汎血球減少症、白内障、斜視、尖足、側弯症、腎尿路奇形などの報告がある<sup>10) 11)</sup>。

胸腺の低形成または無形成による T 細胞機能の低下が DGS の免疫不全症の特徴である<sup>12)</sup>。22q11.2 欠失症候群患者の T 細胞数やマイトジェンに対する反応は非常に個人差が大きい。完全な胸腺の欠損、いわゆる完全型 (complete) DGS は、22q11.2 欠失症候群患者の 1% 以下であり<sup>13)</sup>、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する。完全型 DGS では、T 細胞数は極めて少なく、マイトジェンに対する T 細胞の反応は見られない。一方、T 細胞機能の低下した 22q11.2 欠失症候群患者の大部分は、中等度から軽度の T 細胞数の低下を認め、不完全型 (partial) DGS と呼ばれる。これらの患者では、微細な胸腺上皮細胞が時に異所性に残存しており T 細胞産生を担っている。欧州免疫不全症学会の完全型および不完全型 DGS の診断基準を (表 1) に示す。

DGS 患者は、その多くが重度の先天性心疾患や低カルシウム血症を合併しているため、感染症が初発の症状となることは通常稀である。実際に乳児期の死因の多くが心疾患によるものである。しかしながら、繰り返す感染症は、心疾患の治療後に大きな問題となり、乳幼児期では心疾患の次に頻度の高い死亡原因となる。DGS 患者では T 細胞機能低下に関連した日和見感染症が増加する。これらの病原体には、真菌・ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルスなどウイルスが含まれる<sup>14)15)</sup>。免疫反応の低下に加え、口蓋裂等の口腔顎顔面領域の形態学的異常合併が繰り返す上気道感染や中耳炎に関連している<sup>16)</sup>。

通常、DGS 患者では B 細胞数や血清免疫グロブリン濃度は正常であり、抗体機能と抗原結合力 (avidity) を認める。しかしながら、T 細胞の欠損により B 細胞の制御がうまく働かず抗体産生不全を呈することもある<sup>17)</sup>。

抗核抗体、抗赤血球抗体、抗甲状腺抗体などの自己抗体の出現がしばしば認められ、若年性特発性関節炎 (JIA) や自己免疫性血球減少症、自己免疫性甲状腺疾患などの自己免疫疾患を合併する頻度が高いことが知られている<sup>17) 18) 19)</sup>。反復する感染が自己免疫現象の誘因となっている可能性があるが、胸腺内で自己反応性 T 細胞がアポトーシスを起こして除去される正常な分化過程が障害されることや、制御性 T 細胞の低下が原因と考えられている。一部の不完全型 DGS 患者において、CD4+CD25+ 制御性 T 細胞割合の著明な低下が報告されている<sup>20)</sup>。また、著明な T 細胞欠損例では B 細胞性リンパ腫などの悪性腫瘍の合併率が高い<sup>21)</sup>。

表 1 完全型および不完全型 DGS の診断基準

分類	区分	
不完全型 DGS	Definitive	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 500/ $\mu$ L 未満となり、染色体 22q11.2 領域の欠損と関連する円錐動脈幹部の心奇形または低 Ca 血症を認める。
	Probable	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ $\mu$ L 未満となり、染色体 22q11.2 の欠損を認める。
	Possible	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ $\mu$ L 未満となり、先天性心疾患もしくは低 Ca 血症もしくは顔貌/口蓋の奇形を認める。
完全型 DGS	Definitive	CD3 陽性 T 細胞数が 50/ $\mu$ L 未満かつ胸腺無形成、低 Ca 血症、先天性心疾患を認める。

## 診断

特徴的な顔貌や心流出路欠損症や繰り返す感染症がある場合は本疾患が鑑別にあがる。乳児期は低カルシウム血症を引き起こす副甲状腺ホルモン値の著明な低下を認める。胸部レントゲン写真では胸腺陰影の欠損を認めるが、この所見は免疫能低下に直結するものではない。免疫能の評価として、血算やリンパ球サブセットの測定のみならず、リンパ球幼弱化試験も重要である。

上記臨床症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、Fluorescent in situ hybridization (FISH) 解析で 22q11.2 領域の欠失を直接証明する。Array comparative genomic hybridization (aCGH)や次世代シーケンサーによる大量並列シーケンスの結果を利用したコピー数解析を用いても、22q11.2 領域の欠失の検出が可能である<sup>22)</sup>。22q11.2 領域の欠失が認められない場合は、染色体 10p13-14 等その他の染色体欠失や *TBX1* などの原因遺伝子変異について検索する。

欧米では、T 細胞新生の指標となる T-cell receptor excision circle (TREC) を用いた重症複合免疫不全症に対する新生児マススクリーニングが開始され、T 細胞新生能の低下を示す新生児の一部が DGS と診断されている<sup>23)</sup>。

### 【診断基準】(案)

---

#### A 主要症状

1. 胸腺形成不全を伴う細胞性免疫能の低下\*
2. 副甲状腺低形成
3. 心流出路奇形

#### B 遺伝子検査

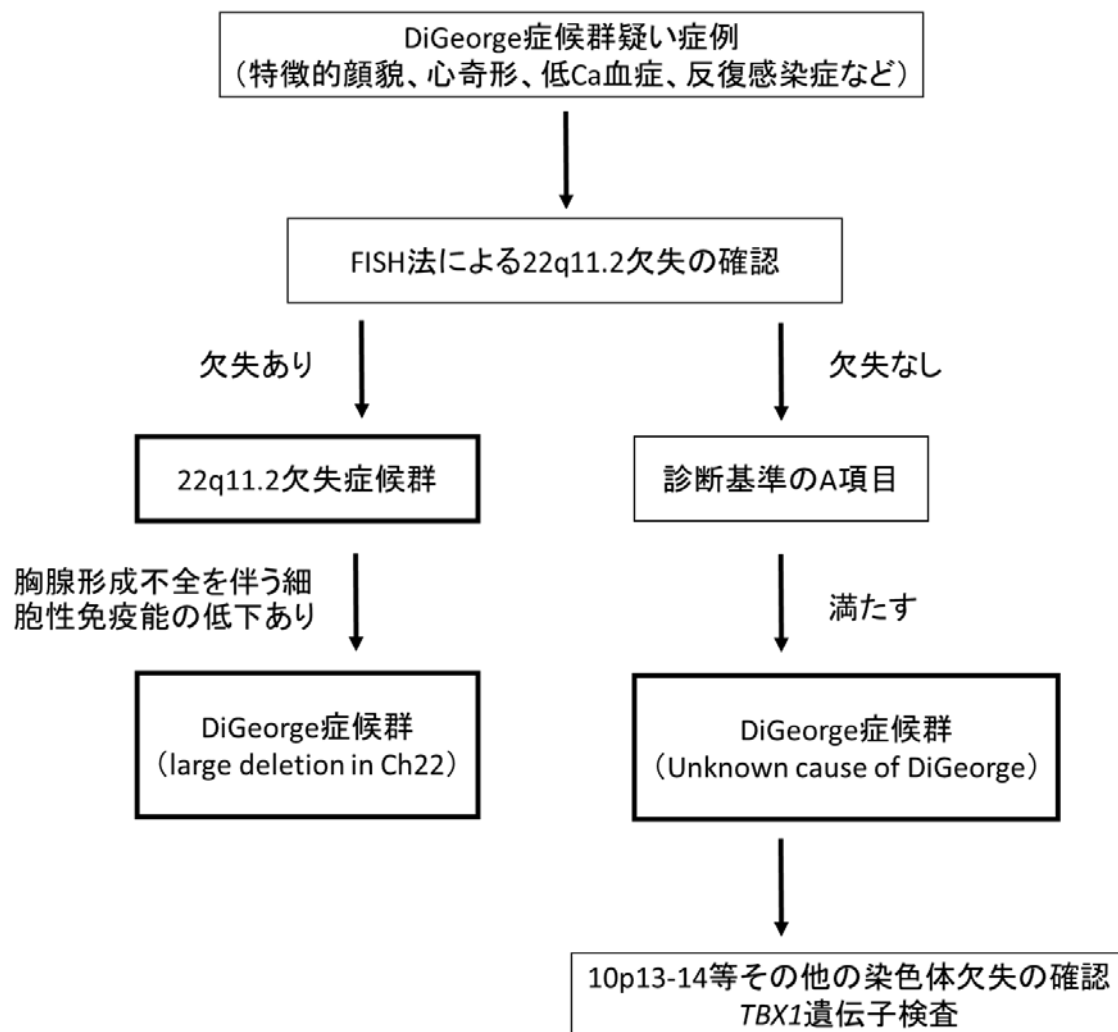
染色体 22q11.2 領域の欠損

---

A1~3 すべてを満たすもの、または A1 かつ B を満たすものを DGS と診断する。

\*CD3+リンパ球数の低下 (3 歳未満 1500  $\mu$ /L 未満、3 歳以上 600  $\mu$ /L 未満) または PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満

【診断手順フローチャート】 (案)



## 治療の概要

症状が多岐にわたるため、包括的な管理が必要となる。免疫能に関して、最重症の完全型 DGS が疑われる場合では患者を隔離し、*Pneumocystis jirovecii* 肺炎・真菌感染症の予防目的に ST 合剤および抗真菌薬を内服させ、必要に応じて免疫グロブリンの補充を行う。輸血後 GVHD および CMV 感染のリスクを減らすため、放射線未照射血あるいは CMV 陽性血液製剤の使用は避ける。著明な末梢血 T 細胞減少・T 細胞機能障害・機能性抗体の産生不全が認められる場合は、生ウイルスワクチンの接種を控える。

胸腺移植が最も根治的な治療法である。心臓手術の際に得られた胸腺組織を培養し、患者の大腿四頭筋に移植することで、T 細胞機能を構築することが可能である<sup>24)</sup>。しかしながら胸腺移植は、欧米のごく限られた施設でのみ施行可能であり、日本国内で実施可能な施設はない。

胸腺移植以外の根治術として、造血細胞移植が施行される<sup>25)</sup>。ドナー由来の胸腺で教育を受けた末梢血リンパ球が、患者体内で増殖することにより免疫能の構築が得られるが、T 細胞受容体レパトアの多様性は制限される。従来、移植ソースとして、骨髄が使用されていたが<sup>26)</sup>、臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されている<sup>27)</sup>。

先天性心奇形の合併例では、生後間もなく手術が必要となることがあり、生命予後は合併する心奇形の重症後に左右される。低カルシウム血症に対しては、副甲状腺機能低下症に準じて治療を行う。全身状態の安定後は、感染症のリスクに配慮しながら、発達障害に対し、療育を受けることが大切である。長期的には、自己免疫疾患や精神疾患などが見られることがあり、多方面からのアプローチが必要である。

## 予後

DGS 患者の予後は心奇形と免疫能の程度に依存する。幼少期の死因は、心奇形が最多であり、日和見感染症がそれに次ぐ。微小な胸腺組織が残存している場合は、成長に伴い T 細胞数が自然に回復する。胸腺移植・造血細胞移植を受けた患者は、長期間にわたり良好な免疫能の構築が維持される。

22q11.2 欠失症候群では、出生時に免疫能の異常が認められなくても、思春期以降に低ガンマグロブリン血症等の液性免疫不全を発症することがあり<sup>28)</sup>、長期的な経過観察が必要である。

## 社会保障

原発性免疫不全症候群が小児慢性特定疾患、指定難病(65)に選定されている。

22q11.2 欠失症候群が小児慢性特定疾患、指定難病(203)に選定されている。

## 本疾患の関連資料・リンク

「22q11.2欠失症候群国際コンソーシアム」が2011年に発表した管理ガイドラインに、本疾患の年齢別の評価項目が記載されている<sup>29)</sup>。稀少疾患であり、診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。

## 参考文献

1. DiGeorge A M. Discussion on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr.* 1965; 67:907.
2. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet.* 1981; 57:253–256.
3. Wilson D, Burns J, Scambler P, et al. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30:852-6.
4. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, Driscoll DA, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Budarf ML, Emanuel BS. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000 Mar 1;9(4):489-501.
5. Merscher S, Funke B, Epstein JA, Heyer J, Puech A, Lu MM, Xavier RJ, Demay MB, Russell RG, Factor S, Tokooya K, Jore BS, Lopez M, Pandita RK, Lia M, Carrion D, Xu H, Schorle H, Kobler JB, Scambler P, Wynshaw-Boris A, Skoultschi AI, Morrow BE, Kucherlapati R. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell.* 2001 Feb 23;104(4):619-29.
6. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet.* 2001 Mar;27(3):286-91.
7. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, Ichida F, Joo K, Kimura M, Imamura S, Kamatani N, Momma K, Takao A, Nakazawa M, Shimizu N, Matsuoka R. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003 Oct 25;362(9393):1366-73.
8. Daw SC, Taylor C, Kraman M, Call K, Mao J, Schuffenhauer S, Meitinger T, Lipson T, Goodship J, Scambler P. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet.* 1996 Aug;13(4):458-60.
9. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet.* 1993 Oct;30(10):803-6.
10. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* 2003 Jul;112(1 Pt 1):101-7.

11. 大澤真紀子 : 22q11.2 欠失症候群ガイドブック第 2 版, p7, 中山書店 2010.
12. Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM, Schiff SE, Harville TO, Williams LW, Schiff RI, Buckley RH. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr*. 1998 Jan;132(1):15-21.
13. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton-Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Beemer FA, Dallapiccola B, Novelli G, Hurst JA, Ignatius J, Green AJ, Winter RM, Brueton L, Brøndum-Nielsen K, Scambler PJ. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997 Oct;34(10):798-804.
14. Marcinkowski M, Bauer K, Stoltenburg-Didinger G, Vogel M, Versmold H. Fatal aspergillosis with brain abscesses in a neonate with DiGeorge syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Dec;19(12):1214-6.
15. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, Robertson CF, Kemp AS. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1997 Nov;24(5):324-30.
16. 長田恵子,高山幹子,石井哲夫.外奇形を伴う CATCH22 症候群 26 症例の検討.*Otol Jpn* 6(2):105-114.1996
17. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002 Jun;86(6):422-5.
18. Lévy A, Michel G, Lemerrer M, Philip N. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11? *Am J Med Genet*. 1997 Apr 14;69(4):356-9.
19. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Zmijewski CM, Ellabban AS, Reed L, Emanuel BS, Zackai EH, Athreya BH, Keenan G. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum*. 1997 Mar;40(3):430-6.
20. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Sep;9(5):1129-31.
21. Sato T, Tatsuzawa O, Koike Y, Wada Y, Nagata M, Kobayashi S, Ishizawa A, Miyauchi J, Shimizu K. B-cell lymphoma associated with DiGeorge syndrome. *Eur J Pediatr*. 1999 Jul;158(7):609
22. Kojima D, Wang X, Muramatsu H, et al. Application of extensively targeted next-



- generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138:303-305.
23. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014; 312:729-38.
  24. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood* 2007; 109:4539-47.
  25. Ales Janda, Petr Sedlacek, Manfred Hönig, Wilhelm Friedrich, Martin Champagne, Tadashi Matsumoto, Alain Fischer, Benedicte Neven, Audrey Contet, Danielle Bensoussan, Pierre Bordigoni, David Loeb, William Savage, Nada Jabado, Francisco A. Bonilla, Mary A. Slatter, E. Graham Davies and Andrew R. Gennery. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood* 2010 116:2229-2236
  26. Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:908-15.
  27. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1471-1473.
  28. Bjork AH, Oskarsdottir S, Andersson BA, Friman V. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet*. 2012; 158A:1934-40.
  29. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159:332-9.

## 第2章 推奨

### ①胸腺移植

#### 推奨

①完全型 DGS の免疫不全症状に対する根治治療として、胸腺移植は推奨される。

根拠の確かさ A

#### 要約

これまでの臨床試験の結果から、完全型 DGS 患者は胸腺移植により免疫能再構築が得られることが示されている。完全型 DGS の免疫不全症に対する根治治療として、胸腺移植を推奨する。

#### 解説

胎児胸腺埋め込み術は、Cleveland らにより 1968 年に初めて報告された<sup>1)</sup>。本邦からも 1989 年に Mayumi らによる、胎児胸腺懸濁液を腹腔内投与し、免疫能の再構築を得られた報告があり、いつくかの臨床試験が行われてきた<sup>2)</sup>。しかしながら、胎児胸腺埋め込み術は胎児胸腺組織の確保が困難なため、その適用は限定されている。近年、心臓手術の際に得られた、必ずしも HLA 適合を必要としない乳児の胸腺組織を培養し、培養胸腺組織を完全型 DGS 患児の大腿四頭筋に移植して T 細胞機能を構築する方法がおこなわれ、一定の成果が報告されている。Markert らは、44 人の完全型 DGS 患者に胸腺移植を移植し、33 人 (75%) で長期生存が得られたと報告している<sup>3)</sup>。胸腺移植に成功した患者では、形態学的に正常の胸腺組織が生着し、宿主由来のナイーブ T 細胞の新生が認められ、T 細胞受容体のレパトアやマイトジェンに対する反応の正常化がみられる。胸腺移植は、免疫能の再構築に有用な治療法であるが、移植後の自己免疫性甲状腺炎や免疫関連血球減少症などの自己免疫疾患の合併が多いなどの課題がある<sup>4)</sup>。しかしながら、胸腺移植の最大の問題点は、移植可能な施設が限定されていることである。

#### 参考文献

1. August CS, Rosen FS, Filler RM, Janeway CA, Markowski B, Kay HEM (1968) Implantation of a foetal thymus, restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (DiGeorge's syndrome). *Lancet* II:1210–1211
2. M. MayumiH. KimataY. SuchiroS. HosoiS. ItoY. KugeK. ShinomiyaH. Mikawa  
DiGeorge syndrome with hypogammaglobulinaemia: a patient with excess suppressor T

cell activity treated with fetal thymus transplantation. Eur J Pediatr. 1989 Apr;148(6):518-22.

