厚生労働科学研究費補助金

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

令和元年度　総括･分担研究報告書

研究代表者　野々山　恵章

令和２（２０２０）年３月

厚生労働科学研究費補助金
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

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

ZAP70欠損症の診療ガイドラインの作成について ---------- 6
山田　雅文（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室）

MHCクラスI欠損症の診療ガイドラインの作成について ---------- 12
山田　雅文（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室）

MHCクラスII欠損症の診療ガイドラインの作成について ---------- 17
山田　雅文（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室）

その他の複合免疫不全症の診療ガイドラインの作成について ---------- 23
山田　雅文（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室）

2. 免疫不全を伴う特徴的な症候群について

PMS2異常症およびRIDDLE症候群の診療ガイドラインについて ---------- 30
笹原　洋二（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

シムケ症候群、ネザートン症候群に関するMinds準拠の診療ガイドラインの策定 - 38
大西　秀典（岐阜大学医学部附属病院小児科）

肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症の診療ガイドラインの策定について -------- 40
村松　秀城（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

先天角化不全症の診療ガイドラインの策定について ---------- 43
村松　秀城（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

3. 液性免疫不全を主とする疾患

液性免疫不全を主とする疾患の診療ガイドラインの作成（特異抗体産生不全症・乳児一過性低ガンマグロブリン血症・その他の液性免疫不全症） ---------- 48
森尾　友宏・金兼　弘和（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

32及び33に掲げるもののほかの、免疫調節障害の診療ガイドラインに関する研究 ---------- 50
和田　泰三（金沢大学医薬保健研究域医学系小児科）

5. 原発性食細胞機能不全症および欠損症について

ミエロペルオキシダーゼ欠損症の診療ガイドラインに関する研究 ---------- 54
和田　泰三（金沢大学医薬保健研究域医学系小児科）

36及び37に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症の診断基準 ---- 58
小野寺　雅史（国立成育医療研究センター成育遺伝研究部）

白血球接着不全症の診断基準 ---------- 63
小野寺　雅史（国立成育医療研究センター成育遺伝研究部）

Shwachman-Diamond症候群 ---------- 68
大賀　正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野）

その他白血球機能異常症 ---------- 72
大賀　正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野）

6. 自然免疫異常について

自然免疫異常症の診療ガイドライン作成 ---------- 77
岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科小児科学）

7. 先天性補体欠損症について

CD55欠損症（CHAPLE症候群）診療ガイドライン ---------- 91
堀内　孝彦（九州大学病院別府病院内科）

8. 診断基準・重症度分類および診療ガイドラインに関わるその他の研究報告

プロテオミクスを用いた原発性免疫不全症の新生児スクリーニング法開発の試み - 96
平家　俊男（京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座）

多能性幹細胞からのNK細胞分化法開発について ---------- 98
中畑　龍俊（京都大学iPS細胞研究所）

「原発性免疫不全(PID)患者の管理における感染予防の実践と予防接種副反応に関する全国調査」 ---------- 101
高田　英俊（筑波大学医学医療系小児科）

PIDJを活用した臨床研究・医師主導治験のコンセプト策定研究（ステップ1）とPIDJ ver2の進捗状況について ---------- 104
森尾　友宏・今井　耕輔（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野）

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 ---------- 110
小原　收（かずさＤＮＡ研究所）

○ 資　　料 ---------- 113
資料1　Minds準拠の診療ガイドライン ---------- 113
資料2　PID遺伝子パネル ---------- 325
資料3　IUIS PID分類 2020 ---------- 332
資料4　PID保険診療　遺伝子検査 ---------- 373
資料5　PIDつばさの会　第1回医療講演・医療相談会 ---------- 374
資料6　PIDつばさの会　第1回医療講演・医療相談会 ---------- 375
資料7　「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」の概要等について -- 376
資料8　予防接種に関する全国調査 ---------- 378

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 381

Ⅰ　総 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
総括研究報告書

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

原発性免疫不全症候群は指定難病および小児慢性特定疾患に指定されている稀少難病であり、300 種類以上の疾病がある。令和元年度は、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 52 疾患の中から、各細分類ごとに 21 疾患を選び Minds 準拠の診療ガイドライン案を策定した。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 を用いた新規診断法や次世代シークエ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。システマティックレビューも可能な限り行った。CQ も推奨度を加えて策定した。

また、PIDJ 事業を推進し、遺伝子診断体制の確立、レジストリへの患者登録を行った。患者向け勉強会も行った。患者実態調査を患者会と連携して行った。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。

予防接種対応策を策定するために、ワーキンググループを構築し、厚労省予防接種室の事務連絡作成に協力した。

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。

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

山田 雅文	北海道大学大学院医学研究院小児科学教室	講師
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
高田　英俊	筑波大学医学医療系小児科学	教授
小原　收	公益財団法人かずさ DNA 研究所ゲノム事業推進部	副所長・部長
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
小野寺雅史	国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部	部長
大西　秀典	岐阜大学医学部附属病院新生児集中治療部	准教授
村松　秀城	名古屋大学医学部附属病院小児科	助教
和田　泰三	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	教授
平家　俊男	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	名誉教授
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
岡田　賢	広島大学大学院医系科学研究科小児科学	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
大賀　正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	教授
西小森隆太	久留米大学医学部医学科小児科学講座	准教授
堀内　孝彦	九州大学病院別府病院内科	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小児地域成育医療学講座	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医歯学総合研究科 発生発達病態学分野	准教授

Ａ．研究目的

原発性免疫不全症候群に対する診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの策定を目的とした。原発性免疫不全症候群は指定難病および小児慢性特定疾患に指定されている稀少難病であり、300 種類以上の疾病がある。本研究では、疾病ごとの診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを策定、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、もって適切な診断、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。また予防接種の禁忌になっている疾患を含むため、問診などで疑われた場合や、誤接種の場合の対応も行う。

Ｂ．研究方法

令和元年度は指定難病である原発性免疫不全症候群 7 細分類 52 疾患の中から各細分類ごとに 21 疾患を選び Minds 準拠の診療ガイドライン案を策定した。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 を用いた新規診断法や次世代シークエ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。システマティックレビューも可能な限り行った。

また、PIDJ 事業を推進し、遺伝子診断体制の確立、レジストリへの患者登録を行った。患者向け勉強会も行った。患者実態調査を患者会と連携して行った。予防接種対応策を策定するために、ワーキンググループを構築し、厚労省予防接種室の事務連絡作成に協力した。

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。

(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

１）診療ガイドラインの策定

300 以上の疾病を含む原発性免疫不全症候群を、指定難病では国際免疫学会の分類に準拠して 1）複合免疫不全症、2）免疫不全を伴う特徴的な症候群、3）液性免疫不全を主とする疾患、4）免疫調節障害、5）原発性食細胞機能不全症および欠損症、6）自然免疫異常、7）先天性補体欠損症に細分類している。令和元年度は、7 細分類ごとに 21 疾病を選び、診療ガイドラインを策定した（資料１）。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。

策定した 21 疾病とその細分類は以下の通りである。

1）複合免疫不全症
- ZAP-70 欠損症
- MHC クラス I 欠損症
- MHC クラス II 欠損症
- 1 から 9 までに掲げるもののほかの、複合免疫不全症

2）免疫不全を伴う特徴的な症候群
- PMS2 異常症
- RIDDLE 症候群
- シムケ（Schimke）症候群
- ネザートン（Netherton）症候群
- 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
- 先天性角化異常症

3）液性免疫不全を主とする疾患
- 特異抗体産生不全症
- 乳児一過性低ガンマグロブリン血症
- 23 から 29 までに掲げるもののほかの、液性免疫不全を主とする疾患

4）免疫調節障害
- 32 及び 33 に掲げるもののほかの、免疫調節障害

5）原発性食細胞機能不全症および欠損症
- 白血球接着不全症
- シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群
- ミエロペルオキシダーゼ欠損症
- 38 から 42 に掲げるもののほかの、白

血球機能異常

35 及び 36 に掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症

6）自然免疫異常

44 から 47 に掲げるもののほかの、自然免疫異常

7）先天性補体欠損症

49 及び 50 に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

また、新たな診断法の確立に活用を目指して、プロテオミクス解析による原発性免疫不全症候群の新生児スクリーニング法、iPS 細胞からの NK 細胞分化法などの開発を行った。

２）遺伝子診断体制の確立

日本免疫不全・自己炎症学会及び、かずさ DNA 研究所と連携し、遺伝子診断体制を確立した。すなわち原発性免疫不全症候群の原因となる 426 遺伝子を遺伝子解析する体制を構築した（資料２）。昨年度は 393 遺伝子を解析する体制であったが、新規に見出された原因遺伝子も含め、今年度は原発性免疫不全症候群原因遺伝子を全て解析できる体制となった。この遺伝子は、国際免疫学会が原発性免疫不全症候群の原因遺伝子として 2019 年に公開した分類（IUIS 分類）（資料３、https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wp-iuis/app/uploads/2019/12/20113228/IUIS-IEI-list-for-web-site-December-2019-003.xlsx）に掲載されている遺伝子である。

また、原発性免疫不全症候群原因遺伝子の解析は保険診療で可能となったが、一般医が検査依頼を出しやすいように病型に応じたパネルを作製した。総数で 202 遺伝子の 23 パネルで、1 パネルは最大で 20 遺伝子までとした（資料４）。これらの遺伝子は、IUIS 分類の中で国内発症が多く、検査室での遺伝子解析の妥当性があり、当研究班が保険診療による遺伝子検査が必要であると判断した遺伝子である。

さらに、遺伝子検査の結果の解釈について一般医が判断出来るようにコメントを記載した。令和元年度はかずさ DNA 研究所内のかずさ遺伝子検査室の行った遺伝子解析結果の解釈について 455 件にコメントを作成した。令和元年 3 月の事業開始からでは合計 510 件となった。

３）PIDJ 登録の推進・症例相談体制の構築

全国から患者紹介を受け、FACS 解析、遺伝子解析を行い、本研究班により構築した原発性免疫不全症候群患者データベース Primary Immunodeficiency Database in Japan(PIDJ)に確定診断名、臨床データ、解析データを登録した。生体試料保存も行った。533 人が新規登録され、PIDJ 構築を行った平成 9 年からの累計で 5,600 例の患者が登録された。患者登録に難病プラットフォームを用いる事とし、AMED 研究班と連携して登録項目の設定等を行った。過去データの登録も進める事とした。

日本免疫不全・自己炎症学会ホームページに症例相談を開き、医師からの原発性免疫不全症候群に関する診断と治療についての相談を受ける体制を構築した。相談症例は、学会 PIDJ 委員全員が議論し、回答する事とした。日本全国から 176 症例の症例相談を受け回答した。令和元年 3 月の事業開始からでは合計 197 件となった。また、どの遺伝子解析パネルを選ぶべきかについての相談もあり、遺伝子検査に当たり支援した。

以上のように、一般医からの相談に専門医が対応する体制の構築ができた。

４）患者向け勉強会の開催

患者向け勉強会（医療講演、個別医療相談）を、令和元年 5 月 26 日，令和元年 11 月 30 日に、患者家族会である PID つばさの会と連携し開催した（資料５、資料６）。

５）予防接種対応策の策定

原発性免疫不全症候群患者に禁忌である予防接種の実施を防ぐため、禁忌患者の実態把握、問診での疑い症例や誤接種患者への対応、原発性免疫不全症候群に対する予防接種

に関する相談体制の構築が、本研究班に対して厚労省健康局健康課予防接種室から求められた。そこで、本研究班にワーキンググループを作り活動を開始し、問診票の改訂、事務連絡の策定に協力した（資料７）。

さらに、全国の病院（内科 1,170、小児科 464、皮膚科 489、リウマチ科 258、血液内科 125 の全2,506科）にアンケート調査を行い、原発性免疫不全症候群患者における予防接種副反応の実態調査を開始した（資料８）。また、改訂された問診票で見出された疑い症例や、誤接種患者への対応などへの診療支援体制、本症候群に対する予防接種の相談体制を構築した。

D．考察

原発性免疫不全症候群の７つの細分類ごとに、代表的な 21 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。システマ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。

遺伝子診断体制を確立し、PIDJ データベースへの患者登録を構築した。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する。

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構築した。

さらに、予防接種対応策の策定も行った。原発性免疫不全症候群患者への予防接種の実態調査を開始した。本研究班内にワーキンググループを作り、相談体制の構築を行った。

E. 結論

原発性免疫不全症候群のうち代表的な 21 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

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

ZAP70 欠損症の診療ガイドラインの作成について

研究分担者　　山田 雅文　　北海道大学大学院医学研究院小児科学教室

研究要旨：　ZAP70 欠損症は、*ZAP70* の遺伝子異常に起因する常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、CD4 陽性 T 細胞の機能不全と CD8 陽性 T 細胞の欠損による複合免疫不全症を呈する。2017 年の IUIS 分類では SCID ほど重篤でない CID に分類されているが、SCID と同様に乳児期から感染が重症化し、造血幹細胞移植(HSCT)が行なわれている例が多い。
本研究班では、診断基準と診断のフローチャートを作成し、さらに重症度分類、治療などをまとめた。また、クリニカルクエスチョンの策定を行なうことにより診療ガイドライン案を作成し、今回報告する。

A.研究目的

本研究では ZAP70 欠損症に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

B.研究方法

文献検索システムを用いて、ZAP70 欠損症に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

（倫理面への配慮）

本研究は文献に基づいた診療ガイドライン作成であり、患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため。倫理的に問題を伴うものではない。

C.研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語)：　ZAP70 欠損症
疾患名(英語)：　ZAP70 deficiency
OMIM 番号:　269840

疾患背景

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

ZAP70 欠損症は、*ZAP70* の遺伝子異常に起因する常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、CD4 陽性 T 細胞の機能不全と CD8 陽性 T 細胞の欠損による複合免疫不全症を呈する．2017 年の国際免疫学会（International Union of Immunological Societies: IUIS）の分類[1]では、「SCID ほど重篤でない CID」(Combined immunodeficiencies generally less

profound than severe combined immunodeficiency)に分類されているが、SCID と同様に乳児期から感染が重症化し、造血幹細胞移植(HSCT)が行なわれている例が多い[2,3]。1989 年にカナダから最初に報告され、その後、1994 年に *ZAP70* 遺伝子の変異が同定された。

疫学

これまで世界で 30 人以上の報告があり、我が国からは数例の報告がある。

臨床症状

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

反復する上気道感染、中耳炎がみられる。T 細胞機能不全に起因する重症ウイルス感染や真菌感染も多くみられる。*Pneumocystis jiroveci* 肺炎やサイトメガロウイルス肺炎、慢性下痢やそれに伴う成長・栄養障害も報告されている. 自己免疫によると思われる湿疹や皮膚浸潤、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病などを呈した患者や、EBV 関連リンパ増殖疾患や diffuse large B-cell lymphoma を呈した患者も報告されている。

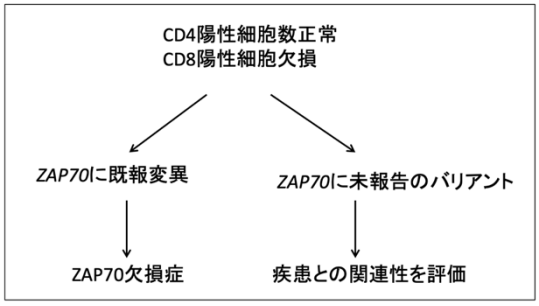
検査所見

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

補助項目

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

診断フローチャート



診断基準

1. CD8 陽性 T 細胞の欠損または減少
2. CD4 陽性細胞数は正常
3. T 細胞の PHA や CD3 抗体刺激に対する反応低下

a. 1, 2, 3 がみられ、責任遺伝子 *ZAP70* に既報変異がみられる場合には ZAP70 欠損症とし診断する。

b. 未報告のバリアントがみられる場合には疾患との関連性評価が必要である。

c. hypomorphic mutation を有する例では、CD8 陽性 T 細胞の低下がみられない場合があるので、注意が必要である。

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

ZAP70 蛋白発現解析は診断に有用であるが必須ではない。

重症度分類

典型例では ZAP70 タンパクが欠損し、CD4 陽性 T 細胞の機能不全と CD8 陽性 T 細胞の欠

損がみられ、SCID と同様に乳児期から様々な病原体による重症感染症を呈する。

Leaky なスプライス異常により正常な ZAP70 蛋白がわずかに検出される hypomorphic mutation を有する例も散見され、遅発型で自己免疫を伴わない例[4]や、Epstein-Barr virus (EBV) 血症の後に EBV 関連リンパ増殖疾患を発症した例[5, 6]、hypomorphic mutation と軽度の hyperactive mutation の複合ヘテロ接合変異により、易感染性はみられないが、皮膚の自己免疫による類天疱瘡を発症した例[7]などが報告されている。

hypomorphic mutation を有する場合は、典型例に比べて感染の重症度は軽い傾向がみられるが、症例が少ないため、重症度分類は困難である。

治療

a. 感染症の予防

予防接種:特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。

パリビズマブ(シナジス®)筋注によるRSV感染予防

ST合剤による感染予防

免疫グロブリン補充療法

b. 感染症の治療

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

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

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

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症　細分類 7　ZAP70 欠損症

厚生労働省告示 33

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

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

根拠の確かさ　B

背景

Pneumocystis jiroveci 感染が高い頻度で生じるため、ST 合剤投与が推奨される。また、一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられており、重症感染症予防に有効と考えられている。

② 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

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

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

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

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

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨
パリビズマブによる RSV 感染予防は必要である。
根拠の確かさ　B

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

⑤ 造血幹細胞移植 (HSCT)

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

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

文献

1. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38:96-128.
2. Taylor N, Elder ME. SCID due to defects in T-cell-receptor-associated protein kinases (ZAP-70 and Lck). Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach, 3rd edition. 231-240. Oxford University Press, New York, 2014.
3. Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-Term Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ZAP70 Deficiency. J Clin Immunol. 2016;36:713-724.
4. Picard C, Dogniaux S, Chemin K, et al. Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity. Eur J Immunol. 2009;39:1966-1976.
5. Gavino C, Landekic M, Zeng J, et al. Morpholino-based correction of hypomorphic ZAP70 mutation in an adult with combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1688-1692.
6. Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, et al. Dysregulation of Epstein-Barr Virus Infection in Hypomorphic ZAP70 Mutation. J Infect Dis. 2018;218:825-834.
7. Chan AY, Punwani D, Kadlecek TA, et al. A novel human autoimmune syndrome caused

by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. J Exp Med. 2016;213:155-165.

D.考察

ZAP70 欠損症はまれな疾患であるが、国内例も報告されている。今回作成したフローチャートに従って CD4, CD8 分画に基づいた遺伝子解析を行うことにより、典型例の診断は可能であると考えられる。重篤な経過をたどることが多く、早期の診断に基づいて HSCT を行うことが重要である。また、hypomorphic mutation を有する例では非典型的な所見を呈することがあるため、早期から専門施設に相談することが重要と考えられる。

E.結論

ZAP70 欠損症について、診療ガイドラインを作成した。

F.研究発表

1.論文発表

1. Yoshikawa T, Ihira M, Higashimoto Y, Hattori F, Miura H, Sugata K, Komoto S, Taniguchi K, Iguchi A, Yamada M, Ariga T. Persistent systemic rotavirus vaccine infection in a child with X-linked severe combined immunodeficiency. J Med Virol. 2019;91,1008-1013.

2. Tozawa Y*, Abdrabou SS*, Nogawa-Chida N*, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M*. A deep intronic mutation of c.1166-285T>G in *SLC46A1* is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). Clin Immunol. 2019. Authors with * contributed equally to this work.

3. Kobayashi I, Okura Y, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Yamada M and Ariga T: Evaluation of systemic activity of pediatric primary Sjögren's syndrome by EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI). Mod Rheumatol. 2019;29,130-133.

4. Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, Tozawa Y, Okura Y, Yamada M, Kuwana M and Ariga T: Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Mod Rheumatol. 2019;29, 351-356.

5. Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, Akimoto T, Kobayashi N, Ikemoto S, Tanino M, Fujita A, Hayasaka I, Miyamoto S, Tanaka-Kubota M, Nakata K, Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N and Ariga T: Heterozygous mutations in *OAS1* cause infantile-onset pulmonary alveolar proteinosis with hypogammaglobulinemia. Am J Hum Genet. 2018;102,480–486. 1st&2nd authors contributed equally to this work.

6. Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T: Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. Int J Hematol. 2018;107,610-614.

7. Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, Ikeda M, Uzuki Y, Yamada M, Nakata K, Furuta I, Ariga T and Minakami H. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. Pediatr Res. 2018;83,477-483.

2.学会発表

1. Yamada M, Shimaa Abdrabou, Takiko Nobuta, Yusuke Tozawa, Masahiro Ueki, Shunichiro Takezaki, Atsushi Manabe, Yuho Yoto, Yukihiko Kawasaki, Tsunehisa Nagamori, Hiroshi Azuma, Tadashi Ariga. 日本免疫不全・自己炎症学会学術集会 東京 2020 年 2 月 16 日

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

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

MHC クラス I 欠損症の診療ガイドラインの作成について

研究分担者　　山田 雅文　　北海道大学大学院医学研究院小児科学教室

研究要旨：　MHC クラス I 欠損症は、MHC クラス I 分子の発現が低下し、その結果 CD8 陽性細胞が欠損または著減する疾患で、Bare lymphocyte syndrome type I とも呼ばれる。ペプチドの transport および loading に必須の分子をコードする遺伝子（*TAP1, TAP2, TAPBP, B2M*）の異常が報告されており、いずれも常染色体劣性遺伝を示す。無症状のものから重篤なものまで症状には幅があり、肺病変が高度の場合は呼吸不全が主な死因となり、その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum)や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合がある。
本研究班では、診断基準と診断のフローチャートを作成し、さらに重症度分類、治療などをまとめた。また、クリニカルクエスチョンの策定を行なうことにより診療ガイドライン案を作成し、今回報告する。

A.研究目的

本研究では MHC クラス I 欠損症に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

B.研究方法

文献検索システムを用いて、MHC クラス I 欠損症に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

（倫理面への配慮）

本研究は文献に基づいた診療ガイドライン作成であり、患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため。倫理的に問題を伴うものではない。

C.研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語)：MHC クラス I 欠損症
疾患名(英語)：　MHC class I deficiency
OMIM 番号:　　604571

疾患概要

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

症状のものから重篤なものまで症状には幅があり、肺病変が高度の場合は呼吸不全が主な死因となり、その他、壊疽性膿皮症(pyoderma gangrenosum)や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合がある。

疫学

MHC クラス II 分子の発現があり、クラス I 発現が低下する確実な報告は現時点では 28 例にとどまっている [2]。そのうちの多くは *TAP1* [3]または *TAP2* [2]遺伝子の異常に起因する。我が国ではこれまで報告されていないとされる。*TAPBP* (*tapasin*)変異例は日本から報告されているが人種は不明である [4]。*B2M* 遺伝子の異常に起因する MHC クラス I 欠損症は、血族婚の 2 家系で報告されている [5,6]。

臨床症状

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

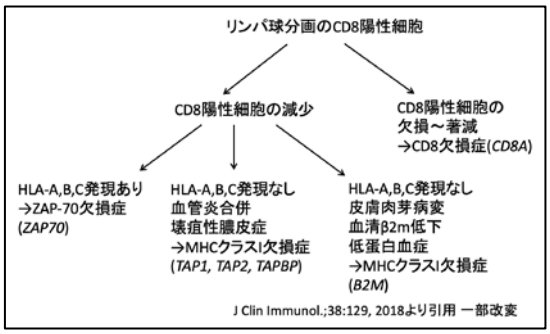
MHC クラス I 欠損症の多くは *TAP1* [3]または *TAP2* [2]遺伝子の異常に起因する。乳児期を通して無症状で、その後、呼吸器系に限局した細菌感染を反復するようになり、慢性肺疾患や気管支拡張症をきたすことが多い。その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum)や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合があり、血管炎の関与が示唆されている。*TAP1,TAP2* 遺伝子異常に起因するものでは、無症状で経過している例がある。*TAPBP* (*tapasin*) 遺伝子異常に起因するのは 1 例のみであり、遅発性の糸球体腎炎を発症しているが、TAP 遺伝子異常でみられる症状はみられていない [4]。*B2M* 遺伝子異常の 2 家系では、いずれも低蛋白血症がみられている [5,6]。

検査所見

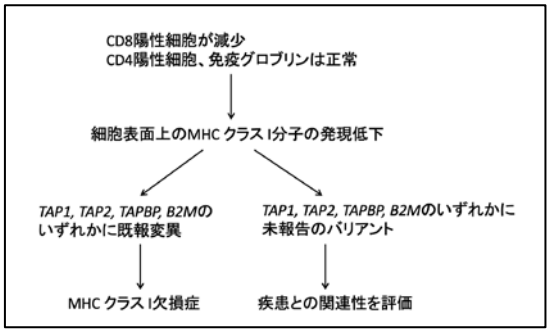
1. CD8 陽性細胞の欠損または著減
2. CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値は正常
3. 細胞膜表面上の MHC クラス I 分子の低下
4. *B2M* 遺伝子異常では、血清 β2-microglobulin (β2m)低値

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

診断アプローチのためのフローチャート



診断フローチャート



診断基準

a. CD8 陽性細胞が欠損または著減、CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値が正常で、細胞表面上の MHC クラス I 分子の発現が低下し、責任遺伝子（*TAP1, TAP2, TAPBP, B2M*）のいずれかに既報の変異がみられる場合に

MHC クラスⅠ欠損症と診断する。

b. 未報告のバリアントがみられる場合には疾患との関連性評価が必要である。

重症度分類

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

治療

a. 感染症の予防

- 予防接種:特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。
- ST 合剤による細菌感染予防
- 免疫グロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、ガンマグロブリン補充療法を行なった報告がないため、今後の症例の蓄積が必要である。
- パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防

b. 感染症治療

- 中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎に対しては、抗菌剤などによる適切な治療
- 耳鼻咽喉科や呼吸器科へのコンサルト

c.根治治療：造血幹細胞移植 (HSCT)

根治治療は確立されていない。造血幹細胞移植はドナーNK 細胞による GVHD のリスクがあり一般的ではない。

フォローアップ指針

a. 白血球数，リンパ球数，リンパ球分画，血清 IgG, IgA, IgM, IgE, KL-6, 喀痰培養など

b. 呼吸機能検査

c. 耳鼻咽喉科や呼吸器科などの定期的な受診：感染の反復、気管支拡張症の合併がみられる疾患であり、耳鼻咽喉科や呼吸器科との併診が重要である。特に、呼吸不全で死亡している例があり、不可逆的な肺病変への進展に留意する必要がある。

d. 胸部 CT などによる肺病変の評価

e. 体重増加、下痢、栄養状態の評価

f. HSCT 施行例では各血球系でのキメラ解析、前処置による短期的・長期的な副作用評価も行う。

予後、成人期の課題

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

社会保障

小児慢性特定疾患
10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症　細分類 8　MHC クラスⅠ欠損症
厚生労働省告示 36

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨 細菌に対して易感染性があるため、予防に用いることが推奨される。 根拠の確かさ　C

背景

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられており、重症感染症予防に有効と考えられている。この疾患では、下気道感染の反復や気管支拡張の合併、呼吸不全での死亡例もあることから、感染予防のために推奨される。

② 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

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

背景
免疫グロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、免疫グロブリン補充療法を行なった報告が少ないため、今後の症例の蓄積が必要である。

③ 造血幹細胞移植 (HSCT)

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

根拠の確かさ　C

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

文献

1. Hanna S, Etzioni A.MHC class I and II deficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:269–275.
2. de la Salle H, Hanau D, Fricker D, Urlacher A, et al. Homozygous human TAP peptide transporter mutation in HLA class I deficiency. Science. 1994;265:237–241.
3. de la Salle H, Zimmer J, Fricker D, Angenieux C, et al. HLA class I deficiencies due to mutations in subunit I of the peptide transporter TAP1. J Clin Invest. 1999;103:R9–R13.
4. Yabe T, Kawamura S, Sato M, Kashiwase K, et al. A subject with a novel type I bare lymphocyte syndrome has tapasin deficiency due to deletion of 4 exons by Alu-mediated recombination. Blood. 2002;100:1496–1498.
5. Wani MA., Haynes LD, Kim J, Bronson CL, et al. Familial hypercatabolic hypoproteinemia caused by deficiency of the neonatal Fc receptor, FcRn, due to a mutant beta-2-microglobulin gene. Proc Nat Acad Sci. 2006; 103:5084–5089.
6. Ardeniz O, Unger S, Onay H, Ammann S, et al. Beta-2-microglobulin deficiency causes a complex immunodeficiency of the innate and adaptive immune system. J Allergy Clin Immun. 2015;136:392-401.

D.考察

本疾患では呼吸不全による死亡例から無症状例まで幅広い表現型があり、また症例数が非常に限られているため、免疫学的所見を含めた臨床像の重症度やスペクトラムはさらに広い可能性がある。

E.結論

MHC クラス I 欠損症について、診療ガイドラインを作成した。

F.研究発表

1.論文発表

1. Yoshikawa T, Ihira M, Higashimoto Y, Hattori F, Miura H, Sugata K, Komoto S, Taniguchi K, Iguchi A, Yamada M, Ariga T. Persistent systemic rotavirus vaccine infection in a child with X-linked severe combined immunodeficiency. J Med Virol. 2019;91,1008-1013.
2. Tozawa Y*, Abdrabou SS*, Nogawa-Chida N*, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M*. A deep intronic mutation of c.1166-285T>G in *SLC46A1* is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). Clin Immunol. 2019. Authors with * contributed equally to this work.
3. Kobayashi I, Okura Y, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Yamada M and Ariga T: Evaluation of systemic activity of pediatric

primary Sjögren's syndrome by EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI). Mod Rheumatol. 2019;29,130-133.

4. Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, Tozawa Y, Okura Y, Yamada M, Kuwana M and Ariga T: Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Mod Rheumatol. 2019;29, 351-356.
5. Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, Akimoto T, Kobayashi N, Ikemoto S, Tanino M, Fujita A, Hayasaka I, Miyamoto S, Tanaka-Kubota M, Nakata K, Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N and Ariga T: Heterozygous mutations in *OAS1* cause infantile-onset pulmonary alveolar proteinosis with hypogammaglobulinemia. Am J Hum Genet. 2018;102,480–486. 1st&2nd authors contributed equally to this work.
6. Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T: Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. Int J Hematol. 2018;107,610-614.
7. Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, Ikeda M, Uzuki Y, Yamada M, Nakata K, Furuta I, Ariga T and Minakami H. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. Pediatr Res. 2018;83,477-483.

2.学会発表

1. Yamada M, Shimaa Abdrabou, Takiko Nobuta, Yusuke Tozawa, Masahiro Ueki, Shunichiro Takezaki, Atsushi Manabe, Yuho Yoto, Yukihiko Kawasaki, Tsunehisa Nagamori, Hiroshi Azuma, Tadashi Ariga. 日本免疫不全・自己炎症学会学術集会 東京 2020 年 2 月 16 日

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

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

MHC クラス II 欠損症の診療ガイドラインの作成について

研究分担者　　山田 雅文　北海道大学大学院医学研究院小児科学教室

研究要旨：　MHC クラス II 欠損症は、MHC クラス II 分子の発現が低下する疾患で、液性､細胞性免疫不全を呈する。Bare lymphocyte syndrome type II とも呼ばれる。プロモーター領域の X box に結合する転写調節因子複合体 regulatory factor X(RFX)の構成タンパク *RFXANK, RFX5, RFXAP* の異常と、転写に重要な役割を果たすトランスアクチベーターである *CIITA* (*MHC2TA* 遺伝子)の異常が報告されている。いずれも常染色体劣性遺伝形式を示す。
本研究班では、診断基準と診断のフローチャートを作成し、さらに重症度分類、治療などをまとめた。また、クリニカルクエスチョンの策定を行なうことにより診療ガイドライン案を作成し、今回報告する。

A.研究目的

本研究では MHC クラス II 欠損症に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

B.研究方法

文献検索システムを用いて、MHC クラス II 欠損症に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

（倫理面への配慮）

本研究は文献に基づいた診療ガイドライン作成であり､患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため｡倫理的に問題を伴うものではない。

C.研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語)：　MHC クラス II 欠損症
疾患名(英語)：　MHC class II deficiency
OMIM 番号:　209920

疾患背景

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

疫学

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

臨床症状

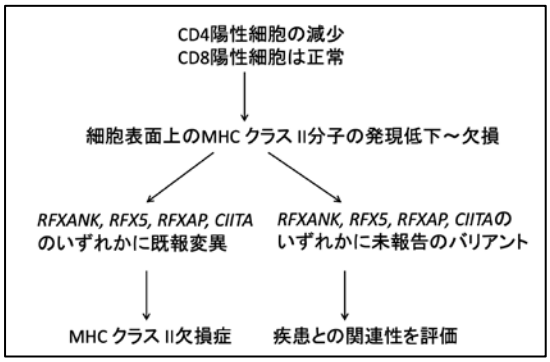
1. ウイルス、細菌、真菌、原虫に対する易感染性
2. 難治性下痢症（*Candida albicans, Giardia lamblia, Cryptosporidium*）
3. 胆道炎（*Cryptosporidium*）
4. 肝炎や脳炎（*Cytomegalovirus*）

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

検査所見

1. CD8 の増加により末梢血リンパ球数は正常
2. CD4 陽性細胞の減少
3. B 細胞表面上の MHC class II が欠損または低下
4. 低～無ガンマグロブリン血症

診断フローチャート



診断基準

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

注意事項：MHC クラス I 分子や β2 ミクログロブリンの発現には CIITA の活性化が重要であるため、MHC クラス I 分子も欠損している場合がある。

重症度分類

典型例：細菌、ウィルス、真菌、原虫に対して易感染性を示し、HSCT を行わないと平均 4 歳で死亡する。本疾患の多くが典型例である。

非典型例（軽症例）： まれに存在し、HSCT を行なわなくても成人期まで生存が可能である。このような例では、細胞表面の MHC クラス II 分子の発現と抗原提示能が残存し、アミノ酸置換を生じるミスセンス変異が多い [6]が、北アフリカの大規模なスタディでは、*RFXANK* 遺伝子の 26-bp 欠損を含む患者が HSCT を受けずに長期生存していることを報告している [7]。このことから、MHC クラス II 分子を介さない系による感染防御機構

が働いていることが示唆されており、単なる genotype からの重症度の予測は困難と考えられる。

合併症

好中球減少症や、自己免疫性血球減少症を認めることがある。

治療

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

a. 感染症の予防

a. 予防接種：特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。

b. パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防

c. ST 合剤による感染予防

d. 免疫グロブリン補充療法

b. 感染症の治療

e. 抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤などによる治療

f. 耳鼻咽喉科や呼吸器科へのコンサルト

c. 根治治療：造血幹細胞移植(HSCT)

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

フォローアップ指針

a. 白血球数，リンパ球数，リンパ球分画，血清 IgG, IgA, IgM, IgE, KL-6, 喀痰培養など

b. 呼吸機能検査

c. 耳鼻咽喉科や呼吸器科などの定期的な受診：
感染の反復、気管支拡張症の合併がみられる疾患であり、耳鼻咽喉科や呼吸器科との併診が重要である。特に、呼吸不全で死亡している例があり、不可逆的な肺病変への進展に留意する必要がある。

d. 胸部 CT などによる肺病変の評価

e. 体重増加、下痢、栄養状態の評価

f. HSCT 例では各血球系でのキメラ解析、前処置による短期的・長期的な副作用評価も行う。

予後、成人期の課題

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

能性がある。

社会保障

小児慢性特定疾患
10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症
細分類 9　MHC クラス II 欠損症
厚生労働省告示 37

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

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

背景
Pneumocystis jiroveci 感染が高い頻度で生じるため、ST 合剤投与が推奨される。また、一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられており、重症感染症予防に有効と考えられている。

② 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

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

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨
抗体産生障害による低ガンマグロブリン血症が大部分の患者でみられ、免疫グロブリン定期補充は必要である。
根拠の確かさ　B

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

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

ウイルスに対する易感染性を呈する疾患であり、パリビズマブによる RSV 感染予防は推奨される。
根拠の確かさ　C

背景
ウイルスに対する易感染性が存在し、抗 RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体 (パリビズマブ)による RSV 感染予防は重要である。

⑤ 造血幹細胞移植 (HSCT)

推奨
十分な移植前からの管理を行いながら、HSCT を行なうことが推奨される。
根拠の確かさ　C

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

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

文献

1. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38:96–128.
2. Reith W, Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. Annu Rev Immunol. 2001;19:331–373.

3. Steimle V, Otten LA, Zufferey M, Mach B. Complementation cloning of an MHC class II transactivator mutated in hereditary MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). Cell 1993;75:135–146.
4. Hanna S, Etzioni A.MHC class I and II deficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:269–275.
5. Klein C, Lisowska-Grospierre B, LeDeist F, Fischer A, et al. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features, and outcome. J Pediatr. 1993;123:921–928.
6. Nekrep N, Jabrane-Ferrat N, Wolf HM, Eibl MM, Geyer M, Peterlin BM. Mutation in a winged-helix DNA-binding motif causes atypical bare lymphocyte syndrome. Nat Immunol. 2002;3:1075–1081.
7. Ben-Mustapha I, Ben-Farhat K, Guirat-Dhouib N, Dhemaied E, Largu_eche B, Ben-Ali M, et al. Clinical, immunological and genetic findings of a large Tunisian series of major histocompatibility complex class II deficiency patients. J Clin Immunol. 2013;33:865–870.
8. Lum SH, Neven B, Slatter MA, Gennery AR. Hematopoietic cell transplantation for MHC Class II deficiency. Front Pediatr. 2019 Dec 11;7:516. doi: 10.3389/fped.2019.00516. eCollection 2019. Review.
9. Saleem MA, Arkwright PD, Davies EG, Cant AJ, et al. Clinical course of patients with major histocompatibility complex class II deficiency. Arch Dis Child. 2000;83:356–359.
10. Renella R, Picard C, Neven B, Ouachee-Chardin M, et al. Human leukocyte antigen-identical hematopoietic stem cell transplantation in major histocompatibility complex class II immunodeficiency: reduce survival correlated with an increase incidence of acute graft-versus-host disease and pre-existing viral infections. Br J Hematol. 2006;134:510–516.
11. Klein C, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, Jabado N, et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. Blood. 1995;85:580–587.
12. Al-Mousa H, Al-Shammari Z, Al-Ghonaiium A, Al-Dhekri H, et al. Allogenic stem cell transplantation using myeloablative and reduced intensity conditioning in patients with major histocompatibility complex class II deficiency. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:818–823.
13. Small TN, Qasim W, Friedrich W, Chiesa R, et al. Alternative donor SCT for the treatment of MHC Class II deficiency. Bone Marrow Transplant. 2013;48:226–232.
14. Slatter MA, Rao K, Abd Hamid IJ, Nademi Z, Chiesa R, Elfeky R, et al. Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:529–536.

D.考察

MHC クラス II 欠損症はまれな疾患で あるが、今回作成したフローチャートに従って CD4, CD8, MHC クラス II 分子の発現に基づいた遺伝子解析を行うことにより、診断は可能であると考えられる。重篤な経過をたどることが多く、早期の診断に基づいて HSCT を行うことが重要である。

E.結論

MHC クラス II 欠損症について、診療ガイドラインを作成した。

F.研究発表

1.論文発表

1. Yoshikawa T, Ihira M, Higashimoto Y, Hattori F, Miura H, Sugata K, Komoto S, Taniguchi K, Iguchi A, Yamada M, Ariga T. Persistent systemic rotavirus vaccine infection in a child with X-linked severe combined immunodeficiency. J Med Virol. 2019;91,1008-1013.
2. Tozawa Y*, Abdrabou SS*, Nogawa-Chida N*, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M*. A deep intronic mutation of c.1166-285T>G in *SLC46A1* is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). Clin Immunol. 2019. Authors with * contributed equally to this work.
3. Kobayashi I, Okura Y, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Yamada M and Ariga T: Evaluation of systemic activity of pediatric primary Sjögren's syndrome by EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI). Mod Rheumatol. 2019;29,130-133.
4. Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, Tozawa Y, Okura Y, Yamada M, Kuwana M and Ariga T: Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Mod Rheumatol. 2019;29, 351-356.
5. Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, Akimoto T, Kobayashi N, Ikemoto S, Tanino M, Fujita A, Hayasaka I, Miyamoto S, Tanaka-Kubota M, Nakata K, Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N and Ariga T: Heterozygous mutations in *OAS1* cause infantile-onset pulmonary alveolar proteinosis with hypogammaglobulinemia. Am J Hum Genet. 2018;102,480–486. 1st&2nd authors contributed equally to this work.
6. Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T: Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. Int J Hematol. 2018;107,610-614.
7. Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, Ikeda M, Uzuki Y, Yamada M, Nakata K, Furuta I, Ariga T and Minakami H. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. Pediatr Res. 2018;83,477-483.

2.学会発表

1. Yamada M, Shimaa Abdrabou, Takiko Nobuta, Yusuke Tozawa, Masahiro Ueki, Shunichiro Takezaki, Atsushi Manabe, Yuho Yoto, Yukihiko Kawasaki, Tsunehisa Nagamori, Hiroshi Azuma, Tadashi Ariga. 日本免疫不全・自己炎症学会学術集会 東京 2020 年 2 月 16 日

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

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

その他の複合免疫不全症の診療ガイドラインの作成について

研究分担者　　山田 雅文　北海道大学大学院医学研究院小児科学教室

研究要旨：　複合免疫不全症（Combined immunodeficiencies: CID）は、T 細胞系、B 細胞系の両者の機能不全を有する疾患の総称である。その中で、最も T 細胞機能不全が重篤な疾患群は、重症複合免疫不全症（severe CID: SCID）である。指定難病で CID の 9 つの疾患として挙げられていない CID などは「その他の複合免疫不全症」に分類され、SCID からより軽症の CID までがここに含まれる。
本研究班では、診断基準と診断のフローチャートを作成し、さらに重症度分類、治療などをまとめた。また、クリニカルクエスチョンの策定を行なうことにより診療ガイドライン案を作成し、今回報告する。

A.研究目的

本研究では”その他の複合免疫不全症”に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

B.研究方法

文献検索システムを用いて、その他の複合免疫不全症欠損症に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

（倫理面への配慮）

本研究は文献に基づいた診療ガイドライン作成であり、患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため。倫理的に問題を伴うものではない。

C.研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語)：その他の複合免疫不全症

疾患背景

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

2017 年の国際免疫学会（International Union of Immunological Societies: IUIS）の分類では、Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity と表現された CID として 48 疾患が記載され、その内訳は SCID 17 遺伝子疾患、SCID ほど重篤でない CID 31 遺伝子疾患である [2)]。表 1 にあるように、指定難病の原発性免疫不全症候群は、CID を 9 つの疾患と「その他の複合免疫不全症」に分類したものになっている。そのため、2017 年 IUIS 分類の CID 疾患のうち、9 つの疾患として挙げられていない疾患については、指定難病においては「その他の複合免疫不全症」に分類され、SCID からより軽症の CID までがここに含まれることになる。また、2017 年 IUIS 分類で「免疫系以外の異常や症候性の特徴を伴う CID」は「その他」を含む 10 症

候群 67 遺伝子疾患が記載されているが、指定難病においてはこの分類にあたる「免疫不全を伴う特徴的な症候群」は 13 疾患のみが挙げられており、それ以外の疾患の多くは、指定難病では「その他の複合免疫不全症」に分類されることになる。新規遺伝子変異の追加や分類間での移動のため、指定難病疾患との相違があり、注意する必要がある。

疫学

米国の一部の州で 2008 年から 2013 年に、のべ 3,030,083 名の新生児に TREC（T-cell receptor excision circles）による SCID のスクリーニングを行った結果では、52 名の CID が見つかり、SCID 42 名、leaky SCID 9 名、Omenn 症候群 1 名であった。CID は 58,000 人に 1 人の頻度であり、以前の想定よりも高い頻度でみられた [3]。TREC スクリーニングでは検出されない疾患も多く含まれており、「その他の複合免疫不全症」に分類される個々の疾患の正確な頻度は不明である。また、それぞれの疾患の頻度は国によって異なるものも多く、海外では頻度が比較的高い IL7Rα の異常は日本ではほとんどみられない。日本においては、RAG1, DCLRE1C, DOCK8, JAK3 などの変異が複数例でみられている。

病因

CID は主に T 細胞の発生、分化や増殖に必要なシグナルの異常 (JAK3, IL7Rα, CD45, CD3δ, CD3γ, CD3ε など)、T/B 細胞受容体(TCR/BCR)の遺伝子再構成に必要な分子の異常 (RAG1, RAG2, DNA-PKcs など)、DNA 二本鎖修復に関わる分子の異常 (LIG4, NHEJ1, DCLRE1C など)や、T, B 細胞の活性化に関わる分子の異常 (IKBKB, NIK, RelB など)など、多岐にわたる。その多くは常染色体劣性遺伝を示す。

臨床症状

ウイルス感染症: サイトメガロウイルス、水痘ウイルス、RS ウイルスなど。ロタウイルスワクチンによる下痢症もみられる。
細菌、真菌感染症: 反復、持続、重症化など。BCG による播種性感染も生じうる。
日和見感染症： *Pneumocystis jiroveci* 肺炎など
参考所見：
慢性的な下痢や体重増加不良
肋骨、肩甲骨、椎体、腸骨稜などの骨の異常
発達の遅れや難聴、けいれんなどの神経症状
特に遅発例で溶血性貧血、血小板減少症、自己免疫性甲状腺炎、好酸球増多や高 IgE 血症、糖尿病などの合併

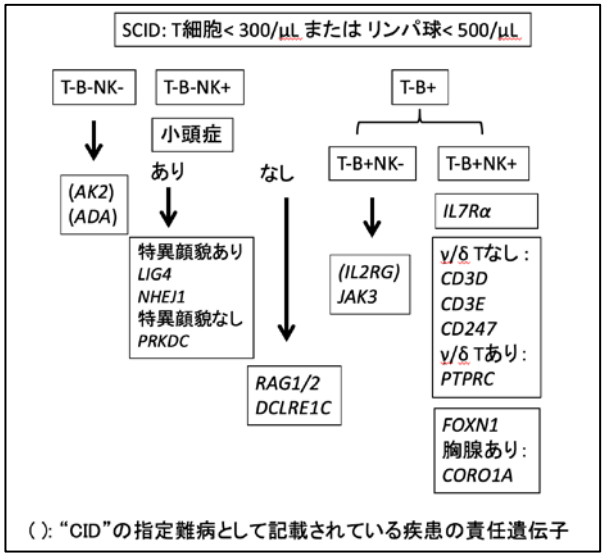
検査所見

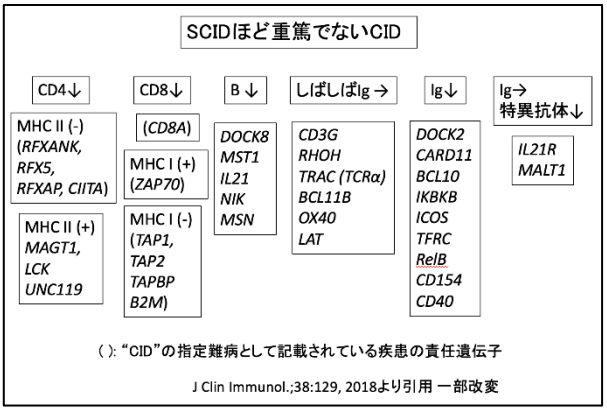
重症例では末梢血リンパ球の著減（<500/ mm^3）、末梢血 CD3+T 細胞<300/mm^3、CD19+B 細胞、CD16+NK 細胞が欠損、もしくは著減。残存酵素活性のある場合も含め、CD3+細胞が生後 2 か月未満< 2000/ mm^3、2 か月～6 か月未満< 3000/ mm^3、6 か月～1 歳未満< 2500/ mm^3、1 歳～2 歳未満< 2000/ mm^3、2 歳～4 歳未満< 800/ mm^3、4 歳以上< 600/ mm^3 を陽性所見とする。
TRECs の低値 (<100 copies/μg DNA 全血)
PHA リンパ球幼若化反応が正常の 30%未満
無～低ガンマグロブリン血症（生後数ヶ月間は母体からの移行抗体によって保たれる）
胸部 CT で間質性肺炎や肺胞蛋白症などの所見
胸腺や 2 次リンパ組織の欠損
1 歳未満で発症し、本人由来 CD3+ T リンパ球数が< 300/ mm^3 かつ PHA によるリンパ球幼若化反応がコントロールの 10%未満の時、または血中に母由来リンパ球が存在するときは、SCID と臨床診断する.
HIV 感染による免疫不全が否定される。
注意点：進行性のリンパ球減少をきたす場合

もあるため、出生時検査で異常がみられなくても否定できない。生後早期の TREC も低値にならないこともある。

診断フローチャート

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





診断基準

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

複合免疫不全症の臨床診断における注意点

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

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

重症度分類[5]

SCID：
CD3+T 細胞が欠損又は著減し（＜300/ mm^3）
PHA 幼若化反応が正常の 10％未満のもの

CID（leaky SCID）：
CD3+T 細胞が生後 2 か月未満< 2000/mm^3、 2 か月～6 か月未満< 3000/mm^3、6 か月～1 歳未満< 2500/mm^3、1 歳～2 歳未満< 2000/mm^3、2 歳～4 歳未満< 800/mm^3、4 歳以上< 600/mm^3
PHA 幼若化反応が正常の 30％未満のもの

合併症

様々な感染症や、成長障害など合併する。症候性の特徴をもつ疾患では、それぞれの疾患特有の症状を呈する。

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

治療

a. 感染症の予防

予防接種:特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。

パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防

ST 合剤による感染予防

免疫グロブリン補充療法

b. 感染症の治療

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

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

1) SCID

A. 造血幹細胞移植 (HSCT)

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

アウトカムに直結する要因として、ドナー（HLA 一致同胞が最も良い)、SCID のタイプ（T-B-SCID が最も予後が悪い)、先行感染症の有無、HSCT を行う年齢（6 カ月未満がより良い)、HSCT を行う無菌環境、予防内服の有無が挙げられる [7]。いかに早期に発見し、HSCT にもっていけるかが重要である。

B. 感染管理

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

C. 栄養

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

D. その他

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

2) CID

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

予後

早期に HSCT を行うことが、より良い予後につながる。TREC/KREC による新生児マススクリーニングの導入が行われれば、早期に HSCT を行うことが可能となり、より良い移植成績が望まれる。

診療上注意すべき点

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

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症　細分類 10　その他の複合免疫不全症

厚生労働省告示 38

表

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

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

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

根拠の確かさ　　B

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

根拠の確かさ　　C

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

根拠の確かさ　　C

背景

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられており、重症感染症予防に有効と考えられている。これらの疾患における細菌感染症にどの程度有効かは不明であるが、下気道感染の反復や気管支拡張の合併、呼吸不全での死亡例もあることから、感染予防のために推奨される。

② 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

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

根拠の確かさ　　B

CID においても真菌感染を発症するリスクが高く、行なうべきである。

根拠の確かさ　　C

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

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

根拠の確かさ　　B

CID においても抗体産生不全があるため、行なうべきである。

根拠の確かさ　　C

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

SCID においては RSV 感染が重症化するリスクが極めて高いため、パリビズマブによる RSV 感染予防は推奨される。

根拠の確かさ　B

CID においても RSV 感染が重症化するリスクが高いため、パリビズマブによる RSV 感染予防は推奨される。

根拠の確かさ　C

⑤ 造血幹細胞移植 (HSCT)

推奨

重症型 (SCID)を呈する場合の根治治療として、HSCT は必須である。

根拠の確かさ B

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

根拠の確かさ C

背景

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

文献

1. Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, et al. A systematic analysis of recombination activity and genotype-phenotype correlation in human recombination-activating gene 1 deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1099-1108.
2. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38:96-128.
3. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014;312:729-738.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018;38:129-143.
5. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1092-1098.
6. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med. 2014;371:434-446.
7. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, et al. How I treat severe combined immunodeficiency. Blood. 2013;122:3749-3758.

D.考察

“その他の複合免疫不全症”に属する疾患それぞれはまれであるが、多岐にわたる。そのため、臨床像や免疫学的な所見、重症度は様々である。今回作成したフローチャートに従うことで、典型例についてはある程度の鑑別は可能であるが、診断が困難な場合も予想される。SCID などの重症例では、診断を進めるのと並行して HSCT の準備を進めていく行うことが重要であり、早期から専門施設に相談する必要がある。

E.結論

その他の複合免疫不全症について、診療ガイドラインを作成した。

F.研究発表

1.論文発表

1. Yoshikawa T, Ihira M, Higashimoto Y, Hattori F, Miura H, Sugata K, Komoto S, Taniguchi K, Iguchi A, Yamada M, Ariga T. Persistent systemic rotavirus vaccine infection in a child with X-linked severe combined immunodeficiency. J Med Virol. 2019;91,1008-1013.
2. Tozawa Y*, Abdrabou SS*, Nogawa-Chida N*, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M*.

A deep intronic mutation of c.1166-285T>G in *SLC46A1* is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). Clin Immunol. 2019. Authors with * contributed equally to this work.