3. M. Louise Markert, Blythe H. Devlin, Marilyn J. Alexieff, Jie Li, Elizabeth A. McCarthy, Stephanie E. Gupton, Ivan K. Chinn, Laura P. Hale, Thomas B. Kepler, Min He, Marcella Sarzotti, Michael A. Skinner, Henry E. Rice and Jeffrey C. Hoehner. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. Blood 2007 109:4539-4547
4. Davies EG, Cheung M, Gilmour K, Maimaris J, Curry J, Furmanski A, Sebire N, Halliday N, Mengrelis K, Adams S, Bernatoniene J, Bremner R, Browning M, Devlin B, Erichsen HC, Gaspar HB, Hutchison L, Ip W, Ifversen M, Leahy TR, McCarthy E, Moshous D, Neuling K, Pac M, Papadopol A, Parsley KL, Poliani L, Ricciardelli I, Sansom DM, Voor T, Worth A, Crompton T, Markert ML, Thrasher AJ. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr 8

## ②造血細胞移植

### 推奨

- ① 完全型 DGS の免疫不全症状に対する根治治療として、同種造血細胞移植を推奨する。  
根拠の確かさ C

### 背景

胸腺移植が施行困難な場合は、造血細胞移植を完全型 DGS の免疫不全症状に対する根治治療として、同種造血細胞移植を推奨する。

### 解説

完全型 DGS に対する同種造血細胞移植は 1980 年代後半から行われてきた<sup>1)2)</sup>。本邦からは、1998 年に Matsumoto らが完全型 DGS に対し、前処置としてブスルフェクスとシクロホスファミドを用いて HLA 一致の同胞より骨髄移植を施行し、T 細胞数の回復が得られたとの報告がある<sup>3)</sup>。Janda らは、多施設の後方視的解析を行い、造血細胞移植を施行した 17 人の完全型 DGS 患者において、41%で長期生存が得られたと報告している<sup>4)</sup>。移植細胞源としては、骨髄、末梢血リンパ球が用いられるが、報告されている症例数が少なく、いずれが優

れた移植細胞源いるのかについて結論は出ていない。胸腺移植が施行困難な場合は、造血細胞移植が推奨される治療法である。

臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されており<sup>5)</sup>、胸腺移植が実施できず、かつ適切な骨髄移植ドナーが得られない症例においては、臍帯血移植が有望な治療の選択肢となりうる。

#### 参考文献

1. Goldsobel AB, Haas A, Stiehm ER: Bone marrow transplantation in DiGeorge syndrome. *J Pediat* 111:40–44, 1987
2. Borzy MS, Ridgway D, Noya FJ, Shearer WT. Successful bone marrow transplantation with split lymphoid chimerism in DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol*. 1989 Sep;9(5):386-92.
3. Matsumoto T, Amamoto N, Kondoh T, Nakayama M, Takayanagi T, Tsuji Y. Complete-type DiGeorge syndrome treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Nov;22(9):927-30.
4. Ales Janda, Petr Sedlacek, Manfred Hönig, Wilhelm Friedrich, Martin Champagne, Tadashi Matsumoto, Alain Fischer, Benedicte Neven, Audrey Contet, Danielle Bensoussan, Pierre Bordigoni, David Loeb, William Savage, Nada Jabado, Francisco A. Bonilla, Mary A. Slatter, E. Graham Davies and Andrew R. Gennery. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood* 2010 116:2229-2236
5. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1471-1473

## 高 IgE 症候群診療ガイドライン (案)

### 1. 疾患概要

高 IgE 症候群 (Job's 症候群) は、新生児期より発症する重症のアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、皮膚粘膜のカンジダ症を特徴とする原発性免疫不全症である。その多くで特有の顔貌、軽微な外力による骨折 (病的骨折)、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織の異常を合併する<sup>1,2)</sup>。

高 IgE 症候群の主要な病因は *STAT3* 遺伝子の突然変異である<sup>3,4)</sup>。突然変異は *STAT3* 分子の片アレルに起こるミスセンス変異がほとんどで、これらの変異は機能的にはドミナントネガティブ、すなわち片アレルの遺伝子変異が、もう一方の正常アレルの *STAT3* 機能を阻害する。*STAT3* の遺伝子変異にはホットスポットが存在し、DNA 結合領域のコドン 382 のアルギニン (R)、コドン 463 のバリン (V)、SH2 領域のコドン 637 のバリン (V) の 3 か所で全体の約 3 分の 2 を占める。この 3 箇所以外の変異は非常に多様で、80 種類以上の異なる変異が報告されている。

*STAT3* は 40 種以上のサイトカイン・増殖因子のシグナル伝達分子で、その本来の機能は感染症や悪性腫瘍等に対する生体防御である。サイトカインのシグナル伝達は、1 つの細胞が同時に多数のサイトカインを産生し、1 種類のサイトカインが多彩な作用を有しており、さらに異なるサイトカインが同一の機能を有することがあるため、複雑なシグナル伝達ネットワークを構成している。高 IgE 症候群においては *STAT3* の分子異常によりその破綻が起こっているが、現時点ではネットワーク異常の詳細は不明な点が多い。

高 IgE 症候群における黄色ブドウ球菌に対する易感染性は、感染症が皮膚と肺に限局している点が特徴的である。高 IgE 症候群の末梢血単核球のサイトカイン産生能は、 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{IFN}\gamma$  などの古典的炎症性サイトカインの産生は正常だが、Th17 サイトカインの産生は低下しており、Th17 サイトカインの産生低下は、上皮細胞にケモカインと  $\beta$ -ディフェンシン等の抗菌物質の産生低下を引き起こす。すなわち、Th17 サイトカインに対する反応性が上皮細胞とそれ以外とは異なることから、高 IgE 症候群においては上皮細胞特異的黄色ブドウ球菌感染症が発症する<sup>5)</sup>。

また、高 IgE 症候群においては、カンジダ、アスペルギルスなどの真菌感染症に対して易感染性を呈する。カンジダは健常人の皮膚・粘膜の常在菌で健常人においても口内炎、爪囲炎、膣炎などの症状を呈するが、複合型免疫不全症などにおける日和見感染症の起炎菌としても重要である。カンジダに対する易感染性は、 $\text{IL-17}$  とそのレセプター、さらに  $\text{IL-17}$  に対する自己抗体の産生などが原因で発症することが明らかとなったことから<sup>6)</sup>、高 IgE 症候群では、*STAT3* 機能低下による Th17 細胞の分化障害がその原因と考えられる。

### 2. 疫学

発症頻度は、出生 10 万人から 100 万人に 1 人程度。常染色体優性遺伝しうる疾患であるが、日本人症例では、その約 90% が *STAT3* 遺伝子の *de novo* 変異により孤発例として発症する<sup>3)</sup>。

### 3. 診断

#### 1) 臨床症状

典型的な症状の1つに炎症所見の明らかでない細菌性膿瘍 (cold abscess) があるが、抗生剤の投与により皮膚細菌感染症の管理が改善したこともあり、最近の症例ではその頻度が低下している。特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延を呈する典型的症例では、臨床症状のみから確定診断が可能である。

#### 2) 検査所見

確定診断は遺伝子検査により行われる。これ以外で、診断に重要な臨床検査は、第1に高IgE血症で、ほぼ全ての症例で2000 IU/ml以上の高IgE血症を認める。出生直後は認めないことも有り、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高IgE血症はほぼ必発である。起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的IgEが上昇していることから、本症においては抗原特異的IgE産生が亢進していると考えられる。また、好酸球数は約90%の症例で末梢血中の好酸球数が700個/ $\mu\text{m}^3$ 以上に増加している。

#### 3) 特殊検査

研究室レベルの検査であるが、IL-6, IL-10, IL-23等のサイトカインに対するシグナル伝達が障害を、本症の診断に利用することも可能である。

#### 4) 診断基準

高IgE症候群は、アメリカ国立衛生研究所の診断スコアにより臨床診断されることが多かった。血清IgE値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・上気道炎の罹患回数、アトピー性皮膚炎の程度、肺の器質的病変、新生児期の皮疹、カンジダ症、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、関節過伸展、悪性リンパ腫、高口蓋の有無等の臨床診断基準の有無を得点化し、高得点のものを高IgE症候群と診断する方法である。これを簡便し、かつ感度と特異度を上げる検討が最近の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 (PID診断・野々山班) で実施され、表の診断基準が提唱されている。我々の経験した40例の高IgE症候群では全例で2000 IU/ml以上の高IgE血症を呈しており、複合免疫不全症等を除外して、①肺嚢胞、②4回以上の肺炎、③病的骨折、④4本以上の乳歯の脱落遅延、⑤カンジダ症の5項目のうち2項目を満たせば、20項目のNIHスコア以上の感度と特異度が得られることが明らかになった。

#### 5) 鑑別診断

高IgE症候群以外にも、高IgE血症を合併する原発性免疫不全症にはOmenn症候群、Wiskott-Aldrich症候群、複合免疫不全症の一部(DOCK8欠損症など)、IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)症候群等があり、高IgE症候群の診断にはこれらの除外診断が必要である。

## 4. 合併症

### 1) 肺嚢胞

約3分の2の成人症例においては、肺炎罹患後に気管支拡張症や肺嚢胞などの肺の器質的病変を合併する。肺嚢胞は、肺炎に罹患した部位に発症し、肺炎の治癒機転に異常があることが原因と考えられている。肺嚢胞は、多剤耐性緑膿菌やアスペルギルスの感染巣となり、この感染が肺の器質的変化を増悪させる悪循環が患児のQOLを著しく傷害することがある。アスペルギルス感染は本症の最大の予後不良因子で高IgE症候群の死亡原因の20%以上を占める。特にコンプライアンスが悪い症例で、肺嚢胞内にアスペルギルス菌球が発生し、侵襲性のアスペルギルス症に進展、その浸潤による肺出血や菌球の脳転移により不幸な転機を取ることがある。このため、肺嚢胞を合併した症例では、後述の予防的治療が重要である。

### 2) 帯状疱疹

STAT3 遺伝子異常による高IgE症候群においては、水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化による帯状疱疹の罹患率が高いことを報告されている<sup>7)</sup>。患児では、全体の約3分の1が帯状疱疹に罹患しており、この罹患率は正常人と比較して6から20倍高い。その原因は、末梢血中のセントラルメモリーT細胞の減少であり、それに一致して末梢血中のEBウイルスのDNA量も高いことが示された。一部の潜伏感染するウイルスに対する防御が低下している可能性が示唆されている。

## 5. 管理方法

新生児期からの重症アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染症、高IgE血症等の症状より本症を疑い、早期確定診断・早期治療開始により肺の器質的変化を予防できる可能性がある。

高IgE症候群の症例においては、ほとんど全ての症例において抗菌薬の予防投与が行われている。半数以上の症例で抗真菌薬の予防投与も行われている。黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、一般にはST合剤が用いられている。長期的に使用しても比較的薬剤耐性を誘導しにくいと考えられている。これ以外にペニシリン耐性のペニシリン系抗生物質フルクロキサシリンやマクロライド系のアジスロマイシンが投与されることがある。皮膚に高率で黄色ブドウ球菌が常在するので、その菌量をブリーチバス等により減少させると、皮膚炎所見の改善が見られることがある。肺嚢胞を有する症例では、アスペルギルス感染症を合併すると患児の生活の質に大きな悪影響を及ぼすので、アスペルギルスに感受性を有するイトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等の抗真菌薬の予防投与が推奨される。予防投薬にもかかわらずアスペルギルス症を発症する症例がある。感染巣となる肺嚢胞を外科的に摘出することも考えられるが、その際の合併症の頻度が高いとの報告があり、手術適応については慎重に検討する必要がある。本症の患児には、特異抗体の産生不全を認めることがあることから、免疫グロブリンの補充療法を提唱しているグループもあるが、現時点では十分なエビデンスは得られていない。

根治療法としては、高IgE症候群には非造血系組織の症状がみられるため、造血幹細胞移植はあまり実施されてこなかったが、Th17細胞の分化障害が細菌・真菌感染症の発症に関与していることが明らかになってきたので<sup>5)</sup>、感染症のコントロー

ルが困難な症例では造血幹細胞移植の実施が増加することが考えられる。ただし、その適応時期や前処置に関しては今後の検討が必要である。

## 6. 成人期の課題

### 1) 耳鼻科領域の感染症

高 IgE 症候群患児においては、小児期だけでなく成人になっても、慢性の中耳炎や副鼻腔炎に罹患する。約半数の症例で慢性副鼻腔炎がみられ、咽頭炎、扁桃炎、咽頭膿瘍、乳突蜂巣炎などがそれぞれ 10%以上の頻度で見られる。起炎菌は緑膿菌が多く、それに次いで黄色ブドウ球菌である。肺炎球菌、大腸菌、クレブジエラ、インフルエンザ桿菌などを起炎菌とするものもある<sup>8)</sup>。これには、前述の特異抗体の産生不全が関与している可能性が示唆されている。

### 2) 悪性腫瘍

高 IgE 症候群の 5-10%において悪性腫瘍の合併がみられる。組織型は悪性リンパ腫の頻度が高く、非ホジキンとホジキンリンパ腫の両方がみられる。本症における悪性リンパ腫は、原発性免疫不全症に合併する悪性リンパ腫によく見られる EB ウイルスとの関係は見られない。治療に対する応答性は比較的良好で、CHOP を中心とした化学療法に反応し、造血幹細胞移植を併用することによりコントロールは可能と考えられている。STAT3 はよく知られているようにがん遺伝子であり、さらに最近 STAT3 の活性化型の遺伝子異常で発症する若年型の自己免疫疾患に各種の悪性腫瘍が合併することが報告されており<sup>9)</sup>、STAT3 の機能低下で発症する高 IgE 症候群に悪性腫瘍が合併する原因は現在も不明である。

## 7. 診療上注意すべき点

STAT3 の機能低下により肝臓における IL-6 のシグナル伝達が障害されているため、CRP 等の急性期反応の上昇が障害される。そのため、感染初期における重症度マーカーとして、IL-6 などより早期のマーカーを用いることが望ましい。また、患児が感染症に罹患した際、重症感が乏しいことが特徴的で、検査所見・画像所見ではすでに重症感染症の所見が見られるのに、全く重症感がないことがある。感染初期の経過観察等に細心の注意が必要であるため、免疫不全症の専門医による経過観察が望まれる。

## 参考文献

1. Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. *Lancet* 287: 1013-1015, 1966.
2. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:487-492
3. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S. et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448: 1058-1062.



4. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ et al., STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Eng. J. Med.* 357: 1608-1619, 2007.
5. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J. Exp. Med.* 206: 1291-1301, 2009
6. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al., Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*, 332: 65-68, 2011
7. Siegel AM, Heimall J, Freeman AF et al., A critical role for STAT3 transcription factor signaling in the development and maintenance of human T cell memory. *Immunity*. 35:806-818, 2011.
8. Chandesris MO, Melki I, Natividad A et al., Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome Molecular, Cellular, and Clinical Features From a French National Survey. *Medicine (Baltimore)* 91, e1-19, 2012
9. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA et al., Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multiorgan autoimmune disease. *Nat Genet* ;46:812-42014

## 高 IgE 症候群の診断基準

2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症に、易感染性を合併し、末梢血中のリンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、リンパ球幼弱化反応が正常で、高 IgE 症候群に特徴的な、

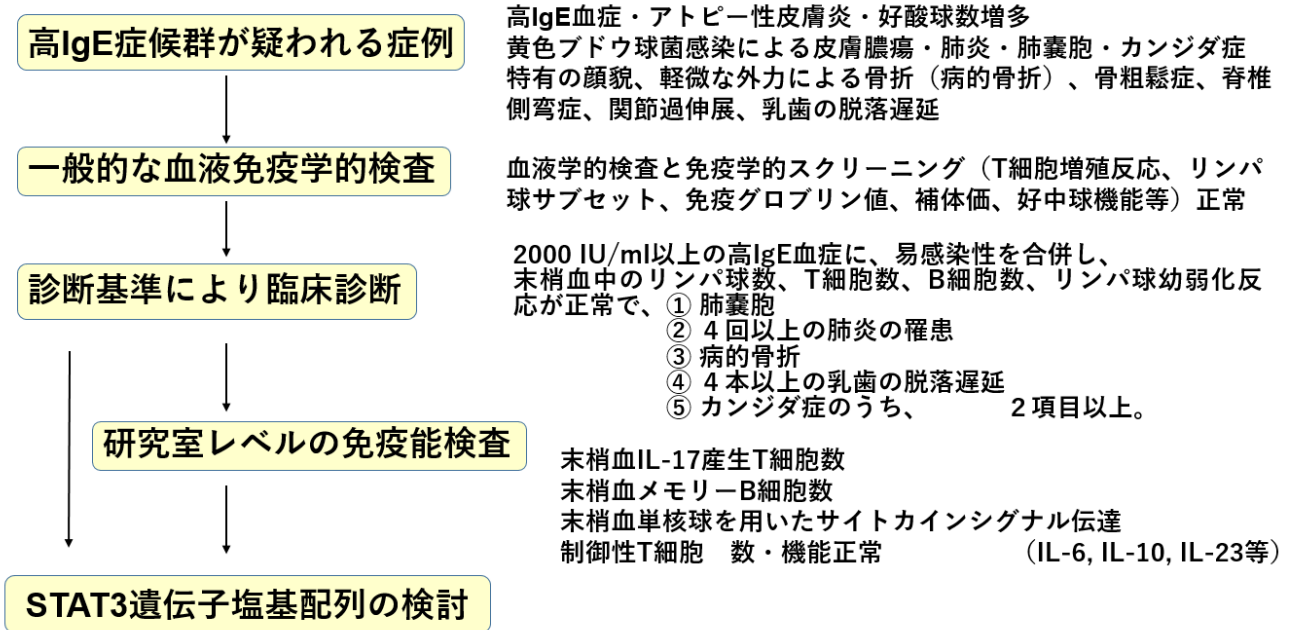
- ① 肺嚢胞
- ② 4 回以上の肺炎の罹患
- ③ 病的骨折
- ④ 4 本以上の乳歯の脱落遅延
- ⑤ カンジダ症

のうち、2 項目以上を満たすもの。

STAT3 の遺伝子異常が同定されれば、高 IgE 症候群と確定診断する。

ただし、2 歳以下の年少児では、高 IgE 症候群に特徴的な臨床症状が揃わないことがあるため、この診断基準を満たさない場合でも、STAT3 の遺伝子診断が必要な場合があることに留意する。

# 高IgE症候群 診断フローチャート



## 1章 疾患の解説

### X連鎖無ガンマグロブリン血症

#### 疾患背景

X連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA) は1952年にアメリカの小児科医 Bruton によって報告された[1]。細菌感染症を反復する8歳男児について蛋白電気泳動法を行ったところ、血清のγグロブリン分画が消失していることを発見した。さらにγグロブリン分画を多く含む血漿成分を補充することによって感染頻度が著明に減少することを報告した。ヒトの感染防御を司る蛋白(抗体)がγグロブリン分画に存在することを明らかにし、治療法として免疫グロブリン補充療法を実践し、原発性免疫不全症の歴史的発見である。1993年に独立した2つのグループからXLAの原因遺伝子 Bruton tyrosine kinase (BTK) が同定された[2, 3]。XLAはその名の通りX連鎖劣性遺伝形式をとり、基本的には男子にのみ発症するが、1例のみX染色体不活化の異常による女児例が報告されている[4]。発症頻度は出生20万人に1人程度とされる。BTKbase (<http://structure.bmc.lu.se/idbase/BTKbase/>) には2015年9月現在で1375例が報告されている。わが国でも200例以上の患者が存在する。

#### 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。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。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。したがって、XLAではプレB細胞以降の分化障害を認め、低ガンマグロブリン血症を呈する。

#### 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。学童期または思春期に突然の重症細菌感染症を契機に診断され

ることもあり、成人になって初めて診断される例も少なくない[5]。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。家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）があれば、臨床診断は容易であるが、わが国では家族歴を有するのは約 1/3 に過ぎない[6]。

## 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 は感度以下であるが、IgG が 300mg/dL 以上の症例もまれではない。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。約 20% の症例で診断前に好中球減少症を合併し、感染症の重症化に関わっている[7]。

## 4) 鑑別診断

易感染性を伴った低または無ガンマグロブリン血症の患者をみた場合における診断のフローチャートを図 1 に示す[8]。臨床的に XLA と区別しがたい臨床表現型をとりながら、*BTK* 変異の見つからない症例は少なからず存在し、これには女兒例も含まれ、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症（autosomal recessive agammaglobulinemia: ARA）と称される。ARA の原因遺伝子として  $\mu$  重鎖、 $\lambda 5$  (*IGLL1*)、Ig $\alpha$  (*CD79A*)、Ig $\beta$  (*CD79B*)、*BLNK*、*PIK3R1* などがある。

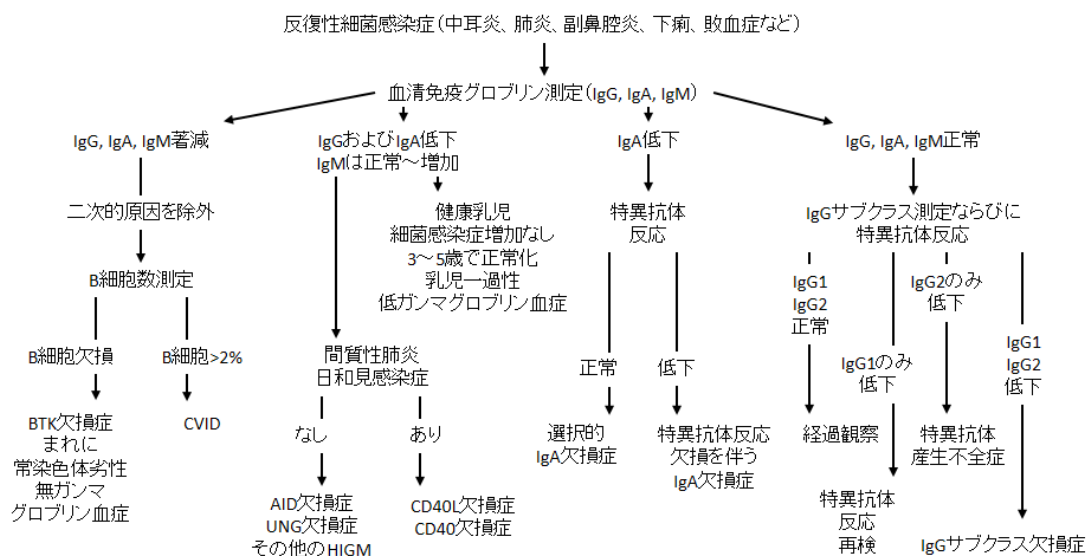


図1 液性免疫不全症における診断のフローチャート  
文献[8]から引用、一部改変。

## 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 *BTK* 遺伝子解析によるが、フローサイトメトリーにて単球内 *BTK* 蛋白の発現を調べることによって、*XLA* の患者・保因者診断を行うことができる[9]。

## 治療

*XLA* に対する治療の基本は、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  $700\text{mg/dL}$  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[10]。健常人と同程度に肺炎の発症率を低下させるためには  $1,000\text{mg/dL}$  以上が必要とされる[11]。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[12, 13]。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や上皮系悪性腫瘍の合併により、決して予後良好とは言えない。HLA一致ドナーがいれば、造血幹細胞移植を考慮してもよいかもしれない[14]。

## 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が、胃がんや大腸がんなどの上皮系悪性腫瘍、慢性脳炎、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter* 感染症などの合併症も少なからず認められ、患者 *QOL* を妨げ、時に致死的合併症となる。

## 診療上注意すべき点

家族歴がなくても易感染性を示す男児で、血清免疫グロブリン低値かつ末梢血 *B* 細胞欠損を伴う場合には積極的に *XLA* を疑う。

## 予後、成人期の課題

成人 *XLA* で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。その他に *Helicobacter* 感染症、慢性神経疾患、消化器がんといった致死的合併症も少なからず見られるため、漫然と免疫グロブリン補充療法を続けることなく、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 1 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 23
- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 2章 推奨

**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[15]。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、個人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[10]。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[16]。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[11]。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[17]。

**CQ2** 免疫グロブリン補充療法において静注用製剤と皮下注用製剤のどちらがよいか？

### 推奨

- ① 製剤による治療効果の差はないので、投与ルートは個人の好みや必要性によって決定される。  
根拠の確かさ B



## 解説

免疫グロブリン補充療法で使用される製剤には静注用のもの（intravenous immunoglobulin: IVIG）と皮下注用のもの（subcutaneous immunoglobulin: SCIG）が存在する。両者の違いについて表 1 に示す。

表 1 IVIG と SCIG の特徴の比較

		IVIG	SCIG
投与	場所	医療機関	自宅など
	実施者	医療従事者	患者、家族など
	頻度	3-4 週に 1 回	週に 1 回
	時間	1 回 3 時間程度	1 回 30-60 分
	静脈路確保	必要	不要
	1 回投与量	200-600mg/kg	50-200mg/kg
薬物動態	血清 IgG 値	急に上昇	緩徐に上昇
	トラフとピークの差	大きい	小さい
有害事象	全身性の副反応	まれではない	ほとんどない
	局所反応	ほとんどない	多いが徐々に消失

静注用製剤は 3-4 週間毎に投与が必要であるが、皮下注用製剤は週に 1 回投与が必要である。感染予防効果はトータルの免疫グロブリン量による。したがって、投与ルートを選択は個人の好みや必要性によって決定される [18, 19]。

### CQ3 予防的抗菌薬投与は必要か？

#### 推奨

① 慢性感染症を合併している場合には、予防的抗菌薬投与を行う。

根拠の確かさ C

## 解説

1996 年の XLA の総説によると免疫グロブリン補充療法と抗菌薬の予防投与によって XLA 患者の長期予後が改善したと記載があるが、詳細は不明である [20]。XLA を含めた 55 例の抗体産生不全症の約半数で耳鼻科的合併症を認め、予防的抗菌薬投与によって聴覚障害や滲出性中耳炎の発症率を下げるとの報告がある [21]。慢性副鼻腔炎や慢性気管支炎などの呼吸器感染症にはマクロライド系抗菌薬、その他の感染症では ST 合剤による予防的抗菌薬投与が適応となる。

全例で予防的抗菌薬投与が必要かは議論の余地がある。

#### CQ4 XLA に対して造血細胞移植は有用か？

##### 推奨

- ① 免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、HLA 一致ドナーがいれば、造血細胞移植を治療の選択肢として考慮してもよい。

根拠の確かさ D

##### 解説

Howard ら[22]は6人のXLA患者に対してHLA一致の同胞から骨髄または臍帯血移植を行ったが、免疫学的再構築は得られなかった。前処置なしの移植であったが、この結果を踏まえてXLAに対する造血細胞移植は否定的とする意見が多かった。Abu-Arja ら[23]は急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）を合併したXLA患者を経験し、再発AMLに対してHLA一致非血縁ドナーからの骨髄移植を施行したところ、AMLの根治に加えて、XLAも根治した。またIkegame ら[14]は免疫グロブリン補充療法にも関わらずさまざまな合併症を有するXLA患者に対して、HLA一致同胞から治療強度を弱めた前処置で骨髄移植を行い、液性免疫の再構築を得た。さらにWan ら[24]はHLA1座不一致臍帯血移植によってXLAが根治したと報告している。免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、かつHLA一致ドナーが見つければ、XLAにおいても造血細胞移植は治療の選択肢と考慮してもよい。ただしまだ症例数が少ないので、適応については専門医と相談しながら慎重に判断すべきである。

#### CQ5 XLA に対して予防接種は有効か？

##### 推奨

- ① 予防接種は不要であるが、不活化ワクチンは接種してもよい。

根拠の確かさ C

- ② 生ワクチンは禁忌であるが、BCGは接種してもよい。

根拠の確かさ C

##### 解説

XLA患者はワクチン接種による抗体産生は認められないと考えられており、ワクチン接種は不要である。しかしT細胞機能は正常であることから、T細胞

を介する免疫反応を期待して、不活化ワクチン（特にインフルエンザワクチン）を接種している臨床医もいる。なお新型インフルエンザに対するワクチンについてはグロブリン製剤中に抗体が存在しないため、その接種を推奨する。一方生ワクチンは禁忌である。XLA の患者からポリオウイルスは分離できなかったとの報告[25]もあるが、XLA を含む原発性免疫不全症の患者の一部でポリオウイルスが分離されたとの報告もある[26]。経口ポリオワクチンの接種歴がないにも関わらずワクチン株による急性灰白髄炎（ポリオ）を発症した XLA 患者の報告[27]もあることから、同居家族にはポリオを含めたワクチンの積極的接種が推奨される。BCG ワクチンによる有害事象の報告はないため、専門医と相談の上、BCG は接種してもよい。

## 文献

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-728.
2. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279-290.
3. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinase. *Nature* 1993; 361: 226-234.
4. Takada H, Kanegane H, Nomura A, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood* 2004; 103: 185-187.
5. Hashimoto S, Miyawaki T, Futatani T, et al. Atypical X-linked agammaglobulinemia diagnosed in three adults. *Intern Med* 1999; 38: 722-725.
6. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:1012-1020.
7. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Severe neutropenia in Japanese patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2005; 25: 491-495.
8. 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; 33:1078-1087.
9. Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 1998; 91: 595-602.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
  14. Ikegame K, Imai K, Yamashita M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 9.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Krivan G, Jolles S, Granados EL, et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol* 2017; 6: 76-83.
  19. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 532-538.
  20. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 287-299.
  21. Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, et al. Otological findings in pediatric patients with hypogammaglobulinemia. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014; 13: 166-173.
  22. Howard V, Myers LA, Williams DA, et al. Stem cell transplants for patients with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2003; 107: 98-102.
  23. Abu-Arja RF, Chernin LR, Abusin G, et al. Successful hematopoietic cell transplantation in a patient with X-linked agammaglobulinemia and acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1674-1676.
  24. Wan DM, Liu CF, Wang GJ, et al. [Successful treatment of

- agammaglobulinemia by HLA-mismatched unrelated cord blood stem cell transplantation--the first case report]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2005; 26: 401-403. [In Chinese].
25. Fiore L, Plebani A, Buttinelli G, et al. Search for poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2004; 111: 98-102.
26. de Silva R, Gunasena S, Ratnayake D, et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine* 2012; 30: 7561-7565.
27. Hidalgo S, García Erro M, Cisterna D, et al. Paralytic poliomyelitis caused by a vaccine-derived polio virus in an antibody-deficient Argentinean child. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 570-572.

## 第1章 疾患の解説

### 自己免疫性リンパ増殖症候群 autoimmune lymphoproliferative syndrome

#### 疾患背景

自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome) は、免疫系の制御機構の1つであるアポトーシス誘導能が欠損しているために起こる疾患である。自己反応性 T 細胞、あるいは自己抗体産生 B 細胞の増殖により、リンパ組織の増殖 (リンパ節腫脹、肝脾腫) や多様な自己免疫疾患を合併することを特徴とする。特に、溶血性貧血や血小板減少症などの血球減少症の合併は臨床上重要な課題となる。さらに、Hodgkin リンパ腫や非 Hodgkin リンパ腫などの悪性リンパ腫の発症頻度が高いことも知られている。

最初に記載され、最も良く知られたアポトーシス機構の障害は Fas 蛋白の異常によるものである。その後、Fas 異常症のみでなく、Fas リガンド (FasL) やカスパーゼ 10 の異常など、多様な要因により類似の病態が発症することが明らかにされてきた。2015 年の IUIS 分類では免疫調節障害の ALPS の項に、FAS 異常による ALPS-FAS 以外に、FAS リガンド異常による ALPS-FASL、カスパーゼ 10 異常による ALPS-Caspase10、カスパーゼ 8 異常による ALPS-Caspase8、FADD 欠損症、PRKCδ欠損症の 5 疾患が分類されている。また免疫調節障害の別の項目に ALPS V として CTLA4 欠損症が記載されている。さらに、原発性免疫不全症の表現型をとる疾患の中に、FAS 体細胞突然変異による ALPS-SFA、RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD) が分類されている。遺伝子変異が同定されていない ALPS も存在する。

ALPS の患者数は全世界で 300 家系、500 例程度と推測されている。わが国においてはおよそ 20 例程度と推定されている。一方で、多くの症例が診断されていない、あるいは正しく診断されていないと考えられ、実際の患者数はこれをはるかに上回る可能性が高い。海外の報告によると、ALPS 全体の 72% が ALPS-FAS で最も多く、遺伝子変異が同定されない ALPS が約 20% を占め、その他のものはまれである。また、ALPS-FAS の発症年齢は平均 2.7 歳、50 歳までの生存率は約 85% とされている。

#### 原因・病態

原発性免疫不全症の多くでは、免疫担当細胞の機能異常のため、頻回感染、重症感染、難治性感染など、易感染性の特徴を示す。一方、一部の原発性免疫不全症では免疫制御機構の欠陥により、多様な自己免疫疾患を合併することが知られてきた。その代表例が ALPS である。

ALPS においては、免疫担当細胞に備わっている重要な免疫制御機構であるアポトーシスが障害されている。抗原に応答して活性化され増殖するリンパ球は、抗原が排除された後には速やかに不活化され、排除される必要がある。アポトーシスは、そのような巧みな免疫制御システムの1つとして機能する。まず活性化 T リンパ球は細胞表面に Fas 三量体を発現する。これに活性化 B リンパ球、あるいは T リンパ球表面の Fas リガンドが結合することによりアポトーシスシグナルが伝達され、細胞内のカスパーゼ経路が活性化され細胞死が誘導される。ところが、Fas 蛋白の Fas リガンドとの結合部、あるいは細胞内の death domain に欠損がある場合には、アポトーシスシグナルの伝達が障害され、細胞死が誘導されない (図 1)。

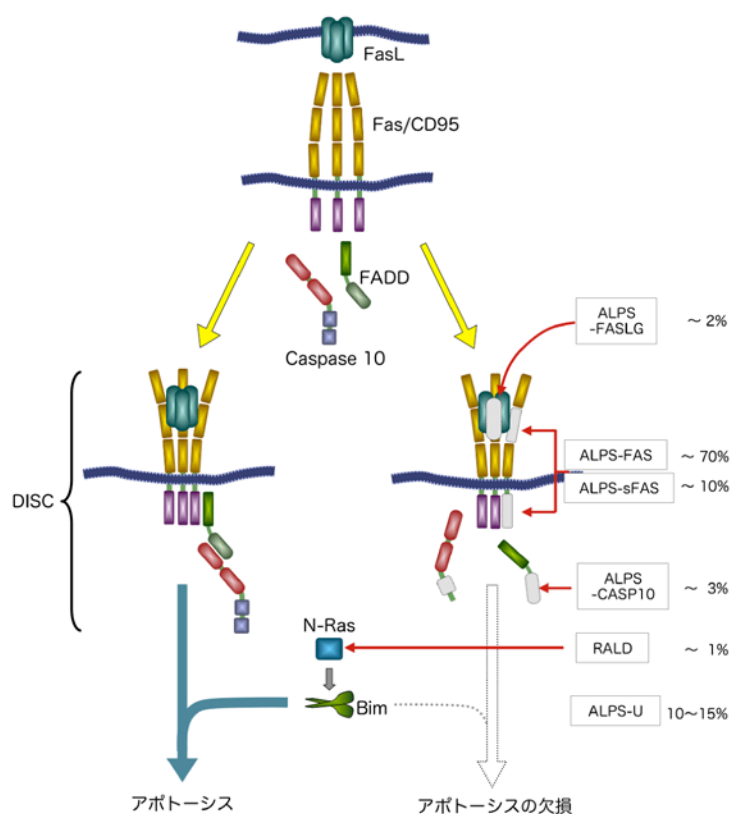


図 1 Fas-FasL を介した細胞アポトーシスの誘導：

図の上部には Fas-FasL を介したアポトーシスに関わる代表的な分子を、図左半は正常な Fas シグナル伝達を示す。FasL 三量体は Fas 三量体に結合、これにより FADD (Fas-associated death domain)、Caspase 10 あるいは Caspase 8 が会合し DISC (death-inducing signaling complex) が形成される。図右半には ALPS の原因遺伝子と臨床分類が示されている。数字はそれぞれの分類の頻度を示す。



## 臨床像

ALPS における最も特徴的な症状は、持続的なリンパ節腫大、脾腫ならびに肝腫である。ただし、リンパ節腫大や脾腫は多様な急性感染症、あるいはリンパ系悪性腫瘍でしばしば認められる症状であることから、これらの疾患を厳密に除外することが重要である。加えて、自己抗体や自己反応性 T リンパ球増殖による自己免疫疾患の合併が特徴的な症状として認められる。特に、血球系細胞に対する自己抗体が産生されることにより、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)、自己免疫性好中球減少症 (AIN) などがしばしば見られる。頻度は低いですが、腎炎、肝炎、ぶどう膜炎、関節炎など、他の臓器においても自己免疫性の炎症を合併することが知られている。リンパ組織の増殖や自己免疫病態は主として乳児期に目立ち、成長とともに軽快するものが多いとされているが、一部の症例では成人してからも多様な自己免疫疾患の合併が認められる。

ALPS における最も重要な合併症は、悪性腫瘍である。Hodgkin リンパ腫や非 Hodgkin リンパ腫などの悪性リンパ腫が最も多く見られるが、白血病や他臓器の固形腫瘍の合併も起こることが報告されている。ALPS における Hodgkin リンパ腫や非 Hodgkin リンパ腫の発症リスクは、対照に比べそれぞれ 51 倍、14 倍と著明に高いことが知られている。発症リスクは加齢とともに増加する。

## 診断

持続的なリンパ節腫脹、脾腫または肝腫大を認め、自己免疫疾患を合併する場合に ALPS を疑う。特徴的な臨床症状や自己免疫病態の合併に加えて、ALPS 症例で特異的に観察されるのが、末梢血中のいわゆる double negative T (DNT) の増加である。ALPS 患者では特徴的に TCR $\alpha\beta$ 鎖発現 DNT 細胞の増加が認められ、診断の有力な根拠の 1 つとなる。疑い症例は、下記の ALPS 診断基準を用いて診断する。慢性に経過する特徴的な症状と DNT 細胞の増加を必須項目とし、原因遺伝子として報告のある *TNFRSF6*, *TNFSF6*, *CASP10*, *CASP8*, *PRKCD*, *NRAS*, *KRAS*, *CTLA4*, *FADD* に疾患関連遺伝子を認めた場合に、ALPS と確定診断する。しかし、これらの遺伝子に変異を認めない症例も存在することから、必須項目に加え、リンパ球の FAS 誘導性アポトーシスの障害が確認されれば、ALPS と診断する。FAS 誘導性アポトーシスの評価は、研究室レベルの検査ではあるが、ALPS の病態の本質に関わる有用な検査である。ただし、*NRAS* の異常など、RAS 異常による ALPS 関連病態の場合は、FAS 経路によるアポトーシスの障害が認められず、IL-2 依存性の細胞死を検討する必要があるとされる。*TNFRSF6* 遺伝子の体細胞変異による ALPS の場合は、DNT 細胞をソーティングにより選択的に濃縮して遺伝子解析を行う必要がある。DNT 細胞の比率は変動

する可能性があるため、必須項目を2項目とも満たさない場合でも、ALPSが疑われれば、補助項目の所見を参考にしながら経過観察を続けることが望まれる。

## ALPS 診断基準

### 必須項目

- 1) 6ヶ月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
- 2) CD3<sup>+</sup>TCRαβ<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>T細胞 (ダブルネガティブ T細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3<sup>+</sup>T細胞の2.5%以上)

### 補助項目

#### 一次項目

- ① リンパ球の FAS 誘導性アポトーシスの障害
- ② *TNFRSF6, TNFSF6, CASP10, CASP8, PRKCD, NRAS, KRAS, CTLA4, FADD* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異

#### 二次項目

- ① 血漿 sFASL の増加 (> 200 pg/mL)
- ② 血漿 IL-10 の増加 (> 20 pg/mL)
- ③ 血清または血漿ビタミン B12 の増加 (> 1500 pg/mL)
- ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質 T細胞過形成)
- ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
- ⑥ 多クローン性 IgG 増加
- ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある

必須項目2つと補助項目の一次項目1つ以上を満たした場合にALPSと診断する。

必須項目2つと補助項目の二次項目1つ以上を満たせば、ALPSが疑われる。

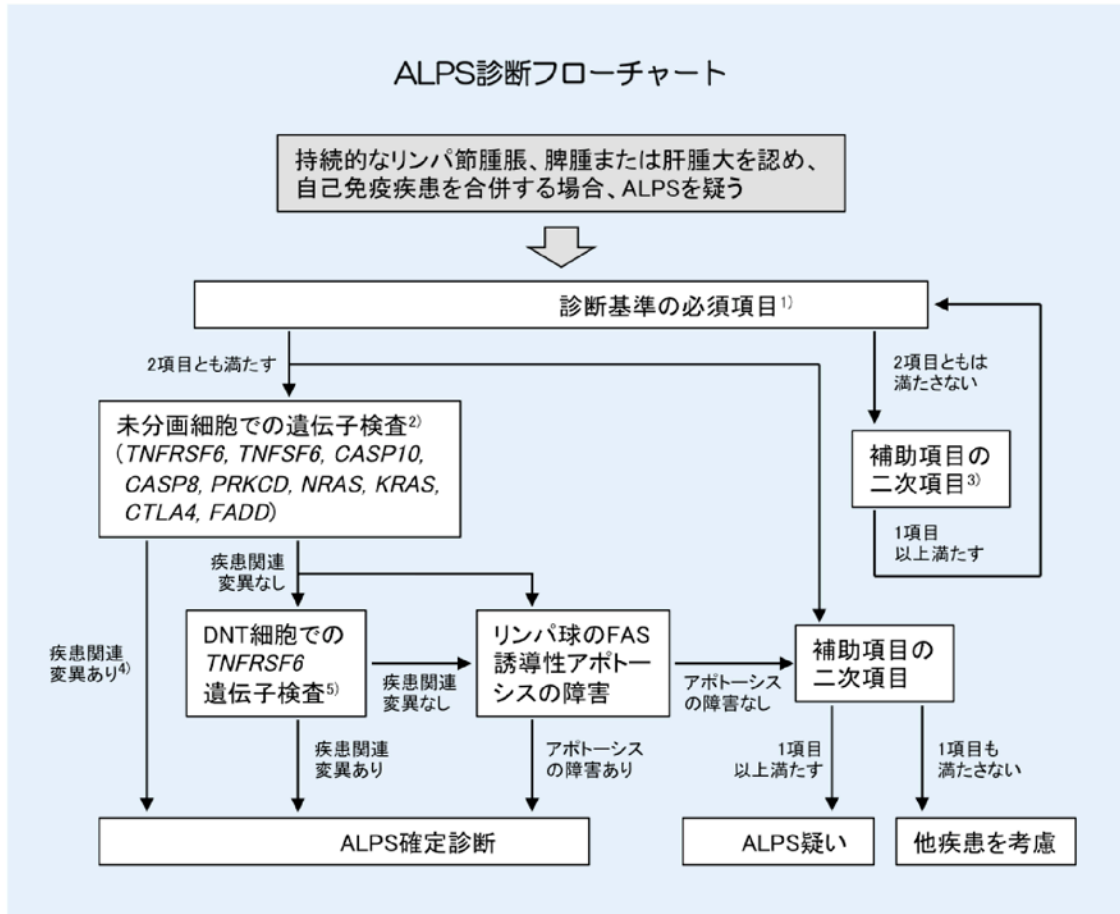
### 【診断手順フローチャート】

## ALPS の重症度分類

	あり	なし
ダブルネガティブ T細胞の増加	1点	0点
sFASL、IL-10、またはビタミン B12 の増加	1点	0点
リンパ節腫脹、脾腫、または肝腫大	3点	0点
自己免疫疾患	4点	0点
悪性腫瘍	4点	0点