3. Kobayashi I, Okura Y, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Yamada M and Ariga T: Evaluation of systemic activity of pediatric primary Sjögren's syndrome by EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI). Mod Rheumatol. 2019;29,130-133.
4. Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, Tozawa Y, Okura Y, Yamada M, Kuwana M and Ariga T: Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Mod Rheumatol. 2019;29, 351-356.
5. Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, Akimoto T, Kobayashi N, Ikemoto S, Tanino M, Fujita A, Hayasaka I, Miyamoto S, Tanaka-Kubota M, Nakata K, Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N and Ariga T: Heterozygous mutations in *OAS1* cause infantile-onset pulmonary alveolar proteinosis with hypogammaglobulinemia. Am J Hum Genet. 2018;102,480–486. 1st&2nd authors contributed equally to this work.
6. Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T: Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. Int J Hematol. 2018;107,610-614.
7. Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, Ikeda M, Uzuki Y, Yamada M, Nakata K, Furuta I, Ariga T and Minakami H. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. Pediatr Res. 2018;83,477-483.

2.学会発表

1. Yamada M, Shimaa Abdrabou, Takiko Nobuta, Yusuke Tozawa, Masahiro Ueki, Shunichiro Takezaki, Atsushi Manabe, Yuho Yoto, Yukihiko Kawasaki, Tsunehisa Nagamori, Hiroshi Azuma, Tadashi Ariga. 日本免疫不全・自己炎症学会学術集会 東京 2020 年 2 月 16 日

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

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

PMS2 異常症および RIDDLE 症候群の診療ガイドラインについて

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

PMS2 異常症は、DNA ミスマッチ修復を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。RIDDLE 症候群は、蛋白ユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。

本研究分担では、PMS2 異常症および RIDDLE 症候群の診断基準を作成し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめた。また、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ことにより、診療ガイドラインを作成したので報告する。

A．研究目的

PMS2 異常症および RIDDLE 症候群の診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に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ことにより、診療ガイドラインを作成することを目的とする。

B．研究方法

これまでの同2疾患において作成した診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に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ことにより、診療ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系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

以下に作成した診療ガイドラインおよびCQの内容を示す。

＜PMS2異常症＞

疾患背景

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

原因・病態

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

臨床像

A.　臨床症状

1. 易感染性
2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併

造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他を高率に合併する。

B.　検査所見
1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数の減少
3. IgG と IgA の低下、IgM の上昇
　免疫グロブリンクラススイッチ異常による。
C. 補助条項
　MLH1、MSH2、MSH6 とともに Mismatch repair cancer syndrome を構成する。特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症で類似疾患概念として Lynch 症候群がある。

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

診断フローチャート

易感染性
カフェオレ斑
悪性腫瘍の高頻度合併
などの臨床症状あり
↓
B 細胞数の減少、血清 IgG 値と IgA 値の低下、IgM 値の上昇
↓→Lynch 症候群など他の Mismatch repair cancer syndrome の除外
↓
PMS2 遺伝子異常の同定

重症度分類
重症
　免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

治療
　免疫不全状態の程度により、ガンマグロブリン補充療法などによる感染症予防と治療を行う。但し、免疫不全状態は症例により明らかでない症例もあるため、免疫学的検査所見と臨床経過を参考にして治療方針を決定すべきである[3)]。
　放射線感受性が高いため、被爆を伴う画像検査や放射線治療については控えることが望ましい。

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

文献

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

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

1. ST 合剤および抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

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

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. J Exp Med 2008; 205: 2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. Pros One 2010; 5: e12260.
3. Tesch VK, IJspeert H, Raicht A, et al. No overt clinical immunodeficiency despite immune biological abnormalities in patients with constitutional mismatch repair deficiency. Front Immunol 2018; 9: 2-17.
4. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med. 1977;297(26):1419-1426.
5. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med. 1987;316(26):1627-1632.
6. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 2003;348(24):2416-2422.

2. ヒト免疫グロブリン製剤の定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、免疫グロブリンクラススイッチ異常による低 IgG 血症と特異抗体産生不全がみられ場合がある。低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ヒト免疫グロブリン製剤投与が推奨される。

根拠の確かさ　C

背景

この疾患では DNA 修復機構と免疫グロブリンクラススイッチ異常により、IgG と IgA の低下、IgM の上昇と易感染性を伴う [1,2]。

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3): S1-S46.

3. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

＜RIDDLE症候群＞

疾患背景

蛋白ユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。α フェトプロテインが高値となることも特徴である。責任遺伝子は、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子である[1-3]。本邦からの症例はまだ報告されていない。

原因・病態

RING型E3ユビキチンリガーゼをコードする*RNF168*遺伝子異常による。RNF168はATMによりリン酸化されたヒストンH2Aへ結合し、DNA二重鎖損傷修復機構に重要な役割を果たす分子である。常染色体劣性遺伝形式をとる[1,2]。

臨床像

A.　臨床症状

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

B. 検査所見

1. 血清 IgG 値と IgA 値の低下
2. α フェトプロテインの上昇

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

C. 補助条項

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

診断基準

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

診断フローチャート

放射線高感受性
免疫不全による易感染性
特徴的顔貌
運動機能障害
学習障害
低身長
などの臨床症状あり
↓
血清 IgG 値と IgA 値の低下
↓→Ataxia Telangiectasia など他の類縁疾患の除外
↓
RNF168 遺伝子異常の同定

重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

治療

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

放射線感受性が高いため、被爆を伴う画像検査や放射線治療については控えることが望ましい。

長期予後

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

文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. Cell 2009; 136: 420-434.
2. Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. Pros Natl Acad Sci USA 2007; 104: 16910-16915.
3. Mantere T, Tervasmäki A, Nurmi A, et al. Case-control analysis of truncating mutations in DNA damage response genes connects TEX15and FANCD2 with hereditary breast cancer susceptibility. Sci Rep 2017; 7: 681-690.

CQ

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

1. ST 合剤および抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. Cell 2009; 136:

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

2. ヒト免疫グロブリン製剤の定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、低 IgG 血症と低 IgA 血症がみられる。低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ヒト免疫グロブリン製剤投与が推奨される。

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

3. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献
1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch

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

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、CQ に対する根拠は、症例数や文献数が少なくその確かさの改善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

PMS2異常症およびRIDDLE症候群の診断基準を作成し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめた。また、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ことにより、診療ガイドラインを作成した。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Nochi T, Suzuki S, Ito S, Morita S, Furukawa M, Fuchimoto D, Sasahara Y, Usami K, Niimi K, Kitago M, Matsuda S, Matsuo A, Suya,a Y, Sakai Y, Wu G, Bazer FW, Watanabe K, Onishi A, Aso H. Elucidation of the effects of a current X-SCID therapy on intestinal lymphoid organogenesis using an in vivo animal model. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, in press.
2) Moriya K, Suzuki T, Uchida N, Nakano T, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, Okada S, Imai K, Sasahara Y, Kure S. Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to STAT1 gain-of-function mutation. Int J Hematol, in press.
3) Moriya K, Kadowaki S, Nakano T, Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Jean-Laurent Casanova JL, Puel A, Fukao T. The *IL1RN* mutation creating the most-upstream premature stop codon is hypomorphic because of a reinitiation of translation. J Clin Immunol, in press.
4) Okamura K, Uchida T, Hayashi M, Yaguchi Y, Hemmi A, Murata I, Ichikawa K, Koyama S, Onoda T, Sasahara Y, Suzuki T. Neutrophilic dermatosis associated with NFKB2 mutation. Clin Exp Dermatol, 44(3), 350-352, 2019.
5) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Hama A, Inoue M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Hara J, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; on behalf of the Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and *in vivo* T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant, 54(8), 1227-1236, 2019.
6) Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, Takaki Y, Konishi K, Joo M, Takahashi Y, Sasahara Y, Yamashita Y. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome. BMC Gastroenterol, 19(1), 9, 2019.
7) Yamazaki E, Kikuchi K, Sasahara Y, Kono M, Akiyama M, Aiba S. Atopic dermatitis without serum IgE elevation or loss-of-function filaggrin gene mutation in a patient with X-linked agammaglobulinemia. J Dermatol, 47(1), 58-60, 2020.
8) 中野 智太、新妻 秀剛、片山 紗乙莉、渡辺 祐子、入江 正寛、力石 健、笹原 洋二、呉 繁夫
Wiskott-Aldrich 症候群に合併した全身性自己免疫性炎症に Rituximab が奏効した一例. 日本小児血液・がん学会雑誌、56 (2), p221-224, 2019.

2.　学会発表

1）片山紗乙莉、渡辺祐子、入江正寛、
新妻秀剛、力石健、笹原洋二、呉繁夫
自己免疫症状に対してリツキシマブを使用
した Wiskott-Aldrich 症候群の３例
第 122 回日本小児科学会学術集会
金沢市、2019 年 4 月 19 日

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　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

シムケ症候群、ネザートン症候群に関する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

シムケ症候群は、クロマチンリモデリング異常を基盤とした特徴的な身体所見(短頸、短い体幹、腹部突出を伴う不均衡型低身長)、子宮内発育遅延、細胞性免疫不全(T細胞欠損)、進行性腎障害を呈する常染色体劣性遺伝性の原発性免疫不全症であり、SMARCAL1遺伝子が本症の責任遺伝子であることが2002年に報告されている。ネザートン症候群は、魚鱗癬様紅皮症、特徴的な毛髪異常、アトピー症状を呈する常染色体劣性遺伝性の免疫不全症である。責任遺伝子は上皮系細胞や胸腺組織で発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードするSPINK5遺伝子であることが2000年に報告されている。本分担研究では、シムケ症候群及びネザートン症候群についてMinds準拠の診療ガイドラインの策定を行なった。

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、シムケ症候群及びネザートン症候群について 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

Minds 準拠の手法に則り、新たにシムケ症候群及びネザートン症候群の診療ガイドラインの策定を試みた。主要な既報文献を参照し、第一に診療ガイドライン案を作成し、第二に重要臨床課題を抽出し、それに対する推奨文を作成した。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

別添のシムケ症候群及びネザートン症候群に関するMinds準拠の診療ガイドライン案を参照。

D．考察

診療ガイドラインとして、シムケ症候群及びネザートン症候群の診断基準、診断フローチャート、重症度分類、及び重要臨床課題としてClinical Question (CQ)を3項目提案し、班会議での討議を経て確定した。

E．結論

シムケ症候群及びネザートン症候群についてMinds準拠の診療ガイドライン案を策定した

F．研究発表

1.　論文発表

1) Tsutsumi N, Yokota A, Kimura T, Kato Z, Fukao T, Shirakawa M, Ohnishi H, Tochio H. An innate interaction between IL-18 and the propeptide that inactivates its precursor form. Sci Rep. 2019 Apr 16;9(1):6160.

2) Nozawa A, Ozeki M, Matsuoka M, Nakama M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T. Perampanel Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation Through Down-regulation of AKT and ERK Pathways. Anticancer Res. 2019 Jul;39(7):3595-3599.

3) Hori T, Ohnishi H, Kadowaki T, Kawamoto N, Matsumoto H, Ohara O, Fukao T. Autosomal dominant Hashimoto's thyroiditis with a mutation in TNFAIP3. Clin Pediatr Endocrinol. 2019;28(3):91-96.

4) Ibusuki A, Nishikawa T, Hiraki T, Okano T, Imai K, Kanegane H, Ohnishi H, Kato Z, Fujii K, Tanimoto A, Kawano Y, Kanekura T. Prominent dermal Langerhans cells in an Omenn syndrome patient with a novel mutation in the IL2RG gene. J Dermatol. 2019 Nov;46(11):1019-1023.

5) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T, Maekawa T, Fujino A, Souzaki R, Fukao T. Immunologic Effects of Sirolimus in Patients With Vascular Anomalies. J Pediatr Hematol Oncol. 2019 Nov 14.

6) Ogawa B, Aoki M, Ohnishi H, Ohashi T, Hayashi H, Kuze B, Ito Y. The Long-Term Efficacy of Cochlear Implantation for Hearing Loss in Muckel-Wells Syndrome. J Int Adv Otol. 2019 Dec;15(3):454-458.

7) Fujii K, Takahashi T, Matsuyama K, Fujii A, Mizutani Y, Ohnishi H, Seishima M. Impetigo herpetiformis with a CARD14 Thr79Ile variant successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. J Dermatol. 2020 Mar;47(3):e84-e85.

8) Shimizu M, Matsubayashi T, Ohnishi H, Nakama M, Izawa K, Honda Y, Nishikomori R. Haploinsufficiency of A20 with a novel mutation of deletion of exons 2-3 of TNFAIP3. Mod Rheumatol. 2020 Feb 3:1-5.

9) Moriya K, Kadowaki S, Nakano T, Akarcan SE, Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Casanova JL, Puel A, Fukao T. The IL1RN Mutation Creating the Most-Upstream Premature Stop Codon Is Hypomorphic Because of a Reinitiation of Translation. J Clin Immunol. 2020 Mar 17.

2. 学会発表

1) Ohnishi H. What PID to suspect when a child present with difficult to treat mycobacterial infections? The 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR) (9/9-11/2019 Manado, Indonesia)

2) Ohnishi H, Kadowaki T, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Izawa K, Matsubayashi T, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Kanegane H, Fukao T. The clinical and immunological profiles of haploinsufficiency of A20 in Japan. The 10th Biannual Meeting of the International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases (3/31-4/3/2019 Jenoa, Italy)

3) Ohnishi H, Kataoka S, Muramatsu H, Kadoi E, Kanazawa N, Okada S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Taketani T, Hamazaki J, Murata S, Takahashi Y, Fukao T. A case of novel identified proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency syndrome caused by PSMB9 mutation. The 10th Biannual Meeting of the International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases (3/31-4/3/2019 Jenoa, Italy)

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

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症の診療ガイドラインの策定について

研究分担者　村松 秀城　名古屋大学大学院医学系研究科小児科学　講師
研究協力者　今屋 雅之　名古屋大学大学院医学系研究科小児科学　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、肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症（Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency; VODI）を担当した。VODI は、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症の１つで、メモリーT 細胞数の減少、メモリーB 細胞の欠損および低ガンマグロブリン血症に肝静脈閉塞や肝線維症を伴う。生後 12 ヶ月以内に発症し、無治療での生後１年の死亡率は 85～100%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。これまでの文献的知見をまとめた上で、診断基準を作成した。

Ａ．研究目的

原発性免疫不全症候群、および先天性造血不全症候群の一つである、VODI 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

VODIに関してこれまでに得られている知見に基づき、診断基準を策定した。

Ｃ．研究結果

●診断基準

VODIは、Pneumocystis jirovecii感染、粘膜皮膚カンジダ症、サイトメガロウイルス感染を含む細菌および日和見感染症、肝中心静脈閉鎖症・肝線維症を生後12ヶ月以内に発症する。検査所見としてメモリーT細胞数の減少、メモリーB細胞の欠損および低ガンマグロブリン血症を認め、原因遺伝子である*SP110*遺伝子のホモ接合性変異を証明することで確定診断される。HIV感染を含むVODI以外の複合免疫不全症における移植片対宿主病や悪性腫瘍、環境由来のアルカロイドや医原性類洞内皮細胞毒性による肝中心静脈閉鎖症と鑑別を要する。診断フローチャートを図に示す。

●重症度分類

VODIにおける*SP110*遺伝子変異の遺伝子型と臨床症状における表現型に有意な差は認められない。呼吸不全、腎不全、脳症などの多臓器不全を伴う患者を重症患者とする。

Ｄ．考察

VODIは、1976年に初めてオーストラリアのレバノン民族で報告された。原因遺伝子として前骨髄球性白血病（Promyelocytic leukemia; PML）核体の構成因子である*SP110*遺伝子の変異が同定されているが、詳しい発症機序については不明である。合併症として、患者の30%にてんかん発作や注意欠陥多動性障害等の神経障害を認め、そのうち20%に脳脊髄白質ジストロフィーが報告されている。無治療での生後1年の死亡率は85～100%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。造血幹細胞移植が有効な症例も報告されている。症例数が少なく、長期予後や合併症リスク、幹細胞移植時の適切な前処置等についてさらなる知見の蓄積が必要である。本邦における正確な症例数の統計はなく、文献報告は確認できない。

Ｅ．結論

肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症の診断基準を作成した。

Ｆ．研究発表

1.　論文発表

1) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M,

Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. Haematologica. 2019 Oct;104(10):1962-1973.

2) Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, Nishida Y. Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis. Haematologica. 2020 Jan 31;105(2):e61-e64.

3) Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S; Aplastic Anaemia Working Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation Group. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 2019 Oct;187(2):227-237.

4) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. Exp Hematol. 2019 May;73:25-37.e8.

2. 学会発表

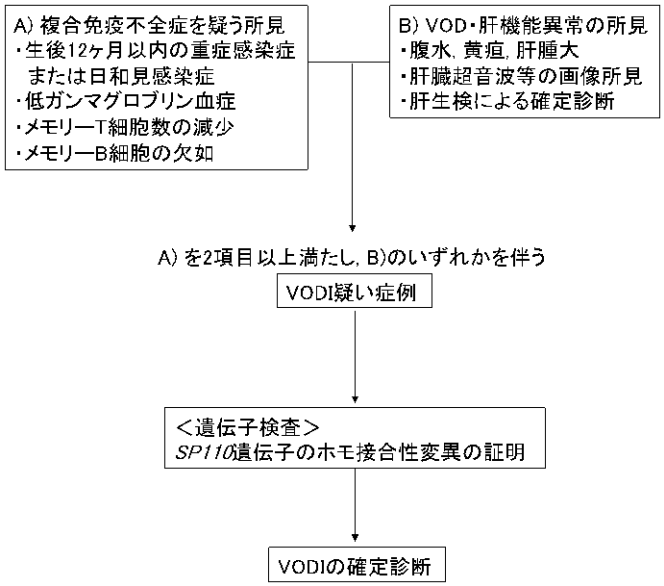
1) Hideki Muramatsu. Optional Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Aichi Prefecture. The 3rd Annual Meeting of Japanese Society of Immunodeficiency and Autoimmunity (JSIAD). 2020 Feb. Tokyo.

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



＜VODを起こす他の要因の除外＞
・環境由来のアルカロイド
・医原性の類洞内皮細胞毒性
・ウイルス感染
・移植片対宿主病, 悪性腫瘍
・その他のVOD関連疾患

＜付加的所見＞
・脾腫
・血小板減少
・血族婚の両親
・常染色体劣性遺伝の家族歴
・同胞の生後12ヶ月以内の死亡

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

先天角化不全症の診療ガイドラインの策定について

研究分担者　村松秀城　名古屋大学大学院医学系研究科小児科学　講師
研究協力者　若松　学　名古屋大学大学院医学系研究科小児科学　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、先天性角化不全症を担当した。先天性角化不全症は、テロメア長維持に関与する遺伝子群の変異により発症する先天性造血不全症候群の一つである。古典的な皮膚・粘膜における三徴は、爪の形成異常・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症であるが、これらの身体異常がそろわない不全型が存在する。本症の合併症として、骨髄不全症、肺線維症、白血病、頭頸部・肛門・性器の扁平上皮癌の発症リスクがある。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た。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群、および先天性造血不全症候群の一つである、先天角化不全症の診断基準・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

先天角化不全症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。

C. 研究結果

●診断基準

先天角化不全症の臨床診断は、皮膚・粘膜における三徴(爪の形成異常・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症)と骨髄不全症の評価によるのが基本であるが、このほかに、免疫不全症、精神発達遅延・肺線維症・食道狭窄・若年性白髪・悪性腫瘍の合併など、多臓器にわたる症状がみられる可能性がある。検査所見として、リンパ球数の減少(特にB細胞とNK細胞数)の減少とその機能低下を認め、進展した骨髄不全症の合併例では汎血球減少を呈する。表1に、本疾患の診断基準を示す。また本疾患で同定されている病的遺伝子の一覧、Flow-FISH法によるテロメア長の測定、および診断のフローチャートをそれぞれ、表1-2，図1-3で示す。

●重症度分類

本疾患に合併する骨髄不全症の重症度は、再生不良性貧血の重症度に準じて分類する。また、古典的な先天角化不全症の他に、Hoyeraal-Hreidarsson syndrome(HHS)やRevesz症候群といった最重症型、ほかに再生不良性貧血患者や家族性肺線維症患者に潜んでいる不全型が存在する。最重症型のHHSは発症年齢が低く、古典的3徴候が診断時に認めない場合もあるが、多くは時間の経過とともに出現する。

D. 考察

骨髄不全症を合併した先天角化不全症では、再生不良性貧血、Fanconi貧血、Schwachman-Diamond症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、Pearson症候群などの疾患と鑑別を要する。それぞれ特徴的な臨床像があるため、まず臨床像から鑑別を行うが、網羅的遺伝子解析による、迅速かつ正確な遺伝子診断が必要である。治療方法として、骨髄不全の重症度が中等症であればアンドロゲン治療が望ましい。一方で、重症例であった場合も、移植後に移植片対宿主病や肺障害のリスクが高ければ、移植適応を慎重に検討し、アンドロゲンによる治療も選択肢に含めた方がよいと考える。移植を行う際には、造血幹細胞移植の前処置については、強度減弱前処置が望ましいと考えられる。

E. 結論

先天性角化不全症の診断基準を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. Haematologica. 2019 Oct;104(10):1962-1973.

2) Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, Nishida Y. Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis. Haematologica. 2020 Jan 31;105(2):e61-e64.

3) Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S; Aplastic Anaemia Working Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation Group. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 2019 Oct;187(2):227-237.

4) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. Exp Hematol. 2019 May;73:25-37.e8.

2. 学会発表

1) Manabu Wakamatsu, Hideki Muramatsu, Masayuki Imaya, Ayako Yamamori, Taro Yoshida, Shunsuke Miwata, Hironobu Kitazawa, Kotaro Narita, Daisuke Ichikawa, Motoharu Hamada, Rieko Taniguchi, Nozomu Kawashima, Eri Nishikawa, Atsushi Narita, Yusuke Okuno, Nobuhiro Nishio, Seiji Kojima, Yoshiyuki Takahashi. A case with dyskeratosis conogenita achieved transfusion independence after eltrombopag treatment. 14/11/2019,The 61th Annual Meetings of the JSPHO, Hiroshima

2) Manabu Wakamatsu, Hideki Muramatsu, Shinsuke Kataoka, Yusuke Okuno, Yoshimi Sakai, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Ikuya Tsuge, Seiji Kojima, Yoshiyuki Takahashi. Utility of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and X-linked Agammaglobulinemia Using TREC and KREC Assays. 15/02/2020. Tokyo.

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

表 1. 先天性角化不全症の臨床症状と診断基準

A. 骨髄不全症

一系統異常の血球減少と骨髄低形成を認める

B. 大症状(皮膚・粘膜所見)

1. 網状色素沈着
2. 爪の萎縮
3. 口腔粘膜白斑症

C. 小症状(その他の身体所見)

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

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

(平成 28 年先天性角化不全症の参照ガイド抜粋)

表2. 検査所見

Disease	Gene Defect	Inheritance	OMIM
DKCX1	*DKC1*	XL	305000
DKCA1	*TERC*	AD	127550
DKCA2	*TERT*	AD	187270
DKCA3	*TINF2*	AD	604319
DKCA4	*RTEL1*	AD	616373
DKCA5	*TINF2*	AD	268130
DKCA6	*ACD*	AD	616553
DKCB1	*NOLA3*	AR	224230
DKCB2	*NOLA2*	AR	613987
DKCB3	*WRAP53*	AR	613988
DKCB4	*TERT*	AR	613989
DKCB5	*RTEL1*	AR	615190
DKCB6	*PARN*	AR	616353
DKCB7	*ACD*	AR	616553
Coats plus syndrome	*STN1*	AR	613129
Coats plus syndrome	*CTC1*	AR	617053

図 1. Telomerase と Shelterin の構造

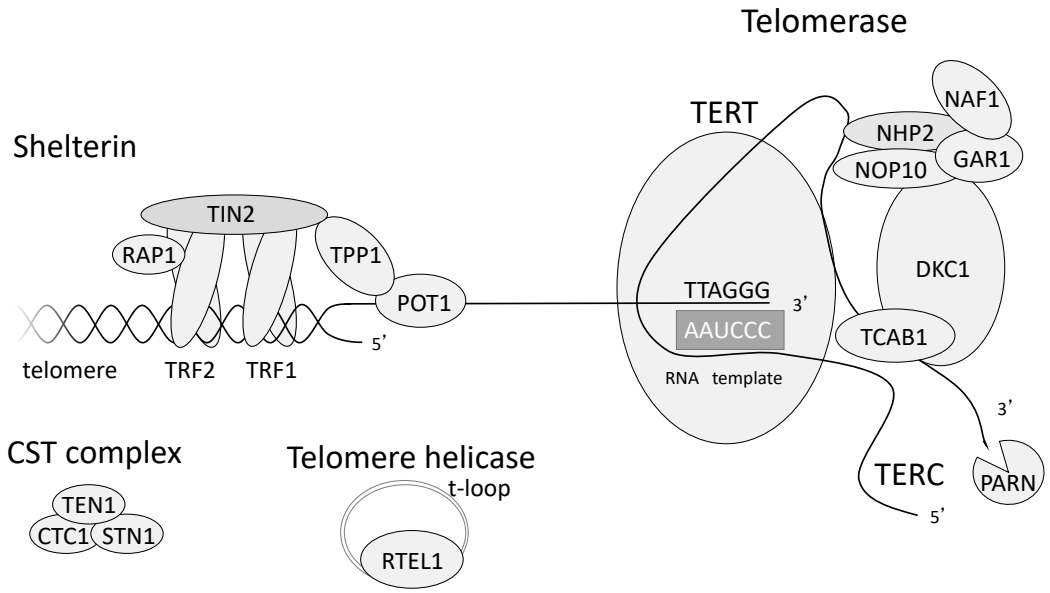


図 2. Flow-FISH 法によるテロメア長の測定

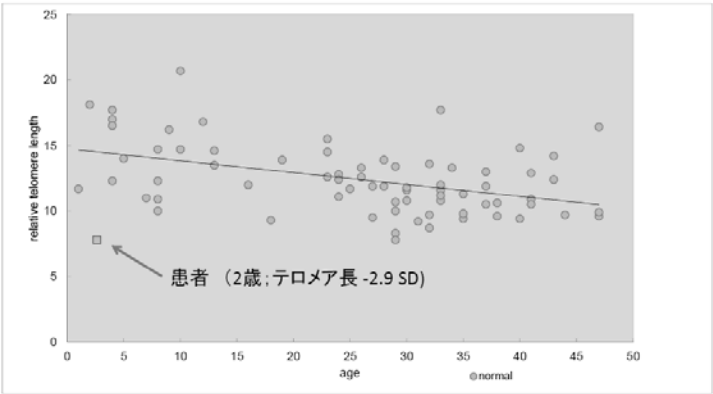
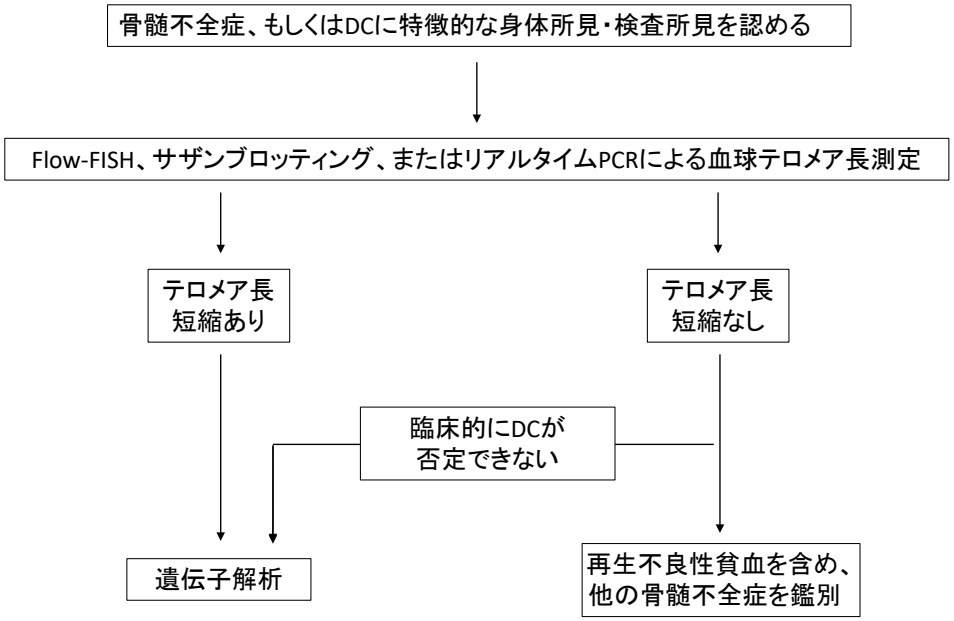


図 3. 診断のフローチャート



平成28年度改訂版　先天性角化不全症　診療の参照ガイド参考

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

液性免疫不全を主とする疾患の診療ガイドラインの作成
（特異抗体産生不全症・乳児一過性低ガンマグロブリン血症・その他の液性免疫不全症）

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　小児地域成育医療学講座
研究協力者　谷田　けい　東京医科歯科大学　発生発達病態学分野

研究要旨
特異抗体産生不全症、乳児一過性低ガンマグロブリン血症の診療ガイドラインを作成した。さらに臨床症状ならびに検査値から液性免疫不全症が疑われるにも関わらず、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、高 IgM 症候群、IgG サブクラス欠損症、選択的 IgA 欠損症と診断されない患者も存在する。そのようなその他の液性免疫不全症の診療ガイドラインについても作成した。

A．研究目的
特異抗体産生不全症（specific antibody deficiency: SAD）とは2歳以上で、血清免疫グロブリンならびにIgGサブクラスが正常であるにも関わらず、多糖体抗原に対する IgG 抗体反応の欠如のため、反復性細菌感染症を呈する疾患である。乳児一過性低ガンマグロブリン血症（Transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI）とは6か月以降の乳児で血清IgG値が年齢相当の-2SD 未満で、IgA および IgM が正常であり、その他の原発性免疫不全症が否定されたものである。さらに臨床症状ならびに検査値から液性免疫不全症が疑われるにも関わらず、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、高IgM症候群、IgGサブクラス欠損症、選択的 IgA 欠損症と診断されない患者も存在する。一部には原因遺伝子が明らかになったものも存在する。SAD、THI、その他の液性免疫不全症における診療ガイドライン作成を本研究の目的とする。

B．研究方法
診療指針に関しては欧州免疫不全症学会（European Society for Immunodeficiency: ESID）のガイドラインをベースに、わが国における現状を加味して作成した。治療指針に関してはMINDSに準拠し、過去の論文の検索からエビデンスの構築、またエキスパートオピニオンをベースとしたガイドラインをわが国の現状に合わせて作成した。

（倫理面への配慮）
該当なし

C．研究結果
診断基準、診断フローチャート、重症度分類を含む診療ガイドラインを作成し、MINDSに準拠したクリニカルクエスチョンとして、別紙に示すものを設定し、可能な限りエビデンスを収集し、回答を作成した。

D．考察
SAD、THI、その他の液性免疫不全症の3病型について、診療ガイドライン、クリニカルクエスチョンの作成を行った。
SADは2歳以上の小児において多糖体抗原に対する免疫反応が特異的に欠如するB細胞性免疫不全症であり、蛋白抗原に対する抗体反応は正常である。典型的SADは23価肺炎球菌多糖体ワクチン（pneumococcal polysaccharide vaccine: PPV; ニューモバックス）に対して免疫反応が得られないが、肺炎球菌多糖体結合型ワクチン（pneumococcal polysaccharide-conjugated vaccine: PCV; プレベナー）には正常な反応を示す。SADはPPV接種後の各血清型のIgG値（>1.3μg/mL）によって重症度分類を行う。しかしながらPPV23接種後の各血清型のIgG値の測定は保険適用外であり、コマーシャルベースでの測定も困難であり、わが国においては診断

困難である。SADに対しては重症例では免疫グロブリン補充療法が考慮される。また十分な抗体価が得られない場合には追加接種が推奨される。

乳児の血清IgGは、胎盤を介して母体から移行し、出生後急激に低下する。児自身のIgG産生は生後3-4か月過ぎから認められるようになり、生後6か月から徐々に上昇する。THIは、この生理的低ガンマグロブリン血症が異常に高度となり、かつ遷延する疾患である。生後6か月以降で、血清IgG値が年齢別基準値の-2SD未満で、他の免疫不全症が否定され、4歳までに血清IgG値の回復が認められたものをTHIと定義する。THIではST合剤などの予防的抗菌薬内服にも関わらず、重症感染症に罹患する場合は、免疫グロブリン補充療法の適応となる。

B細胞欠損を伴う無ガンマグロブリン血症の男性の約85%はX連鎖無ガンマグロブリン血症であるが、残りの約15%あるいは女性の場合には常染色体劣性あるいは常染色体優性無ガンマグロブリン血症の可能性があり、一部では原因遺伝子（*IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, TOP2B*）が同定されている。このうち*PIK3CD, TCF3, SLC39A7, TOP2B*変異がこの2年間に報告された。*PIK3CD*のヘテロ接合体変異は活性化PI3Kδ症候群の原因であり、常染色体優性遺伝形式をとるが、炎症性腸疾患を含む自己免疫疾患を合併した近親婚例で*PIK3CD*のホモ接合体変異が報告された。*TCF3*の点突然変異ではdominant negative効果により、常染色体優性遺伝形式をとる無ガンマグロブリン血症を発症することが知られていたが、近親婚の2家系で、*TCF3*のホモ接合体変異が認められ、常染色体劣性遺伝形式の無ガンマグロブリン血症が報告された。感染症に加えて、重症皮膚炎、成長障害、血小板減少を伴う5家系でZIP7をコードする*SLC39A7*のホモまたは複合ヘテロ接合体変異を有する5家系が報告された。亜鉛のトランスポーターの異常によって発症し、ミスセンス変異のホモまたは複合ヘテロ接合体変異によってB細胞欠損をきたすことがマウスモデルで示された。わが国においても*SLC39A7*の複合ヘテロ接合体変異を有する1例が同定されており、現在機能解析を行っているところである。TOP2B欠損症は反復性感染症に加えて、顔貌異常（アーチ状の眉、鼻翼低形成、耳介低位、眼間隔離、小顎症）や四肢異常（母指・母指球低形成、第2指・第5指の尺位）を伴う常染色体優性遺伝形式をとる特異な免疫不全症である。

今後わが国おいても前述した稀少な無ガンマグロブリン血症あるいは新規の無ガンマグロブリン血症が同定されるかもしれない。

E．結論

SAD、THI、その他の液性免疫不全症に対する診断基準、診断フローチャート、重症度分類を含む診療ガイドラインを作成した。

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　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

32 及び 33 に掲げるもののほかの、免疫調節障害の診療ガイドラインに関する研究

研究分担者　　和田　泰三　　金沢大学　金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科
研究協力者　　松田　裕介、宮澤　英恵、東馬　智子、谷内江 昭宏

研究要旨
2019 年に IUIS が発表した原発性免疫不全症の疾患分類では、免疫調節障害として 45 疾患が分類されており、年々増加傾向となっている。免疫調節障害に分類される疾患の中で、自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）、Chediak-Higashi 症候群（CHS）、X 連鎖リンパ増殖症候群（XLP）の診療ガイドラインについてはすでに本研究班で検討されており、今回はそれ以外の免疫調節障害に分類される疾患について診療ガイドラインを作成した。免疫調節障害に分類される疾患は、易感染性などの古典的な免疫不全の臨床像を認めない疾患も多く、多彩な臨床症状を呈し、自己免疫疾患や炎症性腸疾患などの既存の疾患に潜在している可能性が示唆されている。これらの疾患の啓発によって、未診断例や難治例が適切な診断、治療を受けることが可能となることから、診療体制の基盤確立は重要な課題であり、今回の診療ガイドラインに関する研究が大きく寄与するものと考えられた。

A．研究目的

免疫調節障害に分類される原発性免疫不全症 (PID) は、家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群、色素脱失を伴う FHL 症候群、制御性 T 細胞障害、自己免疫とリンパ組織増殖、炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) 、EB ウイルス (EBV) 易感染性とリンパ増殖症に細分類される。これらの疾患の臨床像は、血球貪食性リンパ組織球 (HLH) や自己免疫疾患、炎症性腸疾患など多彩であり、同一疾患の中でもその臨床像に幅がある。診断のきっかけとなる症状も多様であり、かつ新しく定義された疾患も多いため、免疫調節障害における診断基準や診断指針はいまだ定まっていない。しかし、これらの疾患で経験する一つ一つの症状は臨床的によく見かける症状も多く、診療ガイドラインの整備は急務である。また、治療においても、症例数が限られており、施設ごとの経験に基づいた治療が行われており、その標準化も求められている。これらの背景をふまえて、これまでこの研究班で取り扱っていなかった免疫調節障害に分類される PID について、診療フローチャート、クリニカルクエスチョンをふくめた Minds に準拠した診療ガイドラインを作成した。

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、そのほかの免疫調節障害の診療ガイドライン案を本研究班で統一された形式で作成した。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

<u>32及び33に掲げるもののほかの、免疫調節障害のガイドライン</u>

1) 疾患背景

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

LP1)、XIAP欠損症 (X連鎖リンパ増殖症候群2型: XLP2) など) に細分類される。
この中で、色素脱失を伴うFHL症候群、EBV易感染性とリンパ増殖症、ALPSに関してはすでに本研究班でガイドライン作成が進められており、今回はそれ以外の疾患の診療ガイドラインについて概説する。

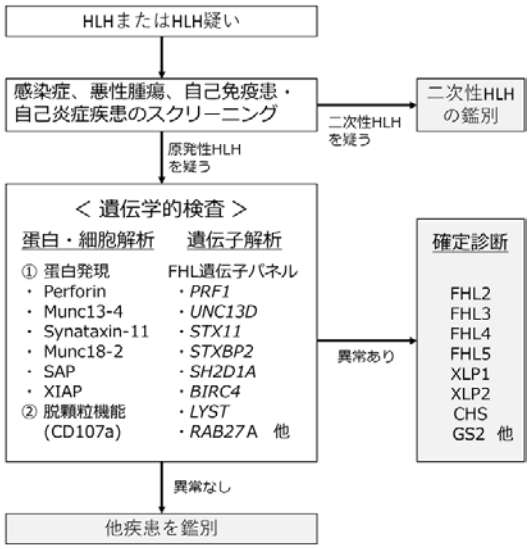
2) 診断
免疫調節障害に分類される各疾患ごとに認めるそれぞれの臨床的特徴を参考に疾患を疑い、最終的に遺伝子検査にて確定診断を行う。FHLやXLPなど一部の疾患ではフローサイトメトリー (FCM) などを用いたスクリーニング検査の有用性が報告されている。診断のながれについて、FHL、IPEX症候群の診断フローチャートを作成した。

3) 重症度
治療 (補充療法、G-CSF療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血細胞移植(SCT)、腹膜透析又は血液透析など) を要する例は基本的に重症である。

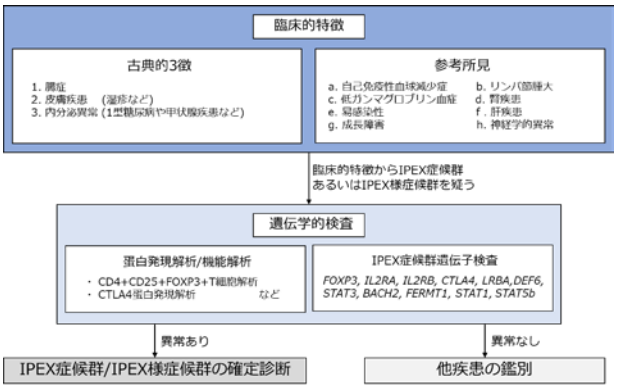
4) 治療
感染症、HLH、悪性腫瘍など、疾患ごとの多彩な臨床症状に対して、抗菌薬治療や免疫抑制療法などの個別の治療が必要となる。 FHLやIPEX、IL-10受容体異常症などの疾患では根治療法としてのSCTの有効性が示されている。また、本項で取り扱う疾患は、同一疾患であっても表現型に幅あり、症例数も非常に少ない疾患を多く含むため、その診療に際してPID診療の経験が豊富な施設に相談することが望ましい。

5) 長期予後
FHLのようにほとんどの症例が乳児期から発症し致死的となる疾患から、ALPSのように疾患関連遺伝子変異を認めても生涯発症しない例が存在する疾患まで、疾患ごとに様々である。
6) 予防接種
FHLにおいては、細胞性免疫の低下を認め、かつ予防接種がHLH発症のトリガーとなる可能性があり、生ワクチン、不活化ワクチンともに積極的に推奨されない。IPEX症候群やAPECEDなどの自己免疫疾患では不活化ワクチンの安全性は報告されているが、自己免疫疾患の発症への影響は不明である。生ワクチンに関しては報告が少なく、今のところ積極的には推奨されない。その他の疾患では症例も少なく、現時点での予防接種の影響は不明である。各症例における感染予防に対する利益と、細胞性免疫能、合併症発症のリスクを鑑み、適応について個別に判断する。

FHL診断フローチャート



IPEX診断フローチャート



7) クリニカルクエスチョン
CQ1. 臨床症状や一般検査所見から原発性HLHと二次性HLHを鑑別できるか。

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

根拠の確かさ：C

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

科学的根拠：白皮症を伴うFHL症候群 (CHSやGS2など)を除き、FHLをはじめとする原発性HLHでは、HLHが唯一の症状であり、その臨床症状から疾患を推測することは困難である。1歳未満に発症したHLHの中ではFHLの頻度が多いが、幼児期～学童期では本邦ではEBV-HLHの頻度が多い。また、血液検査所見では、他のHLHと比較してFHLでは、リンパ球比率高値、血清sIL-2R/フェリチン比高値、血清ビリルビン高値などの特徴を認めることが報告されており、その鑑別に有用である。ただし、これらのバイオマーカーは病状によって変化するため、その解釈には注意が必要である。しかし、いずれの報告も単施設の報告であり、HLHでは検査時期によって検査値が変動することからその有用性については一定の見解を得ていない。NK活性については、原発性HLHのほとんどの症例で低下するが、二次性HLHでも低下を認める場合があり、それのみで鑑別を行うことは困難である。HLH症例の中からFHLを鑑別する際にはNK活性 (AUC 0.690)よりもperforin発現解析と脱顆粒機能解析 (CD107a)を組み合わせた評価 (AUC 0.838) の方が有用であると報告されている。

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

CQ2. 造血細胞移植はFHLの治療として適応となるか。

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

根拠の確かさ：B

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

科学的根拠：海外からの報告では、HLH-2004のプロトコールにて治療されたFHL患者の5年生存率は59％ (FHL以外のHLH患者 64%) であったのに対し、79％のFHL患者にSCTが施行され、その後の5年生存率は70% (FHL以外のHLH患者 54％) と移植施行例で予後の改善を認めていた1。本邦からの報告でも同様に、3年生存率がFHLで66.7％ (EBV-HLH 85.3%)であったのに対し、FHL9例中7例にSCTが施行され、その後の3年生存率はFHL例で85.7％ (EBV-HLH 66.7%) であったと報告されており2、SCTの有無はFHLの長期予後に大きく影響していた。
　また、造血細胞移植未施行のHLH死亡例の解析では治療開始120日以降に死亡した16例のうち8例がFHL症例で、すべての症例で原疾患の再燃が原因と考えられており、FHL症例に対する早期のSCTの必要性が示唆されている。また、SCT前の炎症の鎮静化が移植の成否に影響し、寛解例の移植後3年生存率が83.3%であったのに対し、非寛解例は54.5%と報告されている。
　未発症例に対するSCTの有効性に関しては、いまだエビデンスは少ないものの、HLH発症前にSCTを施行した症例の生存率が93%であったの対し、HLH発症後にSCTを施行した症例の生存率は64%と発症前のSCTの有効性を示唆する報告がある。

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

CQ3. 造血細胞移植はIPEX症候群の治療として適応となるか。

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

根拠の確かさ：C

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

科学的根拠：骨髄非破壊的前処置を用いたSCTの導入よってIPEX症候群に対するSCTの成績は大幅に改善した1。SCTの有無によって生存

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

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

D．考察

免疫調節障害に分類されるPIDにおいては、診断手順ならびに治療方針に関して確立されたものはなく、疾患の存在が医療者に周知されているとはいいがたい。したがって、既存の疾患の難治例や非典型例として多数の患者が潜在していることが想定される。診療ガイドラインの作成によって診断をスムーズに行うことが可能となり、これらの疾患が集積されることでさらに知見が深まることが期待される。

また、治療においても、疾患ごとの骨髄移植の必要性や、適切な時期に関して結論がでておらず、今後も本研究班を中心に診療基盤の整備を続けていくことが重要と考えられる。

E．結論

その他の免疫調節障害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．研究発表

1. 論文発表

1） Muraoka M, Akagi T, Ueda A, Wada T, Koeffler H.P, Yokota T, Yachie A. C/EBP ε ΔRS derived from a neutrophil-specific granule deficiency patient interacts with HDAC1 and its dysfunction is restored by trichostatin A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;516:293-299

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

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

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

2. 学会発表

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

2) 宮澤英恵, 小泉瑛子, 松田裕介, 白橋徹郎, 東馬智子, 和田泰三, 谷内江昭宏. 血清IL-18高値を認めたメバロン酸キナーゼ欠損症（口演）. 2019/9/29, 東京（第10 回関東甲越免疫不全症研究会）

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

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

5) 白橋徹志郎, 宮澤英恵, 小泉瑛子, 松田裕介, 村岡正裕, 梅暁子, 東馬智子, 谷内江 昭宏, 和田泰三. NFKB1遺伝子の新規変異を認めた分類不能型免疫不全症の一例（口演）. 2020/2/15-16, 東京（第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会）

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

ミエロペルオキシダーゼ欠損症の診療ガイドラインに関する研究

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

研究要旨

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

A．研究目的

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

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

B．研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

MPO欠損症診療ガイドライン

1) 疾患背景

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

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

2) 原因・病態

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

3) 臨床像

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

4) 診断

1. 検査所見

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

2. 鑑別診断

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

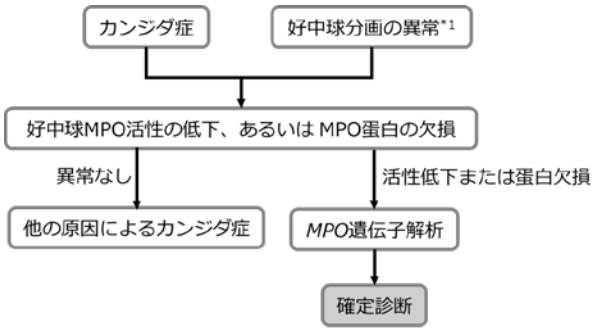
3. 診断フローチャート

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

4. 重症度分類

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

＜MPODの診断フローチャート＞



*1 ペルオキシダーゼ活性を用いる自動白血球分類装置により検出された異常

5) 治療

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

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

CQ1. MPO欠損症と診断した場合、抗菌薬の予防内服は必要か？

推奨：MPO欠損症に対する予防的な抗菌薬治療は推奨されない。

根拠の確かさ：C

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

6) 長期予後

MPO欠損症では重篤な感染症を呈することが少なく、予後は良好とされる。

7) 予防接種

生ワクチンを含めて、予防接種による重篤な有害事象の報告はみあたらない。

D．考察

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

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

E．結論

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

F．研究発表

1. 論文発表

1） Muraoka M, Akagi T, Ueda A, Wada T, Koeffler H.P, Yokota T, Yachie A. C/EBP ε ΔRS derived from a neutrophil-specific granule deficiency patient interacts with HDAC1 and its dysfunction is restored by trichostatin A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;516:293-299

2) Iwata Y, Satou K, Furuichi K, Yoneda I, Matsumura T, Yutani M, Fujinaga Y, Hase A, Morita H, Ohta T, Senda Y, Sakai-Takemori Y, Wada T, Fujita S, Miyake T, Yasuda H, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Kamikawa Y, Ikeo K, Shichino S, Ueha S, Nakajima T, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Int J Infect Dis.* 2020;91:22-31

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

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

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

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

2. 学会発表

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

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

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

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

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

３６及び３７に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症の診断基準

研究分担者　　小野寺　雅史　　国立成育医療研究センター　成育遺伝研究部
研究協力者　　内山　徹　　国立成育医療研究センター　成育遺伝研究部

研究要旨

重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia: SCN）、周期性好中球減少症（cyclic neutropenia: CN）以外に、慢性的な経過をとる好中球減少の原因遺伝子が明らかになっている。2018 年度の IUIS 免疫不全症分類では、SCN、CN 以外に 11 疾患が示されている。抗菌薬の予防投与に加えて、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与は、多くの疾患において有効であるが、一方で、複数の疾患では骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）の発症リスクがあるため、定期的な骨髄の評価が必要である。

A．研究目的

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

B．研究方法

原因及び病態・臨床像は以下である。

１）糖原病Ib型：グルコース６リン酸トランスカロラーゼ（G6PT1）の異常によりグリコーゲンが蓄積する代謝性疾患であり、好中球の数及び機能の低下を来す。低血糖、肝脾腫、発達遅滞を合併し、常染色体劣性遺伝形式をとる。細胞質から小胞体へのグルコース６リン酸（G６P）の輸送障害によって白血球における抗酸化保護作用が低下し、好中球の減少を示すと考えられている[1]。

２）X連鎖好中球減少症：Wiskott-Aldrich症候群の原因遺伝子である*WAS*遺伝子の恒常活性化変異によって発症する。前骨髄球でのmaturation arrestが認められる。重症好中球減少の他に、単球減少や骨髄異形成を伴う。X連鎖遺伝形式をとる[2]。

３）P14/LAMTOR2欠損症：エンドソームのアダプタータンパクであるp14（*LAMTOR2*）の欠損によって、重度の好中球減少の他、メモリーB細胞の減少による低ガンマグロブリン血症、細胞障害性T細胞（CD8+T細胞）の活性低下が起こる。そのほか、低身長、白皮症の合併が報告される[3]。

４）Barth症候群：リン脂質のトランスアシラーゼであるtaffazinをコードする*TAZ*遺伝子の機能喪失変異により、カルジオリピンのリモデリングが減少する。ミトコンドリアの膜貫通タンパク質複合体のcomplex Ⅳの形成が不安定となり、電子伝達系の障害が起こる。好中球減少は断続的かつ不規則であり、そのほか、心筋症や骨格筋ミオパチーを合併する。X連鎖遺伝形式をとる[4]。

５）Cohen症候群：細胞内小器官である小胞体タンパクをコードする*VPS13B*の変異によって発症する。乳幼児からの精神運動発達遅滞、特異顔貌、網膜症とともに、間欠的好中球減少を呈する。慢性の歯肉口内炎を呈し、早期の歯牙喪失の可能性がある。常染色体劣性形式をとる[5]。

６）Clericuzio症候群（好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症）：エクソリボヌクレアーゼであるhMpn1タンパクをコードする*USB1*遺伝子の変異によって生じる。多形皮膚萎縮、爪甲肥厚、掌蹠角化症、低身長、重症好中球減少症を呈する。常染色体劣性遺伝形式をとる[6,7]。

７）JAGN1欠損症：新規のSCNの責任遺伝子として*JAGN1*遺伝子が同定された。*JAGN1*変異によって、好中球の小胞体細網構造の異常や異常顆粒の増加、タンパクのN-glycosylationの異常、アポトーシスの増加がみられる。また、JAGN1は顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）受容体が関与するシグナル伝達にも必要であ

る。骨髄では前骨髄球～骨髄球でのmaturation arrestを呈し、好中球減少による気道感染、皮膚膿瘍、大腸炎などの重症感染を繰り返す。その他の症状として、幽門狭窄、脊柱側弯、てんかん、骨粗鬆症、骨形成異常、エナメル形成不全、大動脈縮窄、甲状腺機能低下、泌尿器奇形の合併を認める。常染色体劣性形式をとる[8]。

８）3-メチルグルタコン酸尿症：Caseinolytic peptidase B（*CLPB*）遺伝子の変異によって発症する。3-メチルグルタコン酸（3-MGA）が増加し、神経学的症状（精神運動発達遅滞）と好中球減少を来す[9]。

９）G-CSF受容体欠損症：顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）受容体をコードする*CSF3R*遺伝子の異常により発症する。乳児期より好中球減少に伴い、肺炎などの重症感染を繰り返す。常染色体劣性形式をとる[10]。

１０）SMARCD2欠損症：ATP依存性のSWI/SNFクロマチンリモデリング複合体のサブユニットであるSMARCD2の変異によって発症する。SMARCD2の変異によって、転写因子CEBPeの二次顆粒遺伝子のプロモーターへの誘導が障害される。好中球減少に伴う臍帯脱落遅延、肺炎や敗血症などの重症細菌感染症を呈すし、また骨髄異形成も認められる。常染色体劣性形式をとる[11]。

１１）HYOU1欠損症：HYOU１は小胞体やミトコンドリアに存在するシャペロンであり、小胞体ストレスに対する反応に関与している。HYOU１遺伝子の異常によって、好中球減少やB細胞、樹状細胞の低下を示す。気道や皮膚、粘膜などでの重症感染のほか、ストレス時の低血糖症が特徴である。常染色体劣性遺伝形式を示す[12]。

C．研究結果

1. 検査所見

・好中球数
・周期性の有無
・好中球抗体
・その他、合併症に伴う異常所見の有無（表１）

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

表１：疾患と合併症の一覧（13を一部改変）

2. 診断とフローチャート（図１）

先天性好中球減少症の多くは、末梢血の好中球数は200/μL以下である。免疫性好中球減少や、骨髄異形成症候群などとの鑑別を念頭に診断を行う。

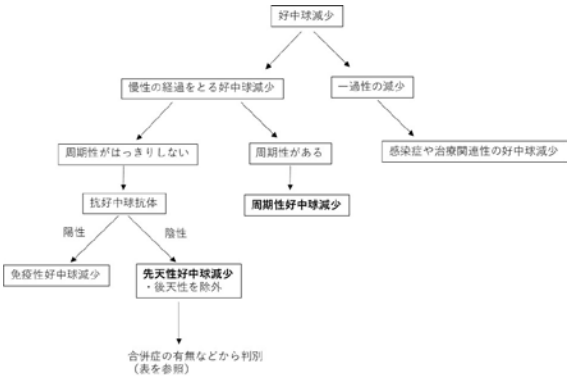


図１：診断フローチャート

3. 重症度分類

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

4. 治療と予後

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

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

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

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

４）Barth症候群：心筋障害による心不全に対する治療など対症療法が中心である。G-CSF投与が有効であるとの報告がある[4]。心不全や重症感染により４歳までの死亡率が高いこと

から、早期診断と適切な管理が重要である。
５）Cohen症候群：好中球減少は慢性に経過する。好中球減少に伴い、抗菌薬治療を開始する。口腔内感染症に対する口腔衛生管理は重要である。好中球減少に対してG-CSFは有効である[5]。
６）Clericuzio 症候群：皮膚症状に対するスキンケアなど対症療法が中心である。G-CSF は好中球数の上昇を認めるが、感染に対する有効性の報告は少ない。
７）JAGN1 欠損症では、G-CSF への反応は不良である[8, 16]。根治的治療として造血幹細胞移植は有効とされる。
８）3-メチルグルタコン酸尿症：重症感染に対しては G-CSF による好中球上昇が報告されている[9]。新生児期の死亡から思春期の生存まで予後に関しては様々である。
９）G-CSF 受容体欠損症：G-CSF に対する反応は乏しく、予後は悪い。*CSF3R* 変異は、他の付加的異常が加わることで MDS/AML のリスクとも考えられている。HSCT の報告はあるが、その適応に関しては検討が必要である。
１０）SMARCD2 欠損症：G-CSF に対する反応は乏しい[11]。
１１）HYOU1 欠損症：好中球減少に対しての G-CSF は有効である。低ガンマグロブリン血症に対するガンマグロブリン補充療法との併用により、感染の頻度が低下する[12]。

D．考察

SCN 及び CN 以外の先天性好中球減少症では、その多くで末梢血での好中球数が 200/μL である。ただし、現在では保険診療による候補遺伝子のターゲットリシーケンスが可能であるため、一過性ではなく免疫性好中球減少症及び、MDS などの骨髄不全を否定された場合には、積極的に遺伝子解析を実施すべきである。遺伝子検査の結果とともに、その他の臨床症状を考慮し、確定診断を実施する。治療においては、多くの疾患において、G-CSF の投与により好中球の上昇が認められ、抗菌薬との併用によって感染症管理が可能である。一方で、糖原病 Ib 型、JAGN1 欠損症では、造血幹細胞移植による改善が報告されており、重症感染を繰り返したり、G-CSF に不応であったりした場合には検討する[14]。ただし、神経などの合併症が存在する場合には総合的な判断が必要である。

E．結論

2018年IUIS免疫不全症分類では、SCN、CN以外に11疾患が挙げられている。原因によって、他に合併する臨床症状や治療が異なり、遺伝子解析に基づく適切な診断と治療方針の選択が重要である。

参考文献

1. Visser G, Jager W, Verhagen LP, et al. Survival, but not maturation, is affected in neutrophil progenitors from GSD-1b patients. J Inherit Metab Dis 2012; 35:287-300.
2. Ancliff PJ, Blundell MP, Cory GO, et al. Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. Blood 2006; 108:2182-2189.
3. Bohn G, Allroth A, Brandes G, et al. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. Nat Med 2007: 13:38-45.
4. Steward CG, Groves S, Taylor C, et al. Neutropenia in Barth syndrome: characteriscs, risks, and management. Curr Opin Hematol 2019; 26:6-15.
5. Rodrigues J, Fermandes H, Caruthers C, et al. Cohen syndrome: Review of the Literature. Cureus 2018; 10:e3330.
6. Volpi L, Roversi G, Colombo EA, et al. Targeted next-generation sequencing appoints c16orf57 as clericuzio-type poikiloderma with neutropenia gene. Am J Hum Genet 2010; 86:72-76.
7. Piard J, Holder-Espinasse M, Arai B, et al. Systemic search for neutropenia should be part of the first screening in patients with poikiloderma. Eur J Med Genet 2012; 55: 8-11.
8. Boztug K, Jarvinen PM, Salzer E, et al. JAGN1 deficiency caused aberrant myeloid cell homeostatic and congenital neutropenia. Nat Genet 2014; 46:1021-1027.
9. Wortmann SB, Zeitkiewicz S, Kousi M, et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. Am J Hum Genet 2015; 96:245-57.
10. Triot A, Javinen PM, Arostegui JI et al. Inherited Biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. Blood 2014; 123: 3811-7.
11. Witzei M, Petersheim D, Fan Y, et al. Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. Nat Genet 2017; 49:742-752.
12. Haapaniemi EM, Fogarty CL, Keskitalo S, et al. Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1. J Allergy Clin Immunol 2017; 139:1391-1393.
13. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, et al. Congenital neutropenia in the era of genomics:

classification, diagnosis, and natural history. Br J Haematol 2017: 179:557-574.
14. Bakhtiar S, Shadur B, Stepensky P. The evidence for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital neutrophil disorders: a comprehensive review by the inborn errors working party group of EBMT. Front Pediatr 2019; 7:436. doi: 10.3389/fped.2019.00436.
15. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. Curr Opin Haematol 2019; 26:16-21.
16. Baris S, Karakoc-Aydliner E, Ozen A, et al. JAGN1 deficient severe congenital neutropenia: two case from the same family. J Clin Immunol 2015; 35:339-343.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kimura Y, Shofuda T, Higuchi Y, Nagamori I, Oda M, Nakamori M, Onodera M, Kanematsu D, Yamamoto A, Katsuma A, Suemizu H, Nakano T, Kanemura Y, Mochizuki H. Human Genomic Safe Harbors and the Suicide Gene-Based Safeguard System for iPSC-Based Cell Therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Mar 19. doi: 10.1002/sctm.18-0039.
2) Tsuchida M, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, Ishikawa T, Kawai T, Uchiyama T, Nomura S, Kobayashi D, Taguri M, Mitsuhashi T, Takata A, Miyake N, Nakajima H, Miyake S, Matsumoto N. Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet disease. Arthritis Res Ther. 21: 137, 2019 doi: 10.1186/s13075-019-1928-5
3) Hosaka S, Kobayashi C, Saito H, Imai-Saito A, Suzuki R, Iwabuchi A, Kato Y, Jimbo T, Watanabe N, Onodera M, Imadome KI, Masumoto K, Nanmoku T, Fukushima T, Kosaki K, Sumazaki R, Takada H. Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion. Pediatr Transplant. 23:e13424. 2019 doi: 10.1111/petr.13424.
4) Tomono T, Hirai Y, Chono H, Mineno J, Ishii A, Onodera M, Tamaoka A, Okada T. Infectivity Assessment of Recombinant Adeno-Associated Virus and Wild-Type Adeno-Associated Virus Exposed to Various Diluents and Environmental Conditions. Hum Gene Ther Methods. 30: 137-143, 2019.
5) Kikuchi T, Nakae J, Kawano Y, Watanabe N, Onodera M, Itoh H. Foxo in T Cells Regulates Thermogenic Program through Ccr4/Ccl22. *iScience*. 22: 81-96, 2019.