軽症 0～1点  
 中等症 2～3点  
 重症 4点～

図2 ALPS 診断フローチャート



1) 必須項目:

- ① 6ヶ月以上続く慢性的非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
- ② CD3<sup>+</sup> TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> T細胞 (ダブルネガティブT細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3<sup>+</sup> T細胞の2.5%以上)

2) モザイク変異を含む

3) 補助項目の二次項目:

- ① 血漿sFASLの増加 (> 200 pg/mL)
- ② 血漿IL-10の増加 (> 20 pg/mL)
- ③ 血清または血漿ビタミンB12の増加 (> 1500 pg/mL)
- ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質T細胞過形成)
- ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
- ⑥ 多クローン性IgG増加
- ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある

4) 疾患関連変異とは疾患関連が確定された変異をさす

5) DNT (ダブルネガティブT) 細胞をソーティングにより選択的に濃縮して行う必要がある

## 治療の概要

ALPS 患者の診療および治療の主体は下記の 2 点に要約される。

### 1) 過剰なリンパ増殖のモニタリングと治療

一般にリンパ増殖の程度は成長とともに低下するとされている。しかし、脾機能亢進による血球減少が重症で、後述する内科的治療に抵抗性がある場合は、脾臓摘出の適応となる場合がある。一方、低年齢時に脾摘をされた症例で、致死的な敗血症を合併した報告があり、慎重な対応が必要である。また、リンパ節腫脹については慎重に経過観察し、悪性リンパ腫の合併を早期に発見し、治療する必要がある。

臨床的にリンパ増殖所見（リンパ節腫や脾腫）を認める場合には、2、3 年毎に CT、PET 検査などの画像検査を施行することが望ましい。悪性リンパ腫が疑われる場合には生検が必要となる。一般的にリンパ増殖症状に対してステロイドの有効性は認められず、その投与は推奨されない。しかし、著明なリンパ増殖のための気道閉塞や高度の脾機能亢進、自己免疫性血球減少症に対してはその投与が考慮される。持続的なリンパ増殖抑制の目的で mTOR 阻害薬（Sirolimus）や cyclophosphamide、ATG、alemtuzumab（Campath）などの使用が考慮される場合もある。

悪性リンパ腫の治療は通常のプロトコールに従う。Fas 依存性アポトーシス機構の欠損により化学療法の影響が抑制されることはないとしている。

### 2) 自己免疫性血球減少症ならびに他の自己免疫病態の治療

血球減少症に対しては、1<sup>st</sup> line therapy としてステロイド投与や IVIG 療法が試みられる。これらの治療に抵抗性の場合の 2<sup>nd</sup> line therapy としては MMF (mycophenolate mofetil) や mTOR 阻害薬（Sirolimus）など免疫抑制剤の投与が有効であることが報告されている。さらに一部の難治例に対しては 3<sup>rd</sup> line therapy として、vincristine、azathioprine、methotrexate、cyclophosphamide などの種々の化学療法が用いられることもある。Rituximab の使用は、前述の免疫抑制剤や化学療法の影響が認められない場合に 4<sup>th</sup> line therapy として考慮される。最終的には脾臓摘出が適応となるが、再発が少なくないこと、敗血症など重症感染症合併のリスクなどから、最終手段としてのみ考慮される。

ALPS 患者の診療フローチャートを図 3（案 1 と案 2）に示す。

図3 ALPS 治療フローチャート (案1)

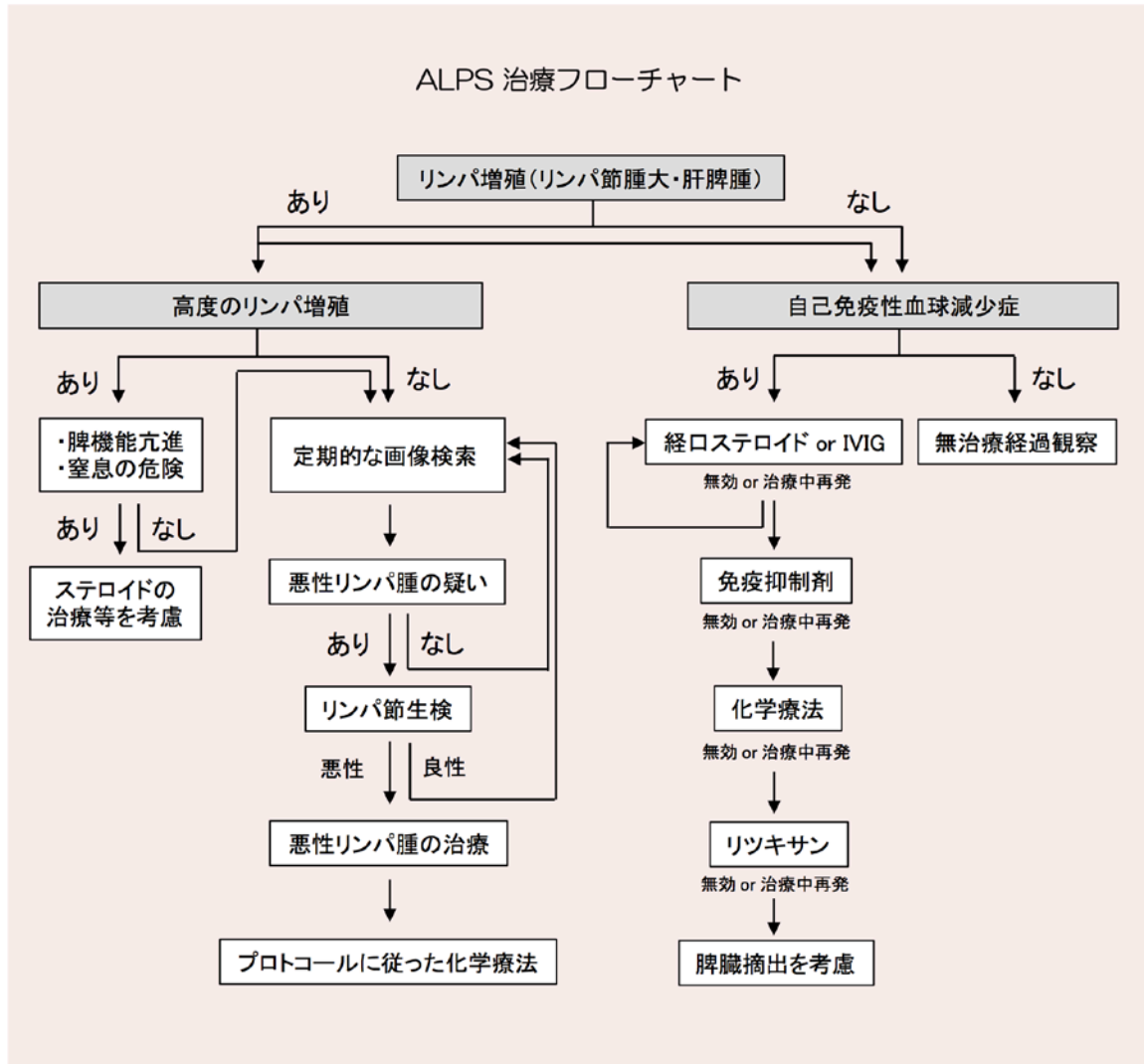
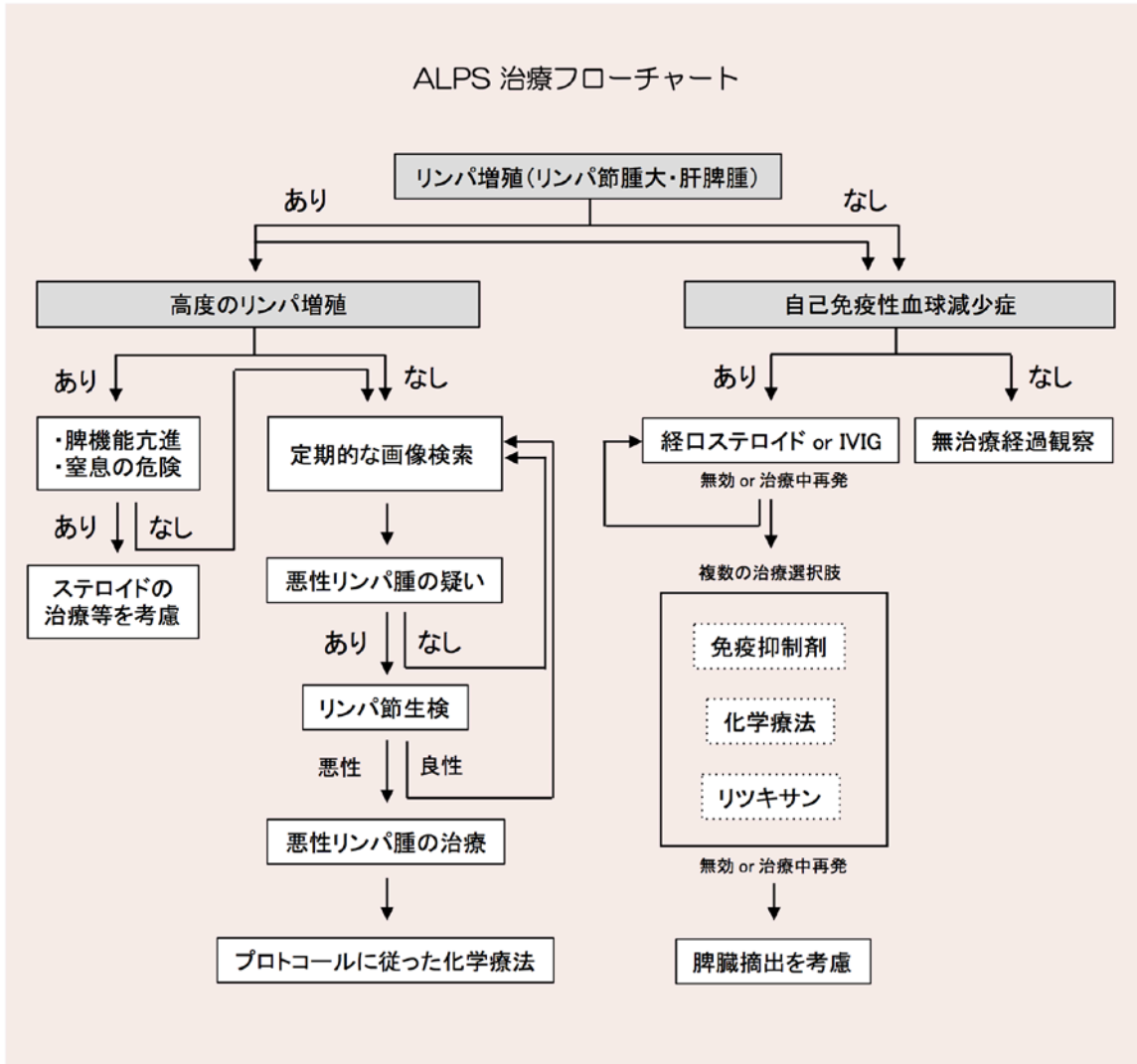


図3 ALPS 治療フローチャート (案2)



## 予後

治療により合併する症状がコントロールされる症例では、生命予後は決して悪くない。リンパ節腫大や脾腫も加齢とともに軽快することが知られている。あるコホートでは、257 症例中 13 例が死亡、その原因は 9 例が脾臓摘出後の敗血症、4 例が悪性腫瘍の合併によるものであった。したがって、原因遺伝子が確定している症例においても、他の重症複合免疫不全症と異なり、血液幹細胞移植が治療の第 1 選択となることはない。ただし、Fas 蛋白の完全欠損症例では、生後間もなくより極めて重症の臨床経過を示すことがあり、血液幹細胞移植が施行された例が報告されている。

ALPS における最も重要な合併症はリンパ系の悪性腫瘍であり、その早期診断と治療は重要な課題となる。また、原因不明の自己免疫疾患に悪性リンパ腫を合併した場合には、ALPS および ALPS 関連疾患を鑑別する必要がある。

## 社会保障

小児慢性特定疾患、指定難病（65）に選定された

## 本疾患の関連資料・リンク

専門医診療機関・コンサルト先の情報源として、原発性免疫不全症候群情報サイト e-免疫. com (<http://npo-pidtsubasa.org/hurem.html>) が存在する。

希少疾患であり、診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。原発性免疫不全症候群関連遺伝子変異データベースとして PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan; <http://pidj.rcai.riken.jp>) が有用である。

## 第2章 推奨

### 治療

#### ① 総論

CQ1 ; ALPS の治療方針決定に有用な予後因子は何か？

推奨と解説

CQ2 ; 症状が軽微もしくは認めない場合の ALPS に治療介入は必要か？

推奨と解説

#### ② リンパ増殖症に対して

CQ3 ; ALPS のリンパ増殖症に有用な治療法は何か？

推奨と解説

#### ③ 血球減少に対して

CQ4 ; ALPS の自己免疫性血球減少症にステロイド療法は推奨されるか？

推奨と解説

CQ5 ; ALPS の自己免疫性血球減少症に免疫抑制剤投与は推奨されるか？

推奨と解説

CQ6 ; ALPS の自己免疫性血球減少症に化学療法は推奨されるか？

推奨と解説

CQ7 ; ALPS の自己免疫性血球減少症にリツキシマブ投与は推奨されるか？

推奨と解説

CQ8 ; ALPS の自己免疫性血球減少症に脾臓摘出は推奨されるか？

推奨と解説

#### ④ 造血幹細胞移植について

CQ9 ; 治療抵抗性の ALPS に造血幹細胞移植は推奨されるか？

推奨と解説



## 第1章 疾患の解説

疾患名(日本語):重症先天性好中球減少症

疾患名(英語):Severe Congenital Neutropenia (SCN)

### 疾患背景

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia, SCN) は末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count, ANC) が 200/ $\mu$ l 未満の重症慢性好中球減少, 骨髓像での骨髓顆粒球系細胞の正形成から低形成と前骨髓球と骨髓球での成熟障害, 生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする。基本として, 骨髓顆粒球系細胞の形態異常は明らかでなく, 赤芽球系, 巨核球系には異常を認めない。IUIS (2015) 分類 (表 1) では, SCN は先天性好中球減少症の一部として SCN を 5 型に分類している<sup>1, 2)</sup>。SCN のタイプによってはそれぞれに特有な合併症状が存在するので診断の参考となる。

発症頻度の確定的な数字はないが, 欧州の集計では図 1 の頻度である<sup>3)</sup>。本邦では 100 万人に 1-2 人の発生頻度と推測され, 現在までに 100 例近い患者数が集積されている。SCN で, 遺伝子解析が施行されている症例からは, *ELANE* 変異 (SCN1) と *HAX1* 変異 (SCN3) に限定されていたが, 最近 G6PC3 欠損症 (SCN4) の本邦第一例目が報告されている。常染色体性優性遺伝形式をとる SCN1 (*ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異) が最も頻度が高く, 75~80%を占めている。HAX1 異常による SCN3 は Kostmann 病と呼ばれ, 全例が *HAX1* 遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で, 常染色体性劣性遺伝形式をとる。その頻度は約 15%である。その他の SCN の頻度は明らかではないが, 非常に稀と思われる。

### 原因・病態

SCN を含めた先天性好中球減少症では, 多くの責任遺伝子が同定, 報告されているので, その原因・病態は異なってくる。細胞レベルで病因を考えると, 図 2 のように細胞小器官 (核, 小胞体, リボソーム, エンドソーム, リソソーム, 微小管, ミトコンドリア, アズール顆粒, 細胞膜受容体等) ごとに責任遺伝子が分布し, 分類されている<sup>3)</sup>。

#### 1) SCN1: 好中球エラスターゼ変異

好中球エラスターゼ (NE) はセリンプロテアーゼに分類される 30kD の糖蛋白であり, 成熟骨髓顆粒球系細胞で最も強く発現している。合成された活性型 NE は主に一次顆粒 (アズール顆粒) に存在するが, 細胞膜や核にも存在が知られている<sup>4)</sup>。*ELANE* 変異が好中球減少を引き起こす機序について, 種々の説が挙げられているが, その病態の詳細は明らかでない。

SCN1 における NE の mislocalization 説では, NE が顆粒内へと輸送される際に, 変異

NE と adaptor protein complex 3 (AP3) との結合障害により、NE の細胞内輸送異常が起こり、集積した NE が骨髄顆粒球系前駆細胞でアポトーシスを誘導し、骨髄顆粒球系細胞の成熟障害に結びついている可能性を示している<sup>5)</sup>。異常 NE 蛋白が細胞内に蓄積することによる、フォールディング病としての概念が提唱されている<sup>6, 7)</sup>。小胞体ストレスのマーカーである BiP mRNA 発現が wild type に比し 2~6 倍であったこと、実際に患者骨髄系細胞でも高値が認められたことを示し、NE の細胞内局在の異常と併せてフォールディング病の可能性を示唆している。実際に小胞体ストレスセンサーとして機能する *EIF2AK3* 変異により発症する Wolcott-Raillison 症候群において、多くの患者が好中球減少を合併することが報告されている<sup>8)</sup>。しかし、必ずしも BiP mRNA の発現上昇は有意ではないことが示されており、フォールディング病としての結論は不明である。

SCN 患者では C/EBP- $\alpha$  の発現を制御する LEF-1 mRNA 発現の低下がみられることが報告され、LEF1 の発現低下は SCN の本態と考えられる病因の下流に共通した異常と考えられている<sup>9)</sup>。また SCN において G-CSF 受容体下流の転写因子である STAT5 活性が亢進し、LEF-1 のユビキチン化に関与していることが示された<sup>10)</sup>。プロテアソームインヒビターである Bortezomib が LEF-1 mRNA レベルを回復し、顆粒球分化を促したと報告されている。さらに別の報告で NE のインヒビターである secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) が骨髄細胞の増殖、分化、細胞周期を制御していることが示され、患者の骨髄細胞や血漿中における SLPI の低下が報告された<sup>11)</sup>。また NE 自体が増殖抑制物質として作用し、好中球産生の制御を行っているとの報告もあり<sup>12)</sup>、*ELANE* 異常症の病態形成には様々な要因が関与している可能性がある<sup>13)</sup>。

## 2) SCN2 : GF11 欠損症

2003 年に *GF11* ヘテロ接合性変異 (DNA 結合に関与する zinc finger 部位) が同定され、好中球減少、単球増多、CD4 リンパ球の減少、ナイーブ T, B 細胞の減少が認められた<sup>14)</sup>。G-CSF に対する反応性の低下や、好中球、単球の両方の性質を有する異常細胞の出現も認めた。T, B 細胞に関しては数と活性の低下は認められるものの、機能は正常と推察されている。Cell line を用いた *in vitro* の検討では変異型は野生型に対し GF11 の抑制活性を dominant negative に抑制した。*ELANE* 遺伝子のプロモーター領域に GF11 の結合部位が同定されたことから、*ELANE* 遺伝子発現が GF11 により抑制されることがレポーターアッセイで証明された。*GF11* 変異は *ELANE* 遺伝子の過剰発現を誘導し、産生された過剰な NE が細胞内に蓄積する結果、細胞死が誘導されることが示されている。

### 3) SCN3 : HAX1 異常症 (Kostmann 病)

hematopoietic cell-specific Lyn substrate 1 (HCLS1)-associated protein X-1 (HAX1) は、細胞内のシグナル伝達に関与する分子として 1997 年に見出されたが<sup>15)</sup>、その後、多くの細胞内蛋白質やウイルス蛋白質と相互作用し、細胞骨格形成やアポトーシスにも関与することが明らかにされている。スプライシングサイトの違いにより、2 種類のアイソフォーム (アイソフォーム a, b) が存在する。スプライシングによりアイソフォーム b はエクソン 2 が短い構造となる。興味深いことに、HAX1 異常症では後述するように、この 2 種類のアイソフォームの存在形式の違いにより臨床病型が異なる。HAX1 の欠失は骨髄前駆細胞内にチトクロム C を放出し、前駆細胞ならびに好中球でのアポトーシスを亢進させ、好中球減少が惹起される<sup>16-18)</sup>。また、転写因子である LEF1 とその下流遺伝子群の発現低下が認められていることから、HAX1 の欠失が、HCLS1 のリン酸化を抑制し LEF1 の発現を低下させることにより、G-CSF を介した骨髄造血の抑制も示唆されている<sup>9)</sup>。

現在までに 17 種類の HAX1 遺伝子変異が報告されているが、HAX1 異常症のうち、アイソフォーム a のみに影響する変異が認められる症例とアイソフォーム a と b の両方に影響する変異が認められる症例がおよそ半数ずつである。アイソフォーム a のみに影響する変異を有する群では神経症状はほとんど認められないのに対し、a, b 両方に影響する変異を有する群では 68% に中等度以上の精神発達遅滞、てんかんが認められている<sup>19)</sup>。

### 4) SCN4 : G6PC3 欠損症

グルコース-6-ホスファターゼ (Glucose-6-Phosphatase; G6Pase) の 1 つである Glucose-6-Phosphatase protein 3 (G6PC3) (または Glucose-6-Phosphatase- $\beta$ ; G6Pase- $\beta$ ) の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である<sup>20)</sup>。

G6Pase は小胞体内の酵素で、グルコース-6-リン酸からリン酸を除去してグルコースを遊離する。ヒトでは G6Pase は *G6PC1*, *G6PC2*, *G6PC3* からなる遺伝子ファミリーによりコードされている。*G6PC1* の両アレル変異は糖原病 Ia 型を発症するが、グルコース-6-リン酸を細胞質から小胞体内に輸送するグルコース-6-リン酸トランスロカーゼ (glucose-6-phosphatase translocase; G6PT) をコードする *SLC37A4* (*G6PT1*) 変異では糖原病 Ib 型を引き起こす。ヒトでは *G6PC3* 遺伝子のホモ接合または複合ヘテロ接合の変異により G6PC3 欠損症を発症する。また糖原病 Ib 型でも G6PC3 欠損症と同様に好中球数の減少と機能低下を伴うことが知られている。

G6PC3 欠損症患者における好中球数減少・機能低下の機序としては、前骨髄球中の小

胞体分子シャペロンの増加により小胞体ストレス反応が生じて RRNA-dependent protein kinase-like ER kinase pathway が活性化することや、加えて細胞内グルコースの濃度低下により Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  が活性化することにより、好中球アポトーシスが亢進する。その結果、骨髄で前骨髄球、骨髄球での成熟障害が生じ、好中球減少が生じる<sup>20, 21)</sup>。また機能低下について不明な点もあるが、グルコース-6-リン酸の蓄積により、UDP-ガラクトースの生成が抑制される結果、nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase の構成要素である gp91<sup>phox</sup> のグリコシル化が阻害され、呼吸バーストが消失し殺菌能の低下を生じることが想定される<sup>22)</sup>。

#### 5) SCN5 : VPS45 欠損症

VPS45 欠損症は、好中球減少、好中球機能異常、原発性骨髄線維症、腎腫大を特徴とする。エンドソーム系を介した膜輸送を制御するタンパクである VPS45 をコードする遺伝子の変異が原因であり、VPS45 タンパクの発現が低下に基づき、細胞運動能の低下、アポトーシスの増加が引き起こされる。これらが好中球機能低下や好中球減少の原因と考えられているが、病態の詳細は不明である<sup>23, 24)</sup>。

## 診断

乳幼児期からの易感染性症例あるいは偶発的に末梢血血液検査を施行され、好中球減少（多くの症例が ANC は 200/ $\mu$ l 以下）を指摘された場合、3 か月以上継続している慢性好中球減少であるかどうかを確認し、フローチャート（図 3）に従って診断を行う<sup>25)</sup>。頻度の高い感染症としては皮膚化膿症、慢性歯肉炎、歯周病、咽頭扁桃炎、上気道感染症、時に肺炎、肺膿瘍が認められ、比較的難治性である。

周期性のない慢性好中球減少が持続する場合には、自己免疫性好中球減少症を鑑別する目的で抗好中球抗体の有無を測定する。現在行われている抗好中球抗体の検査は血清 IgG の高い症例では擬陽性を示す場合があるので、この検査だけで、自己免疫性好中球減少症と診断することは適当でない。臨床症状、感染症の頻度、重症度を考慮しながら骨髄検査の必要性を判断する。補助条項として、表 1 に示すように、特徴的な合併症状を有する慢性好中球減少症が多く存在するので、その有無を確認する。

骨髄検査では骨髄顆粒球系細胞の比率を観察しながら、成熟障害の有無を確認する。SCN の多くは前骨髄球と骨髄球レベルでの成熟障害がみられ、後骨髄球、桿状核好中球、分葉核好中球が著減している。また骨髄異形成症候群も考慮した形態異常の有無を確認する。一部の先天性好中球減少症では成熟障害を示さない場合もあるので注意が必要である。自己免疫性好中球減少症では桿状核好中球までは過形成で、分葉核好中球が著減し

ている像から、先天性好中球減少症を鑑別することが可能である。

以上から図 1 の先天性好中球減少症の頻度を考慮しながら、SCN、症候性好中球減少に対しての遺伝子検査を行い確定する。

## 重症度

重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度、あるいは合併症状の重症度に依存する。特に SCN3 ではてんかんをはじめとした中枢神経系合併症（精神運動発達遅滞、高次脳機能障害など）、SCN4 は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張の程度、SCN5 では腎肥大と骨髄線維化が重症度に影響する。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。最重症は G-CSF 使用の有無にかかわらず、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）への移行・進展症例であり、造血幹細胞移植以外に治療法はない。また、G-CSF 投与を開始、継続される症例では、好中球数の反応をみながら G-CSF 投与量を増加させる場合には、高用量投与例（8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上）では特に MDS/AML への移行・進展に注意が必要となる<sup>26, 27</sup>。

## 治療の概要

感染症対策としての対症療法と根治療法に分けて治療法を考える必要がある。

### 1) 対症療法

感染症対策が重要であり、Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の定期的投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科による口腔ケアが必要である。G-CSF 投与で約 90% の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。ただし、長期間の G-CSF 投与、特に高用量（8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上）の場合に MDS/AML への進展が高率に認められるので経時的な注意、観察が必要である。SCN での G-CSF 使用に基づいた白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある（図 4）<sup>3, 28, 29</sup>。G-CSF の長期投与で後天的な CSF3R の切断変異が入るが、そのまま長期間 SCN のままで経過する症例と、一部に第 2 の変異が認められる症例に分けられる。後者が AML に移行していくが、第 2 の変異としては *CSF3R-T618I* が共通して認められ、G-CSF に依存しない骨髄系細胞の自己増殖が認められるようになる。最終的には *RUNX1*, *ASXL1* などの更なる遺伝子変異をみとめる AML の発症に至ることが推測されている<sup>30-32</sup>。従って、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髄検査、染色体検査、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。ただし、どの時点で根治療法である造血細胞移植を行うか、確定したものはない。

## 2) 根治療法

根治療法は造血幹細胞移植である。G-CSF に対する反応性に基づいた治療アルゴリズムを図 5 に示す。G-CSF に対する反応不良例, G-CSF 投与中での定期検査で CSF3R 変異, 染色体異常, MDS/AML への進展が認められる場合に造血幹細胞移植が推奨される。種々の造血細胞源, 前処置が行われているが, 生着不全には注意が必要である。MDS/AML へ移行後は造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが, 予後は不良となる<sup>33-38)</sup>。

## E. 予後

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行が予後を左右する。G-CSF の投与で, 感染症 (敗血症) での生命予後は格段に進歩している。G-CSF の投与期間が 10 年以上になる症例で, 投与量を  $8 \mu\text{g}/\text{kg}$  未満と以上に区分すると, 前者での重症敗血症による死亡頻度は 4%, MDS/AML の発症頻度は 11%とされている。一方, 後者の場合には重症敗血症による死亡頻度は 14%, MDS/AML の発症頻度は 40%になることが報告されている。SCN 症例が MDS/AML に移行した場合には化学療法を行うと, 好中球の回復はほとんど認められないことから, 造血細胞移植の継続が必要となるので, ドナー選択を準備しながらの治療開始が望ましいと思われる。造血細胞移植が唯一の救命できる治療法となる。

慢性好中球減少のために歯肉炎, 歯周病, 口内炎は必発の症状であるため, 永久歯の維持が困難となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり, 成人期早期から総義歯となる場合があり, QOL はかなり損なわれることとなる。現在, 根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えているが, 移植時期を小児期と成人に分けた成績の比較では有意に前者が良好である。

## 第2章 推奨

### ① ST 合剤，抗真菌剤

#### 推奨

慢性好中球減少での易感染性対策として ST 合剤の連日内服が推奨される。真菌感染を経験した症例では抗真菌薬（フルコナゾールあるいはイトリゾール）内服が推奨される。

根拠の確かさ B

### ② G-CSF 投与

#### 推奨

好中球増加を目的として 3-5 ・ g/kg /kg から連日の皮下注射（皮下注射が不可の場合は静注）が推奨される。好中球数の増加を確認しながら，投与量と投与間隔を決める。G-CSF に反応が悪い場合でも 20-30 ・ g/kg までの増量が推奨される。

根拠の確かさ A

### ③ 造血幹細胞移植

#### 推奨

G-CSF に反応が認められない，反応が弱く高用量 の G-CSF 投与が必要な場合は推奨される。

G-CSF 投与中で，定期の骨髄検査にて染色体異常，CSF3R の変異，MDS/AML の所見が認められた場合には推奨される。

根拠の確かさ A

G-CSF 投与を開始して，好中球数はある程度保たれているが長期投与を要する可能性がある場合には，適切なドナーがいれば推奨される。

根拠の確かさ B

## 参考文献

- 1) Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al.: Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 35: 696-726, 2015.
- 2) Bousfiha A, Jeddane L Al-Hert W, et al: The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 35: 727-38, 2015.
- 3) Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K: Severe congenital neutropenias. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 17032, 2017.
- 4) Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL et al. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 27: 19-41, 2013.
- 5) Benson KF, Li FQ, Person RE, et al : Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nat Genet* 35: 90-96, 2003.
- 6) Köllner I, Sodeik B, Schreek S, et al: Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood* 108: 493-500, 2006.
- 7) Grenda DS, Murakami M, Ghatak J et al: Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. *Blood* 110: 4179-87, 2007.
- 8) Senée V, Vatter KM, Delépine M, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 53: 1876-83, 2004.



- 9) Skokowa J, Cario G, Uenal M, et al: LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytopoiesis and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. *Nat Med* 12: 1191-97, 2006.
- 10) Gupta K, Kusnetsova I, Klimenkova O, et al. Bortezomib inhibits STAT5-dependent degradation of LEF-1, inducing granulocytic differentiation in congenital neutropenia CD34(+) cells. *Blood* 123: 2550-61, 2014.
- 11) Klimenkova O, Ellerbeck W, Klimiankou M, et al. A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation. *Blood* 123: 1239-49, 2014.
- 12) Salipante SJ, Rojas ME, Korkmaz B et al. Contributions to neutropenia from PFAAP5 (N4BP2L2), a novel protein mediating transcriptional repressor cooperation between Gfil and neutrophil elastase. *Mol Cell Biol* 29: 4394-405, 2009.
- 13) Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13: 596-606, 2013.
- 14) Karsunky H, Zeng H, Schmidt T et al.: Inflammatory reactions and severe neutropenia in mice lacking the transcriptional repressor Gfil. *Nat Genet* 30: 295-300, 2002.
- 15) Suzuki Y, Demoliere C, Kitamura D, Takeshita H, Deuschle U, Watanabe T. HAX-1, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with HS1, a substrate of Src family tyrosine kinases. *J Immunol* 1997; 158: 2736-44, 1997.
- 16) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. : HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 39: 86-92, 2007.

- 17) Ishikawa N, Okada S, Miki M, et al.: Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HAX1 gene. *J Med Genet* 45: 802-7, 2008.
- 18) Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 111: 4954-7, 2008.
- 19) Roques G, Munzer M, Barthez MC, Beaufils S, Beaupain B, Flood T, et al. Neurological Findings and Genetic Alterations in Patients with Kostmann Syndrome and HAX1 Mutations. *Pediatr Blood Cancer* 61: 1041-1048, 2014.
- 20) Boztug K, et al.: A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med* 360:32-43, 2009.
- 21) Cheung YY, et al.: Impaired neutrophil activity and increased susceptibility to bacterial infection in mice lacking glucose-6-phosphatase-beta. *J Clin Invest* 117:784-793, 2007.
- 22) Banka S, et al.: G6PC3 mutations cause non-syndromic severe congenital neutropenia. *Mol Genet Metab* 108:138-141, 2013.
- 23) Vilboux T, Lev A, Malicdan MC, et al.: A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutation in *VPS45*. *N Engl J Med* 369: 54-65, 2013.
- 24) Stepensky P, Saada A, Cowan M, et al.: The Thr224Asn mutation in the VPS45 gene is associated with the congenital neutropenia and primary myelofibrosis of infancy. *Blood* 121:5078-5087, 2013.
- 25) 小林正夫, 川口浩史: 先天性好中球減少症: 概論 日本臨床新領域別症候群シリーズ 免疫症候群 (第2版) 日本臨床社 pp. 558-561, 2016.

- 26) Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al.: The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 107: 4628-35, 2006.
- 27) Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al.: Stable long-term risk of leukemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 150:196-9, 2010.
- 28) Dong F, Brynes RK, Tidow N, et al.: Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 333: 487-93, 1995.
- 29) Tidow N, Pilz C, Teichmann B, et al.: Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 89: 2369-75, 1997.
- 30) Beekman R, Valkhof M, van Strien P, et al.: Prevalence of a new auto-activating colony stimulating factor 3 receptor mutation (CSF3R-T595I) in acute myeloid leukemia and severe congenital neutropenia. *Haematologica* 98: e62-e63, 2013.
- 31) Skokova J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, et al.: Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* 123: 2229-2237, 2014.
- 32) Touw IP: Games of clones: the genomic evolution of severe congenital neutropenia (Ham-Wasserman manuscript). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015: 1-7.
- 33) Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard A, Boxer L et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 95: 1195-1198, 2000.

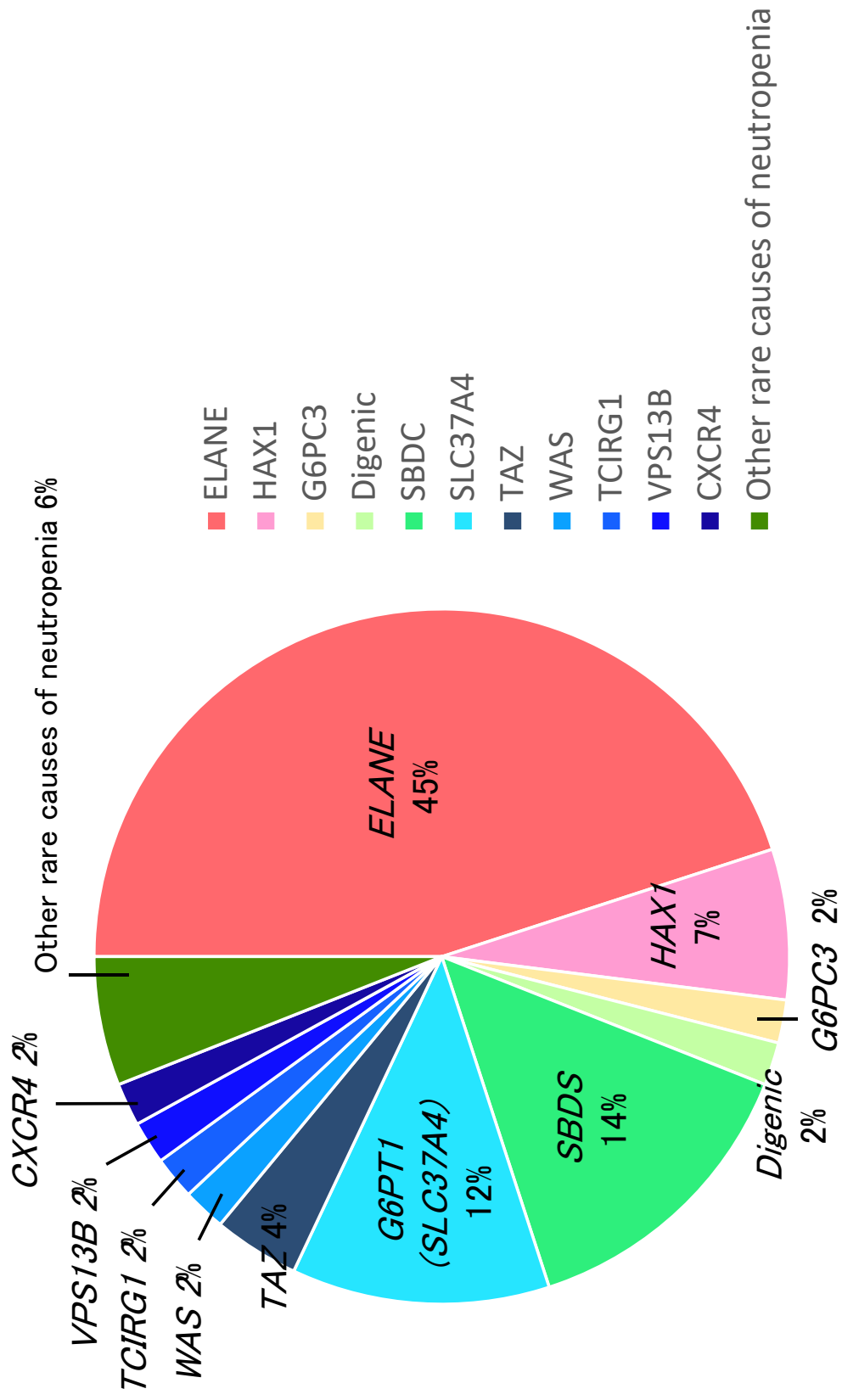
- 34) Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, Kato K, Nagatoshi Y, Tabuchi K et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases. *Pediatr transplant* 2010; 14(5): 657-663, 2010.
- 35) Carlsson G, Winiarski J, Ljungman P, Ringden O, Mattsson J, Nordenskjöld M et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. *Pediatr blood & cancer* 56: 444-451, 2011.
- 36) Thachil J, Caswell M, Bolton - Maggs PH, Pizer B, Keenan R. Non - myeloablative transplantation for severe congenital neutropenia. *Pediatr blood & cancer* 50: 920-921, 2008.
- 37) Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 126: 1885-92, 2015.
- 38) Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. *Current opin hematol* 19: 44-51, 2012.