2. 学会発表

1) 小野寺雅史　遺伝子治療におけるウイルスベクターの安全性. 第 19 回医薬品ウイルス安全性シンポジウム 東京 H31.2 月
2) 小野寺雅史　遺伝子治療の最新の動向と今後の展望　世田谷医師会小児科医会　東京 H31.2 月
3) 小野寺雅史　遺伝子治療の現状と今後の展望　埼玉医科大学卒後教育委員会後援学術集会　東京　H31.2 月
4) 小野寺雅史　遺伝子治療の概要. 第 122 回日本小児科学会　国際シンポジウム「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の現状と新たな挑戦」　金沢 H31.4 月
5) Onodera M. Regulation of Gene and Cell Therapy in Japan 第 25 回 日本遺伝子細胞治療学会 東京 2019.7.23
6) 小野寺 雅史　医療機関における遺伝子細胞治療用製品への対応 MAB2019 年進捗状況報告会遺伝子治療関係 逗子 2019.9.14
7) Ishikawa T, Tamura E, Okai M, Uchiyama T, Onodera M, Ida H, Kawai T: Bacillus Calmette Guerin infection in patients with chronic granulomatous disease. European Society of Immunodeficiency Disease, poster, Belgium, 2019/9/20
8) 小野寺 雅史　原発性免疫不全症に対する遺伝子治療 第 81 回 日本血液学会学術集会教育講演 東京 R 元 10 月
9) Onodera M. How to establish the management system for CAR-T therapy in Japan. JSFA2019 and JSFA2019. Kyoto. R 元 10 月
10) Onodera M. What we have learnt from stem cell gene therapy for primary immunodeficiencies. In session 5 (gene therapy) of the 10th ACTO. Sapporo. R 元 11 月
11) Onodera M. Where GMP/GCTP starts from in ex vivo gene therapy? In evening seminar of the 10th ACTO. Sapporo. R 元 11 月
12) Onodera M. Gene therapy, Past, Present, and Future. Select Bio Cell and Gene

therapy Asia 2019. Kobe. R 元 11 月

13) Onodera M. Regulations of Gene and Cell Therapy in Japan. International Forum on Regulatory Science for Advanced Therapy Medical Products. Shanghai. R 元 11 月

14) 小野寺 雅史　遺伝子治療の現状と今後の展望 九州大学革新的バイオ医薬創成学講義 福岡 R 元 11 月

15) Onodera M. Points to consider of comparability in viral vectors. 4th DIA cell and gene therapy products symposium in Japan. Tokyo. R 元 12 月

16) Onodera M. A good practice for the Cartagena protocol in clinical sides. 4th DIA cell and gene therapy products symposium in Japan. Tokyo. R 元 12 月

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

特になし。

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

白血球接着不全症の診断基準

研究分担者　小野寺　雅史　国立成育医療研究センター　成育遺伝研究部
研究協力者　内山　徹　国立成育医療研究センター　成育遺伝研究部

研究要旨

白血球における接着分子の異常によって発症する疾患であり、感染部位への白血球の浸潤が障害され、感染症が反復・遷延する。白血球接着不全症（leukocyte adhesion deficiency: LAD）はβ2 インテグリンの発現の異常（LAD-I : ITGB2 変異）や活性化の障害（LAD-III : FERMT3 変異）、セレクチンリガンドの糖鎖修飾障害（LAD-II : SLC35C1 変異）の 3 つに分類される。いずれも常染色体劣性遺伝形式をとり、生後早期からの細菌感染、非化膿性の皮膚感染、臍帯脱落遅延、歯肉炎などを中心とする。LAD-II では精神発達遅滞を、LAD-III では、出血傾向や大理石病などの症状が加わる。

A．研究目的

炎症や組織損傷部位への白血球の遊走における最初のステップとして、白血球と血管内皮の強力な接着と、血管外への migration がある。白血球接着不全症（leukocyte adhesion deficiency: LAD）は、接着分子の異常によって発症し、感染部位への白血球の浸潤が障害され、感染症が反復、遷延する。白血球の遊走にはさまざまな分子が関与するが、障害される分子によって白血球接着不全症（LAD）は主に 3 つに分類される。本研究では、それぞれの病態および重症度に基づいた、LAD の診療ガイドラインの作製を目的とする。

B．研究方法

1．原因と病態

白血球の遊走には様々な接着分子が関与する。（表１）

１）セレクチン : 血管内皮細胞に発現するセレクチンに白血球表面上のセレクチンリガンドが結合することで血管内面での Rolling が起こる。

２）インテグリン : α 鎖と β 鎖のヘテロダイマーから成り、白血球の血管内皮への接着において重要な役割を果たす。特に、β1 と β2 のサブクラスは白血球の炎症部位への migration に主要な役割を果たしている。種々の炎症刺激（IL-8 などのケモカイン）により、リン酸化された Kindlin3 や Talin がインテグリンタンパクの細胞内ドメインに結合し、活性化する（Inside out pathway）ことで、血管内ヒト接着し、血管外へ遊走する。

３）immunoglobulin superfamily 分子：内皮細胞上に発現し、白血球表面上のインテグリンと結合することで、強力な接着分子の形成と血管内皮間を通じた組織内への浸潤を引き起こす。ICAM-I と ICAM-2 が挙げられる。

Adhesion molecule	expression
インテグリン	
LFA-1（CD11a/CD18b）	リンパ球
Mac-1（CD11b/CD18b)）	好中球、単球
gp 150/95（CD11c/CD18b）	好中球、単球
VLA-4	リンパ球、単球、好酸球
免疫グロブリンスーパーファミリー分子	
ICAM-1	内皮細胞、低レベルの恒常的発現
	刺激により発現上昇
ICAM-2	内皮細胞、高レベルの恒常的発現
	刺激による変化なし
VCAM-1	恒常的発現なし
	刺激により発現
セレクチン	
P-selectin	刺激により血小板と内皮細胞表面に発現
E-selectin	刺激により内皮細胞にのみ発現
L-selectin	好中球、単球とT細胞に恒常的に発現
	Chemoattractantによる刺激により好中球より遊出

表１：接着分子

白血球の血管内から組織への移行には、まず、血管内皮上のセレクチンに、白血球表面のセレクチンリガンド（フコシル化炭水化物）が結合し、このゆるい接着によって rolling が起こる。その後、白血球が活性化し、インテグリンを介して血管内皮上の ICAM-1/2 と協力に接着す

ることで血管外への移行がおこる。

2．分類と臨床症状

LADは病態により以下の3つに分類される。

１）LAD-I：CD18を含むβ2インテグリンの欠損であり、ITGB2変異が原因である。生後早期より次の症状を呈する[1]。

・臍帯脱落遅延
・反復性の細菌感染症（皮膚と粘膜病変）
・白血球高値
・創傷治癒遅延
・歯肉炎、歯肉周囲炎

２）LAD-II：セレクチンリガンドであるフコシル化炭水化物（CD15）の欠損による接着障害である。GDP-fucose transporter（SLC35C1）の変異が原因である。感染症状はLAD-Iに比較して軽症であり、生命予後へは直結しないとされる。成人における歯肉炎が主な症状となる。一方で、血球系以外の細胞でのフコシル化障害から、精神発達遅延や低身長、特異顔貌、小頭症、けいれん、筋緊張低下を呈する[2]。

３）LAD-III：βインテグリン（1、2、3）の活性化の障害である。Kindlin-3（FERMT3）の変異が原因である。LAD-Iと同様に重度の感染症を呈する。重症例では、骨吸収に関わる破骨細胞の接着生害から、大理石病様の症状を呈する。また、血小板凝集不全から、Glanzmann血小板無力症と同様の出血傾向を呈する[3, 4]。

C．研究結果

1．検査所見

１）白血球異常高値

２）貪食能の低下

臨床症状に加えて、上記の検査所見を認めた場合に、遺伝子検索を実施する。遺伝子検査の結果に加えて、以下の検査所見を踏まえて確定診断を行う。

３）*INTGB3*変異（LAD-I）：CD11/18の欠損

４）*SLC35C1*変異（LAD-II）：抗CD15抗体（ルイスX、シアリルルイスX）での発現の欠損、発達遅滞

５）*FERMT3*変異（LAD-III）：出血傾向（血小板粘着検査）

2．診断とフローチャート（図１）

１）LAD-I

反復性の軟部組織感染と特徴的な検査所見を認めた場合にはPIDを疑い、遺伝子検査を行う。遺伝子検査でITGB2遺伝子に変異を認め、FCMにてCD11/CD18の発現が認められない場合にはLAD-Iとの確定診断を行う。

２）LAD-II

軽度の感染症や白血球増加に加えて、精神発達遅滞を呈する場合にはLAD-IIを疑い、遺伝子検査を行う。GDP-fucose transporter（FUCT1：*SLC35C1*）に変異を認め、FCMにてセレクチンリガンドであるシアリルルイスX（CD15a）の発現の欠損を認めた場合LAD-IIの診断となる。

３）LAD-III

臍帯脱落遅延などの重症感染、白血球増多に加えて出生時からの出血傾向を認める場合には、LAD-IIIを疑い遺伝子検査を行う。

*FRRMT3*遺伝子に変異により診断を行う。

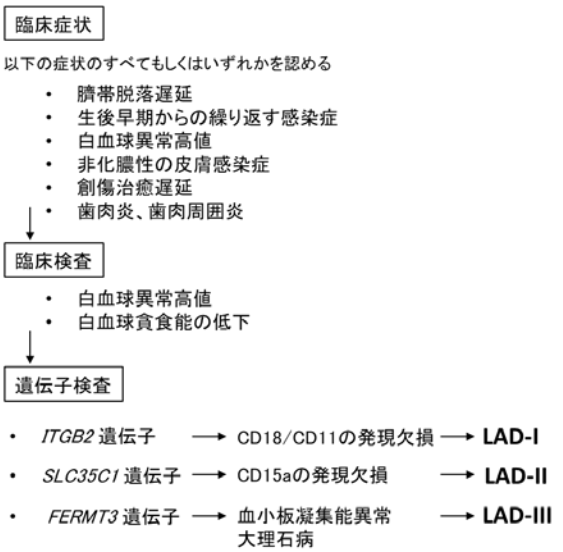


図1：診断フローチャート

3．重症度分類

LAD-I の場合においては、CD11/CD18 の発現が重症度と直接の相関を持っており、重症、軽症～中等症の二つの臨床像に分けられる。発現が 2%以下の場合には、出生後早期からの頻繁な感染症を呈し、生命予後の維持には造血幹細胞移植が必要である [5, 6]。2-30%の場合には軽症から中等症と考えられ、抗生剤治療などの対処的治療で、成人期までの生存も可能である [1]。LAD-II では、LAD-I に比べ、感染症状は軽症の場合が多いとされる。成人期の歯周炎がその主体となる [2]。LAD-III では LAD-I と同様に、重症の反復感染、臍帯脱落遅延、白血球異常高値を示し、また血小板の異常から出血症状を呈する。継続的な感染症、湿疹及び出血傾向などの合併症に対する予防と治療を行う。重症例に対する根治的治療は造血幹細胞であるが [7, 8, 9]、LAD-III では、症状の変動が大きく、移植に先駆けての正確な重症度評価は困難とされる。

４．治療と予後

１）LAD-Ⅰ：重症型の場合には、根治的治療である造血幹細胞が必要であり、実施しない場合には生命予後は不良である[5,6]。重症感染を発症する前に移植が行われた場合にはその予後は良好とされる。軽症～中等症の患者では、従来の感染症治療が有効であり、急性期の抗生剤治療により軽快が期待できる。細菌感染に対しては、感受性検査に基づいた抗生剤の全身投与を行う。必要に応じて抗生剤の予防投与を実施する。適切な感染治療によって成人期までの生存は可能である。

２）LAD-Ⅱ：感染症に対する抗生剤投与が有効である。感染を頻回に繰り返す患者においては、ST 合剤の予防投与を行う。明らかな予後は不明であるが、成人期に移行するにつれて慢性の歯肉炎や感染以外の症状（重度の精神発達遅滞）が顕著になるとされる[2]。

３）LAD-Ⅲ：LAD-1 と同様に、根治的治療は造血幹細胞移植であり、幼児期に実施されない場合には生命予後は不良とされる[7]。

D．考察

これまではサンガー法による遺伝子検査が主流であったため、臨床検査所見やFCMによって遺伝子検査の標的となる遺伝子を絞り込むことが重要と考えられてきた。一方で、現在保険診療によるターゲットリシーケンスにより複数の遺伝子検索が可能になったことなどから、臨床検査所見から好中球の異常が強く疑われた場合には、LADを含む好中球関連の遺伝子検査を早期に実施することが望ましい。一方で、従来のFCMによるCD11/18（LAD-I）やCD15a（LAD-II）は、遺伝子検査におけるバリアントの病原性の判断には有用であり、必要に応じて実施する。また、従来のLADの診断において、白血球接着能や遊走能が挙げられているが、これらは検査機関において保険診療として実施されていないということから、診断において必須ではないと考えた。

LAD-Ⅰおよび LAD-Ⅲでは、生後早期から感染症を呈し、造血幹細胞移植を実施しない場合には、２歳までの致死率が 75%程度とされている[5, 6, 7, 8, 9]。LAD-Ⅰ、LAD-Ⅲとも全生存率は 75%程度であり、重症感染症の発症前の移植では成績が良好である。一方で、移植関連合併症による死亡が 20−25%程度報告されていることから、その適応には重症度や合併症を基に十分な検討の上、決定することが望ましい。その他、LAD-Ⅲでは、Glanzmann 血小板無力症類似の出血傾向を認め、遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤の有効性が報告されている[9]。

E．結論

白血球接着不全症では、３つの病型が存在し、LAD-IおよびLAD-IIIでは、生後早期からの重症感染を呈する。長期の生存には造血幹細胞移植が必要であるが、移植関連合併症の頻度も少なくはなく、患者の症状などを基に十分な検討の上実施する必要がある。LAD-IIでは、生命予後に直結する感染症の頻度は低いものの、慢性の歯肉炎などがQOLの低下を引き起こすことから、ST合剤による感染予防が需要である。診断にあたっては、ターゲットリシーケンスによる複数の標的遺伝子の解析が保険診療により可能になったことから、臨床検査によりLADが疑われた場合には、積極的に遺伝子検査の実施を検討すべきであると考えられる。

参考文献

1) Almarza Novoa E, Kasbekar S, Thrasher AJ, et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: A comprehensive review of all published cases. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 1418-1420.
2) Gazit Y, Mory A, Etzioni A, et al. Leukocyte adhesion deficiency type II: Long-term follow-up and review of the literature. J Clin Immunol 2010; 30: 308-313.
3) Mory A, Feigelson SW, Yarai N, et al. Kindlin-3: a new gene involved in the pathogenesis of LAD-III. Blood 2008; 112:2591.
4) Schmidt S, Nakchbandi I, Ruppert R, et al. Kindlin-3-mediated signaling from multiple integrin classes is required for osteoclast-mediated bone resorption. J Cell Biol 2011; 192: 883-897.
5) Qasm W, Cavazzana-Calvo M, Davis EG, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. Pediatrics 2009; 123: 836-840.
6) Bakhtiar S, Shadur B, Stepensky P. The evidence for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital neutrophil disorder: a comprehensive review by the inborn errors working party group of EBMT. Front Pediatr 2019; 7:436. doi: 10.3389/fped.2019.00436
7) Stepensky PY, Wolach B, Gavrieli R, et al. Leukocyte adhesion deficiency type III: clinical features and treatment with stem cell transplantation. J Pediatr Hematol Oncol. 2015; 37:264-268.

8) Kuijpers TW, van Bruggen R, Kamerbeek N, et al. Natural history and early diagnosis of LAD-1/variant syndrome. Blood 2007; 109: 3529-37.

9) Saultier P, Szepetowski S, Canault M, et al. Long-term management of leukocyte adhesion deficiency type III without hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2018; 103: e264-267.

F．研究発表

1. 論文発表

1) Kimura Y, Shofuda T, Higuchi Y, Nagamori I, Oda M, Nakamori M, Onodera M, Kanematsu D, Yamamoto A, Katsuma A, Suemizu H, Nakano T, Kanemura Y, Mochizuki H. Human Genomic Safe Harbors and the Suicide Gene-Based Safeguard System for iPSC-Based Cell Therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Mar 19. doi: 10.1002/sctm.18-0039.

2) Tsuchida M, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, Ishikawa T, Kawai T, Uchiyama T, Nomura S, Kobayashi D, Taguri M, Mitsuhashi T, Takata A, Miyake N, Nakajima H, Miyake S, Matsumoto N. Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet disease. Arthritis Res Ther. 21: 137, 2019 doi: 10.1186/s13075-019-1928-5

3) Hosaka S, Kobayashi C, Saito H, Imai-Saito A, Suzuki R, Iwabuchi A, Kato Y, Jimbo T, Watanabe N, Onodera M, Imadome KI, Masumoto K, Nanmoku T, Fukushima T, Kosaki K, Sumazaki R, Takada H. Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion. Pediatr Transplant. 23:e13424. 2019 doi: 10.1111/petr.13424.

4) Tomono T, Hirai Y, Chono H, Mineno J, Ishii A, Onodera M, Tamaoka A, Okada T. Infectivity Assessment of Recombinant Adeno-Associated Virus and Wild-Type Adeno-Associated Virus Exposed to Various Diluents and Environmental Conditions. Hum Gene Ther Methods. 30: 137-143, 2019.

5) Kikuchi T, Nakae J, Kawano Y, Watanabe N, Onodera M, Itoh H. Foxo in T Cells Regulates Thermogenic Program through Ccr4/Ccl22. ***iScience***. 22: 81-96, 2019.

2. 学会発表

1) 小野寺雅史　遺伝子治療におけるウイルスベクターの安全性．第 19 回医薬品ウイルス安全性シンポジウム 東京 H31.2 月

2) 小野寺雅史　遺伝子治療の最新の動向と今後の展望　世田谷医師会小児科医会　東京 H31.2 月

3) 小野寺雅史　遺伝子治療の現状と今後の展望　埼玉医科大学卒後教育委員会後援学術集会　東京　H31.2 月

4) 小野寺雅史　遺伝子治療の概要．第 122 回日本小児科学会　国際シンポジウム「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の現状と新たな挑戦」　金沢 H31.4 月

5) Onodera M. Regulation of Gene and Cell Therapy in Japan 第 25 回 日本遺伝子細胞治療学会 東京 2019.7.23

6) 小野寺 雅史　医療機関における遺伝子細胞治療用製品への対応 MAB2019 年進捗状況報告会遺伝子治療関係 逗子 2019.9.14

7) Ishikawa T, Tamura E, Okai M, Uchiyama T, Onodera M, Ida H, Kawai T: Bacillus Calmette Guerin infection in patients with chronic granulomatous disease. European Society of Immunodeficiency Disease, poster, Belgium, 2019/9/20

8) 小野寺 雅史　原発性免疫不全症に対する遺伝子治療 第 81 回 日本血液学会学術集会教育講演 東京 R 元 10 月

9) Onodera M. How to establish the management system for CAR-T therapy in Japan. JSFA2019 and JSFA2019. Kyoto. R 元 10 月

10) Onodera M. What we have learnt from stem cell gene therapy for primary immunodeficiencies. In session 5 (gene therapy) of the 10th ACTO. Sapporo. R 元 11 月

11) Onodera M. Where GMP/GCTP starts from in ex vivo gene therapy? In evening seminar of the 10th ACTO. Sapporo. R 元 11 月

12) Onodera M. Gene therapy, Past, Present, and Future. Select Bio Cell and Gene therapy Asia 2019. Kobe. R 元 11 月

13) Onodera M. Regulations of Gene and Cell Therapy in Japan. International Forum on Regulatory Science for Advanced Therapy Medical Products. Shanghai. R 元 11 月

14) 小野寺 雅史　遺伝子治療の現状と今後の展望 九州大学革新的バイオ医薬創成学講義 福岡 R 元 11 月

15) Onodera M. Points to consider of comparability in viral vectors. 4th DIA cell and gene therapy products symposium in Japan. Tokyo. R 元 12 月
16) Onodera M. A good practice for the Cartagena protocol in clinical sides. 4th DIA cell and gene therapy products symposium in Japan. Tokyo. R 元 12 月

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

特になし。

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

Shwachman-Diamond 症候群

研究分担者	大賀　正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
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
	白石　暁	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	江口　克秀	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	園田　素史	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	矢田裕太郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	長谷川一太	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

研究要旨

Shwachman-Diamond **症候群**（SDS）は、造血不全症、膵外分泌不全および骨格異常を特徴とし、常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患である。リボソーム合成異常を病態とし、原因遺伝子として、約 90%の症例で *SBDS* 遺伝子に変異を認めるが、近年 *DNAJC21* 遺伝子および *EFL1* 遺伝子も原因遺伝子として報告されている。膵外分泌不全症状は年齢とともに改善することが多く、臨床症状は年齢によりさまざまである。骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の発症リスクが高く、予後に影響する合併症である。血液学的異常に対する根治療法として造血細胞移植が挙げられるが、報告例も少なく、確立された移植法はまだ存在しない。その他の症状に対しては酵素補充や栄養療法など対症的に治療を行う。これまでの文献と Dror らの診断基準を参考に、診断基準および診断フローチャートを作成した。

A．研究目的

本研究では、Shwachman-Diamond 症候群に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目標である。

B．研究方法

文献検索システムを用いて、国内外でこれまでに集積された知見・論文をもとに、Shwachman-Diamond症候群の診療ガイドライン案を策定した。

（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

【疾患概要】

Shwachman-Diamond症候群（Shwachman-Diamond syndrome：SDS）は、造血不全症、膵外分泌不全および骨格異常を特徴とし、常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患で、1964年にShwachmanらにより初めて報告された。

骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndrome：MDS）や急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukemia：AML）の発症リスクが高く、20歳までに18.8%、30歳までに36.1%の患者に発症すると報告され、これらが予後を左右する合併症である。発症頻度は、欧米では76,000人に1人と推定され、男女比は1.6：1と報告されている。わが国では稀とされているが、本疾患に対する認知度の高まりとともに診断例が増加してきおり、本邦でも24例のSDS患者が報告され、診断年齢の中央値は1.6歳（0-17歳）である。

【病因・病態】

リボソーム合成異常を病態とし、原因遺伝子として、約90%の症例で*SBDS*遺伝子に変異を認めるが、近年*DNAJC21*遺伝子および*EFL1*遺伝子も原因遺伝子として報告されている。*SBDS*遺伝子のexon2における183-184TA>CT、258+2T>Cが高頻度に認められる変異である。SBDS、DNAJC21およびEFL1はリボソームの60Sサブユニットと40Sサブユニットが結合し、80Sリボソームが形成される過過程で必要な蛋白である。60Sサブユニットが40Sサブユニットと結合するためには、eIF6が60Sサブユニットから放出される必要があり、SDSではその過程の障害により80Sリボソームの生成が阻害されると考えられ

ている。*SBDS*遺伝子変異の種類と臨床症状、重症度および予後の関係は明らかではない。

【臨床像】

(1) 臨床症状

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

(2) 検査所見

本疾患では好中球減少はほぼ全例に認められるが、程度はさまざまであり、間欠的な場合もある。貧血は80%で認められ、大球性であることが多く、ヘモグロビンFが高値である。骨髄所見は、一般的に低形成であり、軽度の異形成がしばしば認められ、染色体異常としてi (7q)およびdel (20q)がよく認められるが、これらは自然に消失することがあり、予後良好な染色体異常である。膵外分泌機能評価は必ずしも容易ではないが、膵型アミラーゼおよび血清リパーゼの低下、便中脂肪の存在および超音波検査、CT、MRIにおける脂肪膵の有無を評価する。血中の脂溶性ビタミン濃度低下も参考所見となる。

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

(3) 鑑別診断

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

上記の所見を参考に各疾患における診断基準・診断フローチャートを作成した(図1, 2)。

【重症度分類】

骨髄不全症の重症度に関しては、再生不良性貧血におけるcamitta重症度分類に準じる（図3）。

MDSおよびAMLへの進展例も最重症と位置付ける。

【治療】

(1) 血液学的異常

貧血、血小板減少に対しては適宜輸血を行う。重症細菌および真菌感染をきたす、もしくは反復する場合はG-CSF投与を考慮する。重度の骨髄不全およびMDS/AMLへの進展例は造血細胞移植の適応となる。造血細胞移植後の生存率は、重度骨髄不全症で約80%、MDS/AMLで30～40%と移植時の病態により異なる。SDSにおいては、生着不全、臓器障害などの合併症により移植成績は不良であったが、近年、強度減弱前処置を用いた移植法による成功例の報告がされている。至適前処置やGVHD予防法の推奨は現時点では困難である。

(2) 膵外分泌不全

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

D．考察

Shwachman-Diamond症候群は、臨床像として、血球減少（主に好中球減少）および膵外分泌不全症状を認めた際に、本疾患を強く疑い診断を進める。膵外分泌不全症の診断は容易ではなく、年長児になるにつれ改善する例もあるため注意が必要である。MDS/AML合併例は予後不良であり、本疾患における移植適応の位置づけや移植法など今後の検討が必要である。多臓器にわたる合併症を有する症例も多いため、多職種と連携をとりながら生涯にわたって診療していくことが重要である。

E．結論

Shwachman-Diamond症候群について診断ガイドライン案を作成した。

F．研究発表

当研究に直接関連した論文・学会発表はない。

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. 診断基準案

診断基準

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

1.血球減少

a.好中球減少(1500/μL未満)(少なくとも3か月以上に渡り2回以上)

b.血球産生能低下による血球減少(少なくとも3か月以上に渡り2回以上)

(参考所見)

a.HbFの持続高値(少なくとも3か月以上に渡り2回以上)

b.赤血球のMCV上昇(少なくとも3か月以上に渡り2回以上、溶血や栄養不良など他の原因を除外)

2.膵外分泌機能不全

a.年齢別基準値からの膵酵素低下(便中エラスターゼ、血清トリプシノーゲン、血清アミラーゼ、血清リパーゼ)

(参考所見)

a.便中脂質異常(72時間)

b.少なくとも2つ以上の脂溶性ビタミンの低下(ビタミンA, D, E, K)

c.膵臓の脂肪化(超音波、CT、MRIもしくは剖検による病理所見)

3.その他SDSを示唆する所見:

a.骨異常

b.行動異常

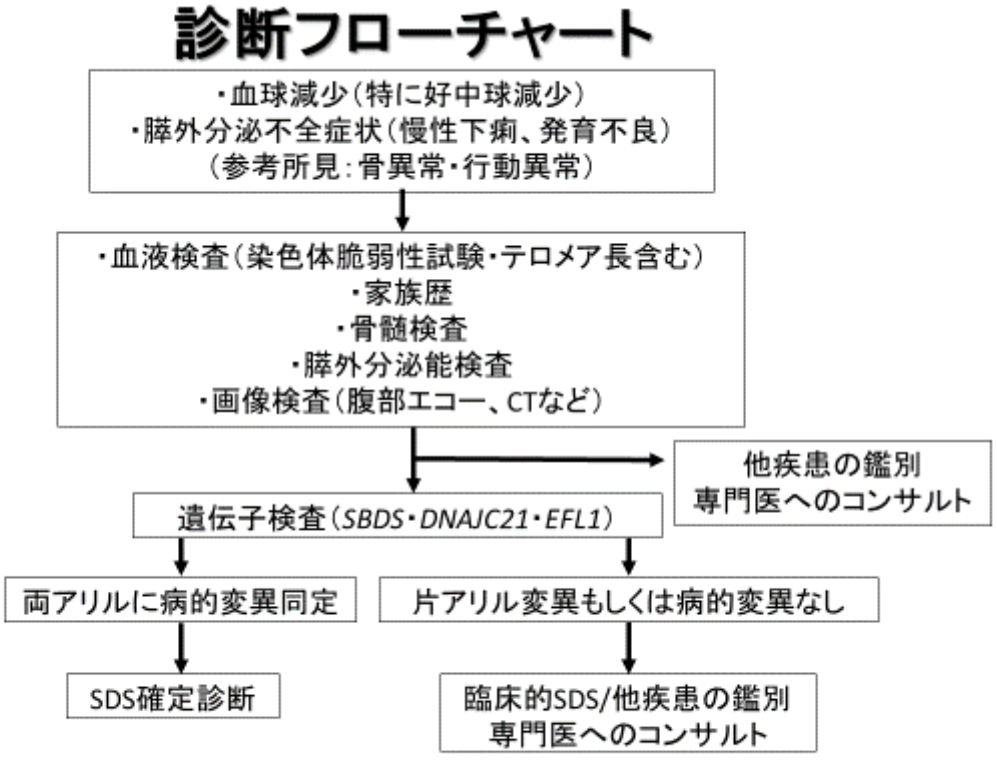
c.家族歴(2親等内にSDSと診断された)

4.その他の膵外分泌不全の原因を除外(特に原因遺伝子に変異を認めない症例)

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

Ⅰの臨床症状および検査所見を満たし、Ⅱの遺伝子検査で病的変異が同定されたものを確定診断とする。

図2. 診断フローチャート案



【鑑別診断】Fanconi貧血、先天性角化不全症など先天性骨髄不全症候群、先天性好中球減少症、Pearson症候群および嚢胞性線維症

図3. 重症度分類

＜camitta criteria＞

重症（severe）;

骨髄細胞密度：25%未満（もしくは25-50%で残存造血幹細胞が30%未満）

および以下の2項目以上：

好中球数 500 /μL未満、血小板数 20,000 /μL未満、網赤血球数 20,000 /μL未満

最重症（very severe）;

重症基準と同様だが、好中球数 200 /μL未満であるもの

非重症（non-severe）;

上記以外

脚注：診断時年齢として新生児例の報告もあり、年齢に応じた好中球数の正常値を考慮する。

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

その他白血球機能異常症

研究分担者　大賀　正一　九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
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
白石　暁　九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
江口　克秀　九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
園田　素史　九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
矢田裕太郎　九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
長谷川一太　九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

研究要旨

その他の白血球機能異常における疾患としては、GATA2 欠損症および *CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子を原因とし肺胞蛋白症を対象疾患とした。GATA2 欠損症は、造血幹細胞の発生や維持に関わる転写因子である *GATA2* 遺伝子異常を原因とする。患者は B 細胞、NK 細胞、単球および樹状細胞が減少し、抗酸菌やヒトパピローマウイルスに易感染性を示す。その他に骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）、リンパ管浮腫、肺胞蛋白症などもきたし、症状は多岐にわたる。本疾患群における肺胞蛋白症は、肺胞マクロファージの GM-CSF への反応性低下をきたし、肺サーファクタントのクリアランスが低下し、肺胞蛋白症をきたす。GATA2 欠損症においては、感染制御の状況と MDS/AML への進展リスクに応じて造血細胞移植が考慮される。肺胞蛋白症においては、全肺洗浄など対症療法が主となる。これまでの文献知見を参考に、診断基準および診断フローチャートを作成した。

A．研究目的

本研究では、その他の白血球機能異常症（GATA2 欠損症、*CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子を原因とする肺胞蛋白症）に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目標である。

B．研究方法

文献検索システムを用いて、国内外でこれまでに集積された知見・論文をもとに、GATA2欠損症、*CSF2RA*および*CSF2RB*遺伝子を原因とする肺胞蛋白症の診療ガイドライン案を策定した。

（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

【疾患概要】

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

【病因・病態】

GATA2欠損症は、*GATA2*遺伝子のハプロ不全を原因とする常染色体優性遺伝病である。GATA2は造血幹細胞から多リンパ系前駆細胞（Multilymphoid progenitor：

MLP）への分化において必須の転写因子であり、MLPからB細胞、NK細胞、樹状細胞および単球が分化するため、GATA2欠損症ではこれらの細胞の欠損を認める。

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

【臨床像】

（1）臨床症状

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

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

（2）検査所見

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

肺胞蛋白症では、呼吸機能検査で拘束性パターンを呈する。胸部高分解能ＣＴ検査では、両側肺に斑状病変が分布し、すりガラス様高吸収域の内部に肥厚した小葉間隔壁や小葉内網状影を認め、いわゆるcrazy-paving appearanceを呈する。気管支肺胞洗浄液は、米のとぎ汁様の白濁（milky appearance）が見られ、PAS染色陽性の沈着物を認める。肺胞腔内にはPAS染色陽性のリポ蛋白の貯留し、泡沫状の巨大肺胞マクロファージを認める。一方、他の肺胞蛋白症でしばしば認められる炎症細胞の浸潤が認められず、肺胞壁の構造も保たれる。末梢血単核球のGM-SCF刺激に対するSTAT5リン酸化の低下が診断の参考になる。いずれの疾患においても疑い症例に対して遺伝子検査を行い、*GATA2*遺伝子、*CSF2RA*遺伝子、*CSF2RB*遺伝子の病的変異が同定されれば確定診断となる。

（3）鑑別診断

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

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

近年、同定されたOAS1欠損症も鑑別として重要である。

上記の所見を参考に各疾患における診断基準・診断フローチャートを作成した（図1,2,3,4）。

【重症度分類】

GATA2欠損症では、難病指定における原発性免疫不全症候群全体の重症度に準じる。重症感染症、MDS/AML、肺胞蛋白症、血球貪食性リンパ組織球症など重篤な合併症があるものは最重症とする。

*CSF2RA*および*CSF2RB*遺伝子を原因とする肺胞蛋白症では、難病指定における肺胞蛋白症の重症度に準じる。遺伝学的素因があり、基本的には重症例が多い。

【治療】

GATA2欠損症では、感染症予防が治療の主体となる。感音性難聴やリンパ管浮腫に対しては対症療法となる。重症ウイルス感染症/NTM感染症、MDS/AML発症、肺胞蛋白症、リンパ浮腫を発症した時点から生存率は低下することが報告されており、重症または最重症例に対しては造血細胞移植が推奨される。

肺胞蛋白症に対しては、全肺洗浄を行い、

肺胞内の貯留物を除去することで、呼吸機能の改善が得られる。現時点で、肺移植や造血細胞移植の位置づけは確率されていない。マウスにおいて肺胞マクロファージの移植や遺伝子治療が行われ、肺胞蛋白症の改善が得られており、今後臨床応用が期待される。

D．考察

GATA2欠損症は、臨床像として、ヒトパピローマウイルス感染症・疣贅、抗酸菌感染症、真菌感染症、水痘の重症化などの感染症、MDS/AML、肺胞蛋白症およびリンパ管浮腫など多岐にわたる臨床症状を呈する。これらの臨床像に単球欠損を認めた場合、本疾患を強く疑い診断を進めることが重要である。免疫不全による重症感染、MDS/AMLの合併を契機に診断されることが多く、現在の平均死亡時年齢は約30歳と予後不良である。今後の症例の蓄積により最良な治療選択、感染予防法の確立により予後の改善が期待される。

CSF2RA および *CSF2RB* 遺伝子を原因とする肺胞蛋白症は、臨床像として肺胞蛋白症に伴う呼吸障害を呈する。自己免疫性および二次性肺胞蛋白症の鑑別を行いながら診断を進める。肺胞蛋白症に対しては全肺洗浄など対症療法を行うが、予後は不良であり、肺胞マクロファージ移植など新たな治療法の確立が望まれる。

E．結論

その他の白血球機能異常症について診断ガイドライン案を作成した。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S. Nontuberculous Mycobacteria-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in MonoMAC Syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65 (7): e27017.

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

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. 診断基準案（GATA2欠損症）

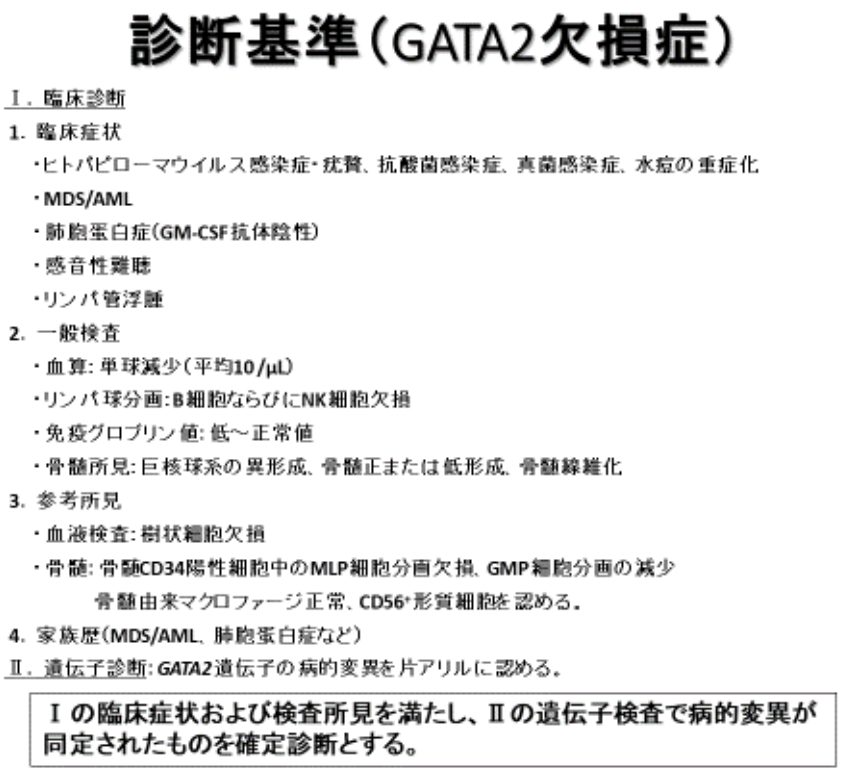
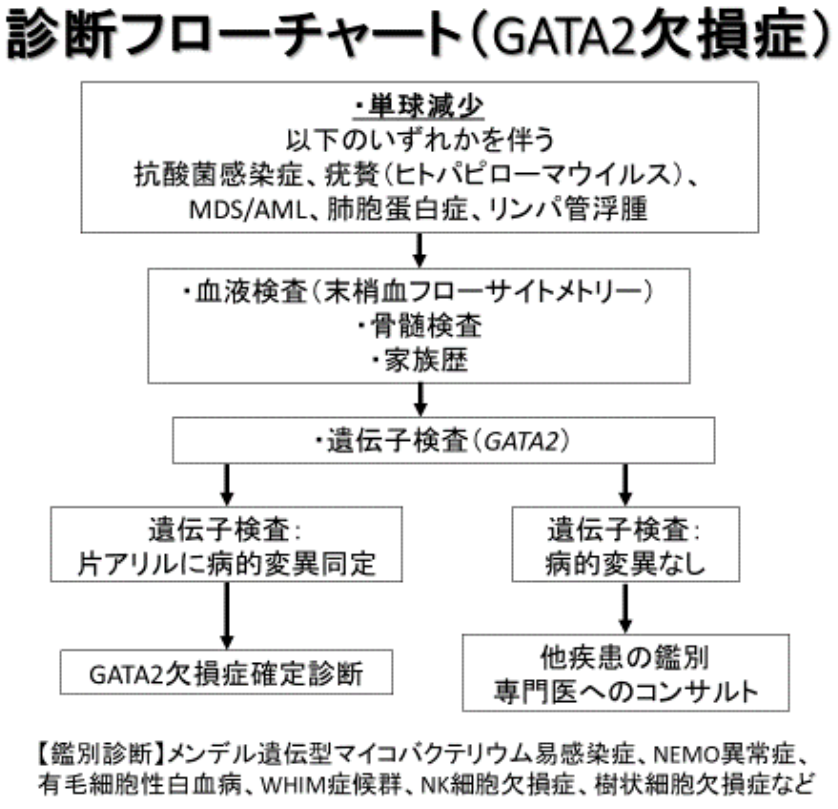


図2. 診断フローチャート案（GATA2欠損症）



【鑑別診断】メンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症、NEMO異常症、
有毛細胞性白血病、WHIM症候群、NK細胞欠損症、樹状細胞欠損症など

図3. 診断基準案
（*CSF2RA*および*CSF2RB*遺伝子を原因とする肺胞蛋白症）

診断基準
（*CSF2RA*および*CSF2RB*遺伝子を原因とする肺胞蛋白症）

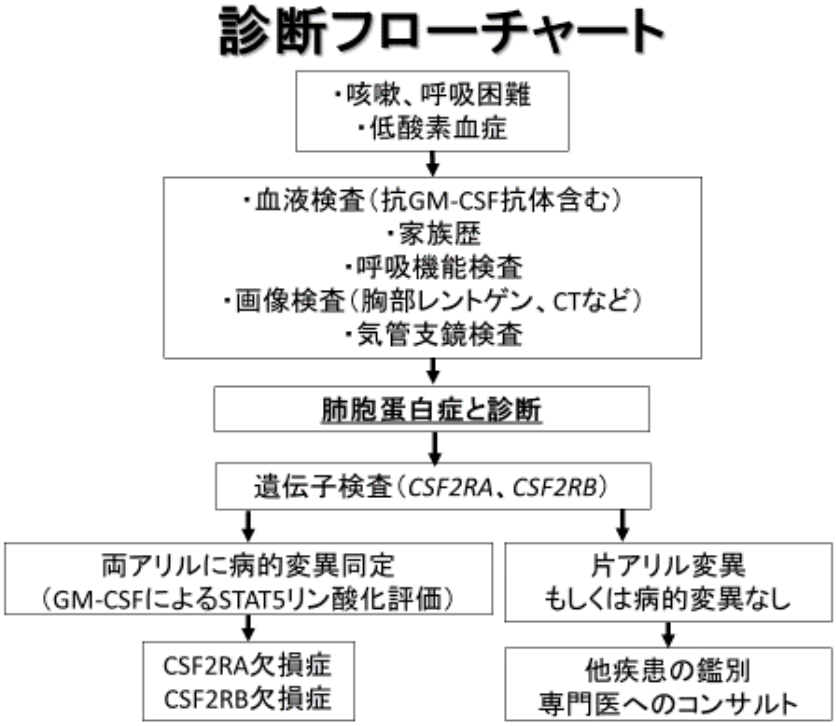
Ⅰ. 臨床診断

1. 病歴
   - ・咳嗽、呼吸困難
   - ・低酸素血症
   - ・成長障害
   - ・同疾患の家族歴
2. 一般検査
   - ・血液検査：KL-6上昇、SP-A・SP-D上昇、LDH上昇、抗GM-CSF抗体陰性
   - ・呼吸機能検査：拘束性パターン
   - ・胸部CT所見：すりガラス影、crazy-paving appearance
   - ・気管支肺胞洗浄液：米のとぎ汁様の白濁（milky appearance）
     PAS染色陽性の沈着物
3. その他の所見
   - ・血液検査：末梢血単核球のGM-CSF刺激に対するSTAT5リン酸化の低下
4. その他の肺胞蛋白症をきたす疾患の除外

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

Ⅰの臨床症状および検査所見を満たし、Ⅱの遺伝子検査で病的変異が同定されたものを確定診断とする。

図4. 診断フローチャート案
（*CSF2RA*および*CSF2RB*遺伝子を原因とする肺胞蛋白症）



【鑑別診断】他の先天性肺胞蛋白症（surfactant protein-B異常、surfactant protein-C 異常、ABCA3 transporter 異常）、抗GM-CSF抗体による自己免疫性肺胞蛋白症および続発性肺胞蛋白症（骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉じんやガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病などに合併する）、OAS1欠損症

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
研究報告書

自然免疫異常症の診療ガイドライン作成

研究分担者　岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科　教授）

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

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立にむけて、自然免疫異常症の診療ガイドライン作成を担当した。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）
該当せず

C. 研究結果

以下に示すガイドラインを作成した。

《単純ヘルペス脳炎を示す免疫不全症》

疾患概要

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

【診断方法】

臨床症状

1. 急性脳炎

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

検査所見

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

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

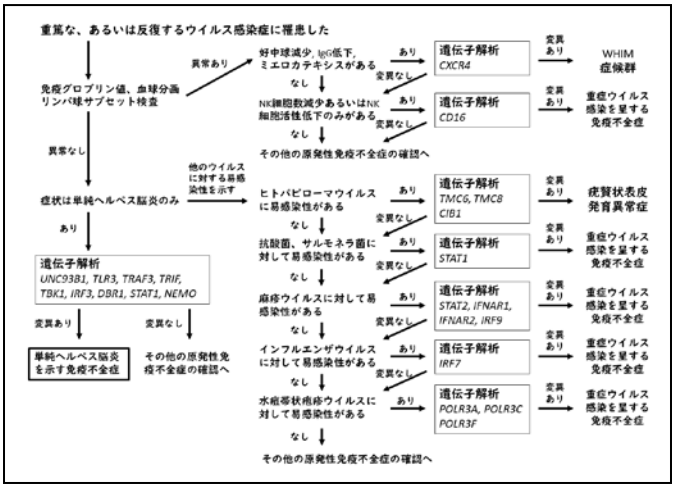
*PCR 法は、ACV 開始後も 7-10 日のあいだは HSV の検出が可能。一方、発症早期の CSF では偽陰性になることがある [9]。

補助条項

特記すべき事項なし

診断の進め方（フローチャート参照）

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



診断基準

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

重症度分類

重症：HSE を発症した症例

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

軽症：HSE を発症していない症例

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

文献

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

3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. Immunity. 33(3): 400-11, 2010
5) Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L, et al.: Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. J Clin Invest. 121(12): 4889-902, 2011
6) Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al.: TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science. 317(5844): 1522-7, 2007
7) 久保田一生, 山本崇裕, 大西秀典: (家族性)単純ヘルペス脳炎(UNC93B1,TLR3,TRAF3,TRIF および TBK1 の異常). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患（近藤直実、平家俊男編), 診断と治療社, 117-20, 2012
8) Zhang SY, Clark NE, Freije CA, et al.: Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. Cell. 172(5): 952-65 e18, 2018
9) Alsweed A, Alsuhibani M, Casanova JL, et al.: Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. Int J Pediatr Adolesc Med. 5(2): 35-8, 2018
10) Lim HK, Seppanen M, Hautala T, et al.: TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology. 83(21): 1888-97, 2014

《重症ウイルス感染症を示す免疫不全症》

疾患概要

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症として、STAT1 欠損症、STAT2 欠損症、IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF7 欠損症、IRF9 欠損症、CD16 欠損症、MDA5 欠損症、POLR3A 異常症、POLR3C 異常症、POLR3F 異常症の 11 疾患が同定されている [1-9]。RNA ポリメラーゼ 3 異常症に属する POLR3A 異常症、POLR3C 異常症、POLR3F 異常症は常染色体優性遺伝を示す一方で、他の疾患は全て常染色体劣性遺伝を呈する。*STAT1* 遺伝子は MSMD の責任遺伝子としても知られているが、常染色体劣性遺伝型 STAT1 完全欠損症では、抗酸菌などの細胞内寄生菌に対して易感染性を示すのみならず、単純ヘルペスウイルスなどによる重篤な致死的ウイルス感染症を発症する。STAT2 欠損症は、麻疹ワクチン接種後に、ウイルス感染症が重症化した患者を発端者として同定された。IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF9 欠損症も、IFN-α シグナル伝達に基づき STAT2 欠損症と同様の臨床症状を示す。CD16 欠損症では NK 細胞数は正常であるが、NK 細胞活性が障害されており、同様に重症ウイルス感染症や EB ウイルス関連キャッスルマン病などの症状を示すことが報告されている。IRF7 欠損症は、特に形質細胞様樹状細胞における I 型及び III 型 IFN の産生障害に起因して、重症インフルエンザウイルス感染を発症する。RNA ポリメラーゼ 3 異常症では、水痘帯状疱疹ウイルスによる脳炎、肺炎を発症する。

【診断方法】

臨床症状

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

検査所見

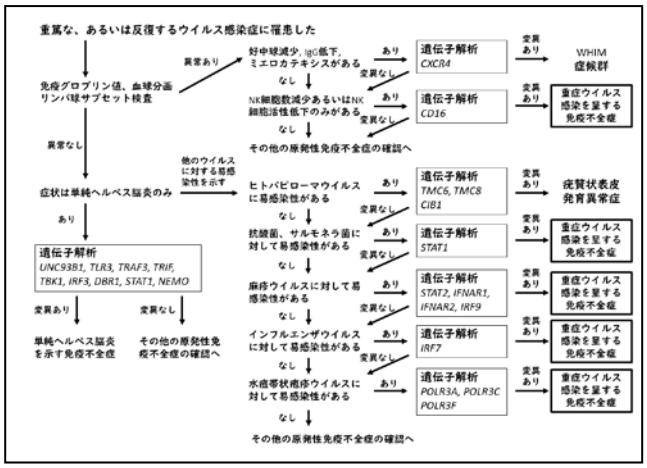
1. *STAT1, STAT2, IFNAR1, IFNAR2, IRF7, IRF9, CD16, MDA5, POLR3A, POLR3C, POLR3F* 遺伝子変異を認める。
2. ウイルス感染に対する特異抗体価の上昇は障害されない。
3. CD16 欠損症では NK 細胞活性が低下する。

補助条項

特記すべき事項なし

診断の進め方（フローチャート参照）

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



診断基準

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

重症度分類：重症

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

文献

Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P, et al.: Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. Science. 348(6233): 448-53, 2015

Duncan CJ, Mohamad SM, Young DF, et al.: Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity. Sci Transl Med. 7(307): 307ra154, 2015

Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al.: Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. Nat Genet. 33(3): 388-91, 2003

Grier JT, Forbes LR, Monaco-Shawver L, et al.: Human immunodeficiency-causing mutation defines CD16 in spontaneous NK cell cytotoxicity. J Clin Invest. 122(10): 3769-80, 2012

Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, et al.: STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 110(8): 3053-8, 2013

Hernandez N, Bucciol G, Moens L, et al.: Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. J Exp Med. 2019

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

Hernandez N, Melki I, Jing H, et al.: Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. J Exp Med. 215(10): 2567-85, 2018
9. Lamborn IT, Jing H, Zhang Y, et al.: Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency. J Exp Med. 214(7): 1949-72, 2017

《CARD9 欠損症》

疾患概要

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

【診断方法】

臨床症状

1. 侵襲性真菌感染症

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

2. 表在性真菌感染症

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

検査所見

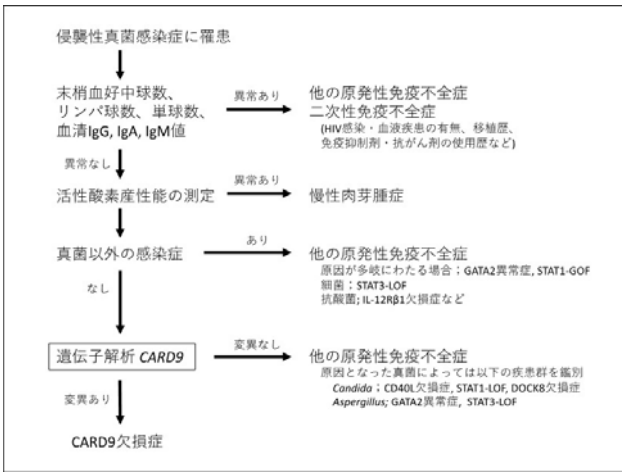
1. 感染病巣から真菌が検出される。
2. 末梢血好中球数、リンパ球数、単球数は正常範囲である。
3. 末梢血好酸球数、血清 IgE 値が増加することがある。
4. *CARD9* 遺伝子変異を認める。

補助条項

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

診断の進め方（フローチャート参照）

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



診断基準

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

重症度分類

重症：侵襲性真菌感染症（広範な皮膚感染も含む）を発症した症例

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

軽症：

１）表在性真菌感染症が局所に限局する症例

症状が軽微であるため、治療を必要としない症例がほとんどである。

２）*CARD9* に有害変異を認めるが、発症していない症例

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

文献

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

《疣贅状表皮発育異常症：EV》

疾患概要

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

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

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

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

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

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

【診断方法】

臨床症状

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

検査所見

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

補助条項

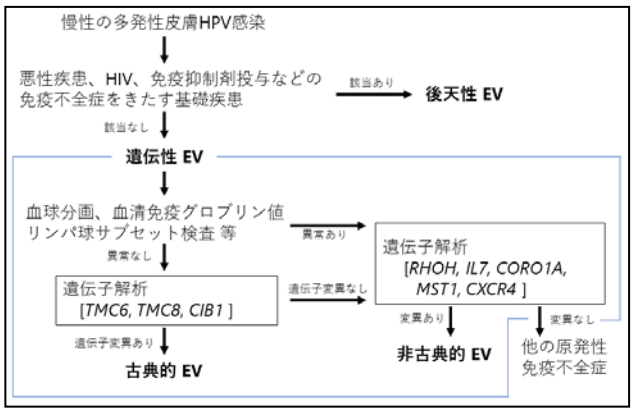
1. 古典的な典型例において、通常診療で行われる末梢血および骨髄検体で明らかな免疫学的異常所見を認めない。
2. *TMC6* や *TMC8* の遺伝子変異は、古典的 EV 患者の 60～75%程度でしか同定されないとの報告がある[1,5]。
3. EV-HPVs として、HPV 3 型、5 型、8 型、9 型、10 型、12 型、14 型、15 型、17 型、19-25 型、28 型、29 型、36 型、46 型、47 型、49 型、50 型が知られている[14]。

診断の進め方

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

診断基準

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



重症度分類

重症：皮膚病変に対して継続的な治療が必要な症例

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

合併症と治療

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

後天性 EV では、免疫抑制剤の減量や、基礎疾患の治療が行われる。

参考文献

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

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

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

《WHIM 症候群》

疾患概要

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

【診断方法】

臨床症状

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

検査所見

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

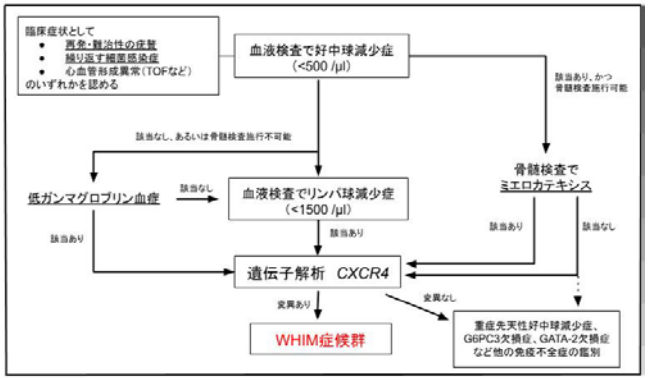
補助条項

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

診断の進め方（フローチャート参照）

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

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



診断基準

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

治療

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

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

重症度分類

重症: ガンマグロブリン定期補充療法等の継続的な治療を要する症例。
軽症: 継続的な治療が必要でない症例。

参考文献

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

《孤立性先天性無脾症》

疾患概要

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

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

[2]。

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

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

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

【診断方法】

臨床症状

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

検査所見

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

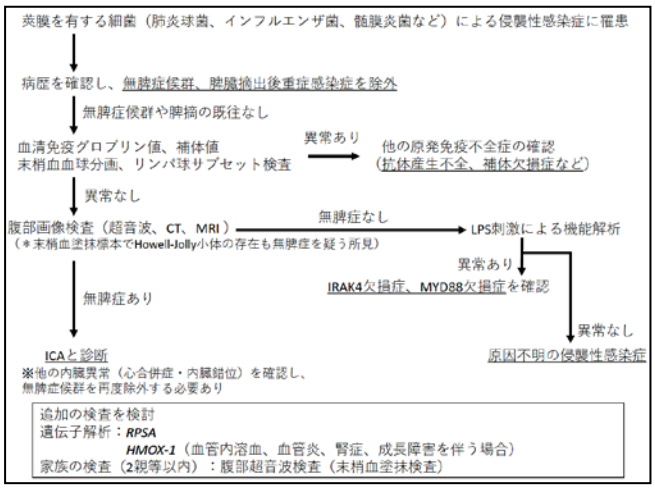
補助条項

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

診断の進め方（フローチャート参照）

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

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



診断基準

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

※1, 2 をともに満たす症例を ICA と診断する。

重症度分類

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

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

文献

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

《トリパノソーマ》

疾患概要

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

【診断方法】

臨床症状

1. 発熱(間欠熱)
2. 感覚障害
3. 見当識障害
4. 不穏症状

検査所見

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

補助条項

APOL1 欠損によるトリパノソーマ感染症は、下記の 2 疾患とは異なる。

1. トリパノソーマ症

アフリカ睡眠病等とも呼ばれ、ツェツェバエが媒介して感染する *T. brucei rhodesiense* あるい

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

2. シャーガス病

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

診断の進め方

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

診断基準

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

重症度分類

重症：適切な治療が行われない場合、死に至る疾患であり重症である。

文献

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

D. 考察・結論

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

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Moriya K, Suzuki T, Uchida N, Nakano T, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, **Okada S**, Imai K, Sasahara Y, Kure S. Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to STAT1 gain-of-function mutation. ***Int J Hematol.*** 2020 Mar 16. doi: 10.1007/s12185-020-02860-7.

2) Nakamura-Utsunomiya A, Nakamae T, Kagawa R, Karakawa S, Sakata S, Sakura F, Tani C, Matsubara Y, Ishino T, Tajima G, **Okada S**. A Case Report of a Japanese Boy with Morquio A Syndrome: Effects of Enzyme Replacement Therapy Initiated at the Age of 24 ***Months. Int J Mol Sci.*** 2020 Feb 2;21(3). pii: E989. doi: 10.3390/ijms21030989.

3) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, **Okada S**, Ohno H, Kobayashi M. Human Gain-of-Function STAT1 Mutation disturbs IL-17 Immunity in Mice. ***Int Immunol.*** 2019 Dec 23. pii: dxz079. doi: 10.1093/intimm/dxz079.

4) Maeshima K, **Okada S**, Shibata H. Dr. Maeshima, et al, reply. ***J Rheumatol.*** 2019 Jun;46(6):655-656. doi: 10.3899/jrheum.181455.

5) Niihori T, Nagai K, Fujita A, Ohashi H, Okamoto N, **Okada S**, Harada A, Kihara H, Arbogast T, Funayama R, Shirota M, Nakayama

K, Abe T, Inoue SI, Tsai IC, Matsumoto N, Davis EE, Katsanis N, Aoki Y. Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. ***Am J Hum Genet.*** 2019 Jun 6;104(6):1233-1240. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.04.014.

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

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

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

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

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

11) 古森 遼太, 土居 岳彦, 野間 康輔, **岡田 賢**, 小林 正夫. 発熱、貧血、歩行障害を主訴に小児壊血病を発症した自閉スペクトラム症. 日本小児科学会雑誌. 2019 年 8 月. 123 巻 8 号. Page 1283-1289.

12) 玉浦 萌, **岡田 賢**. 真菌感染症. 小児内科. 2019 年 8 月. 51 巻 8 号. Page1147-1150

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

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

2. 学会発表

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

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

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）診療ガイドライン

研究分担者　　堀内　孝彦　　九州大学病院別府病院　免疫・血液・代謝内科

研究要旨
「49 先天性補体欠損症及び 50 遺伝性血管性浮腫（C1 インヒビター欠損症）に掲げるもののほかの先天性補体欠損症」が今回のガイドライン作成の対象である。IUIS 分類 2018 には 7 疾患含まれるが、そのうちの 6 疾患はほかの学会、厚労省研究班の診療ガイドラインで詳述されている。今回の報告では重複を避けるためこれら疾患については診療ガイドラインを作成しない。診療ガイドラインが策定されていない CD55 欠損症(CHAPLE 症候群)が今回の検討の対象である。CD55 欠損症(CHAPLE 症候群）は補体制御因子 CD55 遺伝子の機能喪失型変異によって生じる常染色体劣性（潜性）の遺伝性疾患である。補体の過剰な活性化によってタンパク漏出性腸症、血栓症を来し、低ガンマグロブリン血症にともなう反復性感染、低アルブミン血症による全身の浮腫を生じる。2017 年に初めて報告された新しい疾患である。

A．研究目的と背景

本研究では厚労省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した診療ガイドライン作成を「49 先天性補体欠損症及び 50 遺伝性血管性浮腫（C1 インヒビター欠損症）に掲げるもののほかの先天性補体欠損症」について行う。IUIS 分類 2018 には、1) Factor I deficiency, 2) Factor H deficiency, 3) Factor H-related protein deficiency, 4) Thrombomodulin deficiency, 5) Membrane Cofactor Protein (CD46) deficiency, 6) Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) deficiency, 7) CD55 deficiency が含まれる。ただし 1）～5）は非典型溶血性尿毒症症候群(atypical Hemolytic Uremic Syndrome: aHUS)の原因となるため、補体 C3, Factor B などとともに日本腎臓学会、日本小児科学会主導で作成された「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015」で詳述されており、6）についても厚労省特発性臓器障害に関する調査研究班が作成した「発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の参照ガイド平成 28 年度改訂版」において言及されている。他研究班、学会のガイドラインとの重複を避けるためこれら 1)～6)については診療ガイドラインを作成しない。7）CD55 deficiency（CD55 欠損症）に焦点を絞って診療ガイドライン作成を行う。CD55 欠損症は CHAPLE 症候群とも呼ばれる。

B．研究方法

本研究では先天性CD55欠損症を対象とする。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、CD55欠損症の疾患トピックの基本的特徴の整理を行い、重要な臨床課題の検討、CQの設定を行った。CD55遺伝子異常によって生じるCD55欠損症は2017年に初めて報告された疾患であり1)2)、症状、所見、治療法などについての知見がきわめて限られている。我が国からの報告もない。今後、症例が蓄積してくれば本ガイドライン改訂の必要性が生じる可能性がある。

C．研究結果

【第１章】
疾患背景

CD55 は補体制御因子 Decay-accelerating factor (DAF)とも呼ばれる。CD55 は CD59 とともに補体活性化を抑制する。CD55 と CD59 はフォスファチジルイノシトールを含む糖脂質（GPI）によって細胞膜につなぎ留められている GPI アンカー型タンパク質である。GPI アンカー型タンパク形成の最初のステップに働く *PIG-A* 遺伝子の後天的変異が起きると CD55、CD59 が細胞表面に存在できない。その結果、CD55 や CD59 が欠損した赤血球が補体の攻撃を受けて溶血する。この病態は、補体による血管

内溶血、骨髄不全および血栓症を呈する後天的かつ進行性の疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH）と呼ばれる 3)。

本稿でとりあげる先天性 CD55 欠損症では CD59 は正常であるため PNH とは異なる病態を示す。たとえば溶血は認めない。その代わりに常染色体劣性（潜性）の CHAPLE 症候群を発症する。CHAPLE は CD55/DAF deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy から命名された 1)。

原因・病態

原因は、CD55 の機能喪失（loss of function: LOF）型の遺伝子変異による。CD55 はほとんどの組織、細胞の表面に広く存在し、同じ細胞膜上に存在する C3 転換酵素、C5 転換酵素に結合し、崩壊を促進し、これらの酵素活性を失活させる。すなわち CD55 は補体活性化のもっとも重要なステップを抑制する分子である。CD55 欠損症は CD55 遺伝子の異常による常染色体劣性（潜性）疾患である。現在までに世界で 9 家系に 7 種類の CD55 遺伝子異常が報告されている。すべての患者の両親は近親婚であり、トルコ、シリア、モロッコ出身である 1)2)。

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

１）補体の過剰な活性化：

正常な CD55 は補体活性化に最も重要な二つの酵素、C3 転換酵素ならびに C5 転換酵素の崩壊を促進させて補体系を抑制している。CD55 の LOF 変異がある CD55 欠損症(CHAPLE 症候群)では、患者の腸管粘膜下細動脈への膜侵襲複合体（membrane attack complex: MAC）の沈着を認める。また患者末梢血から分離した CD4+T 細胞表面では補体活性化が亢進している。

２）サイトカイン産生異常：

患者 CD4+T 細胞は T 細胞受容体刺激すると炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor: TNF)の産生が亢進しており、一方炎症抑制作用のあるインターロイキン 10（IL-10)の産生は低下している。CD55 は CD4+T 細胞上の CD97 のリガンドとしての作用があり、正常な状態では IL-10 産生に寄与していることが知られている 5)。

上記の 2 つがどのように CHAPLE 症候群の病態に関与しているかについての詳細は不明である。しかしながら抗ヒト C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が CHAPLE 症候群患者 3 名においてタンパク漏出改善に著効したという報告 2) を見ると、補体の過剰な活性化とその結果形成された MAC による組織障害が CHAPLE 症候群の病態の中心を占めていると推測される。

診断

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

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

CHAPLE 症候群患者では末梢血の赤血球や顆粒球、CD19+B 細胞の CD55 発現が著しく低下していることがフローサイトメトリーで確認されておりスクリーニング検査として有用である 1)2)4)。確定診断は CD55 遺伝子変異の証明による。

診断基準

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

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

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

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

治療

CHAPLE 症候群に対する根治療法はない。
一般的なタンパク漏出性腸症の治療に準じて、栄養治療、アルブミンやガンマグロブリンの補充療法、利尿剤投与などの保存的療法を行う。
少数例ではあるが抗ヒト C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が著効したとの報告がある 2)。現在臨床試験が進行中である（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03950804)。

重症度

肺炎などの感染症を反復したり血栓症を呈しうるため重症である。

予後

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

本疾患の関連資料・リンク

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

参考文献)

1)Ozen A, Comrie WA, Ardy RD, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy and thrombosis. *N Engl J Med* 377:52-61, 2017.
2) Kurolap RN, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med* 377:87-89, 2017
3) Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 3:article number 17028, 2017
4)Ozen A. CHAPLE syndrome uncovers the primary role of complement in a familial form of Waldmann's disease. *Immunol Rev* 287:20-32, 2019
5)Capasso M, Durrant LG, Stacey M, Gordon S, Ramage J, Spendlove I. Costimutlation via CD55 on human CD4+ T cells mediated by CD97. *J Immunol* 177:1070-1077, 2006
6)Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, et al. C5a induces tissue factor on endothelial cells. *Thromb Haemost* 77:394-398, 1997

【第 2 章】

推奨

CQ1

CQ1	CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）の治療に抗ヒト C5 モノクローナル抗体エクリズマブは有効か？
推奨文	CHAPLE 症候群 3 例に対してエクリズマブ投与を行いタンパク漏出性腸症の症状、検査値の大幅な改善を認めた報告が一つある。根治療法がないための緊急避難的な治療である。エクリズマブ投与の是非については現在進行中の臨床試験の結果を待つべきであると思われる。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い；実施することを考慮する

コメント	エクリズマブ（商品名ソリリス®）はヒト補体 C5 に対するモノクローナル抗体であり、補体 C5 に結合して選択的に補体活性化を抑制することができる。現在エクリズマブの適応疾患は、夜間発作性ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、全身性重症筋無力症（gMG）および視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）（NMOSD）の再発予防である。 CHAPLE 症候群の主たる病態であるタンパク漏出性腸症や血栓症には CD55 機能喪失変異によって抑制がはずれて過剰に活性化した補体が中心的な役割を果たしている可能

	性が高い。エクリズマブが有効であることは推測されるが、現時点ではごく少数の CHAPLE 症候群患者に投与した報告のみである。さらなる臨床研究の蓄積が待たれる。

D．考察

タンパク漏出性腸症の原因は多彩である。基礎疾患を伴わない原発性タンパク漏出性腸症について次第に原因が解明されつつある。Noonan症候群、Hennekam症候群などはタンパク漏出性腸症に加えて低身長や特有の顔貌など多くの先天的異常を合併しており原因遺伝子も多数報告されている。CHAPLE症候群はこのような先天的異常は合併していない。CHAPLE症候群のようにタンパク漏出性腸症が単独でみられる疾患の原因は長らく不明であったが、Ozenら1)、Kurolapら2)はその原因遺伝子の一つがCD55であることを明らかにした。今後、ほかの原発性タンパク漏出性腸症についても原因解明の扉が開かれたといっても過言ではない。

CD55遺伝子のLOF変異がCHAPLE症候群の原因である。CD55による制御が機能しないと補体の異常な活性化がさまざまな部位で生じる。とくに腸管粘膜はCD55による保護を強く受けている部分と考えられる。CD55の機能喪失は腸管粘膜下のリンパ管内皮障害、リンパ管拡張、リンパ球浸潤や細動脈へのMAC沈着を惹起する。生命予後を左右する血栓症についても補体と凝固系の深い関連を考えるとあり得ると思われる。たとえば代表的補体分解産物であるC5aは、凝固系を活性化させるtissue factorを血管内皮細胞から発現させることを我々は報告している6)。

タンパク漏出による低ガンマグロブリン血症によりCHAPLE症候群患者の血清IgGは平均100mg/dL台まで著減している。とくに肺炎などの呼吸器感染症を反復し、IVIgや抗生物質投与で治療されている。すなわちCD55欠損症（CHAPLE症候群）は原発性免疫不全症の側面を持っているとも言える。抗補体薬であるエクリズマブがタンパク漏出に対して著効したとの報告があり2)、現在進行中の臨床試験の結果が待たれる。

E．結論

Mindsに準拠したCD55欠損症（CHAPLE症候群）の診療ガイドライン策定を行った。2017年に報告された新しい疾患であり症例の蓄積が望まれる。

F．研究発表

1.　論文発表

1) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I:The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy* 1(4):126-138, 2018

2) Tsuji S, Matsuzaki H, Iseki M, Nagasu A, Hirano H, Ishihara K, Ueda N, Honda Y, Horiuchi T, Nishikomori R, Morita Y, Mukai T:Functional analysis of a novel G87V TNFRSF1A mutation in patients with TNF receptor- associated periodic syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 198(3): 416-429, 2019

3) Otani T, Hoshika S, Horiuchi T, Hashimura C, Sugihara S:Hereditary angioedema: Repeated attacks in a 10-year-old boy. *Pediatr. Int.* 61(1): 101-103, 2019

4) Ando T, Torii R, Kazuta T, Endo T, Araki A, Horiuchi T, Terao S, Katsuno M: Hereditary Angioedema Type 1 with Recurrent Dizziness. *Intern. Med.* 58(13): 1961-1963, 2019

5) Yokoyama K, Horiuchi T, Hashimura C, Yoshida A: A novel C1 inhibitor gene mutation in a family with hereditary angioedema: Use of genetic analysis to facilitate early diagnosis. *Allergol. Int.* 69(1): 148-149, 2020

6) 薬師寺泰匡、堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫（HAE）の最新治療戦略.
アレルギーの臨床　39(7): 28-31, 2019

7) 堀内孝彦、米田奈央、橋村知波:
遺伝性血管性浮腫（HAE）における最近の進歩.
アレルギー　68(8): 919-922, 2019

8) 前田豊樹、堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫―多彩な症状を呈する反復性浮腫―.
Medical Practice 37(1):148-150, 2020

2.　学会発表

1) 堀内孝彦、大澤勲：
遺伝性血管性浮腫（HAE）―診療の進歩と最新の診療ガイドライン―

第56回日本補体学会学術集会
2019年8月24日　東京

2）堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫　―診断と治療の新展開―
日本アレルギー学会第6回総合アレルギー講習会教育セミナー
2019年12月14日　横浜

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

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

プロテオミクスを用いた原発性免疫不全症の新生児スクリーニング法開発の試み

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
原発性免疫不全症候群（PID）は、単一遺伝子の異常により重篤な感染性や難治性の炎症病態などを引き起こす予後不良の疾患である。重症例ほど乳児期早期に発症して急激な経過を辿り診断確定時点で既に手遅れである場合も多く、予後の改善には発症前の診断が不可欠である。本研究では、次世代プロテオミクス技術と最新鋭の質量分析器を用いて乾燥ろ紙血検体における PID 責任蛋白質の発現を評価する系を確立し、新しい新生児 PID スクリーニング法の開発に向けた基礎検討を行った。

A．研究目的

原発性免疫不全症候群（PID）は、単一遺伝子の異常により、重篤な感染性や難治性の炎症病態を来たす疾患である。感染症や炎症の治療に加え、根治療法として造血細胞移植が行われているが、重症例ほど乳幼児期に発症して急激な経過をとり、手遅れとなる場合が多い。PID 患者の予後改善には発症前診断が不可欠であり、その実現には新生児スクリーニング法の確立が必要である。既に、乾燥ろ紙血（DBS）検体を用いた重症複合型免疫不全症スクリーニングが欧米で実用化されているが、その手法は T 細胞新生能力の低下を検出するものであり、T 細胞の減少しない他疾患への応用は不可能である。

PIDの迅速診断法としてフローサイトメトリー法による疾患責任蛋白質の発現解析が有用である事より、疾患責任蛋白の発現解析を用いたPIDスクリーニング法が有力視される。昨年までの研究で、最新の質量分析機器を用いたDIAプロテオミクス解析により、DBS検体から多数のPID関連蛋白の検出が可能であり、家族性血球貪食性リンパ組織球症（FHL）3型患者の検体に於いて、責任分子であるmunc13-4蛋白の発現低下を検出可能である事を報告した。

本年度の研究では、新生時期に採取され実際に先天性代謝異常症スクリーニングに使用された検体を用い、新たなPID新生児スクリーニングの実用化に向けた基礎検討を行う事を目的とした。

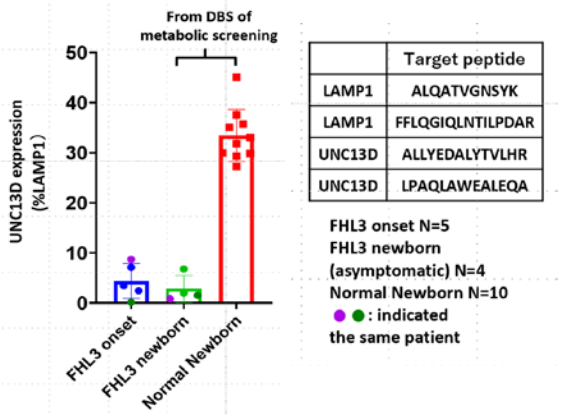
B．研究方法

当科で診断したFHL3型症例について、診断確定時に採取したDBS検体（n=5）と、代謝性疾患のスクリーニング用に新生時期に採取された発症前DBS検体（n=4）、及び、健常新生児由来の代謝性疾患スクリーニング用DBS検体（n=10）を入手し、不溶性分画を濃縮した後に質量分析器を用いてmunc13-4蛋白とリソソーム関連蛋白であるLAMP1との発現比率を検討した。

（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

FHL3患者由来のDBS検体では、診断時（発症後）及び新生時期（発症前）の何れに於いても、健常新生児検体と比較してmunc13-4発現量が著しく低下していた。



	Target peptide
LAMP1	ALQATVGNSYK
LAMP1	FFLQGIQLNTILPDAR
UNC13D	ALLYEDALYTVLHR
UNC13D	LPAQLAWEALEQA

]

最新鋭の質量分析機器とプロテオミクス解析技術を用いることで、DBS 検体に於けるmunc13-4 蛋白の半定量解析が可能であり、実際に新生児期に採取された患者検体を用いて FHL3 型の新生児スクリーニングが可能である事を確認した。質量分析法による DBS 検体を用いた蛋白発現解析では、他の PID 疾患責任蛋白発現の定量的評価も可能であり、包括的な新生児スクリーニング法の確立に向けた準備が整ったと考える。今後、他疾患の責任蛋白についても検討を行う予定である。

Ｅ．結論

質量分析法によるDBS検体を用いたPID新生児スクリーニング法の確立のための基盤が構築された。

Ｆ．研究発表

1. 論文発表

1) Shiba T, Tanaka T, Ida H, Watanabe M, Nakaseko H, Osawa M, Shibata H, Izawa K, Yasumi T, Kawasaki Y, Saito MK, Takita J, Heike T, Nishikomori R. Functional evaluation of the pathological significance of MEFV variants using induced pluripotent stem cell-derived macrophages. J Allergy Clin Immunol. 144:1438-1441.2019

2. 学会発表

1) 柴田洋史、八角高裕、他. 原発性免疫不全症における、ろ紙血プロテオーム解析を用いた新生児マススクリーニングの可能性 第 3 回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会

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

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

多能性幹細胞からの NK 細胞分化法開発について

研究分担者	中畑　龍俊	京都大学iPS細胞研究所
研究協力者	丹羽　明	京都大学iPS細胞研究所
研究協力者	松原弘幸	京都大学iPS細胞研究所
研究協力者	斎藤　潤	京都大学iPS細胞研究所

研究要旨

原発性免疫不全症候群(PIDs)の多くに NK 細胞の機能異常や欠損を伴うことが知られている。PIDs における NK 細胞異常の病態を正確に理解するためには、NK 細胞の分化段階をトレースすることが出来る、ヒト iPS 細胞からの分化系が有用であると考えられる。そこで、我々が開発したヒト血球細胞分化系を応用し、新規 NK 細胞分化誘導系の開発を行った。

A．研究目的

原発性免疫不全症候群(PIDs)の多くに NK 細胞の機能異常や欠損を伴うことが知られている(Orange JS, J Allergy Clin Immunol 2013)。NK 細胞欠損はウイルスへの易感染性やウイルス関連悪性疾患の発症に関連することが示唆されている。例えば、GATA2 欠損症 57 名の検討では、約 1/3 が HPV 関連の悪性疾患に罹患している(Spinner MA, Blood 2014) 。また、MCM4 変異を持つ CNKD(classical natural killer cell deficiency)患者さんにおける EBV 誘発性リンパ腫の合併が報告されている(Eidenschenk C, Am J Hum Genet 2006)。

PIDs における NK 細胞異常の病態を正確に理解するためには、NK 細胞の分化段階をトレースすることが出来る、ヒト多能性細胞からの分化系が有用であると考えられる。従来の分化系はフィーダー細胞や血清を必要としていたため、造血前駆細胞の陽性率の低さや血清含有培地の使用によるバッチ依存性我々が問題となっていた(Knorr DA, Stem Cells Trans Med, 2013)。そこで、独自開発したヒト血球細胞分化系を応用して、新規 NK 細胞分化誘導系の開発を行った(Matsubara H, BBRC 2019)。

B．研究方法

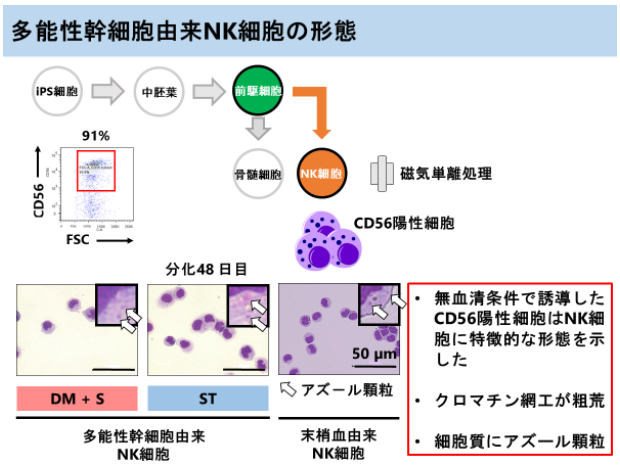
ヒト胚性幹細胞（ES）細胞株KhES1、およびヒト人工多能性幹(iPS)細胞株A11を用いて分化実験を行った。

（倫理面への配慮）

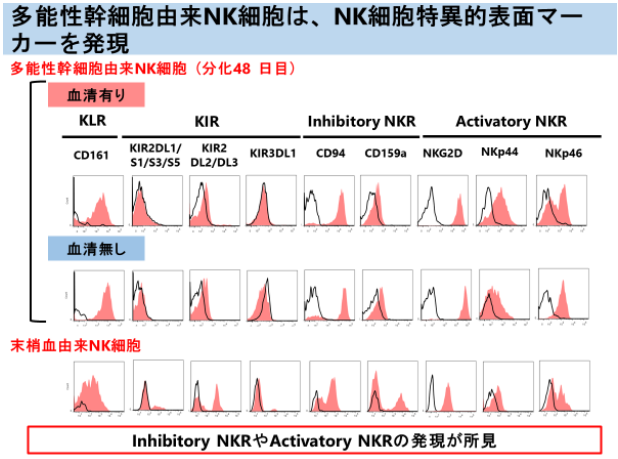
ヒトES細胞の使用にあたり、文部科学省の指針に従って研究計画書を策定し、承認をいただいている。

C．研究結果

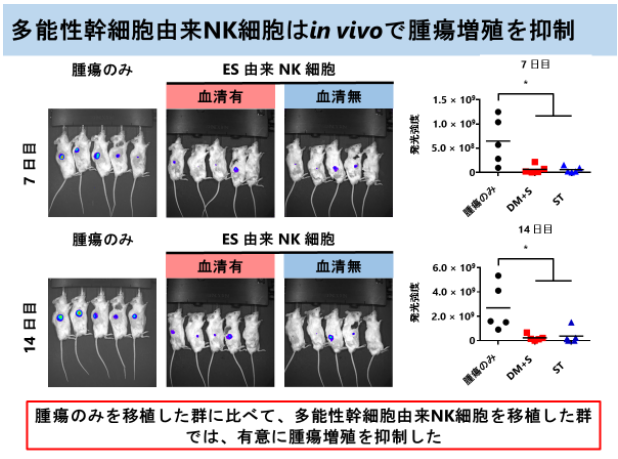
分化諸条件を検討し、LM511-E8コーティングディッシュ上で血球分化を開始し、得られた前駆細胞をStemLine II培地（完全無血清培地）中でStem cell factor (50ng/ml), Flt3Ligand (50 ng/ml), IL-7 (50 ng/ml), IL-3 (50 ng/ml), IL-15 (50 ng/ml)を加えて培養することにより、CD56陽性のNK細胞様細胞を誘導することに成功した。得られたNK細胞様細胞は、特徴的な細胞形態を示した（下図）。



この細胞の細胞表面マーカーを確認したところ、末梢血NK細胞と同様の発現傾向を認めた（下図）。



さらに、この細胞の抗腫瘍活性を確認するため、in vitroでK562細胞に対する殺細胞能を評価した。結果、末梢血由来NK再簿には劣るものの、有意な殺細胞能を発揮することが確認された。さらに、in vivoでの抗腫瘍活性を評価するため、NOGマウスの皮下にK562細胞を多能性幹細胞由来NK様細胞を接種し、腫瘍の大きさを評価した。結果、腫瘍のみ接種群に比較して、NK細胞様細胞を移植した群では腫瘍の増大が有意に抑制された（下図）。



D．考察

本研究では、ヒト多能性幹細胞から無血清条件でNK細胞様細胞を誘導することに成功した。多能性幹細胞から誘導したNK細胞は、形態、細胞表面マーカー及び殺細胞能において、NK細胞に特徴的な表現型を示した。

改善すべき点として、①十分な細胞数が得られていない。②末梢血由来NK細胞と比べて、発現していない受容体(KIR・CD159a)が存在し、K562腫瘍細胞株に対する細胞傷害能に関しても劣っている、という点が挙げられる。今後これらの点の改善が必要である。

E．結論

多能性幹細胞からNK細胞への分化系は、原発性免疫不全症候群の解析に有用であると考えられる。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Matsubara H, Niwa A, Nakahata T, Saito MK.: Induction of human pluripotent stem cell-derived natural killer cells for immune therapy under chemically defined conditions. Biochem Biophys Res Commun. 2019 Jul 12;515(1):1-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.085. Epub 2019 Apr 2.

2) Zhou Y, Zhang Y, Nakahata T, Ma F. et al: Overexpression of GATA2 enhances development and maintenance of human embryonic Stem Cell-Derived Hematopoietic Stem Cell-like Progenitors. Stem Cell Reports. 2019 Jul 9;13(1):31-47. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.05.007. Epub 2019 Jun 6. PMID:31178416

3) Shigemura T, Matsuda K, Kurata T, Nakahata T., Koike K. et al: Essential role of PTPN11 mutation in enhanced haematopoietic differentiation potential of induced pluripotent stem cells of juvenile myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol. 2019 Oct;187(2):163-173. doi: 10.1111/bjh.16060. Epub 2019 Jun 20.

2. 学会発表

1) 中畑龍俊：難病に対する治療法開発のこれから。シンポジウム：医学と医療の新展開-Precision Medicineはどこまで進んだか、第30回日本医学会総会2019中部、2019年4月27-29日（27日）、名古屋国際会議場

2) Nishinaka-Arai Y., Niwa A., Matsuo S., Kazuki Y., Yakura Y., Oshimura M., Nakahata T., Saito M.K.: Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is derived from a newly identified hematopoietic subpopulation (ポスター) ISSCR 2019 Annual Meeting, 2019年6月26-29日(26日), Los Angeles

Convention Center

3) Niwa A., Nakahata T., Saito MK: iPSC-based screen revealed an impact of disregulated NFkB activity in AML1-ETO related leukemia (ポスター) ISSCR 2019 Annual Meeting, 2019年6月26-29日, Los Angeles Convention Center

4) Shimada A., Hasegawa D., Imamura T., Kaneda M., Yagi K., Takahashi Y., Usami I., Suenobu S., Nishimura S., Hashii K., Deguchi T., Saito A., Kato K., Kosaka Y., Hirayama M., Iguchi A., Kawasaki H., Hori H., Sato A., Nakahata T., Oda M., Ueno H., Sanada M., Ogawa S., Hara J., Horibe K.: JACLS ALL02研究におけるAcute Mixed Leukemiaの遺伝子変異（Genetic Alterations in Acute Mixed Leukemia, Result of JACLS-ALL02 study）（口演）日本小児血液がん学会、2019年11月14-16日、広島コンベンションホール

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

厚生労働科学研究費補助金　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(PID)患者の管理における感染予防の実践と予防接種副反応に関する全国調査」

研究分担者　高田　英俊　筑波大学医学医療系小児科
研究協力者　城戸　崇裕　筑波大学附属病院小児科

研究要旨

PID 患者の感染管理や予防接種副反応の現状を明らかにし、管理についての提言を行うことを目的として全国調査を行い、これまでに得られたデータを解析した。令和 2 年 2 月現在、一次調査が終了し、報告された PID 患者数は 1,306 名、推計される全国の PID 患者数は 2,743.3 名であった。人口 10 万人対有病率は 2.16(95%信頼区間：1.81-2.52)で、地域による差が見られた(幅：東北 1.3-九州沖縄 3.6)。疾患内訳は、小児科では抗体産生不全が 30%で最多であった。小児科以外では自己炎症性疾患と補体欠損で約 3/4 を占めていた。予防接種副反応例は、55 例/29 診療科の報告があった。二次調査にて詳細情報を加えた上で検討したい。

A．研究目的

PID 患者全般に関し、感染管理の実態について国内のまとまった報告が無い。特に、PID 患者への予防接種による重篤な有害事象が散見され、複数の生ワクチンの定期接種化を鑑みても、早急に対応策を検討する必要がある。PID 患者の感染管理の現状を明らかにし、管理についての提言を行うことを目的とし、全国調査を実施する。

B．研究方法

先行研究を参考に、PID患者が多い5診療科(小児科、内科、血液内科、リウマチ科、皮膚科)を対象とした。全国の病院診療科より約20%を層別化無作為抽出し、書面で調査票を郵送した。一次調査の項目は以下の通り。

調査A；2018年中に、自施設にて診療した記録のある患者のうち、「主科として方針決定を行っている」患者について、疾患群と患者数

調査B；これまでに自施設で経験された、PID患者に対する予防接種副反応の経験数

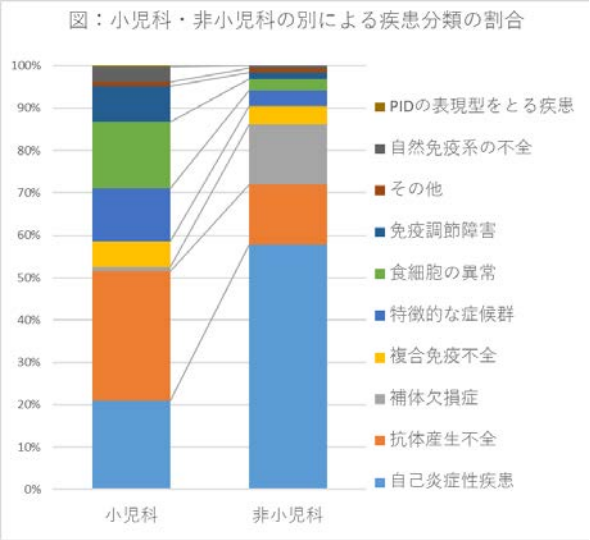
統計学的な処理は厚生労働省「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に準じた。

(倫理面への配慮)

厚生労働省「臨床研究のための倫理指針ガイダンス」に準拠し、匿名化による個人情報の保護を行った。

C．研究結果

令和2年2月現在、一次調査が終了している。全国の前記 5 診療科 (12,517 科) より 2,491 科(19.9%)を抽出して一次調査を行い 709 科(28.5%)より返送を得た。報告患者数は 1,306 名、推計される全国の PID 患者数は 2,743.3 名で、診療科別では小児科が最多(52.6%)であった。人口 10 万人対有病率は 2.16(95%信頼区間：1.81-2.52)で、地域による差があった(幅：



東北 1.3-九州沖縄 3.6)。

疾患内訳は小児科では抗体産生不全が 30%で最多だが、ばらつきが大きい。一方、非小児科では自己炎症性疾患と補体欠損で約 3/4 を占め、その他の疾患は少数という偏りがあった(図)。

またB項目については、55例/29診療科の報告があった。

D．考察

一次調査の結果、PIDの総患者数は過去の国内報告(2.3/10万人)と同等に推計された。この数字は、他の先進国と比べても大差がない。全体の返送率が30%弱だが、PID診療において主要な科（大学病院の小児科など）からの返送率は高く、全国調査として十分な悉皆性を担保できていると推察する。既報よりも非小児科の患者割合が増加しているが、成人診療科へのトランジションが機能しているのかどうか、二次調査にて年齢等の詳細情報も加えた上で検討したい。

報告された1,306名の患者について二次調査を実施中である。患者の病歴情報に加え、原疾患への加療内容、特に感染予防策についての詳細を聴取しており、今後のPIDの診療指針を検討するにあたって有益な情報が得られると考える。特にB項目で予防接種については副反応の詳細を聴取している。生ワクチン(ロタ、水痘)の定期接種化が進められる現状で、PID患者を適切に守るための対策が急がれる。

E．結論

PID患者の感染予防に関わる全国調査を実施中であり、一次調査の結果について報告した。十分な患者数の報告を受けており、二次調査を進めて、分析に進みたい。

F．研究発表

1. 論文発表

① Kido, T., Iwagami, M., Yasunaga, H., Abe, T., Enomoto, Y., Matsui, H., Fushimi, K., Takada, H., & Tamiya, N. (2020). Outcomes of paediatric out-of-hospital cardiac arrest according to hospital characteristic defined by the annual number of paediatric patients with invasive mechanical ventilation: A nationwide study in Japan. Resuscitation, 148, 49-56. Advance online publication.

② Saeki, S., Enokizono, T., Imagawa, K., Fukushima, H., Kajikawa, D., Sakai, A., Tanaka, M., Ohto, T., Suzuki, H., Uehara, T., Takenouchi, T., Kenjiro, K., & Takada, H. (2019). A case of autism spectrum disorder with cleft lip and palate carrying a mutation in exon 8 of AUTS2. Clinical case reports, 7(11), 2059-2063.

③ Nakashima, Y., Sakai, Y., Mizuno, Y., Furuno, K., Hirono, K., Takatsuki, S., Suzuki, H., Onouchi, Y., Kobayashi, T., Tanabe, K., Hamase, K., Miyamoto, T., Aoyagi, R., Arita, M., Yamamura, K., Tanaka, T., Nishio, H., Takada, H., Ohga, S., & Hara, T. (2019). Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease. Cardiovascular research, cvz305. Advance online publication.

④ Hitaka, D., Morisaki, N., Miyazono, Y., Piedvache, A., Nagafuji, M., Takeuchi, S., Kajikawa, D., Kanai, Y., Saito, M., & Takada, H. (2019). Neonatal outcomes of very low birthweight infants born to mothers with hyperglycaemia in pregnancy: a retrospective cohort study in Japan. BMJ paediatrics open, 3(1), e000491.

⑤ Kurata, H., Ochiai, M., Inoue, H., Kusuda, T., Fujiyoshi, J., Ichiyama, M., Wakata, Y., & Takada, H. (2019). Inflammation in the neonatal period and intrauterine growth restriction aggravate bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics and neonatology, 60(5), 496-503.

⑥ Ueno, Y., Enokizono, T., Fukushima, H., Ohto, T., Imagawa, K., Tanaka, M., Sakai, A., Suzuki, H., Uehara, T., Takenouchi, T., Kosaki, K., & Takada, H. (2019). A novel missense PTEN mutation identified in a patient with macrocephaly and developmental delay. Human genome variation, 6, 25.

⑦ Kato, W., Nishio, M., To, Y., Togashi, H., Mak, T. W., Takada, H., Ohga, S., Maehama, T., & Suzuki, A. (2019). MOB1 regulates thymocyte egress and T-cell survival in mice in a YAP1-independent manner. Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms, 24(7), 485-495.

⑧ Hosaka, S., Kobayashi, C., Saito, H.,

Imai-Saito, A., Suzuki, R., Iwabuchi, A., Kato, Y., Jimbo, T., Watanabe, N., Onodera, M., Imadome, K. I., Masumoto, K., Nanmoku, T., Fukushima, T., Kosaki, K., Sumazaki, R., & Takada, H. (2019). Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion. Pediatric transplantation, 23(4), e13424.

⑨ Tanita, K., Hoshino, A., Imadome, K. I., Kamiya, T., Inoue, K., Okano, T., Yeh, T. W., Yanagimachi, M., Shiraishi, A., Ishimura, M., Schober, T., Rohlfs, M., Takagi, M., Imai, K., Takada, H., Ohga, S., Klein, C., Morio, T., & Kanegane, H. (2019). Epstein-Barr Virus-Associated γδ T-Cell Lymphoproliferative Disorder Associated With Hypomorphic IL2RG Mutation. Frontiers in pediatrics, 7, 15.

⑩ Nakashima, Y., Nanishi, E., Yamamura, K., Uike, K., Terashi, E., Hirata, Y., Nagata, H., Morihana, E., Tanaka, T., Honjo, S., Takada, H., & Ohga, S. (2019). Procalcitonin levels predicting the infliximab response of immunoglobulin resistant Kawasaki disease. Cytokine, 114, 26-31.

⑪ Iida, Y., Wakiguchi, H., Okazaki, F., Nakamura, T., Yasudo, H., Kubo, M., Sugahara, K., Yamashita, H., Suehiro, Y., Okayama, N., Hashimoto, K., Iwamoto, N., Kawakami, A., Aoki, Y., Takada, H., Ohga, S., & Hasegawa, S. (2019). Early canakinumab therapy for the sensorineural deafness in a family with Muckle-Wells syndrome due to a novel mutation of NLRP3 gene. Clinical rheumatology, 38(3), 943-948.

⑫ Okano, T., Imai, K., …, Takada H., ---, Morio, T. (2019). Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. The Journal of allergy and clinical immunology, 143(1), 266-275.