# 表1. 先天性好中球減少症の分類

疾患	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子
1. 重症先天性好中球減少症					
(a) SCN1 (ELANE異常症)	好中球	骨髓細胞分化	MDS/白血病	AD	ELANE
(b) SCN2 (GFI1欠損症)	好中球	骨髓細胞分化	B/Tリンパ球減少	AD	GFI1
(c) SCN3 (Kostmann病)	好中球	骨髓細胞分化	高次脳機能・神経学的障害, MDS/白血病	AR	HAX1
(d) SCN4 (G6PC3欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髓細胞分化, 走化, 活性酸素産生	先天性心疾患, 泌尿生殖器奇形, 内耳性難聴, 体幹・四肢の静脈拡張	AR	G6PC3
(e) SCN5 (VPS45欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髓細胞分化, マイグレーション	髄外造血, 骨髓線維化, 腎肥大	AR	VPS45
2. 糖原病1b型	好中球, 単球・マクロファージ	骨髓細胞分化, 走化, 活性酸素産生	空腹時血糖, 乳酸アシドーシス, 高脂血症, 肝腫大	AR	G6PT1 (SLC37A4)
3. 周期性好中球減少症	好中球	分化	他の白血球, 血小板の周期性変動	AD	ELANE
4. X連鎖性好中球減少症	好中球, 単球・マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL, (GOF)	WAS
5. P14/LAMTOR2欠損症	好中球, リンパ球, メラニン産生細胞	核内体生合成	低ガンマグロブリン血症, CD8T細胞障害活性低下, 部分白子症, 成長障害	AR	ROBLD3/LAMTOR2
6. Barth症候群	好中球	骨髓細胞分化	心筋症, 筋疾患, 成長遅延	XL	tafazzin (TAZ)
7. Cohen症候群	好中球	骨髓細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COHI
8. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	好中球	骨髓細胞分化	皮膚萎縮症, 白血球減少, MDS	AR	C16ORF57
9. JAGNI変異	好中球	骨髓細胞分化	骨格系異常(低身長), 歯牙形成異常	AR	JAGNI
10. Methylglutanic aciduria	好中球	骨髓細胞分化	小頭症, 低血島, 筋緊張低下, けいれん, 白内障, 子宮内発育遅滞	AR	CLPB
11. G-CSF受容体(CSF3R)異常症	好中球(好中球減少は軽度)	骨髓系細胞の成熟障害なし	G-CSFに反応なし	AR	CSF3R

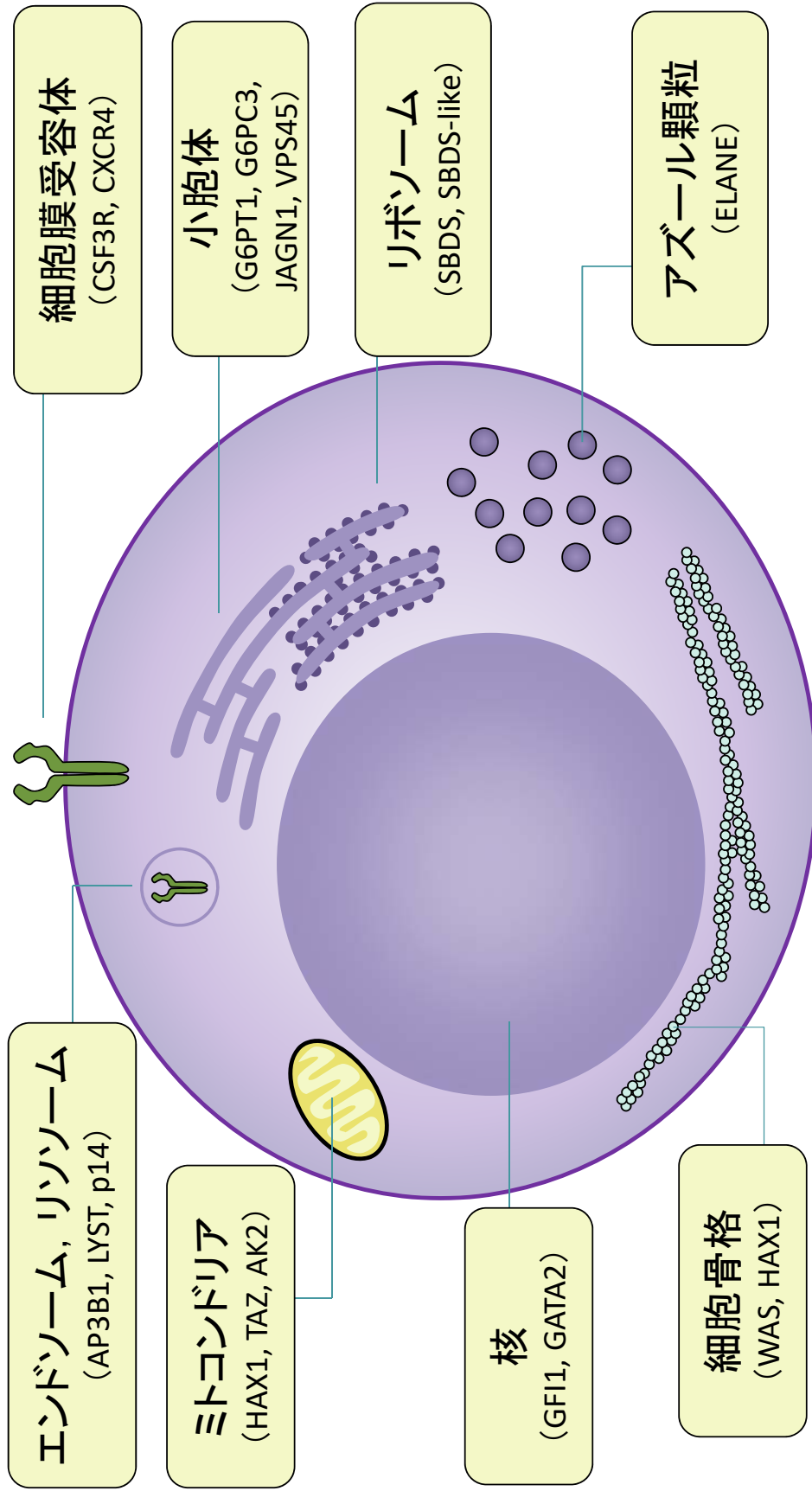
(IUIS, J Clin Immunol 35: 696, 2015.)

図1. 先天性好中球減少症の頻度(欧州)



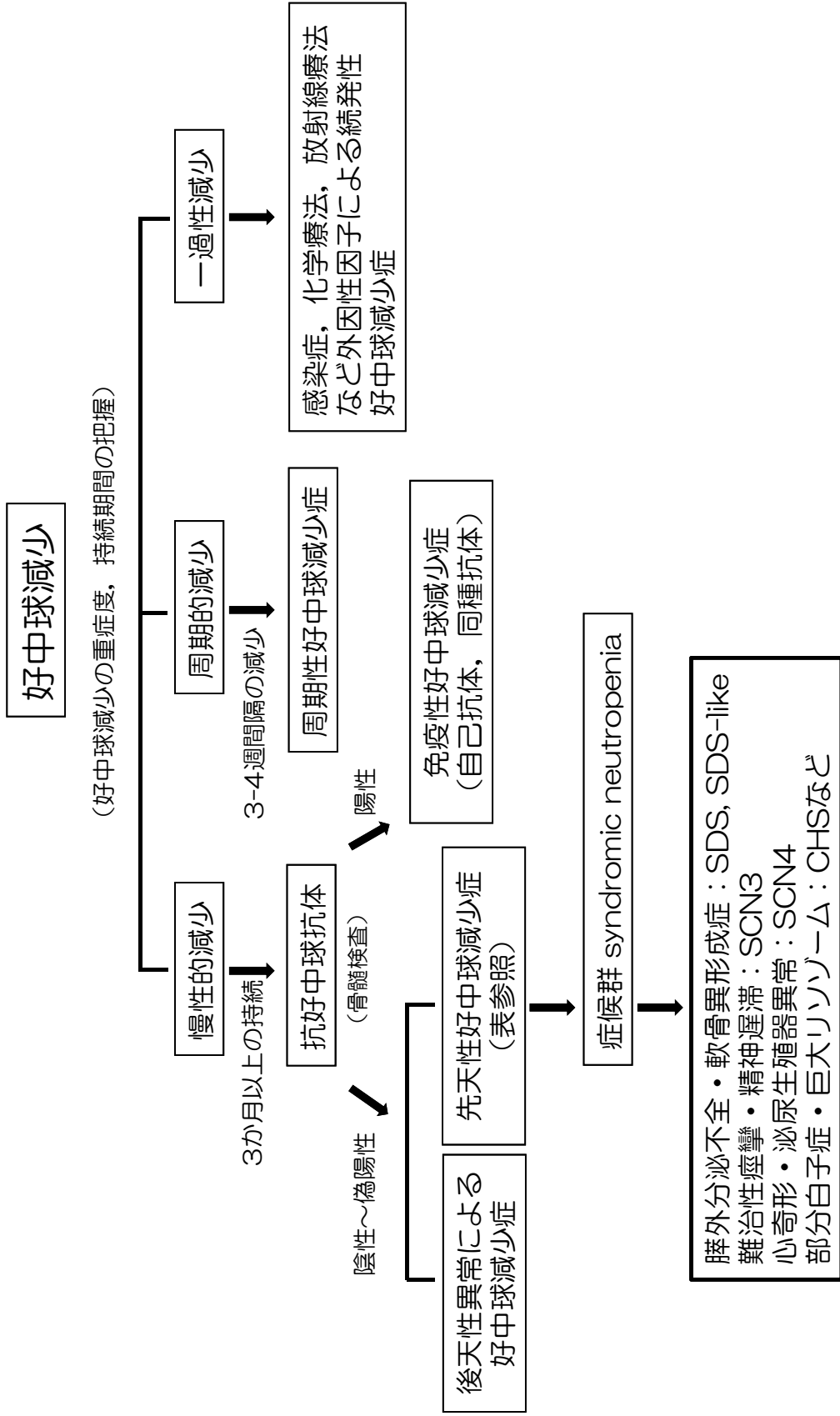
(Skokowa J, et al, Nat Rev Primer Dis 3:17032, 2017.)

図2. 先天性好中球減少症の病因と細胞小器官



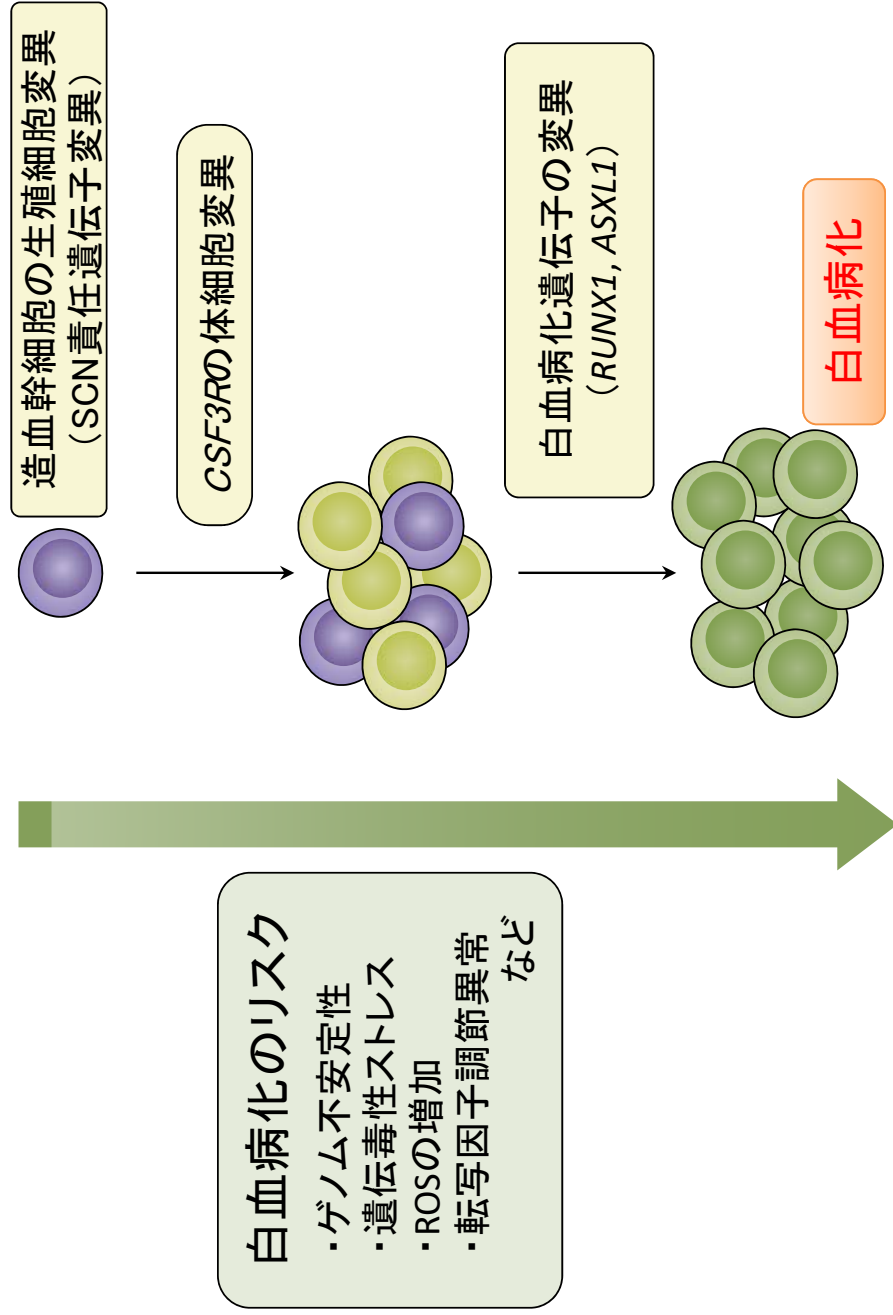
(Skokowa J, et al, Nat Rev Primer Dis 3:17032, 2017を改変)

図3. 小児期好中球減少症の診断フローチャート



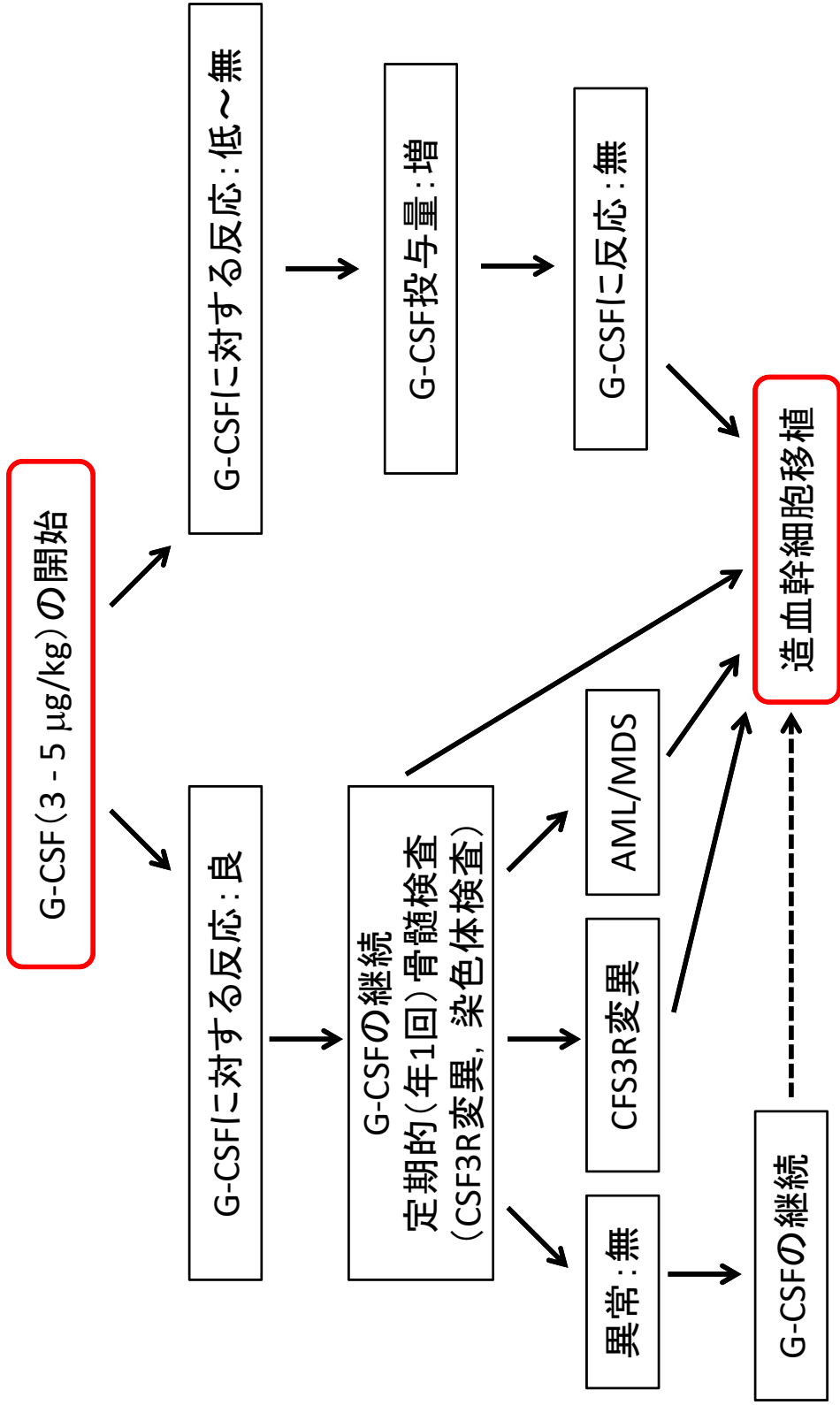


# 図4. SCNの白血病化モデル



(Skokowa J, et al, Nat Rev Primer Dis 3:17032, 2017を改変)

図5. G-CSF反応性に基づいた  
重症先天性好中球減少症治療アルゴリズム



## 慢性肉芽腫症 (Chronic Granulomatous Disease : CGD)

OMIM 番号

- 1) #306400 - CYBB 欠損型、gp91<sup>phox</sup> 欠損型、X 染色体劣性遺伝
- 2) #233690 - CYBA 欠損型、p22<sup>phox</sup> 欠損型、常染色体劣性遺伝
- 3) #233700 - NCF1 欠損型、p47<sup>phox</sup> 欠損型、常染色体劣性遺伝
- 4) #233710 - NCF2 欠損型、p67<sup>phox</sup> 欠損型、常染色体劣性遺伝
- 5) #613960 - NCF4 欠損型、p40<sup>phox</sup> 欠損型、常染色体劣性遺伝

### <疾患の概要>

慢性肉芽腫症 (Chronic Granulomatous Disease :CGD) は活性酸素産生に必要な NADPH oxidase の異常で、食細胞が殺菌の際に必要な活性酸素が産生されないため炎症が持続する疾患である。乳児期より成長障害、重症な細菌性リンパ節炎や膿瘍、骨髄炎を発症し、その起炎菌としてはカタラーゼ陽性菌、特にブドウ球菌や真菌が挙げられる。また、肉芽腫形成に伴う消化管や尿路系の通過障害もよく診られる。治療は抗菌剤、抗真菌剤の投与が主体となるが、重症の場合は造血幹細胞移植が適応となる。

### <病因>

活性酸素産生に必要な NADPH oxidase の構成要素である細胞膜タンパク質の gp91<sup>phox</sup>、p22<sup>phox</sup> あるいは細胞質内タンパク質の p47<sup>phox</sup>、p67<sup>phox</sup>、p40<sup>phox</sup> の異常により発症し、gp91<sup>phox</sup> 欠損は X 連鎖性で全体の約 8 割を占め、他の CGD は常染色体劣性の遺伝形式をとる。

### <臨床症状>

- 1) 乳幼児期より発症するブドウ球菌、セラチア、カンジダ、アスペルギルスによる深部感染症 (肝臓膿瘍、肛門周囲膿瘍、肺膿瘍、リンパ節炎、骨髄炎)
- 2) 呼吸器系、消化管、尿路系のびまん性肉芽腫
- 3) 難治性腸炎

### <検査所見>

- 1) 食細胞活性酸素産生能欠損あるいは低下 : NBT 色素還元能試験、DHR123 法による FCM
- 2) NADPH oxidase 関連タンパクの異常 : gp91<sup>phox</sup>、p22<sup>phox</sup>、p47<sup>phox</sup>、p67<sup>phox</sup> 抗体による WB あるいは FCM
- 3) 遺伝子変異 : CYBB、CYBA、NCF-1、NCF-2、NCF-4 の遺伝子解析

### <診断>

- 1) 活性酸素産生の評価及び細胞膜タンパク質 (gp91<sup>phox</sup>、p22<sup>phox</sup>) を認識する抗体 (7D5) による FCM
- 2) 細胞質内タンパク質 (p47<sup>phox</sup>、p67<sup>phox</sup>) を認識する各抗体による WB あるいは FCM
- 3) 各関連遺伝子の遺伝子解析

<診断のフローチャート>

添付資料

<重症度分類>

・重症（全症例の90%）

食細胞の活性酸素産生能が全く見られず、抗菌剤、抗真菌剤等の感染予防（ST合剤及びイトラコナゾールの内服、インターフェロン $\gamma$ の皮下注射）を行っても深部感染症が続発する症例。HLA一致造血幹細胞移植、造血幹細胞遺伝子治療が適応