2. 学会発表

① Nihira H, Izawa K, Yasumi T, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Kanegane H, Yasu T, Kubota T, Takei S, Keino D, Nanishi E, Takada H, Oga S, Kajikawa S, Nakano N, Ohara O, Heike T, Takita J, Nishikomori R. Multi-omics analysis of ADA2 deficiency in Japanese cohort. ISSAID 10th International Congress 2019, March, 31 - April 3, Genoa

② 高田英俊：緊急対応を要する原発性免疫不全症　診断への最短コースと初期対応 第122回日本小児科学会学術集会　2019年4月19日　金沢

③ 高田英俊：小児と成人の免疫不全症　第10回中四国免疫不全症研究会　2019年7月13日　岡山

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　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

PIDJ を活用した臨床研究・医師主導治験のコンセプト策定研究（ステップ 1）と PIDJ ver2 の進捗状況について

研究分担者　森尾友宏　東京医科歯科大学発生発達病態学
研究協力者　今井耕輔　東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座

研究要旨

PIDJ（primary immunodeficiency in Japan）は、２００８年からの９年間で約５０００例の原発性免疫不全症（PID）・原発性免疫異常症（IEI）疑い患者を、前方視的に登録し、遺伝子解析をワンストップで、かずさ DNA 研究所で行って頂くことにより、９０以上の遺伝子、８００例以上の患者で遺伝子診断を実現し、症例の集積を行ってきた。近年、分子標的薬が次々と発売されているが、希少難病が適応症となることは少ない。そこで、我々は、PIDJ を活用して疫学調査を行い、文献調査を加え、mTOR 阻害薬であるラパマイシンが有効な IEI 患者が１８０例存在することを明らかにし、適用拡大を目指した医師主導治験のプロトコールを策定した。現在、PIDJ は難病プラットフォーム(PIDJ ver.2)に移行すべく準備中であるが、今回のような方法で、他の薬剤についても、患者のリクルートが速やかに可能であり、希少難病患者にいち早く薬剤を届ける方法として、今後も活用していきたい。

Ａ．研究背景・目的

PIDJ（primary immunodeficiency in Japan）は、2008 年からの 9 年間で約 5000 例の原発性免疫不全症（PID）・原発性免疫異常症（IEI）疑い患者を、前方視的に登録し、遺伝子解析をワンストップで、かずさ DNA 研究所で行って頂くことにより、90 以上の遺伝子、800 例以上の患者で遺伝子診断を実現し、症例の集積を行ってきた。近年、分子標的薬が次々と発売されているが、希少難病が適応症となることは少ない。

そこで、我々は、PIDJ を活用して、医師主導治験を行い、適用拡大を目指すためのプロトコール策定を目的とした。

また、PIDJ ver.2 として、難病プラットフォームを活用した準備についても進め、2020 年度から稼働可能な体制とすることを目的とした。

Ｂ．研究方法

PIDJを活用して、疫学調査を行い、遺伝子変異が同定された疾患に対して、有効な可能性があり、PID/IEIに対する適用のない薬剤の治験の可能性について検討した。

（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、研究を行った。

Ｃ．研究結果

最も患者数の多かった*MEFV*遺伝子異常による家族性地中海熱（104例）については、難治性症例に対して、近年IL-1阻害薬(イラリス®)が承認されている。

2番目に多いWikott-Aldrich症候群（82例）について、血小板増多効果のあるトロンボポエチンアナログ（ロミプレート®）の検討を行った。メーカーからは、治験薬の提供が可能な旨の回答が得られたが、他の遺伝性血小板減少症も含めた形での導入につなげることとした。

活性化PI3K δ 症候群は近年発見された疾患群であり、3つの遺伝子異常からなる（*PIK3CD, PIK3R1, PTEN*）。国内に、約30例の患者が存在しており、そのうち12例前後が、感染症の悪化、リンパ増殖症、あるいは腸炎や自己免疫疾患の悪化のため、造血幹細胞移植を受けている。しかし、合併症や拒絶生着不全例が多く、必ずしも安全な治療ではない。日本以外の諸外国では、こうした疾患（自己免疫性リンパ増殖症候群：ALPID）に対する免疫抑制剤として、古くからラパマイシン/シロリムスが使われており、移植を回避していると思われる。PIDJを用いた疫学調査および文献調査の結果、APDSのみならず、Treg病であるIPEX、IPEX様疾患（Tregを誘導する際に必要な転写因子*Foxp3*の異常症）、CTLA4ハプロ不全症（Tregに発現するCTLA4の半量不全）、LRBA欠損症（CTLA4のShuttlingに必要な分子）、およびALPS（自己免疫性リンパ増殖症候群、Fas-FasL経路の異

常によるアポトーシス異常によりNegative selectionが障害され、末梢の自己反応性T細胞が残存する）、さらに自己免疫、リンパ増殖を伴うCVID（分類不能型免疫不全症）でもラパマイシンの効果が報告されており、計180症例が対象となりうると考えられた。これに対して、製薬メーカーからも協力が得られたため、研究計画書（プロトコル）作成、RS戦略相談、PMDA対面助言を行い、来たるべき医師主導治験に向けて準備を行った。

さらに、インターフェロンαあるいはインターフェロンγの下流シグナルの異常による、アイカルディグティエール症候群、慢性皮膚粘膜カンジダ症（STAT1機能獲得型変異による）、血球貪食症候群、などの疾患に対しては、JAK阻害薬が有効な可能性があり、今後の治験計画の候補として、考えられる。

2020年度からは、難病プラットフォームを用いたPIDJ ver.2に移行するが、これにより、治験対象患者を非治験対象患者と比較したり、臨床スコアを策定したりすることが可能になると思われ、来年度の研究班にて、検討できればと考える。また、予備調査で、PIDの中で自己免疫性疾患を合併する患者が800例前後存在することも明らかになっており、こうした例の臨床的特徴・遺伝子異常・免疫学的検討についても行っていき、最適な治療につなげることを計画している。

D．考察

2008年から本研究班で行ってきたPIDJは、遺伝子異常に裏付けられた豊富な症例数を集積することを可能とし、レジストリを活用した医薬品の実用化を目指す研究の効果的なプラットフォームとして役立つことが明らかになった。稀少疾患は、臨床試験を行う事が困難であり、Common Diseaseに対して行われた治験からも除外されることも多く、保険適用を得られないことも多々存在する。PID/IEIは、実際には遺伝子変異が明らかになった"model mouse"ならぬ"model human"であり、より患者数の多いヒト疾患に対するProof of concept研究対象としても極めて有用であると考えられる。さらに、安全性さえ、担保されていれば、こうした患者自身にも恩恵を与えることが可能である。遺伝子異常とそのシグナル伝達経路等が明らかになっていることも多いため、ドラッグリポジショニングの対象としても有用である。さらにこうした患者群に対して行うバイオマーカーの検討により、Common Diseaseの層別化、治療の最適化に役立てることが可能であると考えられる。

PIDJを用いた自己免疫性疾患の臨床研究も、背景に遺伝子異常が明らかになっている例での、自己免疫性疾患合併（というか前診断名）を検討することにより、診断基準で診断される自己免疫疾患を分子メカニズムの面から亜分類、層別化することが可能になることが期待される。

E．結論

PID/IEI 5000例の蓄積を擁するPIDJは、近年開発発売されている分子標的薬の最適の適用疾患となり得る。

PIDJを活用した疫学調査、文献調査により、mTOR阻害薬であるラパマイシンが有効なIEI患者が180例存在することを明らかにし、適用拡大を目指した医師主導治験のプロトコールを策定した。

現在、PIDJは難病プラットフォーム(PIDJ ver.2)に移行すべく準備中であるが、今回のような方法で、他の薬剤についても、患者のリクルートが速やかに可能であり、希少難病患者にいち早く薬剤を届ける方法として、今後も活用していきたい。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Hoshino A, Nishimura A, Naruto T, Okano T, Matsumoto K, Okamoto K, Shintaku H, Tokoro S, Okamoto H, Wada T, Takagi M, Imai K, Kanegane H, Morio T. High-throughput analysis revealed the unique immunoglobulin gene rearrangements in plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder. Br J Haematol. 2020 Mar 19. doi: 10.1111/bjh.16583. [Epub ahead of print]
2. Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to STAT1 gain-of-function mutation. Moriya K, Suzuki T, Uchida N, Nakano T, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, Okada S, Imai K, Sasahara Y, Kure S. Int J Hematol. 2020 Mar 16. doi: 10.1007/s12185-020-02860-7. [Epub ahead of print]
3. Sato S, Ohnishi T, Uejima Y, Furuichi M, Fujinaga S, Imai K, Nakamura K, Kawano Y, Suganuma E. Induction

therapy with rituximab for lupus nephritis due to prolidase deficiency. Rheumatology (Oxford). 2020 Feb 27. pii: keaa051. doi: 10.1093/rheumatology/keaa051. [Epub ahead of print]

4. Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwara M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. Int J Hematol. 2020 Feb 12. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. Epub ahead of print. PMID: 32052319.
5. Sutani A, Miyakawa Y, Tsuji-Hosokawa A, Nomura R, Nakagawa R, Nakajima K, Maru M, Aoki Y, Takasawa K, Takagi M, Imai K, Kashimada K, Morio T
Gonadal failure among female patients after hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. Clin Pediatr Endocrinol. 2019;28(4):105-112. doi: 10.1297/cpe.28.105. Epub 2019 Oct 19.
6. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. Haematologica. 2019 Oct;104(10):1962-1973. doi: 10.3324/haematol.2018.207241.
7. Hayase T, Ikeda T, Yoshimoto T, Imai K, Morimoto A. Fatal idiopathic pneumonia syndrome in Artemis deficiency. Pediatr Int. 2019 Sep;61(9):929-931. doi: 10.1111/ped.13951.
8. Tozawa Y, Abdrabou SSMA, Nogawa-Chida N, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M A deep intronic mutation of c.1166-285 T>G in SLC46A1 is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). Clin Immunol. 2019 Nov;208:108256. doi: 10.1016/j.clim.2019.108256
9. Ibusuki A, Nishikawa T, Hiraki T, Okano T, Imai K, Kanegane H, Ohnishi H, Kato Z, Fujii K, Tanimoto A, Kawano Y, Kanekura T.
Prominent dermal Langerhans cells in an Omenn syndrome patient with a novel mutation in the IL2RG gene. J Dermatol. 2019 Nov;46(11):1019-1023. doi: 10.1111/1346-8138.15054.
10. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.
Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant. 2019 Aug;54(8):1227-1236. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. Epub 2018 Dec 7.
11. Egawa M, Kanegane H, Imai K, Morio T, Miyasaka N. Intravenous immunoglobulin (IVIG) efficiency in women with common variable immunodeficiency (CVID) decreases significantly during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Sep;32(18):3092-3096. doi: 10.1080/14767058.2018.1455824. Epub 2018 Apr 3.
12. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T
Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey.
Int J Hematol. 2019 Sep;110(3):364-369.

doi: 10.1007/s12185-019-02686-y.
13. Hoshino A, Kanegane H, Nishi M, Tsuge I, Tokuda K, Kobayashi I, Imai K, Morio T, Takagi M. Identification of autoantibodies using human proteome microarrays in patients with IPEX syndrome. Clin Immunol. 2019 Jun;203:9-13. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.011. Epub 2019 Apr 2.
14. Yamashita M, Wakatsuki R, Kato T, Okano T, Yamanishi S, Mayumi N, Tanaka M, Ogura Y, Kanegane H, Nonoyama S, Imai K, Morio T
A synonymous splice site mutation in IL2RG gene causes late-onset combined immunodeficiency. Int J Hematol. 2019 May;109(5):603-611. doi: 10.1007/s12185-019-02619-9. Epub 2019 Mar 8.
15. Hasegawa S, Kumada S, Tanuma N, Tsuji-Hosokawa A, Kashimada A, Mizuno T, Moriyama K, Sugawara Y, Shirai I, Miyata Y, Nishida H, Mashimo H, Hasegawa T, Hosokawa T, Hisakawa H, Uematsu M, Fujine A, Miyata R, Sakuma H, Kashimada K, Imai K, Morio T, Hayashi M, Mizutani S, Takagi M.
Long-Term Evaluation of Low-Dose Betamethasone for Ataxia Telangiectasia.
Pediatr Neurol. 2019 Nov;100:60-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.006.
16. Tanita K, Hoshino A, Imadome K, Kamiya T, Inoue K, Okano T, Yeh Tzu-wen, Yanagimachi M, Shiraishi A, Ishimura M, Schober T, Rohlfs M, Takagi M, Imai K, Takada H, Ohga S, Klein C, Morio T, Kanegane H,
Epstein-Barr Virus-Associated gamma delta T-Cell Lymphoproliferative Disorder Associated With Hypomorphic IL2RG Mutation. Front Pediatr. 2019 Feb 4;7:15. doi: 10.3389/fped.2019.00015. eCollection 2019.
17. Sasaki H, Takamura A, Kawahata K, Takashima T, Imai K, Morio T, Kohsaka H. Peripheral blood lymphocyte subset repertoires are biased and reflect clinical features in patients with dermatomyositis. Scand J Rheumatol. 2019 May;48(3):225-229. doi: 10.1080/03009742.2018.1530371. Epub 2018 Dec 5.
18. Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. Int J Hematol. 2019 Apr;109(4):382-389. doi: 10.1007/s12185-019-02614-0. Epub 2019 Feb 13.

2. 学会発表

1. 加藤元博, 大隅朋生, 富澤大輔, 内山徹, 佐古、あゆみ, 井上永介, 瀧本哲也, 石川尊士, 河合利尚, 竹内一郎, 山田全毅, 出口隆生, 今 井耕輔, 湯坐有希, 新井勝大, 今留謙一, 金兼弘和, 小野寺雅史, 松本公一. 非悪性疾患を対 象とした移植後シクロフォスファミドと抗胸腺 グロブリンを併用した GVHD 予防法による HLA 不一致血縁者間造血幹細胞移植の多施設共同前方視的臨床試験: Haplo-NM. 第 3 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020. Feb. 15. 東京. 口頭
2. Yoonsun Yoon, Ji-man Kang, Junsik Choi, Kangmo Ahn, Keon Hee Yoo, Eun-Suk Kang, Kyoung-Mee Kim, Jung Eun Lee, Geum-Youn gawk, Kihyun Kim, Kosuke Imai, Hirokazu Kanegane, Yae-jean Kim. Cancer development in a Korean family with CTLA-4 haploinsufficiency. 第 3 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020. Feb.16. 東京、口頭
3. 友田昂宏、岡野翼、森田俊平、西島暁彦、井上健斗、山下基、神谷尚宏、磯田健志、山本正英、柳町昌克、高木正稔、金兼弘和、今井耕輔、森尾友宏 活性化 PI3K-delta 症候群 5 例に対する造血細胞移植経験 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 2020.2.16 東京 口頭
4. 庭野智子、細矢匡、溝口史高、今井耕輔、森尾友宏、小池竜司 冠動脈病変による心筋梗塞を契機に診断した A20 ハプロ不全症の一成人例 第 3 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 2020.2.16 東京 口頭
5. 坂田園子、岡田賢、松林正、玉浦萌、津村弥来、唐川修平、岡野翼、今井耕輔、森尾友宏、Jean-Laurent Casanova、小林正夫 本邦初の常染色体劣性遺伝 STAT1 完全欠損症

第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会　2020.2.15　東京　口頭

6. 岡本圭祐、岡野翼、渡部眞仁、葉姿汶、大谷智子、野老翔雲、岡田賢、今井耕輔、森尾友宏　アトピー性皮膚炎と易感染症を呈し、CARD11変異が同定された2症例　第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会　2020.2.15　東京　口頭
7. 吉村大、河野通仁、菅原正成、蜷川慶太、柴田悠平、藤枝雄一郎、加藤将、奥健志、アメングアル　オルガ、保田晋助、山中純子、岡野翼、今井耕輔、森尾友宏、渥美達也　イカロス欠損症に合併した関節リウマチに対しアバタセプトを用いて寛解導入した一例　第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会　2020.2.15　東京　口頭
8. 谷田けい、今井耕輔、岡野翼、成戸卓也、甲畑宏子、岡田賢、高木正稔、金兼弘和、森尾友宏　原発性免疫不全症に対する保険診療による遺伝子検査 175 例についての検討　第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会　2020.2.15　東京　口頭
9. Tsubasa Okano、Eri Kumaki-Matsumoto、Makoto Otsu、Kohsuke Imai、Tomohiro Morio. Down-regulation of protein translation by OAS1 missense mutants and the pathogenesis of human OAS1 related pulmonary alveolar proteinosis with hypogammaglobulinemia　第 48 回日本免疫学会総会学術集会　2019.12.12. 静岡　ポスター
10. Issei Nunoda, Takahiro Tmoda, Takahiro Kmiya, Tsubasa Okano, Maho Hatano, Yuri Yoshimoto, Hideki Muramatu, Aoi Morishita, Kento Inoue, Motoi Yamashita, Akifumi Endo, Masakatsu Yanagimachi, Takeshi Isoda, Hirokazu Kanegane, Masatoshi Takagi, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio. GATA2異常症に伴うMDSに対するAzacitidineの有効性　第61回日本小児血液・がん学会学術集会　2019.11.14　口頭　広島
11. Takahiro Tomoda, Akira Nishimura, Rintaro Ono, Takeshi Isoda, Maiko Inoue, Takahiro Kamiya, Masakatsu Yanagimachi, Kohsuke Imai, Hirokazu Kanegane, Daisuke Hasegawa, Tomohiro Morio, Atsushi Manabe, Masatoshi Takagi. 急性骨髄性白血病からT細胞型急性リンパ性白血病へ clonal evolutionを起こしたMLL-AF9陽性乳児白血病の一例　第61回日本小児血液・がん学会学術集会　2019.11.14ポスター　広島
12. Maho Hatano, Takahiro Tomoda, Tsubasa Okano, Issei Nunoda, Aoi Morishita, Kento Inoue, Motoi Yamashita, Akifumi Endo, Takahiro Kamiya, Takeshi Isoda, Masakatsu Yanagimachi, Masatoshi Takagi, Hirokazu Kanegane, Keisuke Okuno, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio. 非血縁者間骨髄移植後早期にバンコマイシン自然耐性腸球菌性髄膜炎に罹患した活性型 P13Kδ症候群 2 型の 1 例　第61回日本小児血液・がん学会学術集会　2019.11.14　ポスター　広島
13. 井上健斗, 神谷尚宏, 井上真依子, 星野顕宏, 磯田健志, 柳町昌克, 今井耕輔, 金兼弘和, 高木正稔, 森尾友宏. ドナーリンパ球輸注により寛解導入及び1年間の寛解を維持できた再発性 T 細胞型急性リンパ性白血病症例　第61回日本小児血液・がん学会学術集会　2019.11.14　ポスター　広島
14. 松本和明, 西村聡, 井上真依子, 井上健斗, 廣木遥, 小野真太郎, 岡野翼, 田中真理, 足洗美穂, 宮本智史, 宮脇零士, 山岸千佳, 手束真理, 大川哲平, 星野顕宏, 遠藤明史, 神谷尚宏, 青木由貴, 満生紀子, 小野敏明, 柳町昌克, 磯田健志, 富澤大輔, 長澤正之, 梶原道子, 高木正稔, 金兼弘和, 今井耕輔, 森尾友宏. Wiskott-Aldrich 症候群における血小板輸血不応に対する各種治療薬の効果と安全性の検討
第 61 回日本小児血液・がん学会学術集会　2019.11.14　ポスター　広島
15. 森下あおい, 磯田健志, 山下基, 神谷尚宏, 岡野翼, 友田昂宏, 遠藤明史, 柳町昌克, 今井耕輔, 金兼弘和, 高木正稔, 森尾友宏. B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の移植後再発に対して、GVHD の治療を行いながらBlinatumomabを使用した一例　第61回日本小児血液・がん学会学術集会　2019.11.14　ポスター　広島
16. 坂川由里歌, 友田昂宏, 岡野翼, 森下あおい, 井上健斗, 山下基, 遠藤明史, 磯田健志, 神谷尚宏, 柳町昌克, 高木正稔, 金兼弘和, 今井耕輔, 竹下健一, 石和田稔彦, 森尾友宏. 骨髄移植後の IgG2 選択的低値時に発症した侵襲性肺炎球菌感染症　第61回日本小児血液・がん学会学術集会　2019.11.14　ポスター　広島
17. 遠藤明史,今井耕輔,井上健斗,岡野翼,清水則夫,寺田尚美,森下あおい,友田昂宏,山下基,柳田昌克,磯田健志,神谷尚宏,髙木正稔,金兼弘和,森尾友宏. 免疫不全患者に対するマルチレックス PCR 法を用いた呼吸器

感染症早期診断の臨床的有用性の検討　第61回日本小児血液・がん学会学術集会　2019.11.14　口頭　広島

18. 江川真希子,小峯真理子,辰巳嵩征,高峰えりこ,高橋沙矢子,甲畑宏子,今井耕輔,高木正稔,江花有亮,吉田正幸　ウィスコット・アルドリッチ症候群の保因者診断を主とした遺伝カウンセリングの経験　日本人類遺伝学会第64回大会　2019.11.07　口頭　長崎

19. 谷田けい，今井耕輔，岡野翼，成戸卓也，甲畑宏子，岡田賢，高木正稔，金兼弘和，森尾友宏　原発性免疫不全症に対する保険診療による遺伝子検査 140 例についての検討　日本人類遺伝学会第 64 回大会　2019.11.07　口頭　長崎

20. 森下あおい,山下基,磯田健志,友田昴宏,岡野翼,神谷尚宏,柳町昌克,今井耕輔,金兼弘和,高木正稔,森尾友宏　B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の移植後再発に対して、Blinatumomab、ドナーリンパ球輸注、Inotuzumab ozogamicin を使用した後、post-transplant cyclophosphamide を用いて、HLA 半合致移植を行った一例　第 25 回小児血液・SCT 研究会　2019.11.01　口頭　東京

21. 岡本圭祐,柳町昌克,今井耕輔,森尾友宏　原発性免疫不全症と免疫療法　第47回日本臨床免疫学会　2019.10. 17口頭　北海道

22. 山下基,磯田健志,森下あおい,神谷尚宏,岡野翼,友田昴宏,遠藤明史,柳町昌克,今井耕輔,金兼弘和,高木正稔,森尾友宏　GVHD 治療中再発の難治性 ALL に対するブリナツモマブ、イノツズマブオゾガマイシンの使用経験　第11回日本血液疾患免疫療法学会学術集会　2019.10.05　ポスター　東京

23. 布田一生、岡野翼、友田昴宏、神谷尚宏、柳町昌克、長堀正和、大塚和朗、高木正稔、金兼弘和、今井耕輔、森尾友宏：「ベドリズマブが奏功した難治性 Crohn 病様腸管 GVHD」第10回関東甲越免疫不全症研究会 東京(ステーションコンファレンス東京)　2019.9.29（口頭）

24. 水野朋子，山内泰輔，鈴木智典，鹿島田彩子，岡野翼，今井耕輔，高木正稔，野村莉紗，渡辺章充　KBG 症候群は Dandy-Walker variant を合併する　第61回日本小児神経学会学術集会　2019.6.1　愛知（ポスター）

25. 四手井綱則,岩田はる香,勝屋恭子,松本和明,山内建,青木龍,神谷尚宏,磯田健志,森丘千夏子,滝敦子,今井耕輔,森尾友宏　DNA 自動抽出法と定量 PCR キットを用いた新生児免疫不全症スクリーニング法の検討　第122回日本小児科学会　2019.4.20　金沢（口頭）

26. 西村聡,足洗美穂,神谷尚宏,山本俊亮,山本薫,友田昴宏,井上真依子,井上健斗,宮本智史,小野林太郎,平林真介,磯田健志,柳町昌克,細谷要介,長谷川大輔,今井耕輔,高木正稔,金兼弘和,真部淳,森尾友宏　腸管気腫を来した血液腫瘍性疾患・原発性免疫不全症の 5 例　第 122 回日本小児科学会　2019.4.20　金沢（口頭）

27. 釜江智佳子,今井耕輔,加藤環,岡野翼,本間健一,中川紀子,野口恵美子,久保田健夫,森尾友宏,金兼弘和,野々山恵章　本邦における ICF 症候群の臨床的および免疫学的検討　第 122 回日本小児科学会　2019.4.20　金沢（口頭）

28. 伊藤一之,早田茉莉,箕面崎至宏,今井耕輔,森尾友宏　悪性リンパ腫に対して化学療法を行った母体から出生し、低グロブリン血症を呈した児の1例　第122回日本小児科学会　2019.4.20　金沢（ポスター）

29. 有働みどり,羽賀洋一,松岡正樹,徳山美香,高橋浩之,清水教一,松裏裕行,館野昭彦,今井耕輔,根津敦夫　小児交互性片麻痺・難治性てんかんに合併した低ガンマグロブリン血症　第 122 回日本小児科学会　2019.4.20　金沢（ポスター）

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　收　　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、本事業並びに日本免疫不全・自己炎症学会の支援の下に、継続的な遺伝学的検査体制が稼働するに至っている。しかし、必ずしも遺伝学的検査による確定診断の成功率が必ずしも高くない本症候群において、より高精度かつ迅速な診断方法の必要性は更に増している。今年度は、これまでゲノム DNA の構造解析に依存していた遺伝子関連検査法を強力に補完するための手段として、オミックス検査の実現に向けた取り組みとしてその基盤データの蓄積に取り組んだ。

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、これまで遺伝子関連検査が重要な役割を果たしてきた。その流れに沿って、多様な臨床像を示す原発性免疫不全症の診断基準を確立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臨床研究として受け入れてきた。更に、平成２８年度からは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、衛生検査所登録をうけて業として保険検査を実施する体制を整えてきた。しかし、こうした継続的な検査体制の確立は、次のステップとして多様な表現型を呈する免疫不全症の確定診断率を上げられる新しい検査手法の導入を要求している。本研究分担では、検査として近未来的に提供可能な段階にあり、かつ現在の遺伝学的検査の限界を補完しうる検査方法の候補として、オミックス解析の検査への導入に向けた基盤情報の蓄積に取り組んだ。

Ｂ．研究方法

・　倫理面への配慮

本研究は、それぞれの研究分担者施設において倫理審査承認を受けた計画に従って、患者からの臨床研究への同意の下に調製された検体を用いて実施した。本分担研究者は、解析試料提供施設で適切に同意が得られていることを確認した上で、健常者コントロールと疾患コントロール検体についてオミックス計測を実施した。なお、本研究では、次世代シーケンサーでの遺伝子発現解析も実施するが、読み取る領域を遺伝子の 3’末端の約 50 塩基に限定することで、個人識別能を著しく低下させたデータとして解析した。タンパク質レベルの解析は、それぞれのタンパク質の量的計測データであるため、個人識別能はほとんどない。

・　オミックス計測方法

計測により個々の症例の状態を明らかにするために、低侵襲に得られる検体からどのようなオミックス情報が取得可能であるかを検討した。計測は、RNA プロファイルは次世代シーケンシングにより、タンパク質

プロファイリングは液体クロマトグラフィーと質量分析装置の組み合わせ（LC-MS）でデータ非依存的解析モードでの定量解析により実施した。検体は、将来的な検査での実用可能性を考慮して、末梢血単核球、ろ紙血（全血）の両者の解析を試みた。

C．研究結果

次世代シーケンサーについては研究分担者の施設に既設のものを利用したが、今年度はタンパク質プロファイルの網羅的取得に向けて、最新鋭の LC-MS 装置（Q Exactive HF-X, Orbitrap Exploris 480: Thermo Fisher Scientific 社）を導入し、全体のシステムの高感度化とスループットの最適化を実現した（論文発表 3)。この結果、末梢血単核球では約 10,000 種類の遺伝子産物、ろ紙血でも約 3,000 種類程度の遺伝子産物の検出・同定が可能となった。この結果は、抹消血単核球を用いれば、タンパク質レベルで免疫不全症の原因として知られている遺伝子産物の 80%近くが定量分析可能となった。同じく、末梢血単核球の RNA プロファイル解析では、免疫不全症の原因遺伝子の 90%近くが検出されてるので、この RNA とタンパク質の両者の網羅的解析で、免疫不全症の遺伝学的な素因の有無を細胞の状態変化として検出可能であることを確認した。

D．考察

原発性免疫不全症の検査が保険収載されたことで、ゲノム構造解析からの検査体制は充実してきている。しかし、多様な臨床症状を呈する本疾患の分子表現型を診断目的に取得する手立てがなければ、確定診断に至ることは未だに必ずしも容易ではない。本研究により、網羅的に分子表現型を収集できる梢血単核球を用いたオミックス検査が、原発性免疫不全症の診断に多くの情報を提供できる可能性が示唆された。こうした計測システムのハイスループット化などについては、がん領域での診断でも同様のことが進行中であるため、その点は時間の問題で解消されると期待できる。しかし、むしろ現実的には、医療現場で末梢血単核球を精製し、その状態をフリーズして検査施設まで搬送するための方法など、検査の前後の作業が現実的な課題となるであろう。

E．結論

最先端の LC-MS システムの導入により、これまで計測不可能であった高深度でのタンパク質プロファイルが取得可能であることを示せた。このタンパク質側の計測と RNA レベルでの計測、さらにはゲノム上の免疫不全の既知原因遺伝子の構造解析の組み合わせによって、より高い精度での免疫不全症の診断の実現可能性を示唆することができた。

F．研究発表

1．論文発表

1. Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, **Ohara O**, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. Human Gain-of-Function STAT1 Mutation disturbs IL-17 Immunity in Mice. ***Int Immunol.*** 2019 [Epub ahead of print]
2. Nishikomori R, Izawa K, Kambe N, **Ohara O,** Yasumi T. Low-frequency mosaicism in cryopyrin-associated periodic fever syndrome: mosaicism in systemic autoinflammatory diseases. ***Int Immunol.*** 2019 31(10):649-655.

3. Kawashima Y, Watanabe E, Umeyama T, Nakajima D, Hattori M, Honda K, **Ohara O.** Optimization of Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry for Deep and Highly Sensitive Proteomic Analysis. ***Int J Mol Sci.*** 2019 20(23).
4. Tozawa Y, Abdrabou SSMA, Nogawa-Chida N, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, **Ohara O**, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M. A deep intronic mutation of c.1166-285 T > G in SLC46A1 is shared by our unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). ***Clin Immunol***. 2019 208:108256.
5. Hori T, Ohnishi H, Kadowaki T, Kawamoto N, Matsumoto H, **Ohara O**, Fukao T. Autosomal dominant Hashimoto's thyroiditis with a mutation in TNFAIP3. ***Clin Pediatr Endocrinol.*** 2019;28(3):91-96.

2. 学会発表

1. 中島大輔、川島祐介、柴田洋史、八角高裕、伊佐真彦、井澤和司、西小森隆太、小原　収、「膜タンパク質に着目した乾燥ろ紙血プロテオーム解析法の開発」、日本プロテオーム学会 2019 年大会、宮崎（国内）2019 年 7 月 25 日
2. 川島　祐介、渡辺　栄一郎、梅山　大地、中島　大輔、服部　正平、本田賢也、小原　収、「DIA 分析技術を基盤とした高深度プロテオーム解析システムの構築とその応用」、日本プロテオーム学会 2019 年大会、宮崎（国内）2019 年 7 月 25 日
3. 西村聡、成戸卓也、星野顕宏、天野敬史郎、岩本彰太郎、平山雅浩、Andrew Grigg、Julian J. Bosco、右田昌[5]、高木正稔、小原収、森尾友宏、Menno C. van Zelm、金兼弘和、「X 連鎖無ガンマグロブリン血症における白血病発症因子のゲノム解析」、日本免疫不全・自己炎症学会学術総会 東京（国内）2020 年2 月 16 日
4. 柴田　洋史、八角　高裕、西谷　真彦、宮本　尚幸、本田　吉孝、田中　孝之、井澤　和司、川島　祐介、大西　秀典、石村　匡崇、今井　耕輔、小野寺　雅史、小原　収、滝田　順子、「原発性免疫不全症における、ろ紙血プロテオーム解析を用いた新生児マススクリーニングの可能性」、日本免疫不全・自己炎症学会学術総会東京（国内）2019 年2 月 16 日
5. 小原　収、「ゲノムファーストからオミックスファーストへ : ゲノム科学はこれからどこに向かうのか?」、質量分析フォーラム 2019、東京（国内） 2019 年8 月 2 日
6. 小原　収、「ゲノム科学からの免疫不全症研究への挑戦 : 「検査」と「研究」の間で」、第 10 回 Q-PID 九州地区免疫不全症研究会、福岡（国内）、2019 年 11 月 2 日
7. 小原　収、「オミックス検査学の潮流 : ゲノムファーストからオミックスファーストへ」、第 66 回日本臨床検査医学会学術集会、岡山（国内）、2019 年 11 月 22 日

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

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
Dezfouli M, Bergström S, Nonoyama S, Hammarström L, et al.	Newborn Screening for Presymptomatic Diagnosis of Complement and Phagocyte Deficiencies.	Front Immunol.	11	455	2020
Nochi T, Suzuki S, Ito S, Morita S, Furukawa M, Fuchimoto D, Sasahara Y, Usami K, Niimi K, Kitago M, Matsuda S, Matsuo A, Suya,a Y, Sakai Y, Wu G, Bazer FW, Watanabe K, Onishi A, Aso H.	Elucidation of the effects of a current X-SCID therapy on intestinal lymphoid organogenesis using an in vivo animal model.	Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	10(1)	83-100	2020
Moriya K, Kadowaki S, Nakano T, Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Jean-Laurent Casanova JL, Puel A, Fukao T.	The IL1RN mutation creating the most-upstream premature stop codon is hypomorphic because of a reinitiation of translation.	J Clin Immunol.	in press		2020
Yamazaki E, Kikuchi K, Sasahara Y, Kono M, Akiyama M, Aiba S.	Atopic dermatitis without serum IgE elevation or loss-of-function filaggrin gene mutation in a patient with X-linked agammaglobulinemia.	J Dermatol	47(1)	58-60	2020
Fujii K, Takahashi T, Matsuyama K, Fujii A, Mizutani Y, Ohnishi H, Seishima M.	Impetigo herpetiformis with a CARD14 Thr79Ile variant successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis.	J Dermatol.	47(3)	e84-e85	2020
Shimizu M, Matsubayashi T, Ohnishi H, Nakama M, Izawa K, Honda Y, Nishikomori R.	Haploinsufficiency of A20 with a novel mutation of deletion of exons 2-3 of TNFAIP3.	Mod Rheumatol.	3	1-5	2020
Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, Nishida Y.	Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis.	Haematologica.	105(2)	e61-e64	2020
Iwata Y, Satou K, Furuichi K, Yoneda I, Matsumura T, Yutani M, Fujinaga Y, Hase A, Morita H, Ohta T, Senda Y, Sakai-Takemori Y, Wada T, Wada T, et al.	Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus.	Int J Infect Dis.	91	22-31	2020
Iwata Y, Sakai N, Yoneda I, Satou K, Furuichi K, Senda Y, Sakai-Takemori Y, Wada T, Wada T, et al.	The increased frequency of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with low MIC of beta-lactam antibiotics isolated from hospitalized patients.	J Infect Chemother.	26(6)	604-610	2020
Moriya K, Suzuki T, Uchida N, Nakano T, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, Okada S, Imai K, Sasahara Y, Kure S.	Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to STAT1 gain-of-function mutation.	Int J Hematol.	in press		2020
Nakamura-Utsunomiya A, Nakamae T, Kagawa R, Karakawa S, Sakata S, Sakura F, Tani C, Matsubara Y, Ishino T, Tajima G, Okada S.	A Case Report of a Japanese Boy with Morquio A Syndrome: Effects of Enzyme Replacement Therapy Initiated at the Age of 24 Months.	Int J Mol Sci.	21(3)	989	2020
Yokoyama K, Horiuchi T, Hashimura C, Yoshida A.	A novel C1 inhibitor gene mutation in a family with hereditary angioedema: Use of genetic analysis to facilitate early diagnosis.	Allergol Int.	69(1)	148-149	2020
Kido T, Iwagami M, Yasunaga H, Abe T, Enomoto Y, Matsui H, Fushimi K, Takada H, & Tamiya N.	Outcomes of paediatric out-of-hospital cardiac arrest according to hospital characteristic defined by the annual number of paediatric patients with invasive mechanical ventilation: A nationwide study in Japan.	Resuscitation,	148	49–56.	2020

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
Hoshino A, Nishimura A, Naruto T, Okano T, Matsumoto K, Okamoto K, Shintaku H, Tokoro S, Okamoto H, Wada T, Takagi M, Imai K, Kanegane H, Morio T.	High-throughput analysis revealed the unique immunoglobulin gene rearrangements in plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder.	Br J Haematol.	189(4)	e164-e168	2020
Sato S, Ohnishi T, Uejima Y, Furuichi M, Fujinaga S, Imai K, Nakamura K, Kawano Y, Suganuma E.	Induction therapy with rituximab for lupus nephritis due to prolidase deficiency.	Rheumatology (Oxford).	in press		2020
Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwara M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T. Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases.	Int J Hematol.	in press		2020
Okano T, Imai K, Tsujita Y, Ohara O, Nonoyama S, Morio T, et al.	Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1.	J Allergy Clin Immunol.	143	266-275	2019
Yoshikawa T, Ihira M, Higashimoto Y, Hattori F, Miura H, Sugata K, Komoto S, Taniguchi K, Iguchi A, Yamada M, Ariga T.	Persistent systemic rotavirus vaccine infection in a child with X-linked severe combined immunodeficiency.	J Med Virol.	91	1008-1013	2019
Kobayashi I, Okura Y, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Yamada M and Ariga T:	Evaluation of systemic activity of pediatric primary Sjögren's syndrome by EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI).	Mod Rheumatol.	29	130-133	2019
Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, Tozawa Y, Okura Y, Yamada M, Kuwana M and Ariga T:	Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies.	Mod Rheumatol.	29	351-356	2019
Okamura K, Uchida T, Hayashi M, Yaguchi Y, Hemmi A, Murata I, Ichikawa K, Koyama S, Onoda T, Sasahara Y, Suzuki T.	Neutrophilic dermatosis associated with NFKB2 mutation.	Clin Exp Dermatol.	44(3)	350-352	2019
Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Hama A, Inoue M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Hara J, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; on behalf of the Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning.	Bone Marrow Transplant,	54(8)	1227-1236	2019
Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, Takaki Y, Konishi K, Joo M, Takahashi Y, Sasahara Y, Yamashita Y.	Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome.	BMC Gastroenterol.	19(1)	9	2019
Tsutsumi N, Yokota A, Kimura T, Kato Z, Fukao T, Shirakawa M, Ohnishi H, Tochio H.	An innate interaction between IL-18 and the propeptide that inactivates its precursor form.	Sci Rep.	9(1)	6160	2019
Nozawa A, Ozeki M, Matsuoka M, Nakama M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T.	Perampanel Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation Through Down-regulation of AKT and ERK Pathways.	Anticancer Res.	39(7)	3595-3599	2019
Hori T, Ohnishi H, Kadowaki T, Kawamoto N, Matsumoto H, Ohara O, Fukao T.	Autosomal dominant Hashimoto's thyroiditis with a mutation in TNFAIP3.	Clin Pediatr Endocrinol.	28(3)	91-96	2019

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
Ibusuki A, Nishikawa T, Hiraki T, Okano T, Imai K, Kanegane H, Ohnishi H, Kato Z, Fujii K, Tanimoto A, Kawano Y, Kanekura T.	Prominent dermal Langerhans cells in an Omenn syndrome patient with a novel mutation in the IL2RG gene.	J Dermatol.	46(11)	1019-1023	2019
Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T, Maekawa T, Fujino A, Souzaki R, Fukao T.	Immunologic Effects of Sirolimus in Patients With Vascular Anomalies.	J Pediatr Hematol Oncol.	in press		2019
Ogawa B, Aoki M, Ohnishi H, Ohashi T, Hayashi H, Kuze B, Ito Y.	The Long-Term Efficacy of Cochlear Implantation for Hearing Loss in Muckel-Wells Syndrome.	J Int Adv Otol.	15(3)	454-458	2019
Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M.	Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients.	Haematologica.	104 (10)	1962-1973	2019
Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S.	Aplastic Anaemia Working Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation Group. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia.	Br J Haematol.	187(2)	227-237	2019
Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Tani K, et al.	KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells.	Exp Hematol.	73	25-37 e8	2019
Muraoka M, Akagi T, Ueda A, Wada T, Koeffler H.P, Yokota T, Yachie A.	C/EBPε ΔRS derived from a neutrophil-specific granule deficiency patient interacts with HDAC1 and its dysfunction is restored by trichostatin A.	Biochem Biophys Res Commun.	516	293-299	2019
Kimura Y, Shofuda T, Higuchi Y, Nagamori I, Oda M, Nakamori M, Onodera M, Kanematsu D, Yamamoto A, Katsuma A, Suemizu H, Nakano T, Kanemura Y, Mochizuki H.	Human Genomic Safe Harbors and the Suicide Gene-Based Safeguard System for iPSC-Based Cell Therapy.	Stem Cells Transl Med.	8(7)	627-638	2019
Tsuchida M, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, Ishikawa T, Kawai T, Uchiyama T, Nomura S, Kobayashi D, Taguri M, Mitsuhashi T, Takata A, Miyake N, Nakajima H, Miyake S, Matsumoto N.	Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet disease.	Arthritis Res Ther.	21	137	2019
Hosaka S, Kobayashi C, Saito H, Imai-Saito A, Suzuki R, Iwabuchi A, Kato Y, Jimbo T, Watanabe N, Onodera M, Imadome KI, Masumoto K, Nanmoku T, Fukushima T, Kosaki K, Sumazaki R, Takada H.	Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion.	Pediatr Transplant.	23	e13424	2019
Tomono T, Hirai Y, Chono H, Mineno J, Ishii A, Onodera M, Tamaoka A, Okada T.	Infectivity Assessment of Recombinant Adeno-Associated Virus and Wild-Type Adeno-Associated Virus Exposed to Various Diluents and Environmental Conditions.	Hum Gene Ther Methods.	30	137-143	2019

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
Kikuchi T, Nakae J, Kawano Y, Watanabe N, Onodera M, Itoh H.	Foxo in T Cells Regulates Thermogenic Program through Ccr4/Ccl22.	iScience	22	81-96	2019
Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M.	Human Gain-of-Function STAT1 Mutation disturbs IL-17 Immunity in Mice.	Int Immunol.	32(4)	259-272	2019
Maeshima K, Okada S, Shibata H. Dr. Maeshima, et al.	reply. Comment on Maeshima K, Ishii K, Shibata H. An Adult Fatal Case with a STAT1 Gain-of-function Mutation Associated with Multiple Autoimmune Diseases. J Rheumatol. 2019 Mar;46(3):325-327. Goulielmos GN, Zervou MI, Eliopoulos E. Functional Significance of the C324R Mutation Examined Using a Structural Biological Approach. J Rheumatol. 2019 Jun;46(6):654-655.	J Rheumatol.	46(6)	655-656	2019
Niihori T, Nagai K, Fujita A, Ohashi H, Okamoto N, Okada S, Harada A, Kihara H, Arbogast T, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Abe T, Inoue SI, Tsai IC, Matsumoto N, Davis EE, Katsanis N, Aoki Y.	Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome.	Am J Hum Genet.	104(6)	1233-1240	2019
Henrickson SE, Dolan JG, Forbes LR, Vargas-Hernández A, Nishimura S, Okada S, Kersun LS, Brodeur GM, Heimall JR.	Gain-of-Function STAT1 Mutation With Familial Lymphadenopathy and Hodgkin Lymphoma.	Front Pediatr.	7	160	2019
Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T.	Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency.	Int J Hematol.	109(4)	382-389	2019
Tsuji S, Matsuzaki H, Iseki M, Nagasu A, Hirano H, Ishihara K, Ueda N, Honda Y, Horiuchi T, Nishikomori R, Morita Y, Mukai T.	Functional analysis of a novel G87V TNFRSF1A mutation in patients with TNF receptor- associated periodic syndrome.	Clin Exp Immunol.	198(3)	416-429	2019
Otani T, Hoshika S, Horiuchi T, Hashimura C, Sugihara S.	Hereditary angioedema: Repeated attacks in a 10-year-old boy.	Pediatr Int.	61(1)	101-103	2019
Ando T, Torii R, Kazuta T, Endo T, Araki A, Horiuchi T, Terao S, Katsuno M.	Hereditary Angioedema Type 1 with Recurrent Dizziness.	Intern Med.	58(13)	1961-1963	2019
Shiba T, Tanaka T, Ida H, Watanabe M, Nakaseko H, Osawa M, Shibata H, Izawa K, Yasumi T, Kawasaki Y, Saito MK, Takita J, Heike T, Nishikomori R.	Functional evaluation of the pathological significance of MEFV variants using induced pluripotent stem cell-derived macrophages.	J Allergy Clin Immunol.	144	1438-1441	2019
Matsubara H, Niwa A, Nakahata T, Saito MK.	Induction of human pluripotent stem cell-derived natural killer cells for immune therapy under chemically defined conditions.	Biochem Biophys Res Commun.	515(1)	1-8	2019
Zhou Y, Zhang Y, Nakahata T, Ma F. et al.	Overexpression of GATA2 enhances development and maintenance of human embryonic Stem Cell-Derived Hematopoietic Stem Cell-like Progenitors.	Stem Cell Reports.	13(1)	31-47	2019

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
Shigemura T, Matsuda K, Kurata T, Nakahata T, Koike K. et al.	Essential role of PTPN11 mutation in enhanced haematopoietic differentiation potential of induced pluripotent stem cells of juvenile myelomonocytic leukaemia.	Br J Haematol.	187(2)	163-173	2019
Saeki S, Enokizono T, Imagawa K, Fukushima H, Kajikawa D, Sakai A, Tanaka M, Ohto T, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Kenjiro K, & Takada H.	A case of autism spectrum disorder with cleft lip and palate carrying a mutation in exon 8 of AUTS2.	Clinical case reports,	7(11)	2059–2063	2019
Nakashima Y, Sakai Y, Mizuno Y, Furuno K, Hirono K, Takatsuki S, Suzuki H, Onouchi Y, Kobayashi T, Tanabe K, Hamase K, Miyamoto T, Aoyagi R, Arita M, Yamamura K, Tanaka T, Nishio H, Takada H, Ohga S, & Hara T.	Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease. Cardiovascular research, cvz305. Advance online publication.	Cardiovascular research.	in press		2019
Hitaka D, Morisaki N, Miyazono Y, Piedvache A, Nagafuji M, Takeuchi S, Kajikawa D, Kanai Y, Saito M, & Takada H,	Neonatal outcomes of very low birthweight infants born to mothers with hyperglycaemia in pregnancy: a retrospective cohort study in Japan.	BMJ paediatrics open.	3(1)	e000491	2019
Kurata H, Ochiai M, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ichiyama M, Wakata Y & Takada H.	Inflammation in the neonatal period and intrauterine growth restriction aggravate bronchopulmonary dysplasia.	Pediatrics and neonatology	60(5)	496–503	2019
Ueno, Y, Enokizono, T, Fukushima, H, Ohto, T, Imagawa, K, Tanaka, M, Sakai, A, Suzuki, H, Uehara, T, Takenouchi, T, Kosaki, K, & Takada, H.	A novel missense PTEN mutation identified in a patient with macrocephaly and developmental delay.	Human genome variation.	6	25	2019
Kato W, Nishio M, To Y, Togashi H, Mak T. W, Takada H, Ohga S, Maehama T & Suzuki A.	MOB1 regulates thymocyte egress and T-cell survival in mice in a YAP1-independent manner.	Genes cells.	24(7)	485–495	2019
Hosaka S, Kobayashi C, Saito H, Imai-Saito A, Suzuki R, Iwabuchi A, Kato Y, Jimbo T, Watanabe N, Onodera M, Imadome K, I Masumoto K, Nanmoku T, Fukushima T, Kosaki K, Sumazaki R & Takada H.	Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion.	Pediatric transplantation.	23(4)	e13424	2019
Tanita K, Hoshino A, Imadome K I, Kamiya T, Inoue K, Okano T, Yeh T. W, Yanagimachi M, Shiraishi A, Ishimura M, Schober T, Rohlfs M, Takagi M, Imai K, Takada H, Ohga S, Klein C, Morio T & Kanegane H.	Epstein-Barr Virus-Associated γδ T-Cell Lymphoproliferative Disorder Associated With Hypomorphic IL2RG Mutation.	Frontiers in pediatrics,	7	15	2019
Nakashima Y, Nanishi E, Yamamura K, Uike K, Terashi E, Hirata Y, Nagata H, Morihana E, Tanaka T, Honjo S, Takada H & Ohga S.	Procalcitonin levels predicting the infliximab response of immunoglobulin resistant Kawasaki disease.	Cytokine.	114	26–31	2019
Iida Y, Wakiguchi H, Okazaki F, Nakamura T, Yasudo H, Kubo M, Sugahara K, Yamashita H, Suehiro Y, Okayama N, Hashimoto K, Iwamoto N, Kawakami A, Aoki Y, Takada H, Ohga S & Hasegawa S.	Early canakinumab therapy for the sensorineural deafness in a family with Muckle-Wells syndrome due to a novel mutation of NLRP3 gene.	Clinical rheumatology	38(3)	943–948	2019
Okano T, Imai K, … Takada H, ⋯ Morio T.	Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1.	J Allergy Clin Immunol	143(1)	266–275	2019

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
Sutani A, Miyakawa Y, Tsuji-Hosokawa A, Nomura R, Nakagawa R, Nakajima K,Maru M, Aoki Y, Takasawa K, Takagi M, Imai K, Kashimada K, Morio T.	Gonadal failure among female patients after hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases.	Clin Pediatr Endocrinol.	28(4)	105-112	2019
Hayase T, Ikeda T, Yoshimoto T, Imai K, Morimoto A.	Fatal idiopathic pneumonia syndrome in Artemis deficiency.	Pediatr Int.	61(9)	929-931	2019
Tozawa Y, Abdrabou SSMA, Nogawa-Chida N, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M.	A deep intronic mutation of c.1166-285 T > G in SLC46A1 is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM).	Clin Immunol.	208	108256	2019
Egawa M, Kanegane H, Imai K, Morio T, Miyasaka N.	Intravenous immunoglobulin (IVIG) efficiency in women with common variable immunodeficiency (CVID) decreases significantly during pregnancy.	J Matern Fetal Neonatal Med.	32(18)	3092-3096	2019
Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T.	Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey.	Int J Hematol.	110(3)	364-369	2019
Hoshino A, Kanegane H, Nishi M, Tsuge I, Tokuda K, Kobayashi I, Imai K, Morio T, Takagi M.	Identification of autoantibodies using human proteome microarrays in patients with IPEX syndrome.	Clin Immunol.	203	9-13	2019
Yamashita M, Wakatsuki R, Kato T, Okano T, Yamanishi S, Mayumi N, Tanaka M, Ogura Y, Kanegane H, Nonoyama S, Imai K, Morio T.	A synonymous splice site mutation in IL2RG gene causes late-onset combined immunodeficiency.	Int J Hematol.	109(5)	603-611	2019
Hasegawa S, Kumada S, Tanuma N, Tsuji-Hosokawa A, Kashimada A, Mizuno T, Moriyama K, Sugawara Y, Shirai I, Miyata Y, Nishida H, Mashimo H, Hasegawa T, Hosokawa T, Hisakawa H, Uematsu M, Fujine A, Miyata R, Sakuma H, Kashimada K, Imai K, Morio T, Hayashi M, Mizutani S, Takagi M.	Long-Term Evaluation of Low-Dose Betamethasone for Ataxia Telangiectasia.	Pediatr Neurol	100	60-66	2019
Sasaki H, Takamura A, Kawahata K, Takashima T, Imai K, Morio T, Kohsaka H.	Peripheral blood lymphocyte subset repertoires are biased and reflect clinical features in patients with dermatomyositis.	Scand J Rheumatol.	48(3)	225-229	2019
Nishikomori R, Izawa K, Kambe N, Ohara O, Yasumi T.	Low-frequency mosaicism in cryopyrin-associated periodic fever syndrome: mosaicism in systemic autoinflammatory diseases.	Int Immunol.	31(10)	649-655.	2019
Kawashima Y, Watanabe E, Umeyama T, Nakajima D, Hattori M, Honda K, Ohara O.	Optimization of Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry for Deep and Highly Sensitive Proteomic Analysis.	Int J Mol Sci.	20(23)	5932	2019

雑誌(和文)、書籍

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
村岡正裕, 和田泰三.	免疫不全症の診断に必要な検査.	小児科診療.	83(3)	307-314	2020
浅野 孝基, 岡田 賢.	メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症(MSMD;Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease)これまでの流れから最近の話題まで.	日本小児血液・がん学会雑誌.	56:5	379-387	2020
岡田 賢.	非結核性抗酸菌ならびに真菌に易感染性を示す免疫不全症.	小児科診療.	83:3	335-340	2020
前田豊樹、 堀内孝彦	遺伝性血管性浮腫—多彩な症状を呈する反復性浮腫—.	Medical Practice	37(1)	148-150	2020
中野 智太、新妻 秀剛、片山 紗乙莉、渡辺 祐子、入江 正寛、力石 健、笹原 洋二、呉 繁夫	Wiskott-Aldrich症候群に合併した全身性自己免疫性炎症にRituximabが奏効した一例.	日本小児血液・がん学会雑誌、	56(2)	221-224	2019
和田泰三.	【小児科医に必要な免疫の知識】総論　サイトカインとケモカイン　知識の整理.	小児内科.	51(8)	1108-1114	2019
山崎 文之, 木下 康之, 碓井 智, 岡田 賢, 高野 元気, 米澤 潮, 田口 慧, 宮河 真一郎, 富永 篤,	小児、AYA世代の悪性脳腫瘍サバイバーにおける内分泌学的問題点 GH補充療法を中心に.	日本内分泌学会雑誌.	95	36-38.	2019
古森 遼太, 土居 岳彦, 野間 康輔, 岡田 賢, 小林 正夫.	発熱、貧血、歩行障害を主訴に小児壊血病を発症した自閉スペクトラム症.	日本小児科学会雑誌.	123(8)	1283-1289	2019
玉浦 萌, 岡田 賢.	真菌感染症.	小児内科.	51(8)	1147-1150	2019
宇都宮 朱里, 檜山 武史, 岡田 賢, 小林 正夫.	成人例も含む国内本態性高Na血症12例での脳弓下器官への特異的抗体解析.	日本内分泌学会雑誌.	95	34-37	2019
浅野 孝基, 岡田 賢.	免疫不全症.	臨床検査.	63(4)	536-537	2019
薬師寺泰匡、 堀内孝彦	遺伝性血管性浮腫(HAE)の最新治療戦略.	アレルギーの臨床	39(7)	28-31	2019
堀内孝彦、 米田奈央、橋村知波	遺伝性血管性浮腫(HAE)における最近の進歩.	アレルギー	68(8)	919-922	2019

資　　料

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

ZAP70 欠損症（ZAP70 deficiency）

OMIM 番号. 269840

疾患背景

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

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

疫学

これまで世界で 30 人以上の報告があり、我が国からは数例の報告がある。

臨床症状

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

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

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

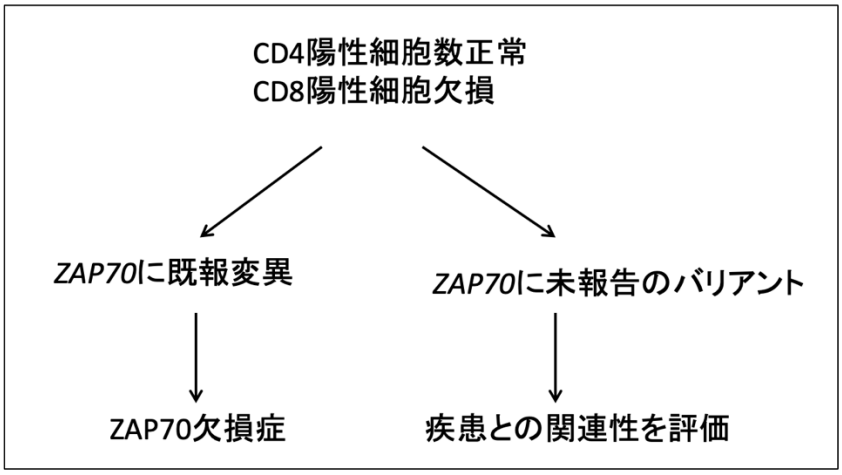
検査所見

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

補助項目

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

診断フローチャート



診断基準

1. CD8陽性T細胞の欠損または減少
2. CD4陽性細胞数は正常
3. T細胞のPHAやCD3抗体刺激に対する反応低下

a. 1, 2, 3がみられ、責任遺伝子ZAP70に既報変異がみられる場合にはZAP70欠損症とし診断する。

b. 未報告のバリアントがみられる場合には疾患との関連性評価が必要である。

c. hypomorphic mutationを有する例では、CD8陽性T細胞の低下がみられない場合があるので、注意が必要である。

CD8 陽性 T 細胞が完全に 0 でなくても、CD8 陽性 T 細胞が低下している場合は ZAP70 蛋白発現や遺伝子変異を確認する。
ZAP70 蛋白発現解析は診断に有用であるが必須ではない。

重症度分類

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

治療

a. 感染症の予防

- 予防接種:特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。
- パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防
- ST 合剤による感染予防
- 免疫グロブリン補充療法

b. 感染症の治療

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

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

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

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症　細分類 7　ZAP70 欠損症
厚生労働省告示 33

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

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

背景

Pneumocystis jiroveci 感染が高い頻度で生じるため､ST 合剤投与が推奨される｡また、一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられており、重症感染症予防に有効と考えられている。

② 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

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

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

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

背景

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

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨 パリビズマブによる RSV 感染予防は必要である。 根拠の確かさ　B