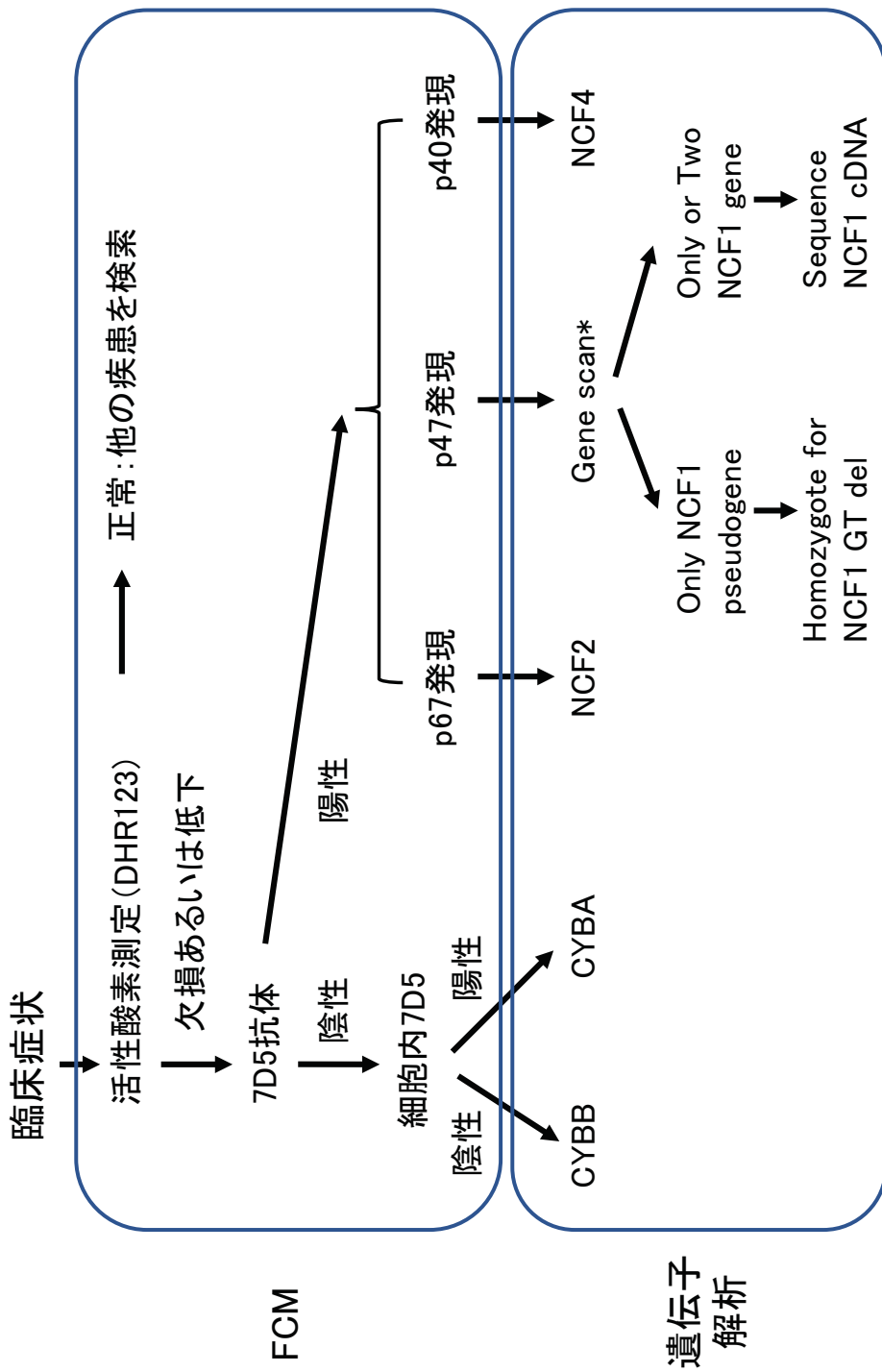
・中等度（全症例の10%）

活性酸素産生能を有する食細胞が5%程度あるいはインターフェロン $\gamma$ にて活性酸素産生能が誘導される症例。キャリア例でX染色体の不活化により活性酸素産生能を有する食細胞が5程度存在する症例。抗菌剤、抗真菌剤等の感染予防（ST合剤及びイトラコナゾールの内服、インターフェロン $\gamma$ の皮下注射）にて深部感染症が認められない症例。

・軽症（なし）

上記、感染予防も不要な症例

# CGD診断のフローチャート



\*NCF-1には2つのpseudogene (NCF1b, 1c) があるため、Ex2 73-74 del GTを含んだGene Scanによる量比解析及びMLPA法によるpseudogeneとのcross over解析が必要

## Clinical Questions

### 1. 疫学、ワクチン、修学・就職

#### 1) 日本における CGD の病型とその割合は？

・ 204 家系 239 名 男女比 6.7 : 1 (208:31)、発生率 1/22 万人

欠損タンパク質	遺伝子	遺伝形式	活性酸素	頻度
gp91- <i>phox</i>	<i>CYBB</i>	X 劣	0%	70~80%
p22- <i>phox</i>	<i>CYBA</i>	常劣	0%	数~10%
p47- <i>phox</i>	<i>NCF1</i>	常劣	0~1%	数~10%
p67- <i>phox</i>	<i>NCF2</i>	常劣	0~1%	10%
p40- <i>phox</i>	<i>NCF4</i>	常劣	0~1%	不明

#### 2) ワクチン接種は可能か？

- ・ BCG は禁忌
- ・ その他のワクチンは積極的に接種する

#### 3) 修学・就職は可能か？

- ・ 可能
- ・ 但し、極力、粉じんのないきれいな環境での仕事が望ましい

### 2. 診断

#### 1) まず行うべき検査とは？

・ gp91-*phox* による CGD が多いため、Flow cytometry による DHR-123 を用いた活性酸素酸性能の測定と 7D5 抗体を用いた gp91-*phox*/p21-*phox* の発現を確認する

#### 2) 検査会社が行う DCFH 法の問題点とは？

・ DCFH (2',7'-Dichlorodihydrofluorescein) 法は溶血を行わない検体 (全血) への DCFH 添加にて蛍光強度が減弱するため DHR-123 法が推薦される

### 3. 治療

#### 1) IFN- $\gamma$ の有効性は？

- ・ CGD 患者の約 1/3 で重症感染症の発症を抑制できるとの報告あり
- ・ 日本では患者の約 3-4 割に投与され、スプライス異常からの mRNA 是正により活性

酸素が産生させるとの報告がある

2) PPAR $\gamma$ の有効性は？

- ・ミトコンドリア及びペルオキシゾームでの $\beta$ -酸化に関与し、細胞内の活性酸素を増加させるとの報告あり（3mg/kg で3ヶ月の使用）

3) 造血幹細胞移植

- ・血縁、非血縁の HLA 一致ドナーが望ましい
- ・小児の場合、BU の血中濃度に個人差があるため試験投与により合計 AUC が 45～65mg/Lxh となるように調整する方法が行われている
- ・移植後大量 Cyclophosphamide 療法 (Post-CY) による HLA 半合致移植も行われている

4) 遺伝子治療

- ・gp91-phox による CGD に対して行われている
- ・レトロウイルスベクターによる遺伝子治療にて造血系腫瘍が複数発生している
- ・myeloid-specific promoter による CYBB 発現レンチウイルスベクターによる造血幹細胞が行われている

## 1 章 疾患の解説

### 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

#### 疾患背景

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は、NEMO (nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator) 蛋白をコードする *IKBKG* 遺伝子あるいは I $\kappa$ B $\alpha$  をコードする *NFKBIA* 遺伝子の異常によって発症する<sup>1</sup>。前者は X 連鎖劣性遺伝形式をとり通常男性に発症するが、X 染色体不活化の偏りによって女性に発症した例も報告されている<sup>2</sup>。後者は常染色体優性遺伝形式をとる。NF- $\kappa$ B シグナル伝達障害に関連する分子の異常により、外胚葉の発生に重要な ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達障害による外胚葉形成不全 (歯牙欠損/萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛) を呈し、TNF- $\alpha$  受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 等からのシグナル伝達障害によって免疫不全を呈することを特徴とする疾患である。この疾患のほとんどは *IKBKG* 遺伝子異常によって男児におこり、出生男児 25 万人に 1 人の頻度である<sup>3</sup>。

#### 原因・病態

*IKBKG* 遺伝子異常 (X 連鎖劣性遺伝型)、*NFKBIA* 遺伝子の異常 (常染色体優性遺伝型) のいずれにおいても、転写因子である NF- $\kappa$ B の活性化障害が基本的な病態である。NF- $\kappa$ B は、細胞分化や免疫応答、アポトーシスの制御などに重要な役割を果たしている (図 1)<sup>4</sup>。

外胚葉の分化には、ectodysplasin および ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達が必要である。Ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達に NF- $\kappa$ B が関与しているため、この疾患では外胚葉形成異常が生じることになる (図 1)。

NF- $\kappa$ B の活性化障害は、TNF- $\alpha$  受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 などからの細胞内シグナル伝達にも異常をきたすため、様々な免疫異常を生じる。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常を来す (図 1)。*IKBKG* 遺伝子異常では、炎症性腸疾患を合併しやすい。これは、TNF- $\alpha$  の作用による腸管上皮細胞のアポトーシスが亢進することによると考えられている<sup>5</sup>。

NF- $\kappa$ B は RANK (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B) や血管内皮細胞増殖因子受容体-3 (VEGFR-3) のシグナル伝達にも関与している (図 1)。*IKBKG* 遺伝子異常では、大理石病やリンパ浮腫を合併する事がある。大理石病は、RANK シグナル伝達障害による破骨細胞の分化障害や TNF- $\alpha$  の作用による破骨細胞のアポトーシスの亢進が関連していると考えられている。リンパ浮腫は VEGFR-3 からのシグナル伝達障害が原因であると考えられている<sup>6</sup>。



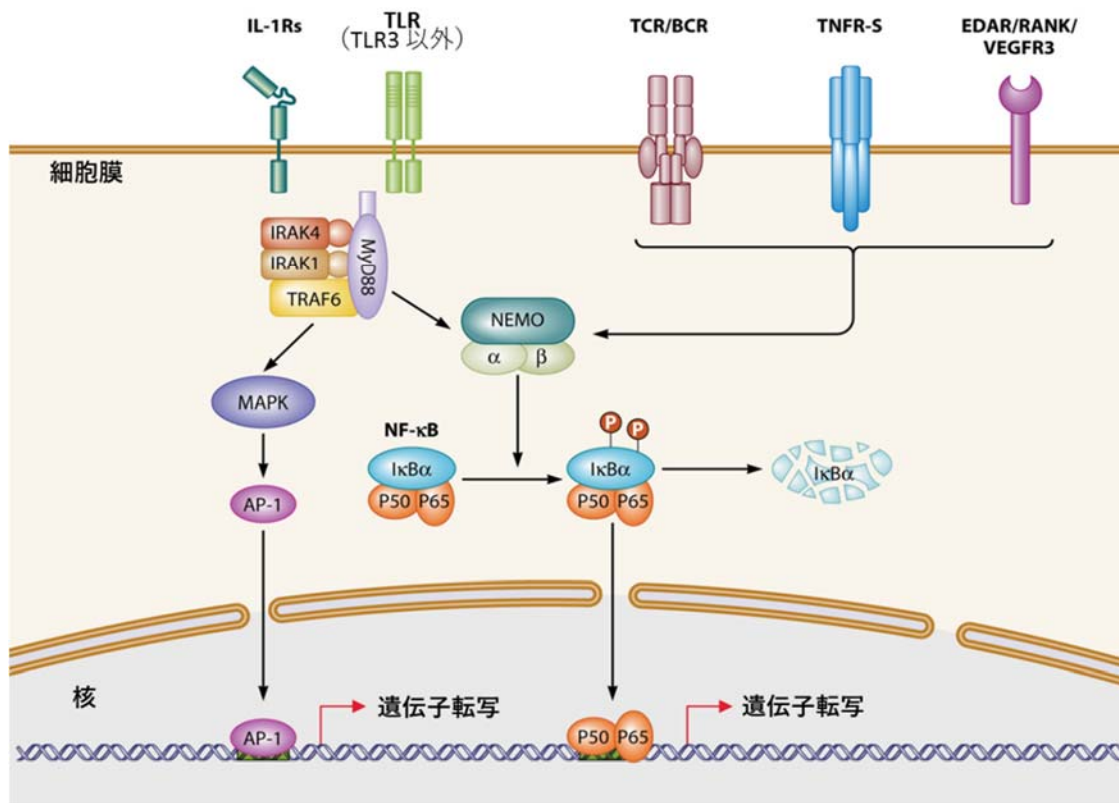


図 1. NF- $\kappa$ B の様々な機能

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症では、NEMO (*IKBKG* 遺伝子がコードする蛋白) や  $I\kappa B\alpha$  (*NFKBIA* 遺伝子がコードする蛋白) の異常によって、NF- $\kappa$ B の活性化障害がおこる。

## 臨床像

### 1. 外胚葉形成異常

皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の3つのうち少なくとも2つの形成異常を認める場合を外胚葉形成不全という。ただし、歯牙の放出や毛髪の発達が不十分である乳児期早期には外胚葉形成不全の判定は難しい。

皮膚は、汗腺の無形性はたは低形成によって乾燥し、皺が多く色素が少ない。アトピー性皮膚炎の合併頻度が高い。まれに色素失調症様の色素沈着が認められる事がある。毛髪は粗で細かく色素が少ない。眉毛や睫毛、体毛は薄いか欠損する。歯牙の異常としては、完全無歯症または歯牙萌出遅延を伴う部分欠損、円錐状歯が認められる。顔貌の特徴は、眼上部の隆起を伴う前頭部の突出、頬部の平坦化、低い鼻梁、厚く外にめくれた唇、眼周囲のしわと色素過剰、突出した耳、耳介低位である。唾液や涙の分泌量は少なく、食道胃逆流現象の頻度が多いことが知られている。

## 2. 免疫不全

細菌、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barrウイルス）、真菌・ニューモシスチス・イロベチイ、抗酸菌などの感染症がおこりやすい。特に、莢膜多糖体に対する抗体産生不全のため、肺炎球菌感染症やインフルエンザ菌感染症がおこりやすく重症化しやすい。BCG 感染症がおこりやすいことも特徴である。易感染性が強い例では、一般ウイルスを含めた重症感染症がおこり、早期の造血幹細胞移植を要する場合がある。

## 3. 検査所見

本疾患は重症例を除くと、他の複合型免疫不全症や抗体産生不全と異なり、一般的な免疫学的検査では所見に乏しい。液性免疫の異常としては、血清 IgG 低値、高 IgM・IgA・IgD 血症を呈することが多く、特異抗体産生能の低下、肺炎球菌特異的 IgG 産生能の低下を認める場合がある。IKBK 遺伝子異常では NK 活性が低下することが多い。

IKBK 遺伝子異常では、臨床像・検査所見に関して以下の表に示すような報告があり<sup>3</sup>、実際の臨床像が多彩であることがうかがえる。

症状	%	検査異常	%
外胚葉形成不全	77	高 IgM 血症	15
大理石病	8	低ガンマグロブリン血症	59
リンパ浮腫	8	高 IgA 血症	37
Small for Gestational Age	14	高 IgD 血症	40
自己免疫疾患・自己炎症性疾患	23	特異抗体産生不全	64
死亡	36	肺炎球菌抗体産生不全	81
易感染性	98	B 細胞シグナル伝達異常	94
細菌	86	TNF- $\alpha$ に対する反応低下	82
抗酸菌	44	IL-1 に対する反応低下	86
ニューモシスチス肺炎	8	TLR に対する反応低下	64
DNA ウイルス	21	NK 活性低下	100
髄膜炎	21		
肺炎	31		
敗血症／菌血症	33		
膿瘍	30		

## 診断

外胚葉形成異常があり、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの細菌、真菌／ニューモシスチス・イロベチイ、ヘルペスウイルス科ウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス）、抗酸菌（BCG を含む）、などによる感染症を繰り返したり、重症化した場合、あるいは、低ガンマグロブリン血症や NK 活性低下が見られた場合に、この疾患を疑う。軽症から重症まで多彩な臨床像を呈することに注意が必要である。特に乳幼児期は外胚葉形成異常が明確に出現していないため、診断が困難な場合がある。

## 1. 鑑別診断

外胚葉形成不全症は、ectodysplasin をコードする *EDI* 遺伝子や ectodysplasin 受容体遺伝子 (*DL* 遺伝子) 異常によってもおこるので鑑別する必要がある。これらの場合には免疫不全は呈さない。極めてまれな疾患ではあるが、*ORAI1* あるいは *STIM1* 遺伝子異常でも類似の臨床像を呈するため遺伝子検査などによる鑑別が必要である<sup>7</sup>。NF-κB 経路の異常として、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症や、HOIL-1 欠損症、HOIP 欠損症、IKBKB 欠損症などが鑑別診断として重要である。乳幼児期に炎症性腸疾患を発症しやすい点からは、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、IL-10 欠損症、IL-10 受容体欠損症、XIAP 欠損症などを鑑別する必要がある。

## 2. 診断基準

①あるいは②のいずれかを満たした場合、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症と確定診断する。

① 皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の3つのうち、少なくとも2つの形成異常に由来する症状を認め、NF-κB 経路のシグナル伝達障害が機能検査によって確認された場合。

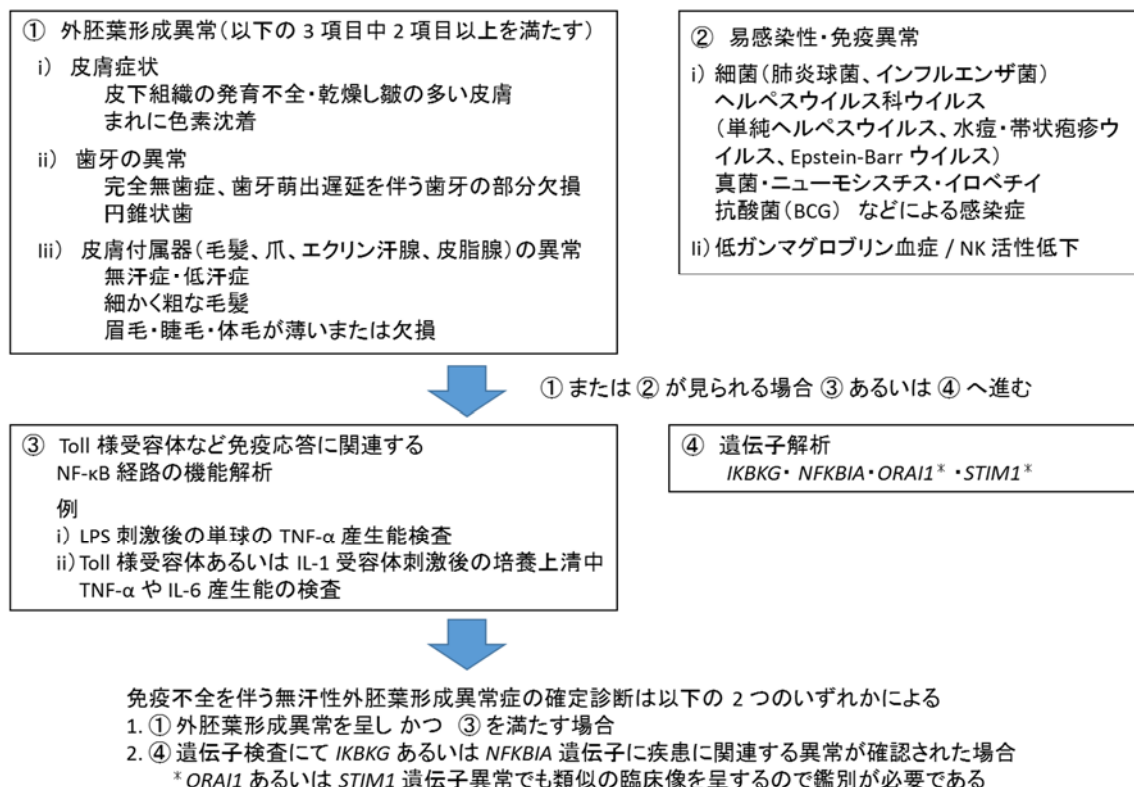
なお NF-κB 経路のシグナル伝達障害の有無については、以下の方法がある。

- i) LPS 刺激後の単球の TNF-α 産生をフローサイトメーターで解析する（細胞内サイトカイン産生）。
- ii) Toll 様受容体や IL-1 受容体を *in vitro* で刺激し、培養上清中の TNF-α や IL-6 の産生を ELISA 法などで解析する。

② 外胚葉形成不全および易感染性の症状の有無に関わらず、NF-κB 経路のシグナル伝達障害につながる *IKBKG* 遺伝子あるいは *NFKB1A* 遺伝子の異常を認める場合。

なお、*IKBKG* 遺伝子検査においては、pseudogene が検査結果に影響するため注意が必要である。

### 3. 診断フローチャート



### 3. 重症度分類

#### 重症

難治性・重症感染症を起こす場合、ガンマグロブリンの定期的補充が必要な場合や炎症性腸疾患、自己免疫疾患、大理石病、リンパ浮腫などの合併症がある場合などを含め、感染予防などの継続した予防法や治療を行う場合。

#### 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

この疾患は、軽症から重症まで臨床像が多彩であるので、臨床像に応じて治療方針を立てる必要がある。細菌感染とくに侵襲性細菌感染症が急速に悪化することがあるので、可能性のある場合には迅速に抗菌薬の経静脈的投与による治療を開始すること必須である。また、ほとんどの患者で特異抗体産生不全がみられることから、ガンマグロブリンの定期的補充は重要であると考えられる。易感染性が強い場合、抗真菌剤やST合剤による感染予防が必要になる。

免疫不全が重症である場合、造血幹細胞移植の適応となる。大理石病やリンパ浮腫を合併している場合には易感染性が強いことが知られており<sup>4</sup>、造血幹細胞移植の適応となること

が多い<sup>1</sup>。炎症性腸疾患に対する造血幹細胞移植の効果は明確ではない。炎症性腸疾患に対して TNF 阻害薬が有効であるとの報告があるが<sup>8</sup>、易感染性を増悪させてしまう可能性を考慮して慎重に行う必要がある。

### 長期予後

症例数が少なく長期予後は明らかではない。

### 予防接種

生ワクチンの接種は禁忌である。

BCG を既に接種している場合には、接種後早期に BCG 感染症を発症する場合もあるが、数か月から数年後に BCG 感染症を発症する可能性もある。接種部位や所属リンパ節の状態を定期的に評価し、胸部や骨単純 X 線などによる精査を定期的に行う。BCG 接種をしたことのみによって抗結核剤を使用すべきかどうかについては症例ごとの判断が必要である。

1. Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Allergol Int.* 2012;61(2):207-217.
2. Lei K, Zhang Y, Dong Z, Sun Y, Yi Z, Chen Z. A novel 1-bp deletion mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation causing severe X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in a Chinese girl. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(1):60-62.
3. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
4. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IkappaBalph deficiency. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):490-497.
5. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature.* 2007;446(7135):557-561.
6. Doffinger R, Smahi A, Bessia C, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet.* 2001;27(3):277-285.
7. Lian J, Cuk M, Kahlfuss S, et al. ORAI1 mutations abolishing store-operated Ca(2+) entry cause anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
8. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):39-49.

CQ

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか
2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか
3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か
4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか
5. 合併症としての炎症性腸疾患に対する抗 TNF 阻害薬療法は適応となるか

## 1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか

### 推奨

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

根拠の確かさ C

### 背景

この疾患では液性免疫、細胞性免疫、自然免疫のいずれも障害がみられ細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染の予防は重要な課題である<sup>1</sup>。

### 科学的根拠

この疾患における ST 合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態でのニューモシスチス・イロベチイ感染症予防における ST 合剤の有効性は確立しており<sup>2,3</sup>、慢性肉芽腫症や IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症などの他の原発性免疫不全症でも細菌感染予防に対する有効であると考えられている<sup>5,6</sup>。

### 解説

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられている。実際に自然免疫不全症である IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症、抗体産生不全症や好中球減少症・慢性肉芽腫症における感染予防に用いられており、重症感染症が予防できていると考えられている。この疾患では肺炎球菌やインフルエンザ菌、ブドウ球菌などによる侵襲性細菌感染症が重症化しやすいため、感染予防のために推奨される。

1. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
3. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983;99(5):657-674.
6. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(6):403-425.

## 2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

### 推奨

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

根拠の確かさ C

### 背景

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

### 科学的根拠

本疾患におけるイトラコナゾールなどの抗真菌剤予防内服の効果は確認されていないが、同様に真菌感染症を起こしやすい慢性肉芽腫症では、イトラコナゾールの予防内服の効果を確認されている<sup>1</sup>。

### 解説

この疾患では易感染性の程度が様々である。易感染性の強い場合にはイトラコナゾールの投与が推奨される。

1. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2416-2422.



### 3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

#### 推奨

この疾患では、特異抗体産生不全がみられる事が多い。また低ガンマグロブリン血症を呈する場合もある。低ガンマグロブリン血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ガンマグロブリン投与が推奨される。

根拠の確かさ C

#### 背景

この疾患では、自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれも、ある程度以上の障害が見られる。液性免疫では、特異抗体産生不全が高頻度で見られる。低ガンマグロブリン血症を呈する場合もあり、易感染性に大きな影響を与える。

#### 科学的根拠

この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある<sup>1,2</sup>。

#### 解説

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

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):210-212.
2. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immun*. 2017;139(3):S1-S46.

#### 4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

##### 推奨

この疾患で重症の易感染性を呈し、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。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

この疾患では、易感染性の程度が様々であり、いろいろな感染予防対策を行っていても、感染症のコントロールが困難な場合がある。特にリンパ浮腫や大理石病を合併している場合には易感染性が強く、多くの場合造血幹細胞移植が必要である。

##### 科学的根拠

造血幹細胞移植による免疫能の回復が報告されている<sup>1,2</sup>。他方この疾患に対する造血幹細胞移植では、生着不全などの合併症が多い事が知られている。腸管病変の改善のためには造血幹細胞移植は有効ではないとされている<sup>2-4</sup>。移植後の全生存率は70%台であると報告されており、移植前に抗酸菌感染症や炎症性腸疾患がある場合には移植成績が低下すると報告されている<sup>2</sup>。

##### 解説

易感染性が強い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. Abbott JK, Quinones RR, de la Morena MT, Gelfand EW. Successful hematopoietic cell transplantation in patients with unique NF-kappaB essential modulator (NEMO) mutations. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(11):1446-1447.
2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood*. 2017;130(12):1456-1467.
3. Pai SY, Levy O, Jabara HH, et al. Allogeneic transplantation successfully corrects immune defects, but not susceptibility to colitis, in a patient with nuclear factor-kappaB essential modulator deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1113-1118 e1111.
4. Klemann C, Pannicke U, Morris-Rosendahl DJ, et al. Transplantation from a symptomatic carrier sister restores host defenses but does not prevent colitis in NEMO deficiency. *Clin Immunol*. 2016;164:52-56.

## 5. 合併症としての炎症性腸疾患に対する抗 TNF 阻害薬療法は適応となるか

### 推奨

TNF- $\alpha$  は、この疾患における炎症性腸疾患の病態に密接に関連しており、炎症性腸疾患の治療に、TNF 阻害薬は有効であると報告されている。炎症性腸疾患のコントロールが困難である場合には、免疫不全状態に注意しながら TNF 阻害薬による治療を行うことは、患者の QOL 向上のためにも考慮すべきである。

根拠の確かさ C

### 背景

患者の 20%程度に炎症性腸疾患がみられ、難治性であり、ステロイドや免疫抑制剤による治療の効果が低いことが多い<sup>1</sup>。小児期に起こりやすく体重増加不良を来すなど患者の長期的管理上、大きな問題である。また、造血幹細胞移植の成績にも影響すると報告されている<sup>2</sup>。

### 科学的根拠

クローン病などの炎症性腸疾患では、TNF- $\alpha$  が病態に強く関連しており、TNF 阻害薬が有効である。腸管上皮において NEMO を欠損するマウスでは、炎症性腸疾患を起こすことが報告され TNF- $\alpha$  によって腸管上皮の細胞死や炎症が誘導されることが示されている<sup>3</sup>。また実際に、重症の炎症性腸疾患を合併した患者に TNF 阻害薬が有効であったことが報告されている<sup>4</sup>。免疫抑制状態をさらに増悪させる可能性もあり、TNF 阻害薬の使用は、コントロール困難な重症炎症性腸疾患に限定される。

### 解説

一般的に、TNF 阻害薬は、炎症性腸疾患の治療として用いられている。この疾患に合併する炎症性腸疾患も、TNF- $\alpha$  が病態の基盤になっていることが知られている。この疾患自体、免疫不全状態を基本病態としており、TNF 阻害薬は、免疫不全状態を増悪させる可能性がある。従って、TNF 阻害薬の使用は、コントロール困難な炎症性腸疾患に限定されるべきであると考える。

1. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1169-1177 e1116.
2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017;130(12):1456-1467.
3. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature.* 2007;446(7135):557-561.
4. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):39-49.

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧



雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Hiejima E, Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hori M, Izawa K, Kawai T, Matsuoka M, Kojima Y, Ohara A, Nishikomori R, Ohara O, <u>Heike T.</u>	Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3.	Clin Immunol.	in press		2018
Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsui N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragai T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yu H, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wada T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Nonoyama S, Morio T.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Progressive Combined Immunodeficiency and Lymphoproliferation in Activated PI3K $\delta$ Syndrome Type 1.	J Allergy Clin Immunol.	in press		2018
Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al.	Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases.	Allergol Int.	67	43-54	2018
Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito M.	Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors.	Biochem Biophys Res Commun.	497	719-725	2018
Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, <u>Yachie A.</u>	Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis.	Clin Exp Immunol.	191	349-55	2018
Wada T, Toma T, Miyazawa H, Koizumi E, Shirahashi T, Matsuda Y, <u>Yachie A.</u>	Longitudinal analysis of serum interleukin-18 in patients with familial Mediterranean fever carrying MEFV mutations in exon 10.	Cytokine.	104	143-146	2018
<u>Ohnishi H.</u> Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S.	Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis.	Eur J Dermatol.	28	108-111	2018
Asano T, Okada S, Tsumura M, Yeh T, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, Imai K, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M.	Enhanced AKT phosphorylation of circulating B cells in patients with activated PI3K $\delta$ syndrome.	Front Immunol.	9	568	2018
Petersheim D, Massaad DJ, Lee S, Scarselli A, Cancrini C, Moriya K, <u>Sasahara Y.</u> Lankester A, Dorsey M, Di Giovanni D, Bezrodnik L, Ohnishi H, Nishikomori R, Tanita K, Kanegane H, Morio T, Gelfand E, Jain A, Secord E, Picard C, Casanova JL, Albert MH, Torgerson TR, Geha RS.	Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency.	J Allergy Clin Immunol.	141	1060-1073	2018
Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al.	Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders.	J Allergy Clin Immunol.	141	1485-1488e11	2018
Takada S, Kambe N, Kawasaki Y, Niwa A, Honda-Ozaki F, Kobayashi K, Osawa M, Nagahashi A, Semi K, Hotta A, Asaka I, Yamada Y, Nishikomori R, Heike T, Matsue H, Nakahata T, Saito MK.	Pluripotent stem cell models of Blau syndrome reveal an IFN- $\gamma$ -dependent inflammatory response in macrophages.	J Allergy Clin Immunol.	141	339-349.e11	2018
Tsujita Y, Imai K, Honma K, Kamae C, Horiuchi T, Nonoyama S.	A severe anaphylactic reaction associated with IgM-class anti-human IgG antibodies in a hyper-IgM syndrome type 2 patient.	J Clin Immunol.	38	144-148	2018
Okano T, Tsujita Y, Kanegane H, Mitsui-Sekinaka K, Tanita K, Miyamoto S, Yeh T, Yamashita M, Terada N, Ogura Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T.	Droplet digital PCR-based chimerism analysis for primary immunodeficiency diseases.	J Clin Immunol.	38	300-306	2018
Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, <u>Sasahara Y.</u> Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency.	J Pediatr Hematol Oncol	40	137-140	2018

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Nihira H, Nakagawa K, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Nambu M, Miyagawa-Hayashino A, Nomura T, Kabashima K, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nakayama M, Heike T.	Fever of unknown origin with rashes in early infant is indicative of adenosine deaminase type 2 deficiency.	Scand J Rheumatol	47	170-172	2018
Wang H, Liu C, Liu X, Wang M, Wu D, Gao J, Su P, Nakahata T, Zhou W, Xu Y, Shi L, Ma F.	MEIS1 Regulates Hemogenic Endothelial Generation, Megakaryopoiesis, and Thrombopoiesis in Human Pluripotent Stem Cells by Targeting TAL1 and FLII.	Stem Cell Reports	10	447-460	2018
Fujii A, Ohnishi H, Seishima M.	Generalized Pustular Psoriasis With IL-36 Receptor Antagonist Mutation Successfully Treated With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis Accompanied by Reduced Serum IL-6 Level.	Ther Apher Dial.	22	92-93	2018
Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M.	European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Inborn Errors Working Party. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome.	Blood.	129	2928-2938	2017
Fujii A, Mizutani Y, Hattori Y, Takahashi T, Ohnishi H, Yoshida S, Seishima M.	Sweet's Syndrome Successfully Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis.	Case Rep Dermatol.	9	13-18	2017
Okano T, Nishikawa T, Watanabe E, et al.	Maternal T and B cell engraftment in two cases of X-linked severe combined immunodeficiency with IgG1 gammopathy.	Clin Immunol.	183	112-120	2017
Aghamohammadi A, Abolhassani H, Kutukculer N, Wassilak SG, Pallansch MA, Kluglein S, Quinn J, Sutter RW, Wang X, Sanal O, Latysheva T, Ikinciogullari A, Bernatowska E, Tuzankina IA, Costa-Carvalho BT, Franco JL, Somech R, Karakoc-Aydiner E, Singh S, Bezrodnik L, Espinosa-Rosales FJ, Shcherbina A, Lau YL, Nonoyama S, Modell F, Modell V; JMF Centers Network Investigators and Study Collaborators, Barbouche MR, McKinlay MA.	Patients with Primary Immunodeficiencies are a Reservoir of Poliovirus and a Risk to Polio Eradication.	Front Immunol.	8	685	2017
Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S.	Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes.	Genet Med.	19	796-802	2017
Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, El Baghdadi J, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M.	Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants.	J Allergy Clin Immunol.	140	232-241	2017
Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H.	Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations.	J Allergy Clin Immunol.	140	223-231	2017
Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T.	Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome.	J Allergy Clin Immunol.	139	1914-1922	2017
Hoshino A, Okada S, Yoshida K, et al.	Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations.	J Allergy Clin Immunol.	140	223-231	2017

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Fujiki R, Hijikata A, Shirai T, Okada S, Kobayashi M, Ohara O.	Molecular mechanism and structural basis of gain-of-function of STAT1 caused by pathogenic R274Q mutation.	J Biol Chem.	292	6240-6254	2017
Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A, Kakuta H, Kashiwabara T, Ishige T, Nakayama Y, Tanaka M, Hoshino A, Kanegane H, Abukawa D, Kure S.	Targeted sequencing and immunological analysis reveal the involvement of primary immunodeficiency genes in pediatric IBD: a Japanese multicenter study.	J Clin Immunol.	37	67-79	2017
Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunishima R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H.	Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan.	J Clin Immunol.	37	85-91	2017
Rawat A, Vignesh P, Sharma A, Shandilya JK, Sharma M, Suri D, Gupta A, Gautam V, Ray P, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Lau YL, Singh S.	Infection Profile in Chronic Granulomatous Disease: a 23-Year Experience from a Tertiary Care Center in North India.	J Clin Immunol.	37	319-328	2017
Nakazawa Y, Kawai T, Arai K, Tamura E, Uchiyama T, Onodera M.	Fecal Calprotectin Rise in Chronic Granulomatous Disease-Associated Colitis.	J Clin Immunol.	37	741-743	2017
Goto F, Uchiyama T, Nakazawa Y, Kawai T, Imai K, Onodera M.	Persistent impairment of T cell regeneration in a patient with activated PI3K d syndrome.	J Clin Immunol.	37	347-350	2017
Sekinaka Y, Mitsui N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S.	Common Variable Immunodeficiency Caused by FANCD Mutations.	J Clin Immunol.	37	434-444	2017
Takashima T, Okamura M, Yeh TW, et al.	Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases.	J Clin Immunol.	37	486-495	2017
Ohnishi H, Kishimoto Y, Taguchi T, Kawamoto N, Nakama M, Kawai T, Nakayama M, Ohara O, Orii K, Fukao T.	Immunodeficiency in Two Female Patients with Incontinentia Pigmenti with Heterozygous NEMO Mutation Diagnosed by LPS Unresponsiveness.	J Clin Immunol.	37	529-538	2017
Chen B, Teng J, Liu H, Pan X, Zhou Y, Huang S, Lai M, Bian G, Mao B, Sun W, Zhou Q, Yang S, Nakahata T, Ma F.	Inducible overexpression of RUNX1b/c in human embryonic stem cells blocks early hematopoiesis from mesoderm.	J. Mol. Cell Biology,	9	262-273	2017
Hirose T, Kimbara F, Shinozaki M, Mizushima Y, Yamamoto H, Kishi M, Kiguchi T, Shiono S, Noborio M, Fuke A, Akimoto H, Kimura T, Kaga S, Horiuchi T, Shimazu T.	Screening for hereditary angioedema (HAE) at 13 emergency centers in Osaka, Japan: A prospective observational study.	Medicine (Baltimore)	96	e6109	2017
Hiejima E, Yasumi T, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Okafuji I, Yorifuji T, Tanaka T, Izawa K, Kawai T, Nishikomori R, Heike T.	Tricho-hepato-enteric syndrome with novel SKIV2L gene mutations: A case report.	Medicine (Baltimore).	96	e860	2017
Wada T, Toma T, Matsuda Y, Yachie A, Itami S, Taguchi Y-h, Murakami Y.	Microarray analysis of circulating microRNAs in familial Mediterranean fever.	Mod Rheumatol.	27	1040-46	2017
Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukao T, Funato M.	Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population.	Mol Med Rep.	15	3222-3224	2017
Igarashi Y, Uchiyama T, Minegishi T, Takahashi S, Watanabe N, Kawai T, Yamada M, Ariga T, Onodera M.	Single cell-based vector tracing in patients with ADA-SCID treated with stem cell gene therapy.	Mol Ther Methods Clin Dev	6	8-16	2017
Shimizu M, Ikawa Y, Mizuta M, Takakura M, Inoue N, Nishimura R, Yachie A.	FDG-PET in macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis.	Pediatr Int.	59	509-11	2017
Kawamura F, Inaki M, Katafuchi A, Abe Y, Tsuyama N, Kurosu Y, Yanagi A, Higuchi M, Muto S, Yamaura T, Suzuki H, Noji H, Suzuki S, Yoshida MA, Sasatani M, Kamiya K, Onodera M, Sakai A.	Establishment of induced pluripotent stem cells from normal B cells and inducing AID expression in their differentiation into hematopoietic progenitor cells.	Sci Rep	7	1659	2017
Morita K, Noura M, Tokushige C, Maeda S, Kiyose H, Kashiwazaki G, Taniguchi J, Bano T, Yoshida K, Ozaki T, Matsuo H, Ogawa S, Liu PP, Nakahata T, Sugiyama H, Adachi S, Kamikubo Y.:	MEIS1 Regulates Hemogenic Endothelial Generation, Megakaryopoiesis, and Thrombopoiesis in Human Pluripotent Stem Cells by Targeting TAL1 and FLII.	Sci Transl Med.	7	16604	2017



雑誌(和文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
山下由理子, 松本真輔, 平本龍吾, 小森功夫, 田 中孝之, 西小森隆太, 平 家俊男, 梅津守一郎, 乾 あやの.	胎児水腫と新生児期の胆汁うっ滞性肝機能 障害を認め, 6歳でメバロン酸キナーゼ欠損 症と診断できた女児例	日本免疫学会誌	40(2)	131- 137	2017
中畑龍俊	日常診療と血液・腫瘍性疾患(特集 日常生 活にひそむ小児血液・腫瘍性疾患、I.総 説).	小児科診療	Vol.80 No.10,	1151- 1156	2017
齋藤潤、中畑龍俊	iPS細胞を用いた血液・免疫疾患の病態解明	腎臓内科・泌尿器科	5(6)	599- 604	2017
大西秀典, 金子英雄	ブルーム(Bloom)症候群	原発性免疫不全症候群の診 療の手引き.診断と治療社		37-39	2017
前田豊樹、堀内孝彦	クインケ浮腫(血管性)の診断と治療 2017220, 2017220, 2017220, 2017220, 2017220.	呼吸器内科	31(3)	214- 220	2017
堀内孝彦	先天性補体欠損症. In: 日本免疫不全研究 会編:原発性症候群 診療の手引き	診断と治療社		124- 129	2017
堀内孝彦	遺伝性血管浮腫(HAE) In: 日本免疫不全 研究会編: 原発性免疫不全症候群 診療の 手引き	診断と治療社		130 - 135	2017