背景

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

⑤ 造血幹細胞移植

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

根拠の確かさ　B

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

文献

1. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38:96-128.
2. Taylor N, Elder ME. SCID due to defects in T-cell-receptor-associated protein kinases (ZAP-70 and Lck). Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach, 3rd edition. 231-240. Oxford University Press, New York, 2014.
3. Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-Term Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ZAP70 Deficiency. J Clin Immunol. 2016;36:713-724.
4. Picard C, Dogniaux S, Chemin K, et al. Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity. Eur J Immunol. 2009;39:1966-1976.
5. Gavino C, Landekic M, Zeng J, et al. Morpholino-based correction of hypomorphic ZAP70 mutation in an adult with combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1688-1692.
6. Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, et al. Dysregulation of Epstein-Barr Virus Infection in Hypomorphic ZAP70 Mutation. J Infect Dis. 2018;218:825-834.
7. Chan AY, Punwani D, Kadlecek TA, et al. A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. J Exp Med. 2016;213:155-165.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

MHC クラスⅠ欠損症（MHC class I deficiency）

OMIM 番号: 604571

疾患背景

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

疫学

MHC クラス II 分子の発現があり、クラスⅠ発現が低下する確実な報告は現時点では 28 例にとどまっている[2)]。そのうちの多くは TAP1 [3)]または TAP2 [2)]遺伝子の異常に起因する。我が国ではこれまで報告されていないとされる。TAPBP (tapasin)変異例は日本から報告されているが人種は不明である[4)]。B2M 遺伝子の異常に起因する MHC クラスⅠ欠損症は、血族婚の 2 家系で報告されている[5,6)]。

臨床症状

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

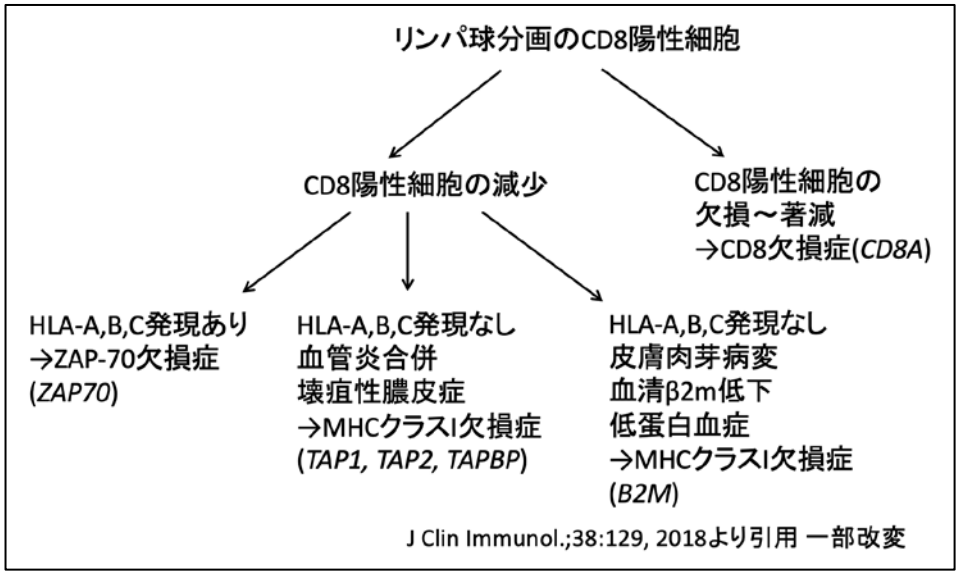
MHC クラスⅠ欠損症の多くは TAP1 [3)]または TAP2 [2)]遺伝子の異常に起因する。乳児期を通して無症状で、その後、呼吸器系に限局した細菌感染を反復するようになり、慢性肺疾患や気管支拡張症をきたすことが多い。その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum)や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合があり、血管炎の関与が示唆されている。TAP1,TAP2 遺伝子異常に起因するものでは、無症状で経過している例がある。TAPBP (tapasin) 遺伝子異常に起因するのは 1 例のみであり、遅発性の糸球体腎炎を発症しているが、TAP 遺伝子異常でみられる症状はみられていない[4)]。B2M 遺伝子異常の 2 家系では、いずれも低蛋白血症がみられている[5,6)]。

検査所見

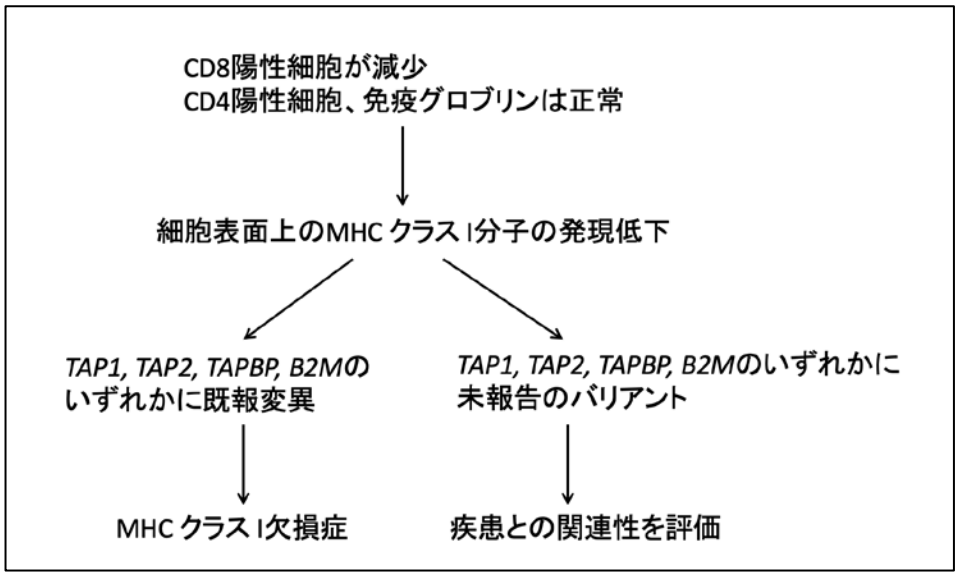
1. CD8 陽性細胞の欠損または著減
2. CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値は正常
3. 細胞膜表面上の MHC クラス Ⅰ分子の低下
4. B2M 遺伝子異常では、血清β2-microglobulin(β2m)低値

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

診断アプローチのためのフローチャート



診断フローチャート



診断基準

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

重症度分類

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

治療

a. 感染症の予防
- 予防接種：特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。
- ST 合剤による細菌感染予防
- 免疫グロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、ガンマグロブリン補充療法を行なった報告がないため、今後の症例の蓄積が必要である。
- パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防

b. 感染症治療
- 中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎に対しては、抗菌剤などによる適切な治療
- 耳鼻咽喉科や呼吸器科へのコンサルト

c. 根治治療：造血幹細胞移植(HSCT)
根治治療は確立されていない。造血幹細胞移植はドナーNK 細胞による GVHD のリスクがあり一般的ではない。

フォローアップ指針

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

予後、成人期の課題

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

社会保障

小児慢性特定疾患
10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症　細分類 8　MHC クラス I 欠損症
厚生労働省告示 36

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨
細菌に対して易感染性があるため、予防に用いることが推奨される。
根拠の確かさ　C

背景
一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられており、重症感染症予防に有効と考えられている。この疾患では、下気道感染の反復や気管支拡張の合併、呼吸不全での死亡例もあることから、感染予防のために推奨される。

② 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

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

背景
免疫グロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、免疫グロブリン補充療法を行なった報告が少ないため、今後の症例の蓄積が必要である。

③ 造血幹細胞移植（HSCT）

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

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

文献

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

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

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

OMIM 番号: 209920

疾患背景

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

疫学

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

臨床症状

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

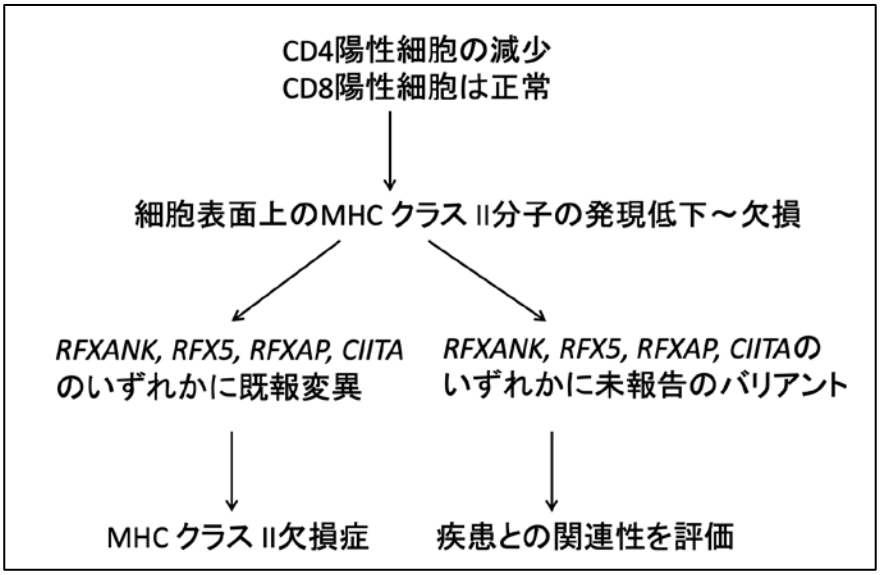
ウィルス、細菌、真菌、原虫に対して易感染性を示す。重篤な経過をたどることが多く、造血幹細胞移植(HSCT)を行わないと平均 4 歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったと報告されている[5]。まれに軽症な患者が存在する。種々の細菌感染、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎、皮膚粘膜カンジダ感染、*Cryptosporidium* による難治性下痢症などをしばしば認める。*Cryptosporidium* による胆道炎、サイトメガロウィルスなどによる肝炎、ウィルス性脳炎の報告がある。血液検査では CD4 陽性 T 細胞数の減少を示し、ほとんどの患者で全ての免疫グロブリ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

検査所見

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

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

診断フローチャート



診断基準

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

注意事項：MHC クラスⅠ分子やβ2 ミクログロブリンの発現には CIITA の活性化が重要であるため、MHC クラスⅠ分子も欠損している場合がある。

重症度分類

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

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

合併症

好中球減少症や、自己免疫性血球減少症を認めることがある。

治療

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

a.感染症の予防

- 予防接種：特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。
- パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防
- ST 合剤による感染予防
- 免疫グロブリン補充療法
-

b. 感染症の治療

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

c. 根治治療：造血幹細胞移植(HSCT)

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

フォローアップ指針

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

予後、成人期の課題

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

社会保障

小児慢性特定疾患
10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症　細分類 9　MHC クラス II 欠損症
厚生労働省告示 37

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

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

背景
Pneumocystis jiroveci 感染が高い頻度で生じるため、ST 合剤投与が推奨される。また、一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられており、重症感染症予防に有効と考えられている。

② 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

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

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨
抗体産生障害による低ガンマグロブリン血症が大部分の患者でみられ、免疫グロブリン定期補充は必要である。
根拠の確かさ　B

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

④ パリビズマブによるRSV感染予防は必要か。

ウイルスに対する易感染性を呈する疾患であり、パリビズマブによるRSV感染予防は推奨される。 根拠の確かさ　C

背景

ウイルスに対する易感染性が存在し、抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体（パリビズマブ)によるRSV感染予防は重要である。

⑤ 造血幹細胞移植（HSCT）

推奨 十分な移植前からの管理を行いながら、HSCTを行なうことが推奨される。 根拠の確かさ　C

背景

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

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

文献

1. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38:96-128.
2. Reith W, Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. Annu Rev Immunol. 2001;19:331-373.
3. Steimle V, Otten LA, Zufferey M, Mach B. Complementation cloning of an MHC class II transactivator mutated in hereditary MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). Cell 1993;75:135-146.
4. Hanna S, Etzioni A.MHC class I and II deficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:269-275.

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

その他の複合免疫不全症

疾患背景

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

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

疫学

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

症」に分類される個々の疾患の正確な頻度は不明である。また、それぞれの疾患の頻度は国によって異なるものも多く、海外では頻度が比較的高い IL7Rα の異常は日本ではほとんどみられない。日本においては、RAG1, DCLRE1C, DOCK8, JAK3 などの変異が複数例でみられている。

病因

CID は主に T 細胞の発生、分化や増殖に必要なシグナルの異常（JAK3, IL7Rα, CD45, CD3δ, CD3γ, CD3ε など)、T/B 細胞受容体（TCR/BCR)の遺伝子再構成に必要な分子の異常（RAG1, RAG2, DNA-PKcs など)、DNA 二本鎖修復に関わる分子の異常(LIG4, NHEJ1, DCLRE1C など)や、T, B 細胞の活性化に関わる分子の異常（IKBKB, NIK, RelB など)など、多岐にわたる。その多くは常染色体劣性遺伝を示す。

臨床症状

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

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

日和見感染症： *Pneumocystis jiroveci* 肺炎など

参考所見：

慢性的な下痢や体重増加不良

肋骨、肩甲骨、椎体、腸骨稜などの骨の異常

発達の遅れや難聴、けいれんなどの神経症状

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

検査所見

重症例では末梢血リンパ球の著減（<500/ mm^3)、末梢血 CD3+T 細胞<300/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/ mm^3、2 か月～6 か月未満< 3000/ mm^3、6 か月～1 歳未満< 2500/ mm^3、1 歳～2 歳未満< 2000/ mm^3、2 歳～4 歳未満< 800/ mm^3、4 歳以上< 600/ mm^3 を陽性所見とする。

TRECs の低値（<100 copies/μg DNA 全血）

PHA リンパ球幼若化反応が正常の 30%未満

無～低ガンマグロブリン血症（生後数ヶ月間は母体からの移行抗体によって保たれ

る）

胸部 CT で間質性肺炎や肺胞蛋白症などの所見

胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

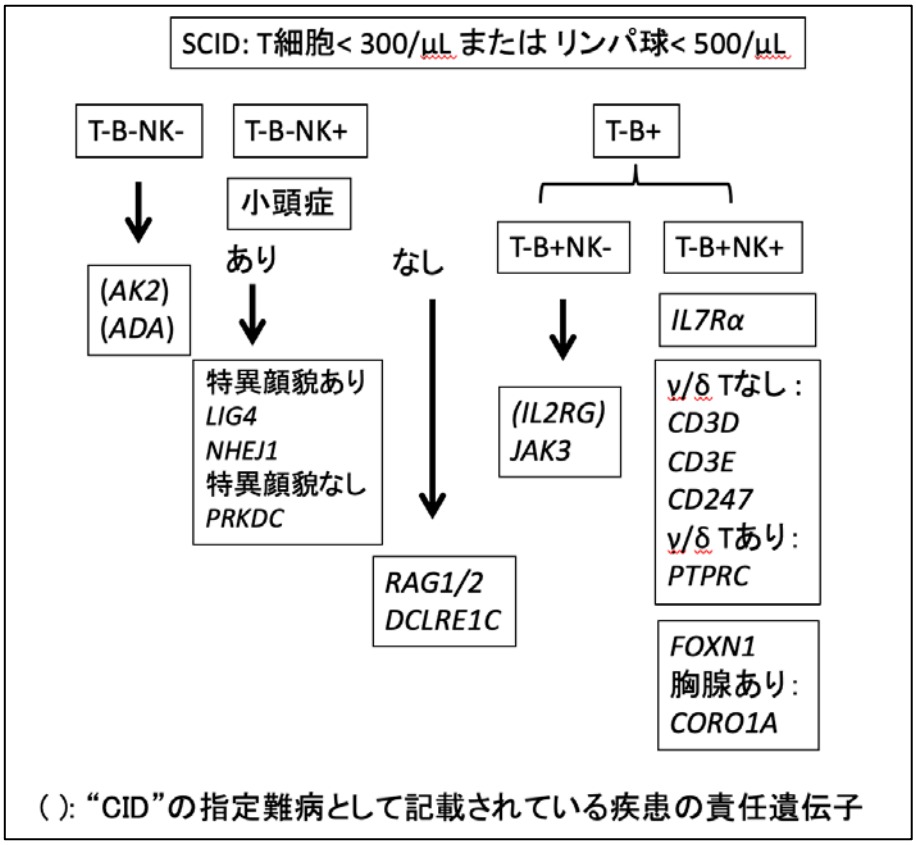
1 歳未満で発症し、本人由来 CD3+ T リンパ球数が< 300/ mm^3 かつ PHA によるリンパ球幼若化反応がコントロールの 10%未満の時、または血中に母由来リンパ球が存在するときは、SCID と臨床診断する.

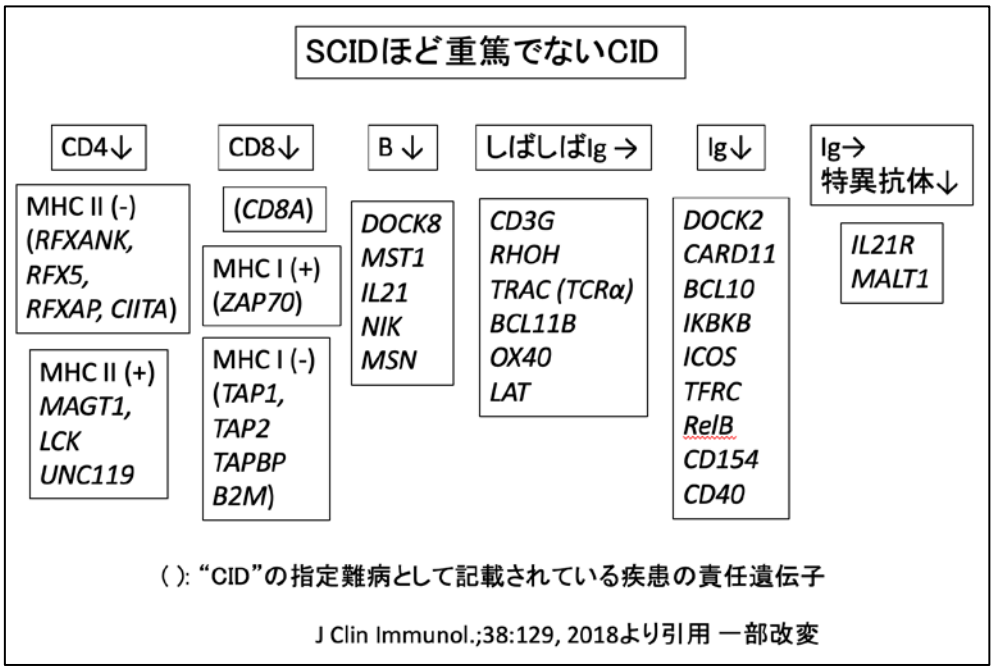
HIV 感染による免疫不全が否定される。

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

診断フローチャート

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





診断基準

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

複合免疫不全症の臨床診断における注意点

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

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

重症度分類 [5)]

SCID：

CD3+T 細胞が欠損又は著減し（＜300/ mm^3）

PHA 幼若化反応が正常の 10%未満のもの

CID (leaky SCID) :
CD3+T 細胞が生後 2 か月未満< 2000/mm^3、 2 か月～6 か月未満< 3000/mm^3、6 か月～1 歳未満< 2500/mm^3、1 歳～2 歳未満< 2000/mm^3、2 歳～4 歳未満< 800/mm^3、4 歳以上< 600/mm^3
PHA 幼若化反応が正常の 30%未満のもの

合併症

様々な感染症や、成長障害など合併する。
症候性の特徴をもつ疾患では、それぞれの疾患特有の症状を呈する。
DNA リガーゼⅣ、Cernunnos、Artemis 欠損症などは、DNA 修復が障害されており、放射線感受性が高く、悪性疾患のリスクが高いため注意を要する。

治療

a. 感染症の予防

- 予防接種：特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。
- パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防
- ST 合剤による感染予防
- 免疫グロブリン補充療法

b. 感染症の治療

抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬などによる治療が必要となる疾患が多く存在する。
乳児期早期からの重症化がみられる場合には、根治治療として早期の造血幹細胞移植(HSCT)が必要である。

1) SCID

A. 造血幹細胞移植

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

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

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

B. 感染管理

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

C. 栄養

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

D. その他

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

2）CID

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

予後

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

診療上注意すべき点

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

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症　細分類 10　その他の複合免疫不全症
厚生労働省告示 38

表

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

クリニカルクエスチョン

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

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

根拠の確かさ　B

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

根拠の確かさ　C

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

根拠の確かさ　C

背景

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられており、重症感染症予防に有効と考えられている。これらの疾患における細菌感染症にどの程度有効かは不明であるが、下気道感染の反復や気管支拡張の合併、呼吸不全での死亡例もあることから、感染予防のために推奨される。

② 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

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

根拠の確かさ　B

CID においても真菌感染を発症するリスクが高く、行なうべきである。

根拠の確かさ　C

③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

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

CID においても抗体産生不全があるため、行なうべきである。

根拠の確かさ　C

④ パリビズマブによるRSV感染予防は必要か。

推奨

SCIDにおいてはRSV感染が重症化するリスクが極めて高いため、パリビズマブによるRSV感染予防は推奨される。

根拠の確かさ B

CIDにおいてもRSV感染が重症化するリスクが高いため、パリビズマブによるRSV感染予防は推奨される。

根拠の確かさ C

⑤ 造血幹細胞移植（HSCT）

推奨

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

根拠の確かさ B

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

根拠の確かさ C

背景

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

文献

1. Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, et al. A systematic analysis of recombination activity and genotype-phenotype correlation in human recombination-activating gene 1 deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1099-1108.
2. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38:96-128.
3. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014;312:729-738.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for

primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018;38:129-143.

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

PMS2 異常症

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

疾患背景

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

原因・病態

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

臨床像

A. 臨床症状

1. 易感染性
2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併

造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他を高率に合併する。

B. 検査所見

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

免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

C. 補助条項

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

診断基準

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

重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

治療

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

長期予後

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

文献

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

CQ

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

1. ST 合剤および抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

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

2. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、免疫グロブリンクラススイッチ異常による低 IgG 血症と特異抗体産生不全がみられ場合がある。低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ガンマグロブリン投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では DNA 修復機構と免疫グロブリンクラススイッチ異常により、IgG と IgA の低下、IgM の上昇と易感染性を伴う[1,2]。

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

3. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か

推奨

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

根拠の確かさ　B

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

RIDDLE 症候群

OMIM 番号: 611943

疾患背景

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

原因・病態

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

臨床像

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

1. 血清 IgG 値と IgA 値の低下
2. α フェトプロテインの上昇

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

C. 補助条項

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

診断基準

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

重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

治療

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

長期予後

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

文献

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

CQ

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

1. ST 合剤および抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

2. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、低 IgG 血症と低 IgA 血症がみられる。低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ガンマグロブリン投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

5. 悪性腫瘍のモニタリングは必要か

推奨

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

根拠の確かさ B

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

シムケ症候群

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

疾患背景

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

原因・病態

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

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

疫学

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

臨床像

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

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

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

診断

1. 鑑別診断

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

を伴う遺伝性骨軟骨異形成症が鑑別疾患として挙げられる。

2. 診断基準

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

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

①臨床症状

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

②検査所見

1. 脊椎骨端線異形成
2. T 細胞数の減少
3. タンパク尿、腎機能異常

③遺伝学的検査

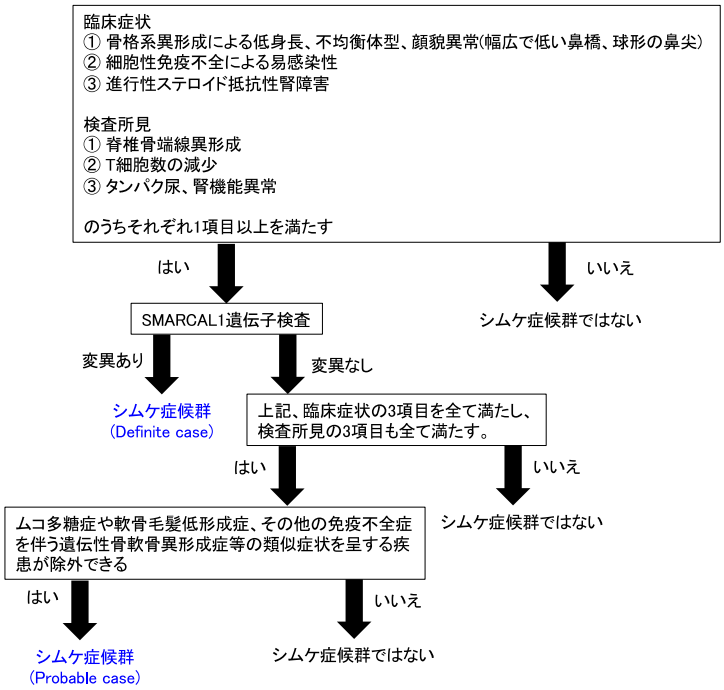
SMARCAL1 遺伝子変異

④補助条項

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

3. 診断フローチャート

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



4. 重症度分類

重症

難治性・重症感染症を起こす場合や、重篤な腎障害の合併がある場合。

中等症

継続した治療や予防法を行う場合。

軽症

症状が軽微であり継続した治療や予防法を要しない場合。

治療

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

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

長期予後

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

予防接種

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

引用文献

1. Boerkoel CF, Takashima H, John J, Yan J, Stankiewicz P, Rosenbarker L, André JL, Bogdanovic R, Burguet A, Cockfield S, Cordeiro I, Fründ S, Illies F, Joseph M, Kaitila I, Lama G, Loirat C, McLeod DR, Milford DV, Petty EM, Rodrigo F, Saraiva JM, Schmidt B, Smith GC, Spranger J, Stein A, Thiele H, Tizard J, Weksberg R, Lupski JR, Stockton DW. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. Nat Genet. 2002 Feb;30(2):215-20.

2. Keka IS, Mohiuddin, Maede Y, Rahman MM, Sakuma T, Honma M, Yamamoto T, Takeda S, Sasanuma H. Smarcal1 promotes double-strand-break repair by nonhomologous end-joining. Nucleic Acids Res. 2015 Jul 27;43(13):6359-72.

3. Sanyal M, Morimoto M, Baradaran-Heravi A, Choi K, Kambham N, Jensen K, Dutt S, Dionis-Petersen KY, Liu LX, Felix K, Mayfield C, Dekel B, Bokenkamp A, Fryssira H, Guillen-Navarro E, Lama G, Brugnara M, Lücke T, Olney AH, Hunley TE, Polat AI, Yis U, Bogdanovic R, Mitrovic K, Berry S, Najera L, Najafian B, Gentile M, Nur Semerci C, Tsimaratos M, Lewis DB, Boerkoel CF. Lack of IL7Rα expression in T cells is a hallmark of T-cell immunodeficiency in Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD). Clin Immunol. 2015 Dec;161(2):355-65.

4. Clewing JM, Fryssira H, Goodman D, Smithson SF, Sloan EA, Lou S, Huang Y, Choi K, Lücke T, Alpay H, André JL, Asakura Y, Biebuyck-Gouge N, Bogdanovic R, Bonneau D, Cancrini C, Cochat P, Cockfield S, Collard L, Cordeiro I, Cormier-Daire V, Cransberg K, Cutka K, Deschenes G, Ehrich JH, Fründ S, Georgaki H, Guillen-Navarro E, Hinkelmann B, Kanariou M, Kasap B, Kilic SS, Lama G, Lamfers P, Loirat C, Majore

S, Milford D, Morin D, Ozdemir N, Pontz BF, Proesmans W, Psoni S, Reichenbach H, Reif S, Rusu C, Saraiva JM, Sakallioglu O, Schmidt B, Shoemaker L, Sigaudy S, Smith G, Sotsiou F, Stajic N, Stein A, Stray-Pedersen A, Taha D, Taque S, Tizard J, Tsimaratos M, Wong NA, Boerkoel CF. Schimke immunoosseous dysplasia: suggestions of genetic diversity. Hum Mutat. 2007 Mar;28(3):273-83.

5. Hashimoto K, Takeuchi A, Ieshima A, Takada M, Kasagi M. Juvenile variant of Schimke immunoosseous dysplasia. Am J Med Genet. 1994 Feb 1;49(3):266-9.

6. Motoyama O, Inoue M, Hasegawa A, Sakai K, Kawamura T, Aikawa A, Iitaka K. Twenty-four-year-old male patient with infantile onset of Schimke immuno-osseous dysplasia. Pediatr Int. 2010 Jun;52(3):e128-30.

5. Morimoto M, Lewis DB, Lücke T, Boerkoel CF. Schimke Immunoosseous Dysplasia. 2002 Oct 1 [updated 2016 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.

6. Schimke RN, Horton WA, King CR. Chondroitin-6-sulphaturia, defective cellular immunity, and nephrotic syndrome. Lancet. 1971 Nov 13;2(7733):1088-9.

CQ

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

CQ1. シムケ症候群に腎移植は必要か。

推奨

シムケ症候群の腎障害は進行性で治療に抵抗性であるため、腎移植の適応である。

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

シムケ症候群の腎障害は通常 12 歳までにみられ、その後 1〜11 年の間に末期腎不全に進行する。シムケ症候群でみられる腎障害の病理形態像は、主に巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)であることが知られている。FSGS の原因として NOTCH シグナリングの増加が知られているが、本症でみられる FSGS においても NOTCH 受容体及びリガンドの発現増加と関連していると報告されている(5)。FSGS の治療は一次性と二次性では治療方針が異なり、一次性 FSGS は無治療の場合あるいはステロイド抵抗性の症例では、進行性腎障害の経過をたどり末期腎不全に至る危険が高いため積極的に治療が行われる。治療の基本は副腎皮質ステロイド療法であり、ステロイド抵抗例には、免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンなど)やリツキシマブが使用される。一方でシムケ症候群でみられる二次性 FSGS では、一部の症例で免疫抑制療法による進行を遅延することができたとの報告もあるが、基本的に前述の治療が無効であるため、腎障害の進行に伴い透析治療や腎移植が必要となる。また一方では、その機序は SMARCAL1 変異による細胞自律的な障害であるとされ、移植腎では腎障害は再燃しないとされているが、その後の脳血管障害の合併を防ぐことはできない(2)。

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

CQ2. シムケ症候群に造血幹細胞移植は適応となるか。

推奨

シムケ症候群でみられる免疫不全症は、感染症のコントロールが困難である場合に、造血幹細胞移植が適応となるが、実施症例数が少なく、その安全性や有効性については明確ではない。

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

易感染性が強く、T 細胞機能低下が確認される場合には、複合免疫不全症や他の T 細胞欠損症と同様に造血幹細胞移植の適応である。造血幹細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標はないが、移植合併症が多い点などに留意して慎重に適応を考える必要がある。

1. Morimoto M, Lewis DB, Lücke T, Boerkoel CF. Schimke Immunoosseous Dysplasia. 2002 Oct 1 [updated 2016 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.

2. Petty EM, Yanik GA, Hutchinson RJ, Alter BP, Schmalstieg FC, Levine JE, Ginsburg D, Robillard JE, Castle VP. Successful bone marrow transplantation in a patient with Schimke immuno-osseous dysplasia. J Pediatr. 2000 Dec;137(6):882-6.

3. Thomas SE, Hutchinson RJ, DebRoy M, Magee JC. Successful renal transplantation following prior bone marrow transplantation in pediatric patients. Pediatr Transplant. 2004 Oct;8(5):507-12.

4. Baradaran-Heravi A, Raams A, Lubieniecka J, Cho KS, DeHaai KA, Basiratnia M, Mari PO, Xue Y, Rauth M, Olney AH, Shago M, Choi K, Weksberg RA, Nowaczyk MJ, Wang W, Jaspers NG, Boerkoel CF. SMARCAL1 deficiency predisposes to non-Hodgkin lymphoma and hypersensitivity to genotoxic agents in vivo. Am J Med Genet A. 2012 Sep;158A(9):2204-13.

5. Baradaran-Heravi A, Lange J, Asakura Y, Cochat P, Massella L, Boerkoel CF. Bone marrow transplantation in Schimke immuno-osseous dysplasia. Am J Med Genet A. 2013 Oct;161A(10):2609-13.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

ネザートン症候群(Comel-Netherton syndrome)

疾患背景

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

原因・病態

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

臨床像

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

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

診断

1. 鑑別診断

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

2. 診断基準

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

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

①臨床症状(主症状)

魚鱗癬様紅皮症

②臨床症状(副症状)

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

③遺伝学的検査

SPINK5 遺伝子変異

④免疫組織化学的検査

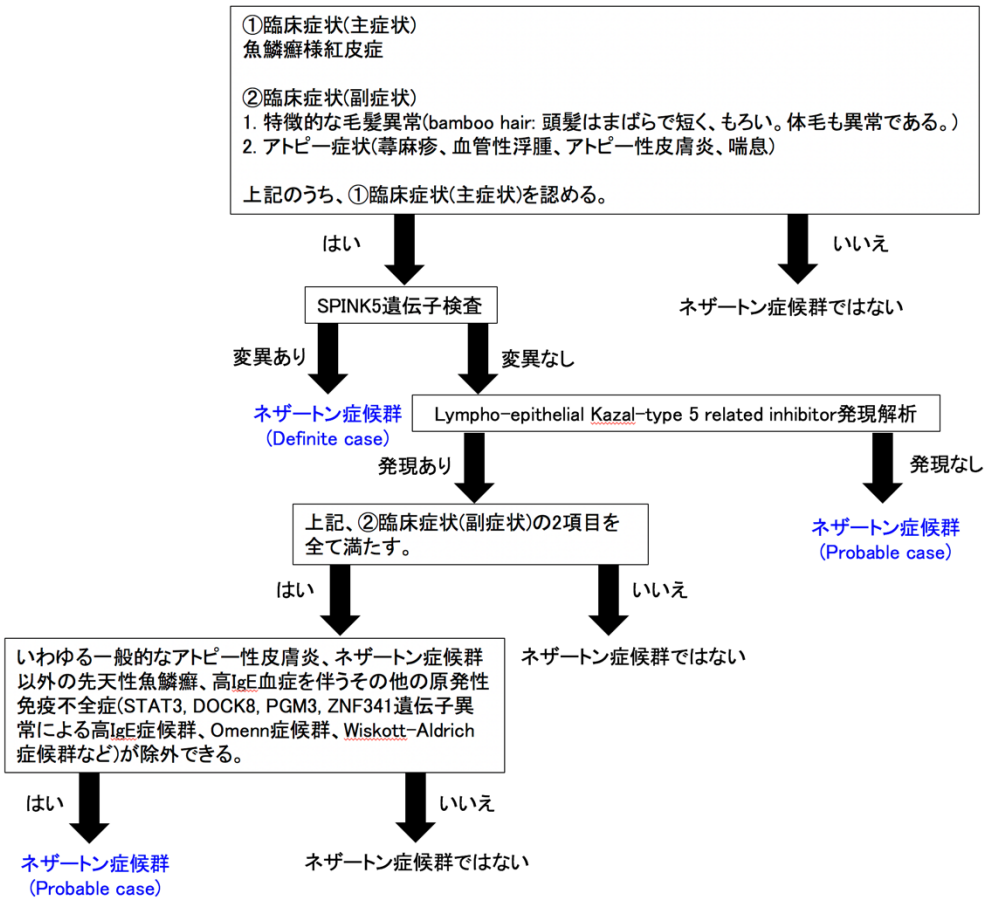
LEKTI 発現欠損

⑤補助条項

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

3. 診断フローチャート

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



4. 重症度分類

重症

難治性・重症感染症を起こす場合や、その他の重篤な合併症がある場合。

中等症

継続した治療や予防法を行う場合。

軽症

症状が軽微であり継続した治療や予防法を要しない場合。

治療

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

長期予後

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

予防接種

予防接種の制限事項は特にない。

引用文献

1. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, Bonafé JL, Wilkinson J, Taïeb A, Barrandon Y, Harper JI, de Prost Y, Hovnanian A. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. Nat Genet. 2000 Jun;25(2):141-2.

2. 峯岸克行. 【免疫症候群(第 2 版)-その他の免疫疾患を含めて-】原発性免疫不全症候群 免疫不全を伴う特徴的な症候群 高 IgE 症候群(HIES) Comel-Netherton 症候群. 日本臨床 別冊免疫症候群 III 2016:238-239.

3. 先天性魚鱗癬(指定難病 160). 難病情報センター.
http://www.nanbyou.or.jp/entry/288.

4. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, Kleiner G, Markert ML, Stiehm ER, Belohradsky BH, Upton MP, Torgerson TR, Orange JS, Ochs HD. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol.

2009 Sep;124(3):536-43.
5. Eränkö E, Ilander M, Tuomiranta M, Mäkitie A, Lassila T, Kreutzman A, Klemetti P, Mustjoki S, Hannula-Jouppi K, Ranki A. Immune cell phenotype and functional defects in Netherton syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2018 Nov 26;13(1):213.
6. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, Wong K, Abecasis GR, Jones EY, Harper JI, Hovnanian A, Cookson WO. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. Nat Genet. 2001 Oct;29(2):175-8.
7. Fontao L, Laffitte E, Briot A, Kaya G, Roux-Lombard P, Fraitag S, Hovnanian AA, Saurat JH. Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymic stromal lymphopoietin levels in the skin. J Invest Dermatol. 2011 Sep;131(9):1947-50.
8. Yalcin AD. A case of netherton syndrome: successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2016;38(2):162-6.
9. Steuer AB, Cohen DE. Treatment of Netherton Syndrome With Dupilumab. JAMA Dermatol. 2020 Jan 29.

CQ

1. ネザートン症候群に感染予防は必要か。

CQ1. ネザートン症候群に感染予防は必要か。

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

ネザートン症候群に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、複数例での使用実績の報告があり有効とされている(1,2,3)。また他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対するガンマグロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある(4,5)。

解説

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

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

参考文献

1. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, Kleiner G, Markert ML, Stiehm ER, Belohradsky BH, Upton MP, Torgerson TR, Orange JS, Ochs HD. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2009 Sep;124(3):536-43.

2. Small AM, Cordoro KM. Netherton Syndrome Mimicking Pustular Psoriasis: Clinical Implications and Response to Intravenous Immunoglobulin. Pediatr Dermatol. 2016 May;33(3):e222-3.

3. Eränkö E, Ilander M, Tuomiranta M, Mäkitie A, Lassila T, Kreutzman A, Klemetti P, Mustjoki S, Hannula-Jouppi K, Ranki A. Immune cell phenotype and functional defects in Netherton syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2018 Nov 26;13(1):213.

4. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jul;122(1):210-2.

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

6. 山本明美, 秋山真志, 濱田尚宏. 診断の手引き IV 魚鱗癬様紅皮症およびその類縁疾患.85-98, 2014.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

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

A. 疾患背景

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

B. 原因・病態

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

C. 疫学

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

D. 臨床像

1）臨床症状、身体所見、検査所見

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

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

2）診断の進め方

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

1. 臨床症状

・Pneumocystis jirovecii感染、粘膜皮膚カンジダ症、エンテロコッカスウイルスまたはサイトメガロウイルス感染を含む細菌および日和見感染症による免疫不全の臨床的証拠。

・罹患した本人または第一度近親者における肝腫大または他の要因によって説明されない肝中心静脈閉鎖症・肝不全の証拠。

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

・生後12ヶ月以内（多くは生後6ヶ月以内）の発症。

2. 検査所見

・末梢血メモリーT細胞数の減少

・末梢血メモリーB細胞の欠損

・IgA、IgM、およびIgGの低血清濃度

・細胞内サイトカインの産生低下

・正常なリンパ球数と正常なCD4/CD8比

・マイトジェンに対する正常なリンパ球増殖反応

3. 付加的所見（VODIに特異的でない）

・脾腫

・血小板減少

・血族婚の両親

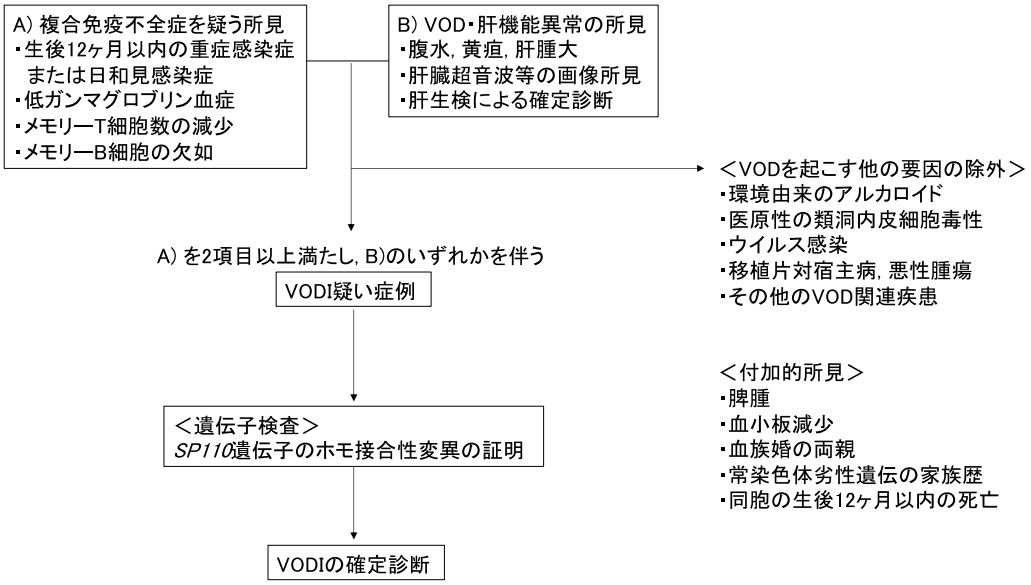
・常染色体劣性遺伝と一致する家族歴

・同胞の生後12ヶ月以内の死亡

4. 遺伝子検査

・*SP110*遺伝子のホモ接合性変異

診断のフローチャートを示す。



3) 鑑別診断

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

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

E. 合併症

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

F. 重症度分類

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

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

G. 治療

予防投与として通常の SCID と同様に抗菌剤、抗真菌剤、ガンマグロブリン補充療法を行う。

日和見感染症を含む様々な重症感染症に対しては、細菌感染症の可能性がある場合には迅速に経静脈的抗生剤投与による治療を開始することが必須である。

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

F. 予後、成人期の課題

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

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

参考文献

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

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

CQ

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

CQ1. ST合剤は感染予防に使用するべきか

推奨：細菌およびPneumocystis jirovecii感染の予防に用いることが推奨される 根拠の確かさ：C

背景：本疾患では液性免疫、細胞性免疫に障害がみられ、細菌感染やPneumocystis jirovecii感染の予防は重要な課題である[1]。

科学的根拠：この疾患におけるST合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態でのPneumocystis jirovecii感染予防におけるST合剤の有効性は確立している。また、慢性肉芽腫症などの免疫不全症において、細菌感染予防に対して有効であると考えられている[2-5]。

解説：一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防にST合剤が用いられている。本疾患では細菌感染症やPneumocystis jirovecii感染で発症することが多く、感染予防にST合剤を使用することは推奨される。

参考文献

1. Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findingsin patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep;130(3):735-742.e6.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977 Dec 29;297(26):1419-1426.
3. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987 Jun 25;316(26):1627-1632.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HI Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004 Dec;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, et al. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983 Nov;99(5):657-674.

CQ2. 抗真菌薬は感染予防に使用するべきか

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

根拠の確かさ：C

背景：本疾患では細胞性免疫不全のため真菌感染症を起こしやすく、重症化することがあるため、感染予防が重要な課題である[1]。

科学的根拠：本疾患における抗真菌薬の予防効果を確認した報告はないが、同様に真菌感染症を起こしやすい慢性肉芽腫症では、イトラコゾール予防内服の効果が確認されている[2]。

解説：細胞性免疫不全症を呈する本疾患では易感染性による真菌感染症のリスクは高いため、真菌感染予防は推奨される。

参考文献

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

CQ3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨：本疾患では、低ガンマグロブリン血症を呈することが多い。低ガンマグロブリン血症を呈している場合や易感染性が強い場合、ガンマグロブリンの定期補充が推奨される。この疾患では、細胞性免疫と液性免疫のいずれも障害が見られる。液性免疫不全により、低ガンマグロブリン血症および特異抗体産生不全が高頻度でみられる。液性免疫不全は易感染性に大きな影響を与える。
根拠の確かさ：C

背景：本疾患では液性免疫、細胞性免疫が障害されており、低ガンマグロブリン血症を呈し、易感染性に影響を与えている[1]。

科学的根拠：本疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある[2,3]。

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

参考文献

1. Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findingsin patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep;130(3):735-742.e6.
2. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jul;122(1) 210-212.
3. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar;139(3S):S1-S46.

CQ4. 造血幹細胞移植は根治治療として適応となるか

推奨：本疾患で重症の易感染性により感染症のコントロールが困難である場合、造血幹細胞移植が適応となる。

根拠の確かさ：C

背景：重症複合免疫不全を呈するVODIに対しては、造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。合併する感染症や臓器障害の程度から前処置強度を検討する必要性がある。

科学的根拠：造血幹細胞移植による免疫能の回復が報告されている。一方、この疾患に対する造血幹細胞移植の至適前処置法や移植幹細胞ソースについては、多症例での一定した見解がなく、今後の臨床的課題である[1,2]。神経障害に対する造血幹細胞移植の効果も現時点では不明である。

解説：易感染性がコントロール困難な場合には造血幹細胞移植の適応である。造血幹細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標はまだ確立していない。また、移植症例がまだ少ないため、推奨できる前処置レジメンは現時点では定まっておらず、症例数の蓄積が望まれる。

参考文献

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita; DC）

A. 疾患背景

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

B. 原因・病態

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

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

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

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

C. 疫学

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

D. 臨床像

1）臨床症状、身体所見、検査所見

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

2）診断の進め方

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

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

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

3）鑑別診断

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

E. 合併症

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

F. 重症度分類

DCに合併する骨髄不全症の重症度は、再生不良性貧血の重症度に準じて分類する。また、本疾患の病型として、古典的なDCの他に、HHSやRevesz症候群（RS）といった最重症型、再生不良性貧血患者や家族性肺線維症患者に潜んでいる不全型DCが存在する。最重症型のHHSは発症年齢が低く、古典的3徴候が診断時に認めない場合もあるが、多くは時間の経過とともに出現する。免疫不全症状や検査所見は非特異的で診断が難しいため[11]、臨床症状から疑う場合には遺伝学的解析が必要である。同様に重症な病型を示すRSは、DC関連症状に加え、成長障害、細くてまばらな髪、脳内石灰化、小脳形成不全および精神運動遅延を認め、テロメア長の短縮と*TINF2*遺伝子変異により診断される。ほかにCoats plus症候群は、RSと重複する臨床症状を認め、両側性滲出性網膜症、骨折傾向のある骨減少症、および胃腸血管拡張症などを特徴とし、CST複合体に関わる*STN1*や*CTC1*遺伝子変異が原因である。

G. 治療

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

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

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

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

F. 予後、成人期の課題

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

表 1. 先天性角化不全症の臨床症状と診断基準

A. 骨髄不全症

一系統異常の血球減少と骨髄低形成を認める

B. 大症状（皮膚・粘膜所見）

1. 網状色素沈着
2. 爪の萎縮
3. 口腔粘膜白斑症

C. 小症状（その他の身体所見）

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

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

（平成 28 年先天性角化不全症の参照ガイド抜粋）

表 2. DC の原因遺伝子

Disease	Gene Defect	Inheritance	OMIM
DKCX1	*DKC1*	XL	305000
DKCA1	*TERC*	AD	127550
DKCA2	*TERT*	AD	187270
DKCA3	*TINF2*	AD	604319
DKCA4	*RTEL1*	AD	616373
DKCA5	*TINF2*	AD	268130
DKCA6	*ACD*	AD	616553
DKCB1	*NOLA3*	AR	224230
DKCB2	*NOLA2*	AR	613987
DKCB3	*WRAP53*	AR	613988
DKCB4	*TERT*	AR	613989
DKCB5	*RTEL1*	AR	615190
DKCB6	*PARN*	AR	616353
DKCB7	*ACD*	AR	616553
Coats plus syndrome	*STN1*	AR	613129
Coats plus syndrome	*CTC1*	AR	617053

（文献 16 から一部抜粋）

図 1. Telomerase と Shelterin の構造

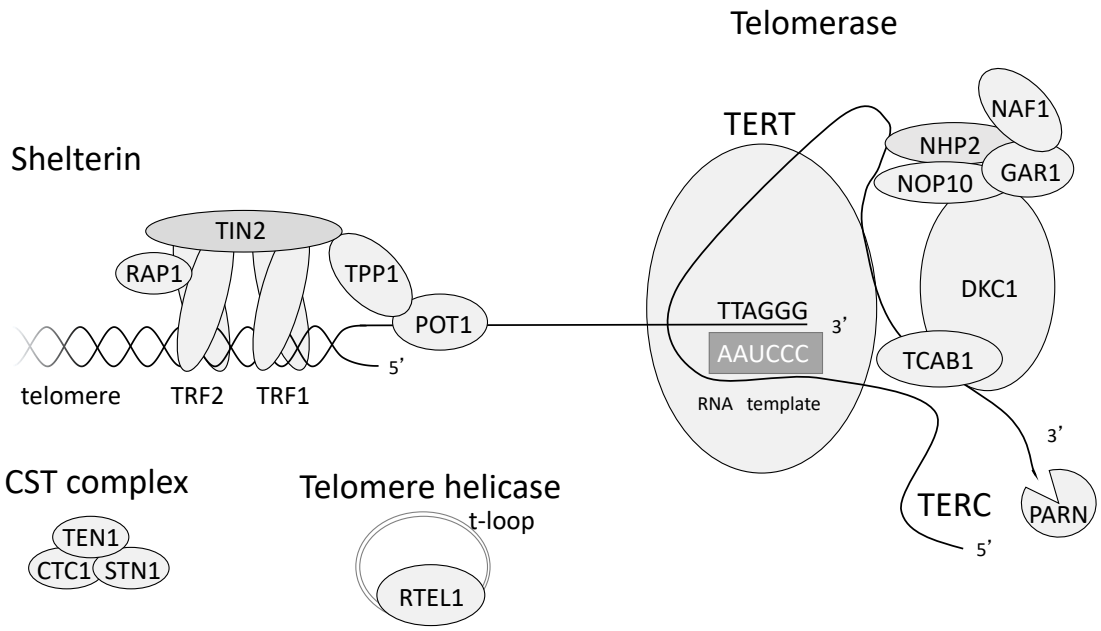


図 2. Flow-FISH 法によるテロメア長の測定

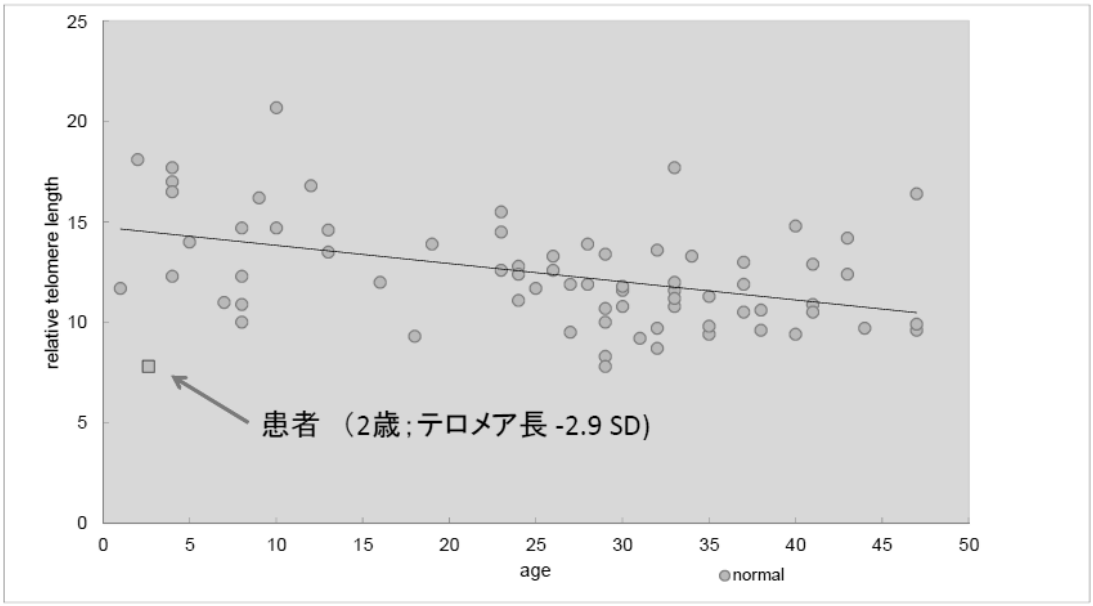
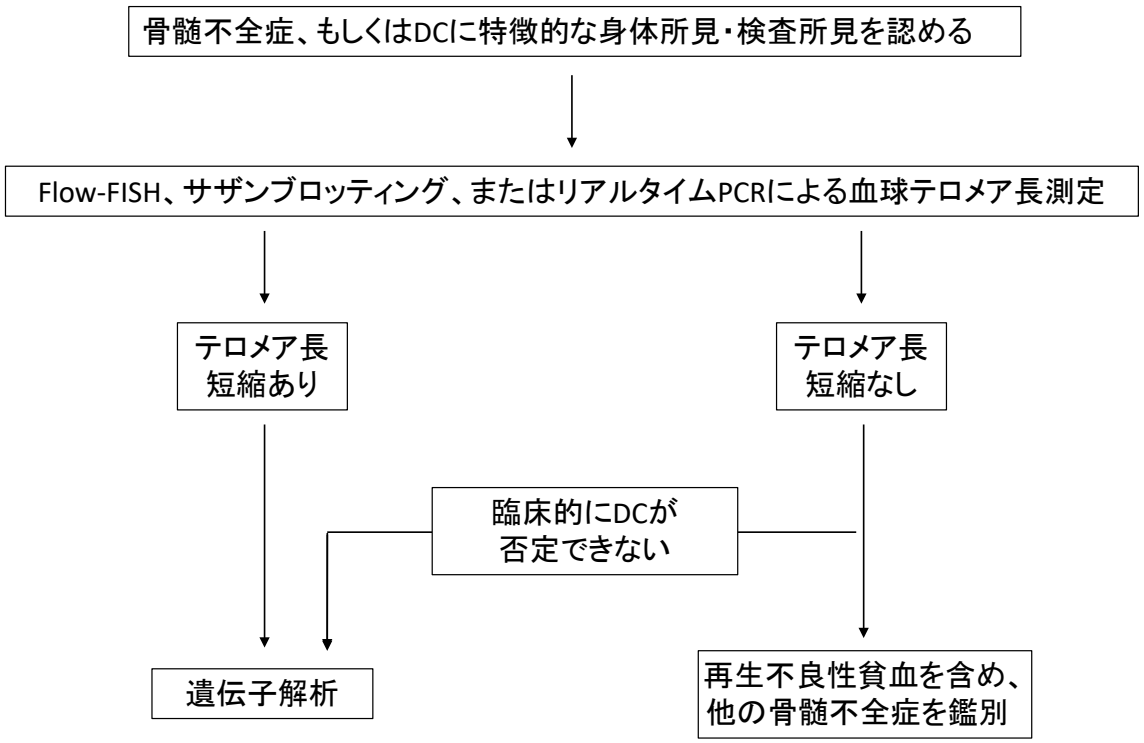


図 3. 診断のフローチャート



平成 28 年度改訂版　先天性角化不全症　診療の参照ガイド参考

CQ

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

１．骨髄不全症を合併した症例で、アンドロゲンは治療の第一選択薬となるか

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

根拠の確かさ　B

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

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

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

参考文献

1. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, *et al.* Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood* 2009 Sep; 114(11): 2236-2243.

2. Jouneau S, Kerjouan M, Ricordel C. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *The New England journal of medicine* 2016 Sep; 375(11): 1095-1096.

２． 重症型 DC では、造血細胞移植が推奨される治療となりうるか

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

根拠の確かさ　B

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

参考文献

1. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, *et al.* Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *British journal of haematology* 2018 Oct; 183(1): 110-118.

2. Barbaro P, Vedi A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 Jul; 22(7):1152-8.

3. Kojima S, Ehlert K. Reconsidering the indication of haematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *British journal of haematology* 2018 Oct; 183(1): 11-12.

参考文献

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

transplantation in an infant with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *British journal of haematology* 2002 Dec; 119(3): 765-768.

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

特異抗体産生不全症

疾患背景

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

病因・病態

病因は不明である。

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

臨床像と重症度分類

1） 臨床症状

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

2） 身体所見

特記すべき所見はない。

3） 検査所見

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

4） 鑑別診断

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

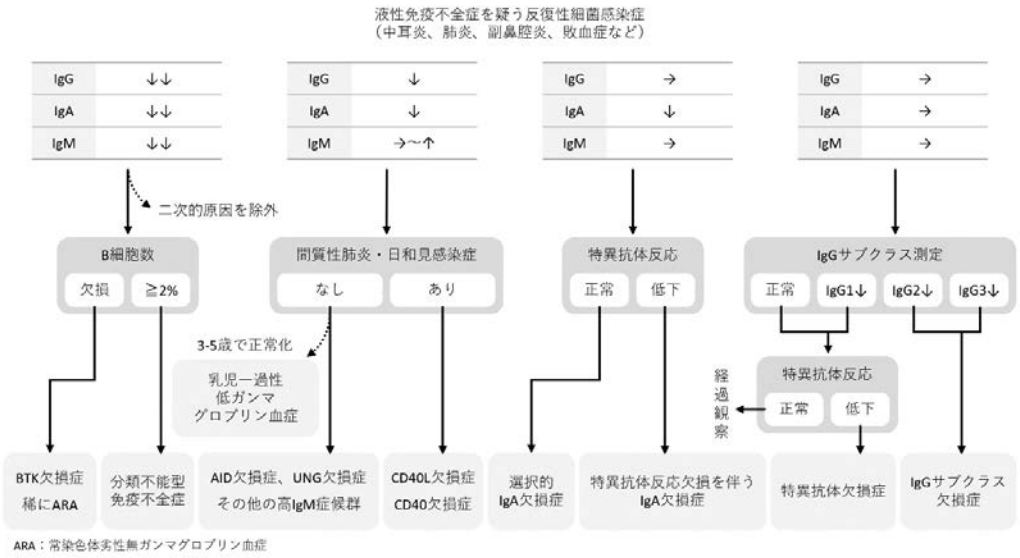


図 1　液性免疫不全症における診断フローチャート
文献[2]から引用、一部改変。

5)　重症度分類

PPV 接種後の IgG 値によって重症度分類を行う。

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

有意な IgG レベル>1.3 μ g/mL
文献[3, 4]から引用、一部改変。

診断

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

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

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

治療

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

フォローアップ指針

小児例は一過性で自然軽快することが多い。

診療上注意すべき点

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

予後・成人期の課題

予後はよい。成人例も治療反応性はよい。

社会保障

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

CQ1　SAD に対して免疫グロブリン補充療法を行うべきか？

推奨

① 重症例では免疫グロブリン補充療法が考慮される。

根拠の確かさ　B

解説

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

CQ2　SAD に対して肺炎球菌ワクチンの追加接種を行うべきか？

推奨

① 十分な抗体価が得られない場合などには追加接種が推奨される。

根拠の確かさ　C

解説

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

文献

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

乳児一過性低ガンマグロブリン血症

疾患背景

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

病因・病態

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

臨床像と重症度分類

1)　臨床症状

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

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

2)　身体所見

特記すべき身体所見はない。

3)　検査所見

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

表 1　各年齢における血清免疫グロブリン値

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

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

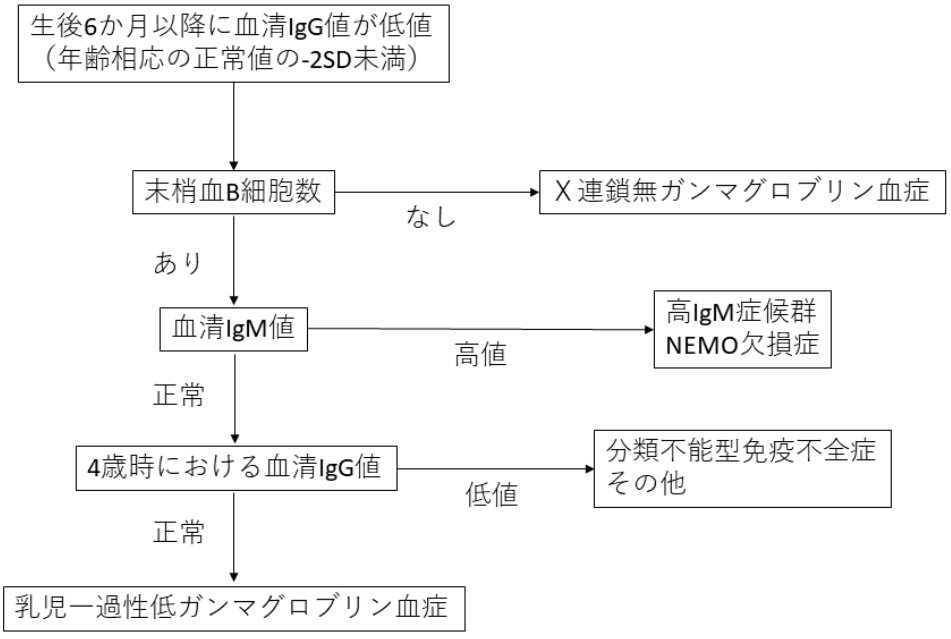
数字は-2SD から+2SD の範囲を表し、単位はすべて mg/dL。
文献[13]より引用、一部改変。

好中球減少症や血小板減少症を合併することもある[10]。
通常のリンパ球サブセットでは明らかな異常を認めない[11, 12]。

4)　鑑別診断

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

診断フローチャート



5）　重症度分類

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

診断

生後 6 か月以降で血清 IgG 値が上記の年齢別基準値（表 1）の-2SD 未満で、他の原発性免疫不全症が否定されたものを THI と診断する。ヨーロッパ免疫不全症会議（ESID）の診断基準によると、血清 IgG の低値が 2 回以上認められ、他の原発性免疫不全症が否定されたものを分類不能型免疫不全症とし、4 歳までに血清 IgG 値の回復が認められたもののみ THI と診断すると定義されている。確定診断は血清 IgG 値が回復してからとなる。

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

治療

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

フォローアップ指針

血清 IgG 値が回復するまで定期的なフォローを続ける。

診療上注意すべき点

鑑別疾患に挙げた重篤な疾患が含まれる場合があるので、慎重な診断が望まれる。

予後・成人期の課題

予後は良好であり、成人期における課題はない。

社会保障

- 小児慢性特定疾患

  10. 免疫疾患　大分類 3. 液性免疫不全を主とする疾患　細分類 29
- 指定難病

  原発性免疫不全症候群　指定難病 65

CQ1 THI に対して免疫グロブリン補充療法は適応となるか？

推奨

① 重症感染症に罹患する場合は、免疫グロブリン補充療法の適応となる。

根拠の確かさ C

解説

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

文献

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

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

23 から 29 までに掲げるもののほかの、液性免疫不全を主とする疾患

疾患背景

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

病因・病態

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

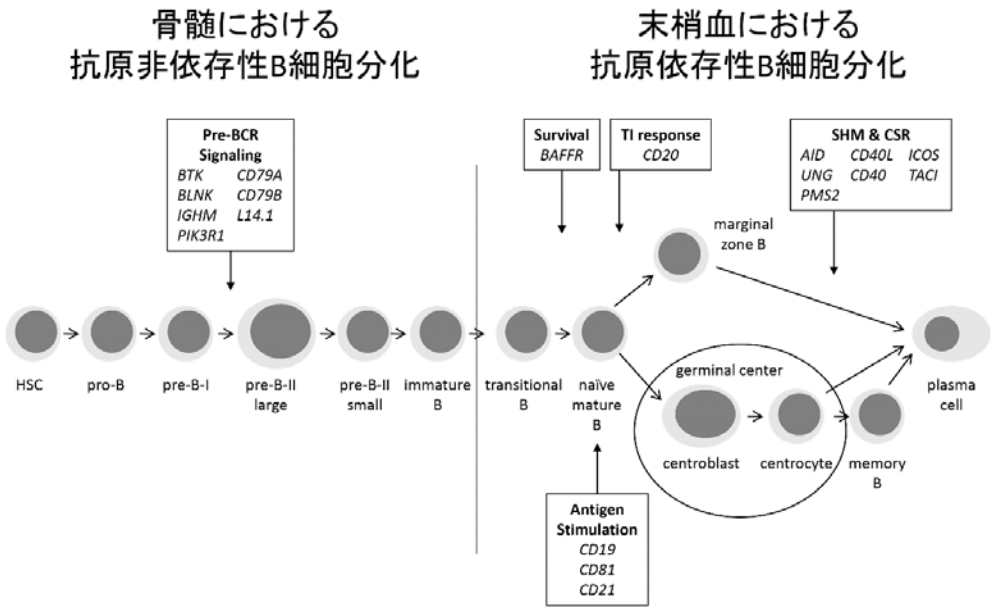


図 1　B 細胞分化と B 細胞不全症
文献[1]から引用、一部改変。

BTK はプレ B 細胞レセプター（B cell receptor: BCR）および BCR の下流に存在するシグナル伝達分子であり、骨髄における前駆 B 細胞分化に必須である（図 2）[2]。プレ BCR からのシグナルは補助受容体である Igα と Igβ のチロシンのリン酸化を介して SYK を活性化し、アダプター分子である BLNK および BTK をリン酸化し、PLCγ2 ならびに PI3K 経路を活性化する。

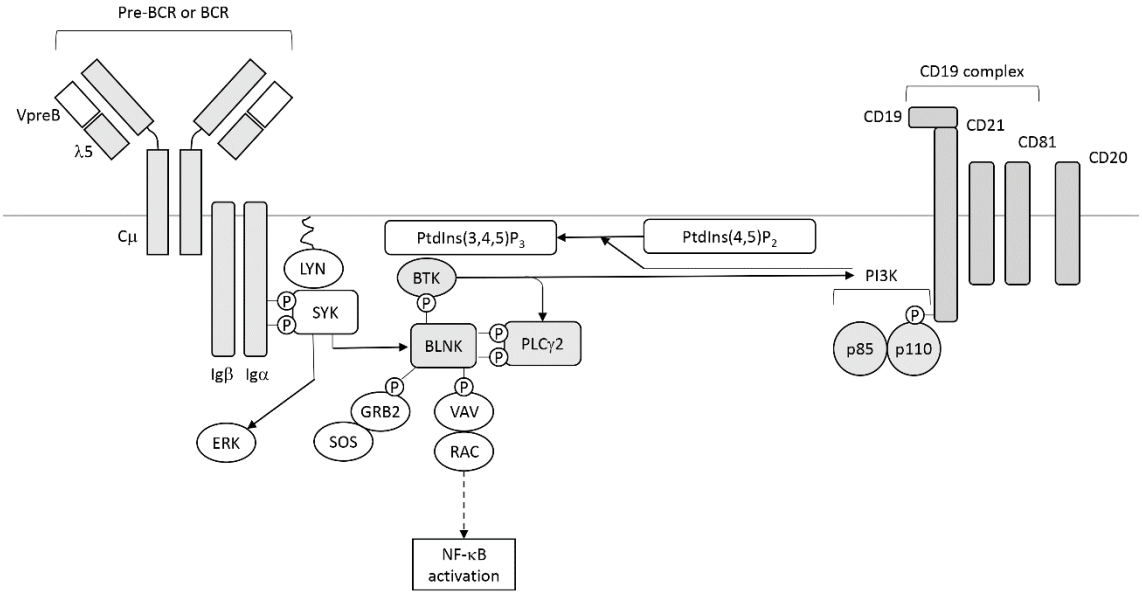


図 2　プレ BCR および BCR シグナル経路
文献[2]から引用、一部改変。

プレ BCR の構成成分である Cμ と λ5、Igα、Igβ、BTK、BLNK ならびに PI3K の p85α サブユニットの異常によってプレ B 細胞からプレ B 細胞に移行する段階に障害があり、末梢血 B 細胞を欠き、最終的に無ガンマグロブリン血症となる。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

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

2）身体所見

扁桃、リンパ節が痕跡程度にしか認められない。

3) 検査所見

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

4) 鑑別診断

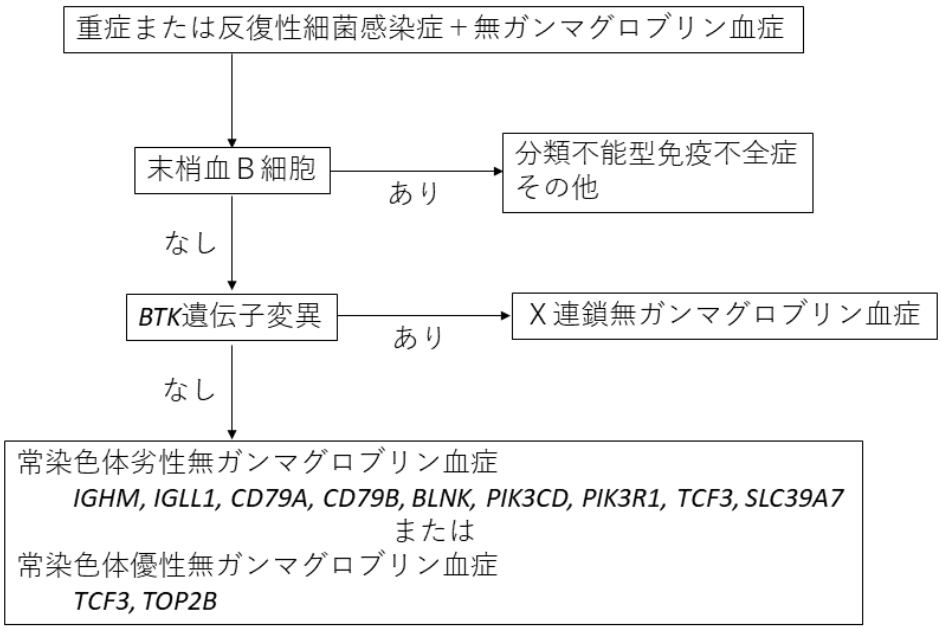
B 細胞欠損を伴った無ガンマグロブリン血症では XLA の他にさまざまな疾患があり、これらを鑑別する。

表 1　B 細胞欠損を伴った無ガンマグロブリン血症

疾患	原因遺伝子	遺伝形式	随伴症状
XLA	*BTK*	XL	重症細菌感染症
μ 重鎖欠損症	*IGHM*	AR	重症細菌感染症
λ5 欠損症	*IGLL1*	AR	重症細菌感染症
Igα 欠損症	*CD79A*	AR	重症細菌感染症
Igβ 欠損症	*CD79B*	AR	重症細菌感染症
BLNK 欠損症	*BLNK*	AR	重症細菌感染症
P100δ 欠損症	*PIK3CD*	AR	重症細菌感染症：自己免疫疾患（炎症性腸疾患）
P85 欠損症	*PIK3R1*	AR	重症細菌感染症、血球減少
E47 転写因子欠損症	*TCF3*	AD	反復性細菌感染症
E47 転写因子欠損症	*TCF3*	AR	重症・反復性細菌感染症、成長障害
ZIP7 欠損症	*SLC39A7*	AR	早期発症感染症、重症皮膚炎、成長障害、血小板減少
TOP2B 欠損症	*TOP2B*	AD	反復性感染症、顔貌異常、四肢異常

文献[3]から引用、一部改変。

診断フローチャート



5)　重症度分類

一生涯にわたり免疫グロブリン補充療法の適応であり、全例重症とする。

診断

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

治療

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

フォローアップ指針

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

診療上注意すべき点

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

予後、成人期の課題

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

社会保障

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

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

推奨

① 700mg/dL 以上が望ましいが、必要とされる IgG トラフ値は個人差がある。

根拠の確かさ　B

② 肺炎発症のリスクを健常者レベルに近づけるには 1,000mg/dL 以上が必要である。

根拠の確かさ　B

解説

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

文献

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

32 及び 33 に掲げるもののほかの、免疫調節障害

疾患背景

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

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

診断

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

重症度

治療（補充療法、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血細胞移植(SCT)、腹膜透析又は血液透析など）を要する例は基本的に重症である。

治療

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

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

長期予後

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

予防接種

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

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

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

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

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

表 1. 免疫調節障害に分類される原発性免疫不全症（文献 1 から引用）
（HLH: 血球貪食性リンパ組織球症 、IBD: 炎症性腸疾患、GOF 機能獲得型変異）

○ 家族性血球貪食性リンパ組織球症候群
(Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: FHL)

疾患背景

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

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

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

表 2. HLH の原因となる代表的な原発性免疫不全症 (文献 4 から抜粋、一部改変)
(FHL: 家族性血球貪食性リンパ組織球症候群、CHS: Chediak-Higashi 症候群 、GS: Griscelli 症候群、HPS: Hermansky-Pudlak 症候群、XLP: X 連鎖リンパ増殖症候群)

原因・病態

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

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

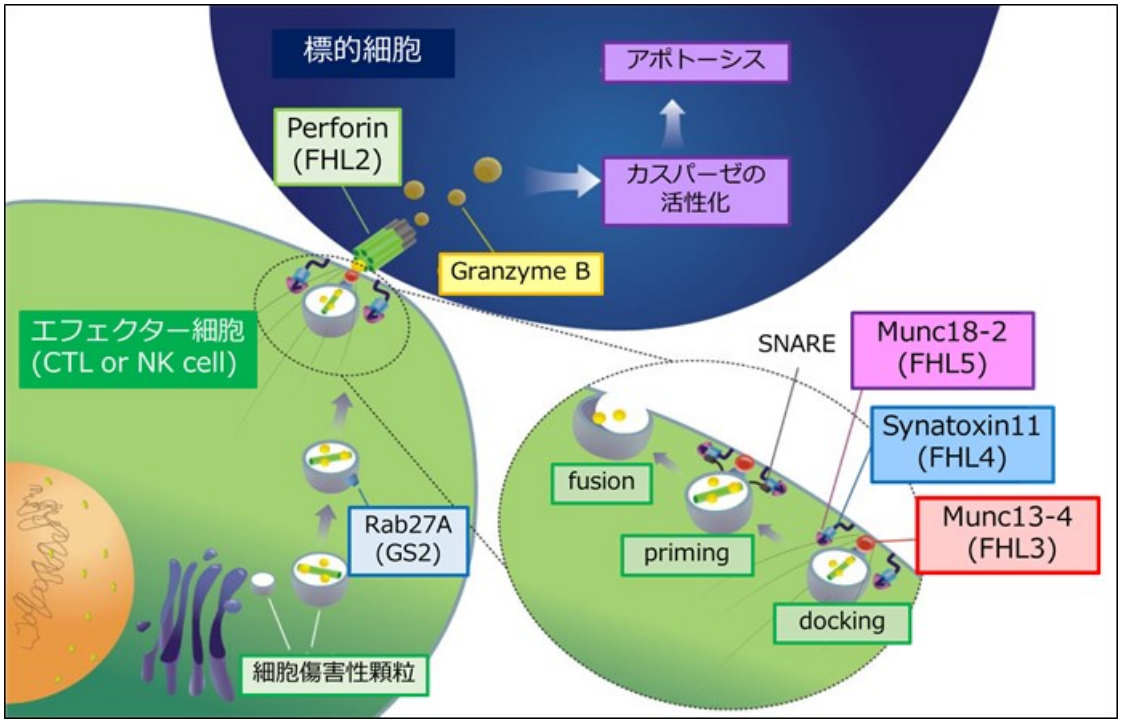


図 1. FHL にかかわる細胞傷害機能のメカニズム（文献 5 より引用）

臨床像

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

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

診断

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

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

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

表 3. HLH-2004 診断基準（文献 7 から引用、一部改変）

1. 検査所見

a. 一般検査（血液検査、骨髄検査、髄液検査）

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

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

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

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

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

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

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

2. 鑑別診断

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

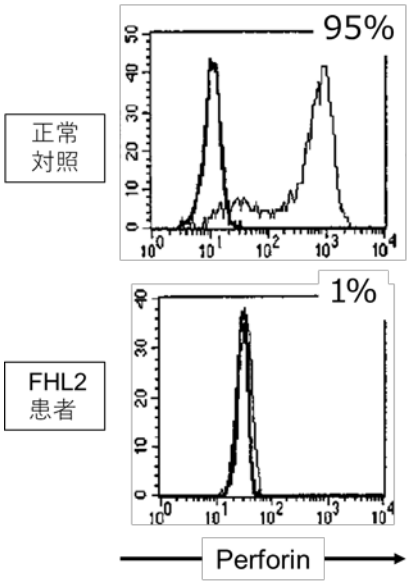


図 2. FCM を用いた NK 細胞における
Perforin 発現解析（文献 8 から引用）

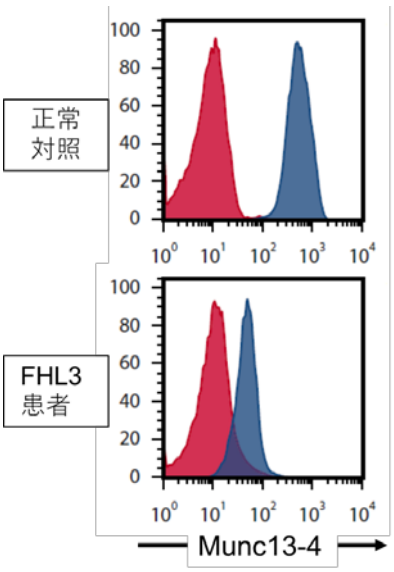
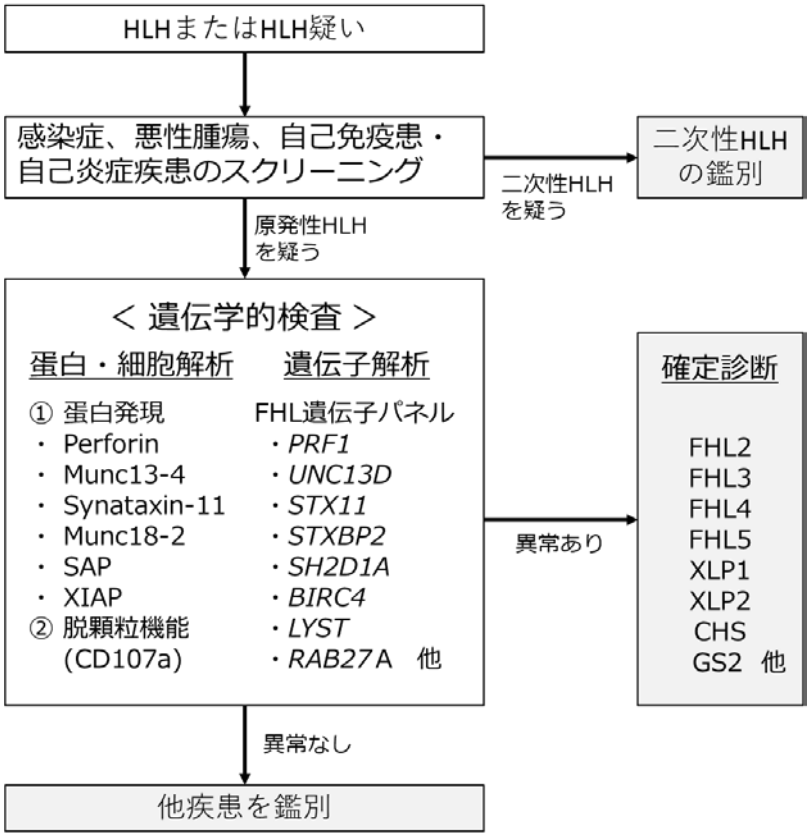


図 3. FCM を用いた血小板における
Munc13-4 発現解析（文献 9 から引用）

3. 診断フローチャート



4. 重症度分類

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

治療

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

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

長期予後

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

予防接種

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

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

疾患背景

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

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

原因・病態

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

臨床像

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

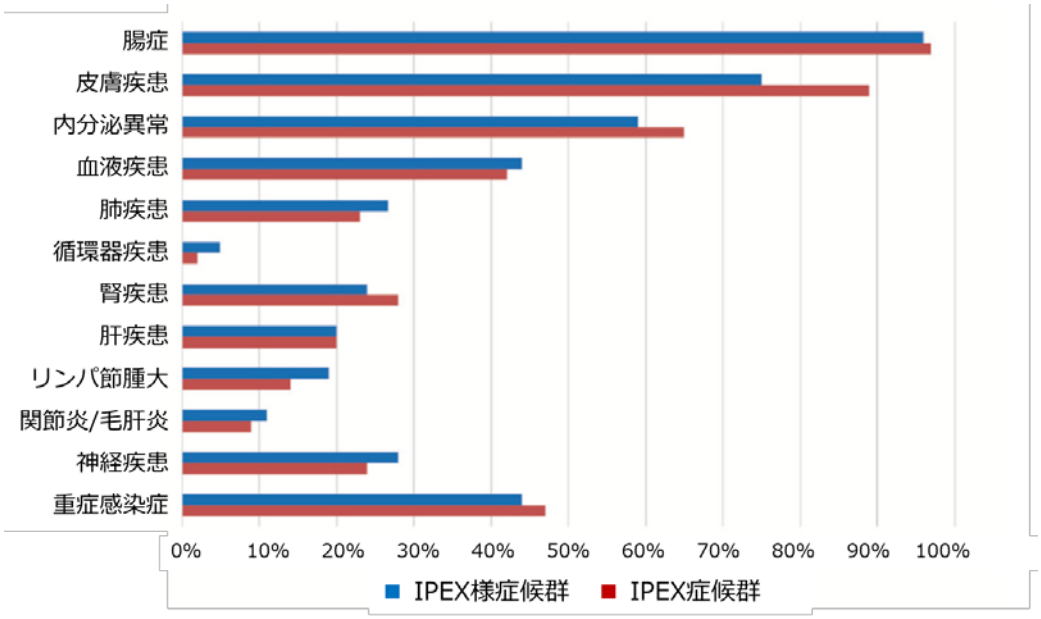


図 4.　IPEX 様症候群と IPEX 症候群の臨床症状（文献 17 より引用）

診断

1. 検査所見

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

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

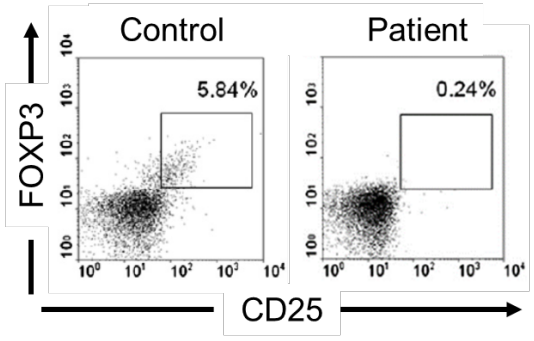
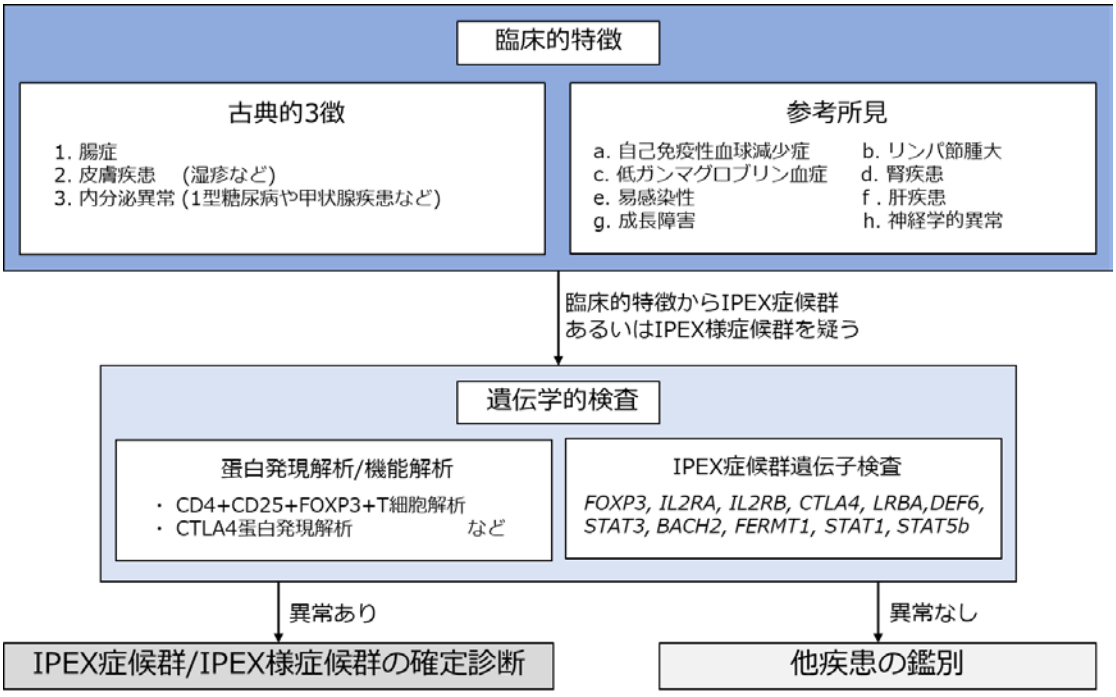


図 5.　IPEX 患者における FCM を用いた $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ T 細胞解析
（文献 20 より引用、一部改変）

2. 鑑別診断

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

3. 診断フローチャート



4. 重症度分類

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

治療

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

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

長期予後

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

予防接種

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

○ CTLA4 欠損症

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

疾患背景

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

原因・病態

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

臨床像

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

診断

1. 検査所見

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

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

2. 鑑別診断

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

3. 重症度分類

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

治療

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

長期予後

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

予防接種

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

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

疾患背景

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

原因・病態

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

臨床像

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

診断

1. 検査所見

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

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

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

2. 鑑別診断

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

3. 診断フローチャート

慢性皮膚粘膜カンジダ症の項を参照。

4. 重症度分類

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

治療

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

長期予後

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

予防接種

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

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

疾患背景

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

原因・病態

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

臨床像

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

診断

1. 検査所見

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

2. 鑑別診断

VEO-IBD を呈するほかの PID が鑑別となる。特に XIAP 欠損症、慢性肉芽腫症、IPEX 症候群、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症などが重要である。臨床所見からこれらを鑑別することは困難であり、遺伝子解析が必要となる。

3. 重症度分類

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

治療

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

長期予後

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

予防接種

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

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

14. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol. 2019;109:206-213.*
15. Horne A, Trottestam H, Aricò M et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol. 2008;140:327-35.*
16. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr. 1982;100:731-7.*
17. Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D et al. Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients With the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol. 2018;9:2411.*
18. Kobayashi I, Imamura K, Yamada M, et al. A 75-kD autoantigen recognized by sera from patients with X-linked autoimmune enteropathy associated with nephropathy. *Clin Exp Immunol. 1998;111:527-31.*
19. Kobayashi I1, Kubota M, Yamada M, et al. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clin Immunol. 2011;141:83-9.*
20. Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, et al. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)CD25(+)CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin Immunol. 2011;141:111-20.*
21. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol. 2018;141:1036-49.*
22. Schubert D, Bode C, Kenefeck R et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med. 2014;20:1410-16.*
23. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science. 2014;345:1623-27.*
24. Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, et al. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. *J Clin Immunol. 2016;36:28-32.*
25. Verma N, Burns SO, Walker LSK, et al. Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations. *Clin Exp Immunol. 2017;190:1-7.*
26. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol. 2018;142:1932-46.*

27. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science. 2015;349:436-40.*

28. Slatter MA, Engelhardt KR, Burroughs LM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA4 deficiency. *J Allergy Clin Immunol. 2016;138:615-19.*

29. Nagamine K, Peterson P, Scott HS et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet. 1997;17:393-8.*

30. Buzi F, Badolato R, Mazza CC, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3146-8.*

31. Humbert L, Cornu M, Proust-Lemoine E, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *Front Immunol. 2018;9:2570.*

32. Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, et al. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1.
J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:2975-83.

33. Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A et al. Targeted Sequencing and Immunological Analysis Reveal the Involvement of Primary Immunodeficiency Genes in Pediatric IBD: a Japanese Multicenter Study. *J Clin Immunol. 2017;37:67-79.*

34. Huang Z, Peng K, Li X, et al. Mutations in Interleukin-10 Receptor and Clinical Phenotypes in Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Chinese VEO-IBD Collaboration Group Survey. *Inflamm Bowel Dis. 2017;23:578-90.*

35. Neven B, Mamessier E, Bruneau J, et al. A Mendelian predisposition to B-cell lymphoma caused by IL-10R deficiency. *Blood. 2013;122:3713-22.*

36. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med. 2009;361:2033-45.*

37. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology. 2012;143:347-55.*

38. Zheng C, Huang Y, Hu W et al. Phenotypic Characterization of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease with Interleukin-10 Signaling Deficiency: Based on a Large Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis. 2019;25:756-766.*

39. Yazdani R, Moazzami B, Madani SP et al. PCandidiasis associated with very early onset inflammatory bowel disease: First IL10RB deficient case from the National Iranian Registry and review of the literature. *Clin Immunol. 2019;205:35-42.*

第2章 Clinical Question

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

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

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

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

解説

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

1. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol. 2007;86:58-65.*
2. Yasumi T, Hori M1, Hiejima E, et al. Laboratory parameters identify familial haemophagocytic lymphohistiocytosis from other forms of paediatric haemophagocytosis. *Br J Haematol. 2015;170:532-8.*.
3. Ozen S, Dai A, Coskun E, et al. Importance of hyperbilirubinemia in differentiation of primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases. *Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6:e2014067*
4. Rubin TS, Zhang K, Gifford C et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. *Blood. 2017 ;129:2993-9.*

2. 造血細胞移植はFHLの治療として適応となるか

推奨

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

根拠の確かさ B

背景

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

科学的根拠

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

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

解説

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

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

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

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

3. 造血細胞移植は IPEX 症候群の治療として適応となるか

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

Front Immunol. 2018;9:2411.

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

ミエロペルオキシダーゼ欠損症

OMIM 番号: 254600

【疾患背景】

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

【原因・病態】

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

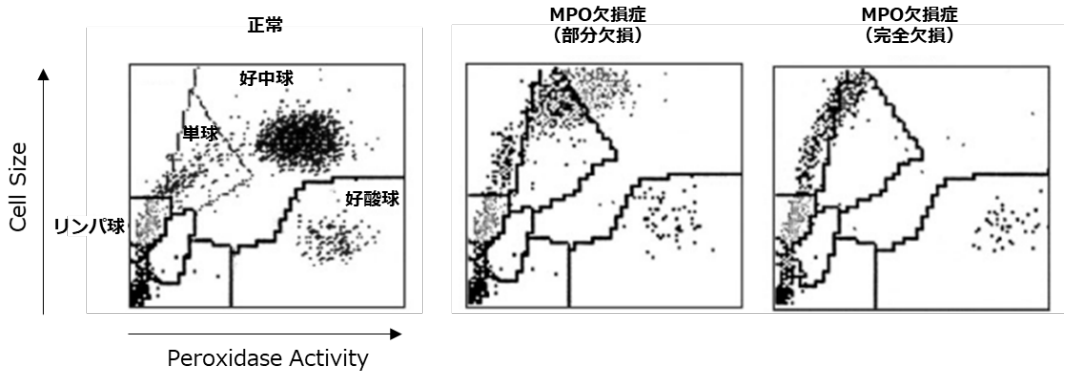
【臨床像】

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

【診断】

1. 検査所見

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



[11]より一部改変

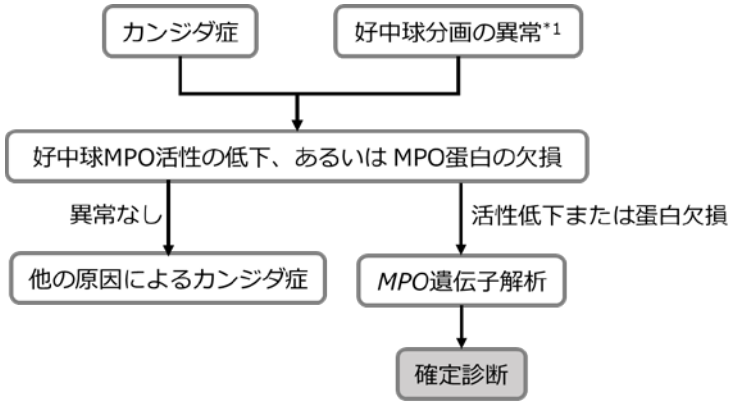
2. 鑑別診断

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

3. 診断フローチャート

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

＜MPOD の診断フローチャート＞



*1 ペルオキシダーゼ活性を用いる自動白血球分類装置により検出された異常

4. 重症度分類

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

【治療】

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

【長期予後】

MPO 欠損症では重篤な感染症を呈することが少なく、予後は良好とされる。

【予防接種】

生ワクチンを含めて、予防接種による重篤な有害事象の報告はみあたらない。

文献

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

deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. Clin Chem, 2007. **53**(5): p. 890-6.

11. Marchetti C., et al. *Genetic characterization of myeloperoxidase deficiency in Italy.* Hum Mutat, 2004. **23**(5): p. 496-505.
12. Nunoi H., et al. *Prevalence of inherited myeloperoxidase deficiency in Japan.* Microbiol Immunol, 2003. **47**(7): p. 527-31.
13. Nauseef W.M. *Diagnostic assays for myeloperoxidase and myeloperoxidase deficiency.* Methods Mol Biol, 2014. **1124**: p. 537-46.
14. Milligan K.L. et al., *Complete Myeloperoxidase Deficiency: Beware the "False-Positive" Dihydrorhodamine Oxidation.* J Pediatr, 2016. **176**: p. 204-6.

Clinical Question

1. MPO 欠損症と診断した場合、抗菌薬の予防内服は必要か？

推奨

MPO欠損症に対する予防的な抗菌薬治療は推奨されない。

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

３６及び３７に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症

疾患背景

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

原因・病態・臨床像

（１） 糖原病 Ib 型：グルコース６リン酸トランスカロラーゼ（*G6PT1*）の異常によりグリコーゲンが蓄積する代謝性疾患であり、好中球の数及び機能の低下を来す。低血糖、肝脾腫、発達遅滞を合併し、常染色体劣性遺伝形式をとる。細胞質から小胞体へのグルコース６リン酸（G６P）の輸送障害によって白血球における抗酸化保護作用が低下し、好中球の減少を示すと考えられている[1)]。

（２） X 連鎖好中球減少症：Wiskott-Aldrich 症候群の原因遺伝子である *WAS* 遺伝子の恒常活性化変異によって発症する。前骨髄球での maturation arrest が認められる。重症好中球減少の他に、単球減少や骨髄異形成を伴う。X 連鎖遺伝形式をとる[2)]。

（３） P14/LAMTOR2 欠損症：エンドソームのアダプタータンパクである p14（*LAMTOR2*）の欠損によって、重度の好中球減少の他、メモリーB 細胞の減少による低ガンマグロブリン血症、細胞障害性 T 細胞（CD8+T 細胞）の活性低下が起こる。そのほか、低身長、白皮症の合併が報告される[3)]。

（４） Barth 症候群：リン脂質のトランスアシラーゼである taffazin をコードする *TAZ* 遺伝子の機能喪失変異により、カルジオリピンのリモデリングが減少する。ミトコンドリアの膜貫通タンパク質複合体の complex Ⅳの形成が不安定となり、電子伝達系の障害が起こる。好中球減少は断続的かつ不規則であり、そのほか、心筋症や骨格筋ミオパチーを合併する。X 連鎖遺伝形式をとる[4)]。

（５） Cohen 症候群：細胞内小器官である小胞体タンパクをコードする *VPS13B* の変異によって発症する。乳幼児からの精神運動発達遅滞、特異顔貌、網膜症とともに、間欠的好中球減少を呈する。慢性の歯肉口内炎を呈し、早期の歯牙喪失の可能性がある。常染色体劣性形式をとる[5)]。

（６） Clericuzio 症候群（好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症）：エクソリボヌクレアーゼである hMpn1 タンパクをコードする *USB1* 遺伝子の変異によって生じる。多形皮膚萎縮、爪甲肥厚、掌蹠角化症、低身長、重症好中球減少症を呈する。常染色体劣性遺伝形式をとる[6,7)]。

（７） JAGN1 欠損症：新規の SCN の責任遺伝子として *JAGN1* 遺伝子が同定された。*JAGN1* 変異によって、好中球の小胞体細網構造の異常や異常顆粒の増加、タンパクの N-glycosylation の異常、アポトーシスの増加がみられる。また、JAGN1 は顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）受容体が関与するシグナル伝達にも必要である。骨髄では前骨髄球～骨髄球での maturation arrest を呈し､好中球減少による気道感染、皮膚膿瘍、大腸炎などの重症感染を繰り返す。そのほかの症状として、幽門狭窄、脊柱側弯、てんかん、骨粗鬆症、骨形成異常、エナメル形成不全、大動脈縮窄、甲状腺機能低下、泌尿器奇形の合併を認める。常染色体劣性形式をとる [8]。

（８） 3-メチルグルタコン酸尿症： Caseinolytic peptidase B（*CLPB*）遺伝子の変異によって発症する。3-メチルグルタコン酸（3-MGA）が増加し、神経学的症状（精神運動発達遅滞）と好中球減少を来す [9]。

（９） G-CSF 受容体欠損症：顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）受容体をコードする *CSF3R* 遺伝子の異常により発症する。乳児期より好中球減少に伴い、肺炎などの重症感染を繰り返す。常染色体劣性形式をとる [10]。

（１０） SMARCD2 欠損症：ATP 依存性の SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体のサブユニットである SMARCD2 の変異によって発症する。SMARCD2 の変異によって、転写因子 CEBPe の二次顆粒遺伝子のプロモーターへの誘導が障害される。好中球減少に伴う臍帯脱落遅延、肺炎や敗血症などの重症細菌感染症を呈すし、また骨髄異形成も認められる。常染色体劣性形式をとる [11]。

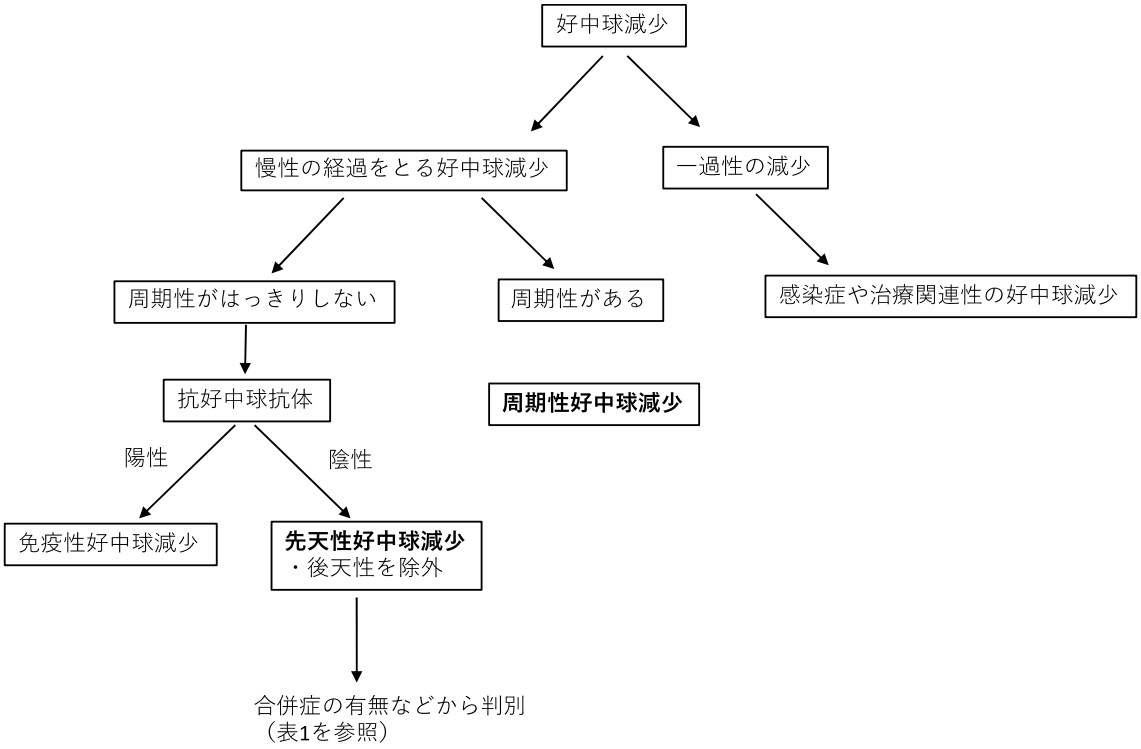
（１１） HYOU1 欠損症：HYOU 1 は小胞体やミトコンドリアに存在するシャペロンであり、小胞体ストレスに対する反応に関与している。HYOU 1 遺伝子の異常によって、好中球減少や B 細胞、樹状細胞の低下を示す。気道や皮膚、粘膜などでの重症感染のほか、ストレス時の低血糖症が特徴である。常染色体劣性遺伝形式を示す [12]。

検査所見

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

診断とフローチャート

好中球減少を認めた場合の診断フローチャートを示す。



疾患と合併症の一覧 [13)]

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

重症度分類

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

治療と予後

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

・糖原病 Ib 型：G-CSF が有効であり、炎症性腸疾患にも有効である [15]。ただし、G-CSF の投与によって肝脾腫の増大があることから最少量での投与が重要である。その他、低血糖に対する食事療法などが行われる。
・X-linked neutropenia では、G-CSF は有効であるが、骨髄異形成のリスクが上がることから、定期的なモニタリングが必要である。
・P14/LAMTOR2 欠損症：低用量の G-CSF によって好中球数の上昇が期待できる [3]。予後は不明である。
・Barth 症候群：心筋障害による心不全に対する治療など対症療法が中心である。G-CSF 投与が有効であるとの報告がある [4] 。心不全や重症感染により 4 歳までの死亡率が高いことから、早期診断と適切な管理が重要である。
・Cohen 症候群：好中球減少は慢性に経過する。好中球減少に伴い、抗菌薬治療を開始する。口腔内感染症に対する口腔衛生管理は重要である。好中球減少に対して G-CSF は有効である [5]。
・Clericuzio 症候群：皮膚症状に対するスキンケアなど対症療法が中心である。G-CSF は好中球数の上昇を認めるが、感染に対する有効性の報告は少ない。
・JAGN1 欠損症では、G-CSF への反応は不良である [8,16]。根治的治療として造血幹細胞移植は有効とされる。
・3-メチルグルタコン酸尿症：重症感染に対しては G-CSF による好中球上昇が報告されている [9]。新生児期の死亡から思春期の生存まで予後に関しては様々である。
・G-CSF 受容体欠損症：G-CSF に対する反応は乏しく、予後は悪い。*CSF3R* 変異は、他の付加的異常が加わることで MDS/AML のリスクとも考えられている。HSCT の報告はあるが、その適応に関しては検討が必要である。
・SMARCD2 欠損症：G-CSF に対する反応は乏しい [11]。
・HYOU1 欠損症：好中球減少に対しての G-CSF は有効である。低ガンマグロブリン血症に対するガンマグロブリン補充療法との併用により、感染の頻度が低下する [12]。

CQ－1：造血幹細胞移植はこれらの疾患で必要か？
推奨：疾患によっては、根治的治療として造血幹細胞移植が有効である。
根拠の確かさ C

解説

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

CQ－2：G-CSF の投与は有用か？
推奨：重症好中球減少の際には有効である。ただし、MDS/AML の疾患背景がある場合には、定期的なモニタリングが必要である。
根拠の確かさ C

解説

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

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

白血球接着不全症

疾患背景

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

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

原因・病態

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

1）セレクチン：血管内皮細胞に発現するセレクチンに白血球表面上のセレクチンリガンドが結合することで、血管内面での Rolling が起こる。

2）インテグリン：α鎖とβ鎖のヘテロダイマーのから成り、白血球の血管内皮への接着において重要な役割を果たす。特に、β 1 とβ 2 サブクラスは、白血球の炎症部位への migration に主要な役割を果たしている。種々の炎症刺激（IL-8 などのケモカイン）によりリン酸化された Kindlin3 や Talin がインテグリン蛋白の細胞内ドメインに結合し、活性化する（Inside out pathway）ことで、血管内皮と接着、血管外へ遊走する。

3）immunoglobulin superfamily 分子：内皮細胞上に発現し、白血球表面上のインテグリンと結合しすることで、強力な接着分子の形成と血管内皮間を通じた組織内への浸潤を引き起こす。ICAM-1 と ICAM-2 が挙げられる。

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

1）LAD- Ⅰ：CD18 を含むβ2 インテグリンの欠損であり、*ITGB2* 変異が原因である [4, 5]。

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

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

臨床像

各病型によって、臨床症状が異なる。

１）LAD-Ⅰ

生後早期より以下の症状を呈する[10]。

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

２）LAD-Ⅱ

感染症状はLAD-1に比較して軽症であり、生命予後へは直結しないとされる。成人における歯肉炎が主な症状となる。一方で、血球系以外の細胞でのフコシル化の障害から、精神発達遅延や低身長、特異顔貌、小頭症、けいれん、筋緊張低下を呈する[11]。

３）LAD-Ⅲ

LAD-1と同様の重度の感染症状を呈する。重症例では、骨吸収に関わる破骨細胞の接着障害から、大理石病様の症状を呈する。また、血小板凝集不全から、Glanzmann血小板無力症と同様の出血傾向を呈する[9, 12]。

検査所見

１）白血球異常高値

２）接着能、遊走能、貪食能の低下

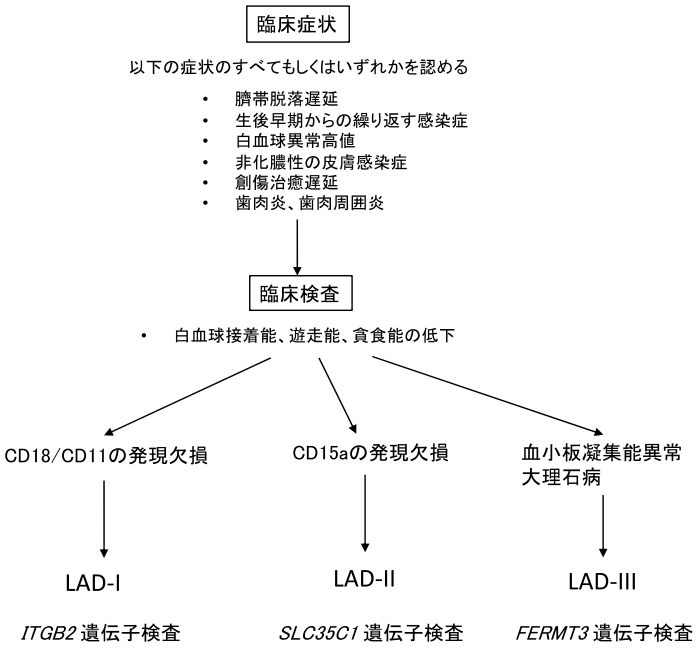
上記の臨床症状と検査所見に加え、下記の検査所見があれば、各々のtypeを考え遺伝子検査を行う。

３）CD11/18の欠損の場合：*INTGB3*変異（LAD-I）

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

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

診断とフローチャート



1）LAD- I

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

・FCM により CD18/CD11 の発現が認められない場合には、遺伝子検査にて *ITGB3* 遺伝子の解析を行う。

2）LAD- II

・軽度の感染症状や白血球増多に加え、発達遅滞を呈する症例では LAD-2 を疑う。セレクチンリガンドであるシアリルルイス X（CD15a）の発現を FCM にて解析する。

・FCM によって CD15a の発現を認めない場合には、遺伝子検査にて GDP-fucose transporter（FUCT1：*SLC35C1*）の解析を行う。

3）LAD-Ⅲ

・出生時からの出血傾向、臍帯脱落遅延を伴う重症感染、白血球増多を認める場合には LAD-3 を疑う。血小板粘着能検査にて異常を認めた場合には、*FRRMT3* 遺伝子変異解析を行う。

重症度分類

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

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

治療と予後

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

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

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

CQ－1：造血幹細胞移植はこの疾患の必要か？
推奨：LAD-1 および LAD-3 では重症例に関しては根治的治療として造血幹細胞移植が推奨される。
根拠の確かさ B

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

CQ－ 2 ：抗菌薬の予防投与は必要か
推奨：LAD-Ⅰの軽症～中等症、LAD-Ⅱにおいては、ST 合剤の予防投与が有効である。
根拠の確かさ C

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

CQ－3：LAD-1 に対する Ustekinumab による治療に有効か
「future research question」
LAD-1 患者では、好中球の遊走障害から歯周組織における Th17 細胞の増殖、活性化とそれに伴う炎症や骨破壊が報告されている。LAD-1 患者の歯周組織では、IL-17 の発現が健常人の 100 倍、慢性歯周炎患者の 10 倍であり、また Th17 細胞分化の上流に位置する IL-23 においても同様であった。これらの結果から、IL－23 の p40 サブユニットに対する抗体である Ustekinumab を投与することで、歯周炎の改善が認められ、慢性炎症に伴う病変を軽減できる可能性が示された [21]。

CQ－ 4 ：LAD-Ⅲに対する遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤は有効か？
推奨：重度の出血傾向を示す場合には投与が考慮される。
根拠の確かさ　C

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

文献

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

errors working party group of EBMT. Front Pediatr 2019; 7:436. doi: 10.3389/fped.2019.00436

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

Shwachman-Diamond 症候群

1. 疾患背景

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

2. 病因・病態

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

3. 臨床像

（1）臨床症状

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

（2）検査所見

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

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

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

4. 診断

（1）鑑別診断

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

（2）診断基準

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

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

1.血球減少

a.好中球減少（1500 /μL 未満）（少なくとも 3 か月以上に渡り 2 回以上）

b.産生能低下による血球減少（少なくとも 3 か月以上に渡り 2 回以上）

（参考所見）

a.HbF の持続高値（少なくとも 3 か月以上に渡り 2 回以上）

b.赤血球の MCV 上昇（少なくとも 3 か月以上に渡り 2 回以上、溶血や栄養不良など他の原因を除外）

2.膵外分泌機能不全

a.年齢別基準値からの膵酵素低下（便中エラスターゼ、血清トリプシノーゲン、血清アミラーゼ、血清リパーゼ）

（参考所見）

a.便中脂質異常（72 時間）

b.少なくとも 2 つ以上の脂溶性ビタミンの低下（ビタミン A, D, E, K）

c.膵臓の脂肪化（超音波、CT、MRI もしくは剖検による病理所見）

3.その他 SDS を示唆する所見：

a.骨異常

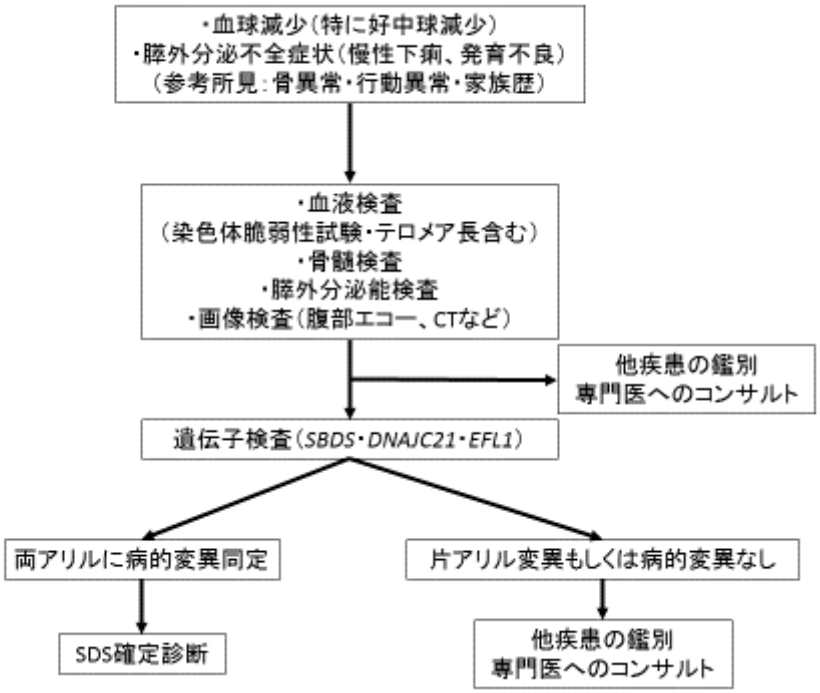
b.行動異常

c.家族歴（1 親等内に SDS と診断された）

4.その他の膵外分泌不全の原因を除外（特に原因遺伝子に変異を認めない症例）

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

（3）診断フローチャート



5. 重症度分類

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

再生不良性貧血の重症度基準（平成 29 年度修正）

stage1　軽　症　下記以外で輸血を必要としない。

stage2　中等症　以下の 2 項目以上を満たし、

a　赤血球輸血を必要としない。

b　赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。

網赤血球　60,000 /μL 未満

好中球　1,000 /μL 未満

血小板　50,000 /μL 未満

stage3　やや重症　以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血が必要。

網赤血球　60,000 /μL 未満

好中球　1,000 /μL 未満

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

6. 治療

（1）血液学的異常

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

（2）膵外分泌不全

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

7. 予後

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

CQ

1．アンドロゲン製剤は骨髄不全症の治療選択肢となるか。

2．造血細胞移植は根治療法として適応となるか。

1．アンドロゲン製剤は骨髄不全症の治療選択肢となるか。

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

2．造血細胞移植は根治療法として適応となるか。

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

参考文献

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

その他白血球機能異常症

1. 疾患背景

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

2. 病因・病態

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

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

3. 臨床像

（1）臨床症状

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

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

（2）検査所見

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

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

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

4．診断

（1）鑑別診断

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

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

（2）診断基準

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

Ⅰ．臨床診断

1．病歴

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

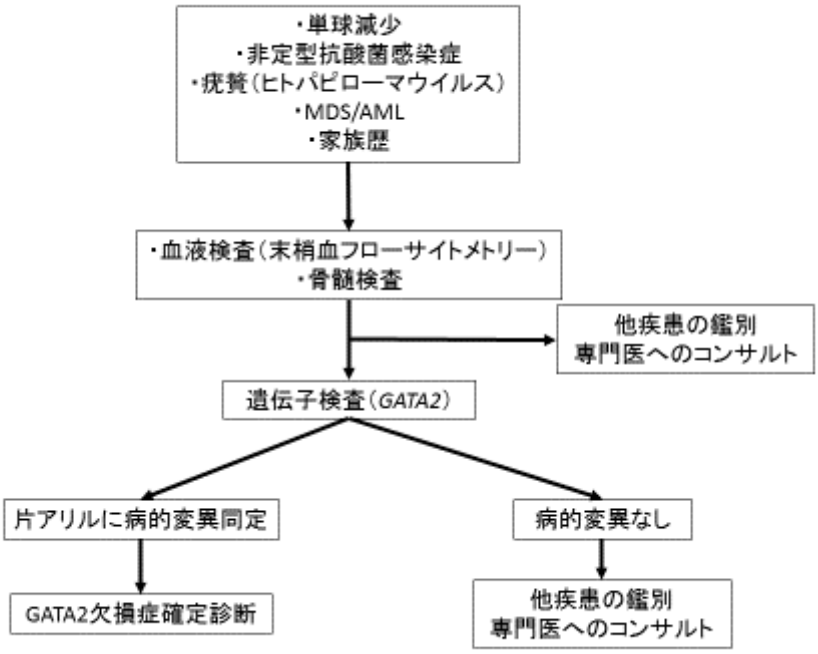
2. 一般検査
・血算：単球減少（平均 10 / μ L）
・リンパ球分画：B 細胞ならびに NK 細胞欠損
・正常免疫グロブリン値
・骨髄所見：巨核球系の異形成（100%）
骨髄正または低形成（89%）
骨髄線維化（73%）
3. その他の所見
・血液検査：樹状細胞完全欠損
Flt-3 ligand 上昇（10-100 倍）
末梢血制御性 T 細胞欠損
・骨髄：骨髄 CD34 陽性細胞中の MLP 細胞分画欠損、GMP 細胞分画の減少
骨髄由来マクロファージ正常
$CD56^{+}$形質細胞を認める。
・肺：肺胞蛋白症（GM-CSF 抗体陰性）
Ⅱ. 遺伝子診断：*GATA2* 遺伝子の病的変異を片アリルに認める。

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

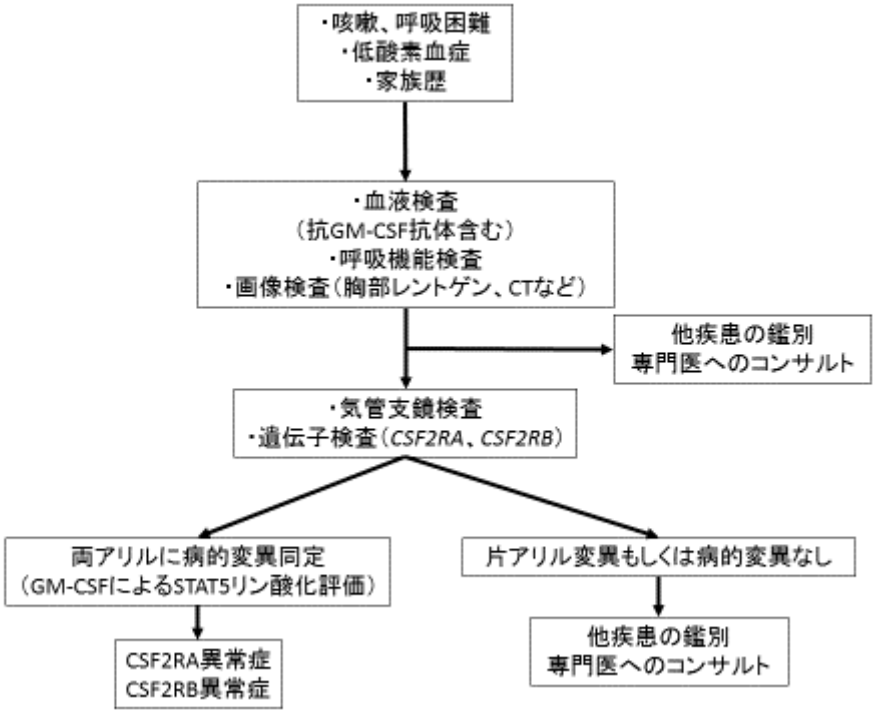
Ⅰ. 臨床診断
1. 病歴
・咳嗽、呼吸困難
・低酸素血症
・成長障害
・同疾患の家族歴
2. 一般検査
・呼吸機能検査：拘束性パターン
・抗 GM-CSF 抗体陰性
・胸部 CT 所見：すりガラス影、crazy-paving appearance
・気管支肺胞洗浄液：米のとぎ汁様の白濁（milky appearance）
PAS 染色陽性の沈着物
3. その他の所見
・血液検査：末梢血単核球の GM-SCF 刺激に対する STAT5 リン酸化の低下
4. その他の肺胞蛋白症をきたす疾患の除外
Ⅱ. 遺伝子診断：*CSF2RA* もしくは *CSF2RB* 遺伝子の病的変異を両アリルに認める。

（3）診断フローチャート

・GATA2 欠損症



・肺胞蛋白症（CSF2RA 異常症もしくは CSF2RB 異常症）



5. 重症度分類

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

6. 治療

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

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

7. 予後

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

肺胞蛋白症に対しては全肺洗浄など対症療法を行うが、予後は不良である。

CQ

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

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

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

2. GATA2 欠損症に対して造血細胞移植は根治療法として適応となるか。

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

参考文献

1. 野々山恵章. GATA2 異常症(総説). *日本臨床*. 2014; 72(10): 1861-1869.

2. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med*. 2008; 205: 2703-10.

3. Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J*. 2011; 37(1): 201-4.

4. Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 171.

5. Bigley V, Collin M. Dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency defines the lost lineages of a new GATA2 dependent myelodysplastic syndrome. Haematologica. 2011; 96: 1081-83.

6. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(1): 210-2.

7. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(3): S1-46

8. Grossman J, Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, et al. Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for GATA2 Deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20: 1940-1948.

9. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014; 123: 809-21.

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

単純ヘルペス脳炎を示す免疫不全症

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

疾患概要

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

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 急性脳炎

HSV 感染によって発熱、けいれん、意識障害を呈する急性脳炎を発症する。

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

DBR1 異常症では急性脳幹脳炎を発症する。

B. 検査所見

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

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

C. 補助条項

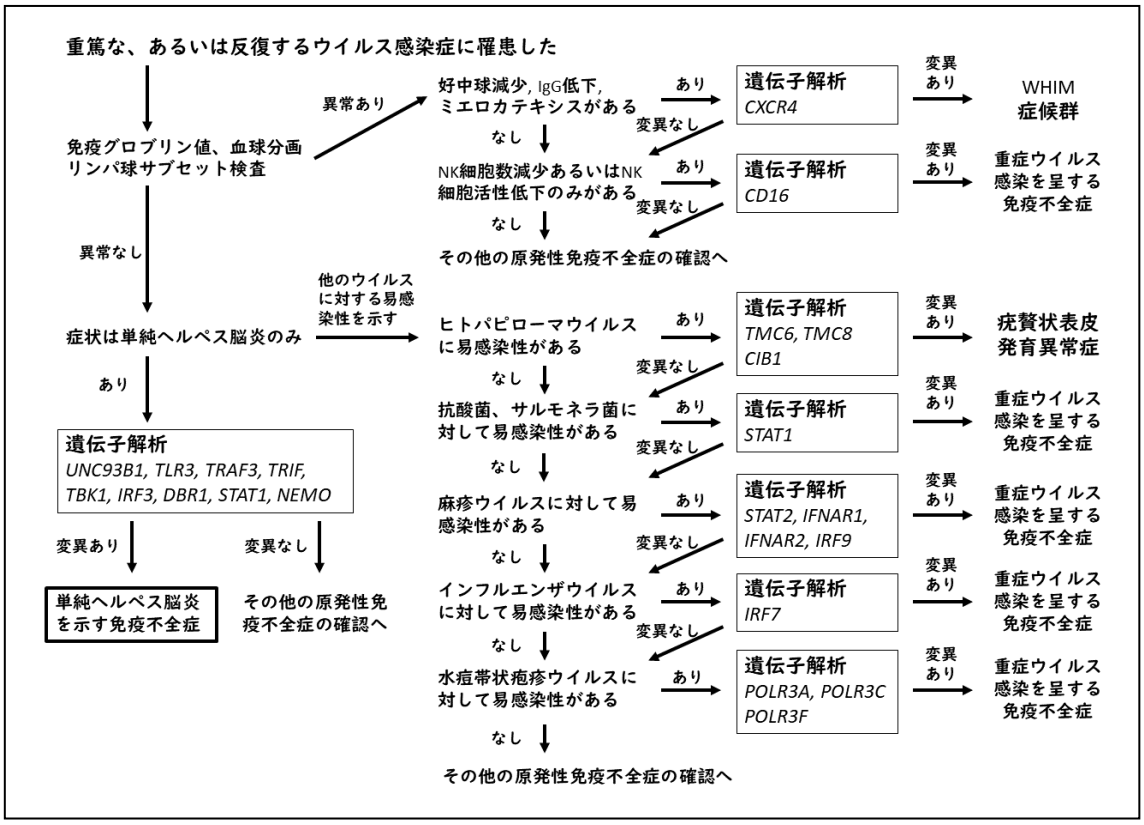
特記すべき事項なし

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

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

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

＜（家族性）単純ヘルペス脳炎を示す免疫不全症の診断フローチャート＞



E. 診断基準

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

重症度分類：

重症：HSE を発症した症例

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

軽症：HSE を発症していない症例

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

文献

1. Andersen LL, Mork N, Reinert LS, et al.: Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. J Exp Med. 212(9): 1371-9, 2015

2. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al.: Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. Science. 314(5797): 308-12, 2006

3. Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al.: Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. J Exp Med. 209(9): 1567-82, 2012

4. Perez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, et al.: Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. Immunity. 33(3): 400-11, 2010

5. Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L, et al.: Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. J Clin Invest. 121(12): 4889-902, 2011

6. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al.: TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science. 317(5844): 1522-7, 2007

7. 久保田一生，山本崇裕，大西秀典：(家族性)単純ヘルペス脳炎(UNC93B1,TLR3,TRAF3,TRIF および TBK1 の異常). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 (近藤直実、平家俊男編), 診断と治療社, 117-20, 2012

8. Zhang SY, Clark NE, Freije CA, et al.: Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. Cell. 172(5): 952-65 e18, 2018

9. Alsweed A, Alsuhibani M, Casanova JL, et al.: Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. Int J Pediatr Adolesc Med. 5(2): 35-8, 2018

10. Lim HK, Seppanen M, Hautala T, et al.: TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology. 83(21): 1888-97, 2014

HSE を発症した症例のうち、どのような症例で遺伝子検査が勧められるか

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

参考文献

1. Lim HK, Seppanen M, Hautala T, et al.: TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology. 83(21): 1888-97, 2014

2. Alsweed A, Alsuhibani M, Casanova JL, et al.: Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. Int J Pediatr Adolesc Med. 5(2): 35-8, 2018

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症

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

疾患概要

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症として、STAT1 欠損症、STAT2 欠損症、IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF7 欠損症、IRF9 欠損症、CD16 欠損症、MDA5 欠損症、POLR3A 異常症、POLR3C 異常症、POLR3F 異常症の 11 疾患が同定されている [1-9]。RNA ポリメラーゼ 3 異常症に属する POLR3A 異常症、POLR3C 異常症、POLR3F 異常症は常染色体優性遺伝を示す一方で、他の疾患は全て常染色体劣性遺伝を呈する。*STAT1* 遺伝子は MSMD の責任遺伝子としても知られているが、常染色体劣性遺伝型 STAT1 完全欠損症では、抗酸菌などの細胞内寄生菌に対して易感染性を示すのみならず、単純ヘルペスウイルスなどによる重篤な致死的ウイルス感染症を発症する。STAT2 欠損症は、麻疹ワクチン接種後に、ウイルス感染症が重症化した患者を発端者として同定された。IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF9 欠損症も、IFN-α シグナル伝達に基づき STAT2 欠損症と同様の臨床症状を示す。CD16 欠損症では NK 細胞数は正常であるが、NK 細胞活性が障害されており、同様に重症ウイルス感染症や EB ウイルス関連キャッスルマン病などの症状を示すことが報告されている。IRF7 欠損症は、特に形質細胞様樹状細胞における I 型及び III 型 IFN の産生障害に起因して、重症インフルエンザウイルス感染を発症する。RNA ポリメラーゼ 3 異常症では、水痘帯状疱疹ウイルスによる脳炎、肺炎を発症する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 反復する、あるいは重症のウイルス感染症（特に単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹水痘ウイルス、EB ウイルス、サイトメガロウイルス）を発症する

2. 常染色体劣性遺伝型 STAT1 欠損症では抗酸菌（特に播種性 BCG 感染症)、サルモネラ菌感染が認められる

3. STAT2 欠損症、IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症、IRF9 欠損症では、汎発性麻疹ウイルス感染（特に弱毒化ワクチン株に起因して）が認められる

4. IRF7 欠損症では、重症インフルエンザ感染が認められる

5. MDA5 欠損症では、繰り返すライノウイルス感染が認められる

6. CD16 欠損症では、HPV ウイルス感染による皮膚疣贅が認められる

7. RNA ポリメラーゼ 3 異常症では、水痘帯状疱疹ウイルスによる脳炎、肺炎が認められる

B. 検査所見

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

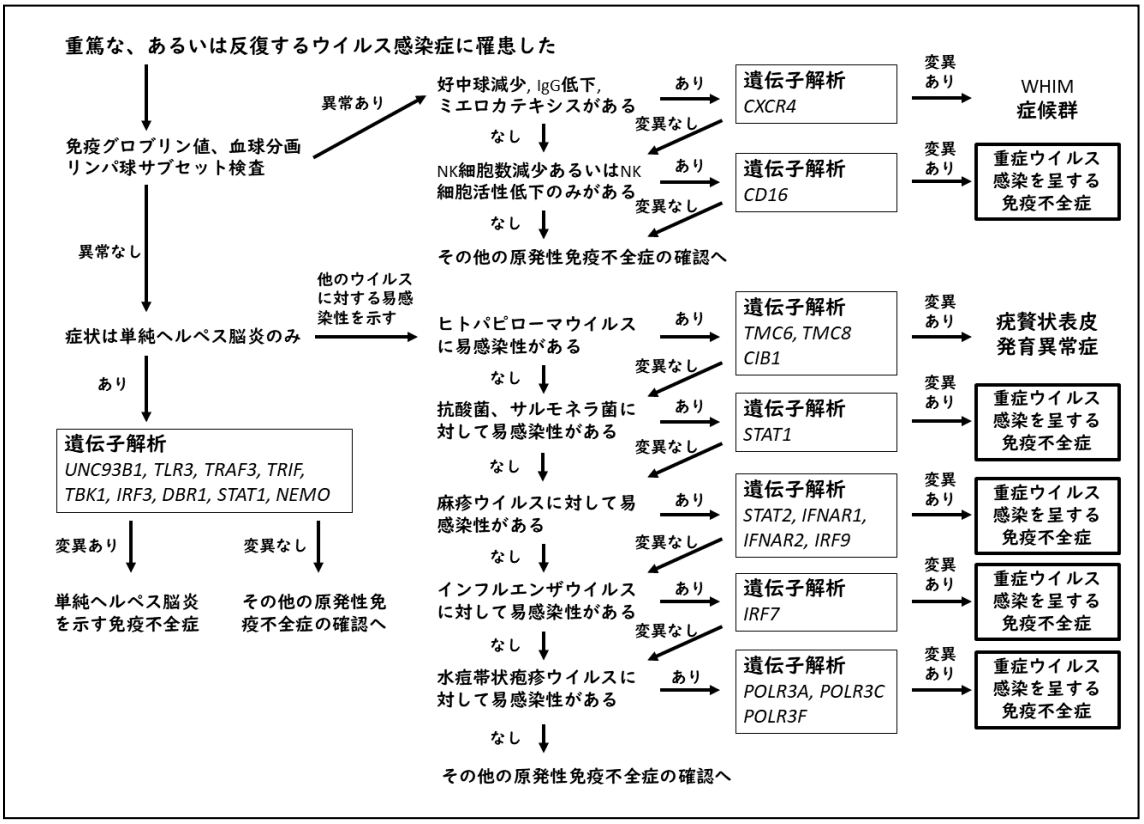
C. 補助条項

特記すべき事項なし

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

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

＜重症ウイルス感染症を示す免疫不全症の診断フローチャート＞



E. 診断基準

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

重症度分類：重症

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

文献

1. Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P, et al.: Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. Science. 348(6233): 448-53, 2015

2. Duncan CJ, Mohamad SM, Young DF, et al.: Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity. Sci Transl Med. 7(307): 307ra154, 2015

3. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al.: Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. Nat Genet. 33(3): 388-91, 2003

4. Grier JT, Forbes LR, Monaco-Shawver L, et al.: Human immunodeficiency-causing mutation defines CD16 in spontaneous NK cell cytotoxicity. J Clin Invest. 122(10): 3769-80, 2012

5. Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, et al.: STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 110(8): 3053-8, 2013

6. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, et al.: Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. J Exp Med. 2019

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

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

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

どのような症状を診たときに重症ウイルス感染症を示す免疫不全症を疑うべきか？

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

参考文献

1. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, et al.: Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. J Exp Med. 2019

2. Lamborn IT, Jing H, Zhang Y, et al.: Recurrent rhinovirus infections in a child with

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

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

WHIM 症候群

OMIM 番号: 193670

疾患概要

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

【診断方法】

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

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

C. 補助条項

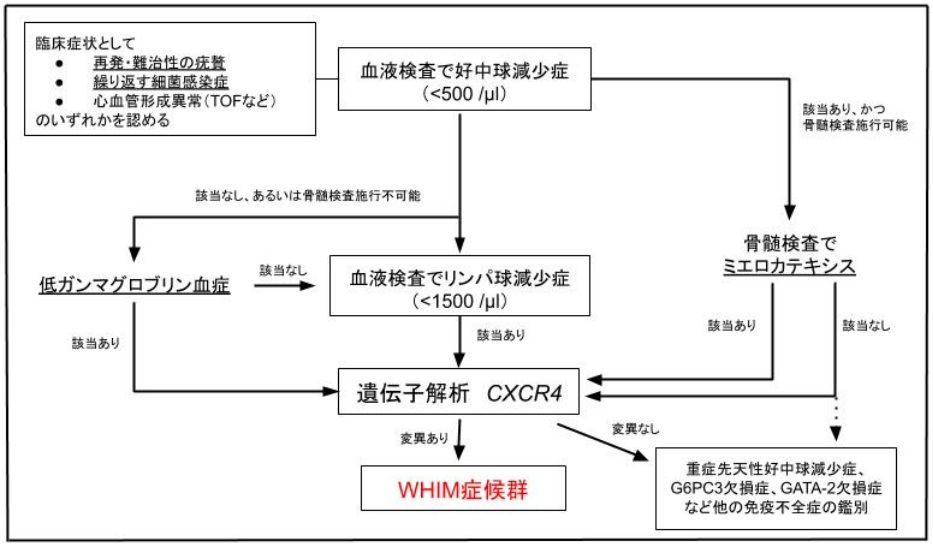
1. 疣贅の好発部位は手足だが、時に四肢全体に及び、顔にも出現する。好発年齢は 10-20 歳だが、疣贅を認めない例もある。
2. 感染症急性期は反応性に好中球増加を認める事が多いので注意が必要である。
3. 細菌感染症は多くの場合経口抗菌薬で治療可能であり侵襲性感染症の頻度は少ないが、頻回再発による難聴や気管支拡張症の合併を認める事もある。
4. 約 10%の患者に心血管形成異常を認める（特にファロー四徴症の報告が多い）。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

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

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

＜WHIM 症候群の診断フローチャート（案）＞



E. 診断基準

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

F. 治療

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

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

重症度分類：

重症: ガンマグロブリン定期補充療法等の継続的な治療を要する症例。

軽症: 継続的な治療が必要でない症例。

参考文献

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

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

推奨文

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

参考文献

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

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

トリパノソーマ感染症

OMIM 番号: 603743

疾患概要

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

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 発熱(間欠熱)
2. 感覚障害
3. 見当識障害
4. 不穏症状

B. 検査所見

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

C. 補助条項

APOL1 欠損によるトリパノソーマ感染症は、下記の 2 疾患とは異なる。

1. トリパノソーマ症

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

2. シャーガス病

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

D. 診断の進め方

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

E. 診断基準

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

重症度分類：
重症：適切な治療が行われない場合、死に至る疾患であり重症である。

文献

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

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

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

CARD9 欠損症

OMIM 番号: 607212

疾患概要

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

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 侵襲性真菌感染症

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

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

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

2. 表在性真菌感染症

慢性皮膚粘膜カンジダ感染の発症。

皮膚糸状菌による白癬の発症。

B. 検査所見

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

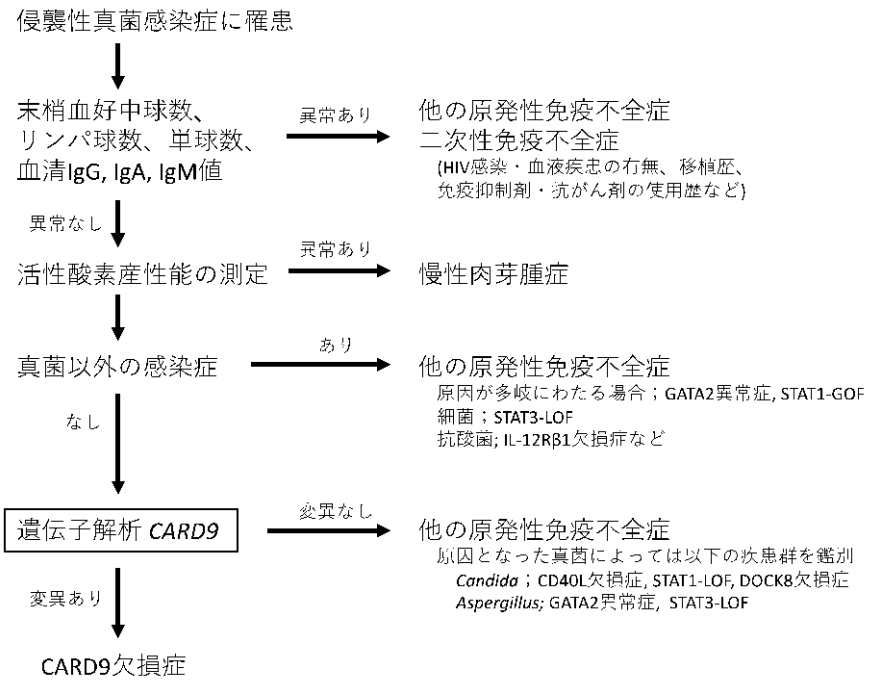
C. 補助条項

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

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

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

< CARD9 欠損症の診断フローチャート>



E. 診断基準

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

重症度分類：

重症：侵襲性真菌感染症（広範な皮膚感染も含む）を発症した症例

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

軽症：１）表在性真菌感染症が局所に限局する症例

症状が軽微であるため、治療を必要としない症例がほとんどである。

２）*CARD9* に有害変異を認めるが、発症していない症例

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

文献

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

2. 早川誠一、岡田賢：CARD9 欠損症(CANDF2). 免疫症候群，日本臨床社, 709-13,2016

3. Gavino C, Hamel N, Zeng B, Legault C, Guiot M, Chankowsky J, et al. Impaired RASGRF1/ERK-mediated GM-CSF response characterizes CARD9 deficiency in French-Canadians. J Allergy Clin Immunol. 137(4):1178–88, 2015

4. Celmeli F, Oztoprak N, Turkkahraman D, Seyman D, Mutlu E, Frede N, et al. Successful granulocyte colony-stimulating factor treat- ment of relapsing Candida albicans meningoencephalitis caused by CARD9 deficiency. Pediatr Infect Dis J. 35:428–31, 2016

5. Queiroz-Telles, F., Mercier, T., Maertens, J. et al.Successful allogenic stem cell transpantation in patients with inhertited CARD9 deficiency. J Clin Immunol.39: 462-9, 2019

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

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

孤立性先天性無脾症
OMIM 番号:　271400, 141250

疾患概要

孤立性先天性無脾症(ICA)とは、先天性心疾患等の他の先天的な発生異常を合併していない、単独の異常としての先天的な無脾症を示す。脾臓は、細菌や異物の貪食、抗原提示とIgM や莢膜多糖体特異抗体などの抗体産生、オプソニン産生の役割があり、無脾症は、莢膜を有する細菌感染の重症化と関連する[1)]。

本邦における発症頻度は不明であるが、フランスの統計では 0.51/100 万人と報告されており、未診断例を考慮すると 1/60 万人と推定されている[2)]。

責任遺伝子として *RPSA* が同定されている。*RPSA* 遺伝子変異はハプロ不全による常染色体優性遺伝形式をとる。完全浸透と考えられていたが、最近の報告では、不完全浸透を呈する家系の報告もあり、遺伝子型により浸透率が異なる可能性が示唆されている[2,3)]。*RPSA* 遺伝子変異は ICA 患者の 41%（家族性の 92%、散発性の 24%）で同定されると報告されており[2)]、特に散発性では責任遺伝子がまだ解明されていない症例が多く存在する。

血管内溶血、血管炎、腎症、成長障害を伴う無脾症において HMOX1（heme oxygenase：責任遺伝子 *HMOX1*）の異常が報告され、脾臓における血管新生の障害により無脾症を呈する可能性が示唆されている[4)]。IUIS2017 分類では HMOX1 異常症は ICA の責任遺伝子に分類されており、常染色体劣性遺伝形式をとる[5)]。

ICA 症例の約 60%において、小児期に莢膜多糖体を有する細菌、主に肺炎球菌による侵襲性感染症を起こすと報告されており[2)]、適切な感染予防対策が重要である。

【診断方法】

A. 臨床症状：

莢膜を有する細菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型など）による侵襲感染症を呈する。ほとんどが敗血症または化膿性髄膜炎として発症するが、中耳炎、関節炎や骨髄炎も含まれる[6-8)]。

B. 検査所見

1. 血清免疫グロブリン値は年齢相応の正常範囲である。
2. 末梢血血球分画、リンパ球サブセットは正常範囲である。
3. 末梢血塗抹標本にて Howell-Jolly 小体を認める。
4. 一部の症例で血小板血症を認める場合がある。
5. 画像所見（超音波検査、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査、シンチ）で脾臓が存在しない、または、重度の低形成であることを確認する。
6. *RPSA, HMOX1* の遺伝子変異を認める。

C. 補助条項

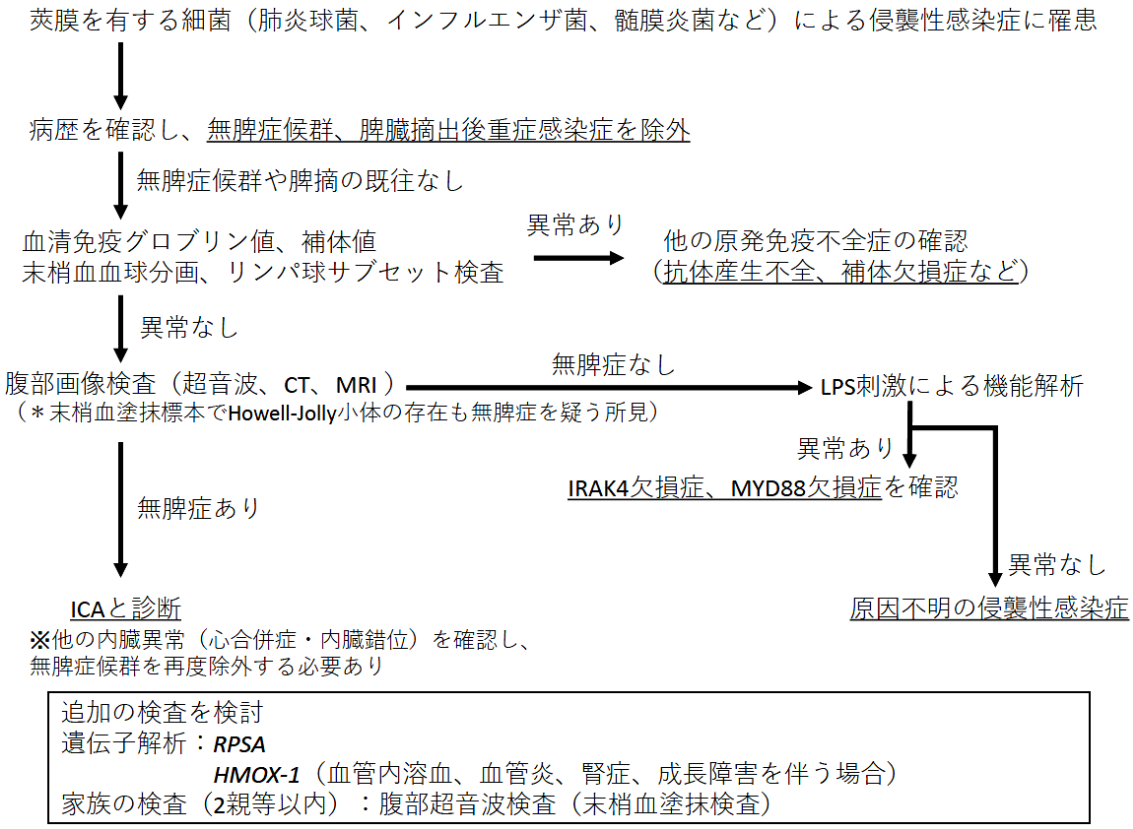
1. *RPSA* 遺伝子検査にて責任遺伝子変異を認めない症例も存在するため、遺伝子検査は必須ではない。
2. 外科的処置にて脾臓を摘出した症例は除外する。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

無脾症患者では、肺炎球菌を主体とした莢膜を有する細菌に対する侵襲性感染症が診断の契機となる。

莢膜を有する細菌による侵襲性感染症を呈した症例で、血液検査等の免疫学的検査で異常を認めなかった場合、画像検査により脾臓の有無を確認する必要がある。ICA 患者の一部で血小板血症を認めるが、リンパ球サブセット、免疫グロブリン、補体値は正常である。無脾または脾臓低形成を認めた場合、心血管合併症の有無や内臓逆位の有無を確認し、先天性無脾症候群を除外する。*RPAS*遺伝子変異の同定は診断の確定に有用である。無症候性患者も存在するため、2 親等までの近親者を対象とし、感染症を発症する前の段階で脾臓の状態を確認することが重要である。

＜ICAの診断フローチャート＞



E. 診断基準

1. 画像検査にて解剖学的に脾臓の存在が確認できない。
2. 先天性心疾患等の他の内臓奇形を合併しない。

※1, 2 をともに満たす症例を ICA と診断する。

重症度分類：

重症: ICA 患者の約 60%が小児期に肺炎球菌を中心とする莢膜を有する細菌による侵襲性感染症を発症するとされている。感染予防や感染症罹患時の対応など継続的な管理が必要となるため、重症例に分類される。

無症状変異保有者：*RPSA* 遺伝子変異による ICA は不完全浸透であり、同一遺伝子変異を有しても、脾臓の構造的、機能的異常を呈さない無症状変異保有者が報告されている。

文献

1) Price VE et al.: The Prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia：practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. Pediatr Blood Cancer. 46: 597-603, 2006
2) Alexandre Bolzea et al.: Incomplete penetrance for isolated congenital asplenia in humans with mutations in translated and untranslated RPSA exons. PNAS. 115: E8007-E8016, 2018
3) Bolze A et al.: Ribosomal protein SA haploinsufficiency in humans with isolated congenital asplenia. Science. 340:976-978, 2013.
4) Koizumi S.: Human heme oxygenase-1 deficiency: a lesson on serendipity in the discovery of the novel disease. Pediatr Int. 49: 125-32, 2007
5) Picard C. et al.: International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 38: 96-128, 2018
6) Mahlaoui N et al.: Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. J Pediatr. 158:142-148, 2011.
7) Yoshiko Uchida et al.: Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. J Infect Chemother. 18: 576–580, 2012
8) 松原康策ら：孤立先天性無脾症. 免疫不全症候群（第2版）, 日本臨牀, 736-740, 2016

どのような症例で孤立性先天性無脾症候群（ICA）の鑑別が必要になるか？

推奨

莢膜を有する細菌による侵襲性感染症を認めた場合は、初回感染時より、抗体産生不全症や補体欠損症などに加えて ICA も鑑別することを推奨する。

根拠の確かさ　C

背景

脾臓は、細菌や異物の貪食、抗原提示と IgM や莢膜多糖体特異抗体などの抗体産生、オプソニン産生などの役割がある。そのため、無脾症または脾臓低形成では、肺炎球菌を主体とする莢膜を有する細菌への感染症が重症化することが知られている[1]。一方で、肺炎球菌を主体とした莢膜を有する細菌による侵襲性感染症を呈した症例のリスク因子に関する包括的な解析の報告は少ない。ICA は非常に稀であることや、ICA 患者では他の合併症が欠如し特徴的な所見に乏しいことから、莢膜を有する細菌による侵襲性感染症において、当初から ICA を念頭にいれて診断を進める事は実際の臨床において容易ではない[2]。

科学的根拠

重症肺炎球菌感染症に罹患した小児において、そのうち 10%で原発性免疫不全症と診断され、内訳は、自然免疫異常 5 例（補体欠損症 3 例、MyD88 欠損症 1 例、ICA1 例）、抗体産生不全 12 例であった[3]。その他の報告では、侵襲性肺炎球菌感染症患者の中で ICA が占める割合は、1,000 症例中 1.38 との推測や 2,498 症例中 3 例であったとされている[4,5]。一方で、ICA 患者 32 例中 25 例（78%）の初発症状が侵襲性細菌感染症で、25 例中 4 例のみが複数回の感染があったとの報告されている。さらに侵襲性細菌感染症をきたした 25 例中 12 例が死亡し、うち 7 例は発症後 24 時間で亡くなっており[2]、ICA 患者における感染症の予後は非常に不良である。他の原因による無脾症と同様に、ICA では年齢が低い程、感染症の頻度、重症度は高くなる。そのため、ICA 患者に対しては早期からの適切な診断と感染予防対策が重要である。

解説

ICA の発症頻度は、1 人/60 万出生と推定されており非常に稀な疾患である。しかし、ICA 患者では、莢膜を有する細菌による感染症が重症化するため、生涯にわたる感染対策が予後の改善に必要となる。そのため、ICA の早期診断が重要である。過去報告では ICA 患者の多くが侵襲性細菌感染症を初発症状として診断されていること、器質的無脾症は非侵襲的な超音波検査で簡便に診断が可能であることを鑑みると、初回感染の時点で、ICA を鑑別することは重要である。莢膜を有する細菌による侵襲性細菌感染症を呈した症例で、リンパ球サブセット、免疫グロブリンや補体値に異常を認めない場合、本症を鑑別することを推奨する。さらに、末梢血塗抹検査にて Holly-Jowell 小体を認めた場合は、機能的または器質的無

脾症を疑い本疾患も積極的に鑑別すべきである。

参考文献

1） Price VE et al.: The Prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. Pediatr Blood Cancer. 46: 597-603, 2006

2） Iijima S: Sporadic isolated congenital asplenia with fulminant pneumococcal meningitis: a case report and updated literature review. BMC Infect Dis. 17: 777, 2017

3） Gaschignard J et al.: Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency. Clin Infect Dis. 59: 244-51, 2014

4） Mahlaoui N et al. Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. J Pediatr. 158:142-148, 2011.

5） Schutze GE et al.: Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. Pediatr Infect Dis J. 21: 278–82, 2002

ICA 患者における感染予防に対して抗菌剤投与はいつまで必要か？

推奨

ICA 患者では、5 歳未満の小児を対象とした抗菌剤の予防内服が強く推奨される。

根拠の確かさ　C

背景

ICA 患者では、莢膜を有する細菌に対する易感染性が明らかにされている。ICA 患者の約 40%の症例では小児期に重症感染症を発症しないとの報告があるが、重症感染症を発症すると、そのうち 64%で死亡、7%で後遺症を残したのとの報告がある [1,2]。感染症は生命予後にかかわるリスク因子として、他の原因による無脾症患者と同様に感染予防対策を適切に行う事が重要と考えられる。本邦における無脾症患者に対する公式のガイドラインは存在しないため、諸外国のガイドライン [3-5]に倣って感染予防対策を行う事が現実的である。抗菌剤の予防内服は感染症予防対策の一つとしてガイドラインに示されている。

科学的根拠

脾摘症例を対象とした報告で敗血症の発症は、5 歳未満で 10.4%、16 歳未満で 4.4%、成人で 0.9%と報告されており、敗血症のリスクは生涯にわたって高いが、特に小児における感染予防がより重要である [3]。ICA 患者においても、年齢と共に感染症の発症率は減少し予後が改善する可能性が示唆されている [6]。予防的ペニシリン投与の有効性の研究は鎌状赤血球症小児に限定されている。鎌状赤血球症の 3〜36 ヶ月の小児を対象とした研究においてペニシリン V 経口投与はプラセボと比較して肺炎球菌感染症を 84%と減少したとの報告があるが、肺炎球菌ワクチンが普及する以前の報告である [7]。ICA 患者に限定した報告では、重症細菌感染症の発症率は、抗菌剤予防を行わなかった場合は年に 9%、予防を行わなかった場合は年に 2%と抗菌剤予防投与により感染症の発症率が低下する傾向にあるが両群での有意差は認めなかった [6]。

解説

諸外国の無脾症に対するガイドラインにおいて抗菌剤予防内服が推奨されており、英国のガイドラインでは生涯の継続、その他のガイドラインでは 5 歳未満を対象としている。年齢ともに感染症のリスクが軽減することを踏まえても、少なくとも 5 歳未満の小児では抗菌剤の予防内服が強く推奨される。抗菌剤の選択は、生後 6 ヶ月までは ST 合剤、その後はペニシリン V またはアモキシリンが推奨される。予防接種の実施状況、耐性菌の出現状況や患者のアドヒアランスを考慮し、症例に応じて内服期間の延長を必要する場合がある。

参考文献

1) Alexandre Bolzea et al.: Incomplete penetrance for isolated congenital asplenia in humans with mutations in translated and untranslated RPSA exons. PNAS. 115: E8007-E8016, 2018
2) Yoshiko Uchida et al.: Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. J Infect Chemother. 18: 576–580, 2012
3) Kanhutu K et al.: Spleen Australia guidelines for the prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. Intern Med J. 47: 848-855, 2017
4) Salvadori MI et al.: Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia. Paediatr Child Health. 19: 271-8, 2014
5) Davies JM et al.: Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Br J Haematol. 155: 308-17, 2011
6) Mahlaoui N et al.: Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. J Pediatr. 158:142-148, 2011.
7) Rubin LG et al. Care of the Asplenic Patient. n engl j med. 371: 349-56, 2014

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

疣贅状表皮発育異常症

OMIM 番号: 226400

疾患概要

疣贅状表皮発育異常症(Epidermodysplasia Verruciformis ; EV)は、遺伝性の皮膚疾患で、β ヒトパピローマウイルスを中心とした 特定の遺伝子型をもつヒトパピローマウイルス（epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus ; EV-HPVs）に対して極めて高い感受性をもつ。EV-HPVs 感染に伴う皮膚症状は、平坦～疣贅状の丘疹および褐色斑で、主に露光部位に認める。また本疾患では、高率に皮膚癌（主に扁平上皮癌）を合併する。発症頻度は不明であるが、10%の患者は家族歴のない孤発例である[1]。

EV は、免疫不全状態を基礎に EV-HPVs へ感受性を示し、多発性の皮膚病変を形成する疾患と定義づけられる。そのため、EV-HPVs に選択的に感受性を示す典型例だけでなく、他の病原体への易感染性を合併する例や自己免疫疾患を合併する例、または後天的な要因により発症した例などが混在している。EV は発症原因により、遺伝的背景に基づく『遺伝性 EV』と、HIV や免疫抑制剤投与による免疫不全状態に続発した『後天性 EV』に分類される。さらに遺伝性 EV は、*TMC6*、*TMC8*、あるいは *CIB1* 遺伝子変異をもち EV-HPVs に選択的な易感染性を示す『古典的 EV』と、他の遺伝子変異に基づき、EV-HPVs に加えて他の病原体への易感染性をもつ『非古典的 EV』 に分類される。こういった分類を用いることで基礎となる疾患背景を明確にすることが可能である。

古典的 EV では、*TMC6*（EVER1）あるいは *TMC8*（EVER2）遺伝子変異、*CIB1* 遺伝子変異が検出される[4]。一方で、非古典的 EV 例では *RHOH, IL7, CORO1A, MST1, CXCR4* (WHIM 症候群) などの遺伝子異常が同定される。これらの遺伝性 EV の大部分は常染色体劣性遺伝であるが、*CXCR4* 異常症は常染色体優性遺伝を示す[2,3]。また、これらの遺伝子に変異を認めない患者も存在する[1,5]。

TMC6 と TMC8 は、膜貫通チャネル様遺伝子ファミリー(transmembrane channel-like(TMC) gene family)に属しており、亜鉛トランスポーター(ZnT-1)と相互作用して、亜鉛の細胞内濃度勾配に影響を与えている[6]。これにより、EV-HPVs の複製に必要な転写因子(AP-1)の活性が抑制されるが、TMC の機能喪失型変異を持つ患者は EV-HPVs の複製が制御できず、持続感染をきたすと考えられる[7]。一方で CIB1 は、カルシウムおよびインテグリン結合タンパク質 1 をコードしており、ヒトの皮膚に強発現している。CIB1 は、TMC と複合体を形成することが知られており、その機能不全により EV-HPVs に対する防御不全をきたすと考えられている[4]。

EV 皮膚症状の増悪因子として、紫外線への暴露が重要である。紫外線によるケラチノサイト DNA の直接障害、HPV による UVB 誘発性のケラチノサイトアポトーシス抑制[8]、

UVB による HPV プロモーターの活性化[9]、紫外線による局所免疫抑制などが発症や症状増悪に関与していると考えられる[10]。

【診断方法】

A. 臨床症状

・乳児期および小児期早期に EV-HPVs による皮膚病変を発症する。

・皮膚病変は、多発性/多形成で、増悪または退縮を繰り返し、難治性である。

・発症早期の皮膚病変は、主に露光部位である顔面/頸部/上肢の赤〜赤褐色あるいは色素異常のある斑や平坦頂の丘疹である[1]。経過中に疣贅様の乳頭腫や脂漏性角化症様の病変を認めることがある[11]。

・およそ 60%の患者において、20〜30 年の経過で露光部位に日光角化症や皮膚扁平上皮癌（表皮内癌である Bowen 病を含む）を合併する[12,13]。

B. 検査所見

1. 組織病理所見：EV 扁平疣贅とも呼ばれ、斜子織状の過角化、軽度の表皮肥厚、表皮上層の空胞化細胞を認める。核は凝集しており、核周囲明庭がみられることがある。障害された細胞の細胞質は淡青色に染まり、多数の好塩基性ケラトヒアリン顆粒を含む。
2. HPV 感染の証明：抗 HPV 抗体による in situ ハイブリダイゼーションまたは免疫組織化学的手法を用いて、角化細胞内の HPV を検出する。病変部位からの HPV DNA の検出も可能であるが、研究室レベルの検査であり実施可能な施設は限定されている。
3. 遺伝子変異の検出： 古典的 EV では、*TMC6*（EVER1）あるいは *TMC8*（EVER2）遺伝子変異、*CIB1* 遺伝子変異が検出される。非古典的 EV 例では *RHOH, IL7, CORO1A, MST1, CXCR4* (WHIM 症候群)などの遺伝子異常が報告されている[1,5,14]。

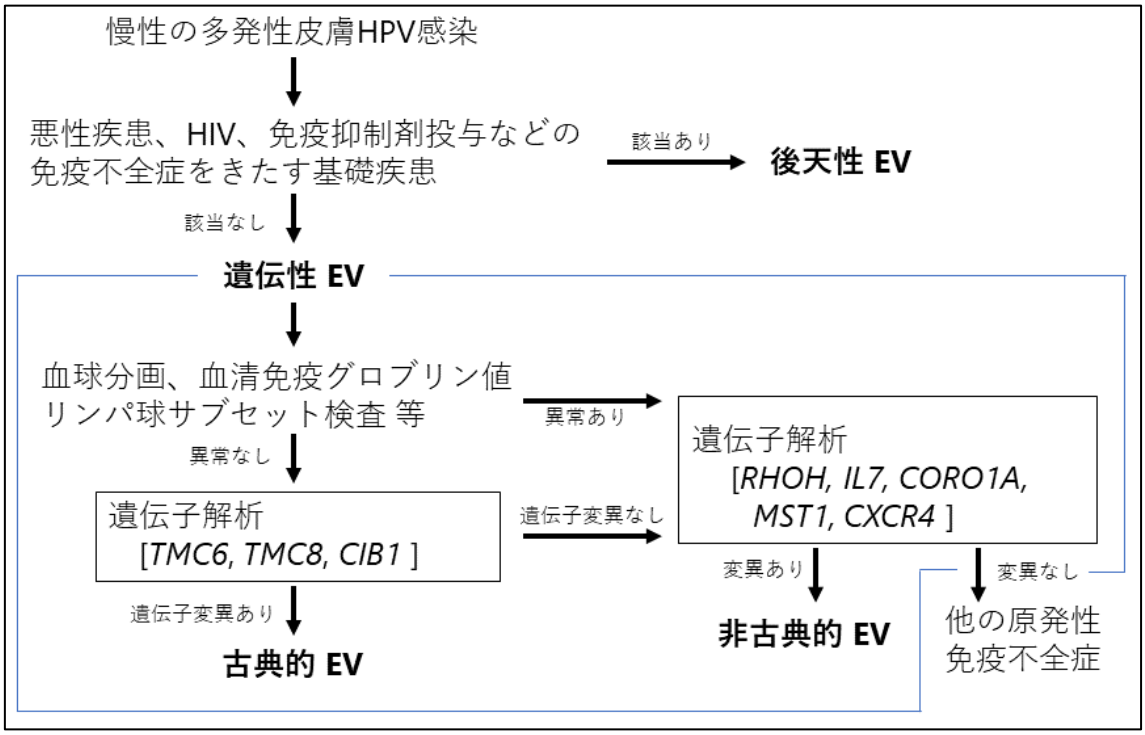
C. 補助条項

1. 古典的な典型例において、通常診療で行われる末梢血および骨髄検体で明らかな免疫学的異常所見を認めない。
2. *TMC6* や *TMC8* の遺伝子変異は、古典的 EV 患者の 60〜75%程度でしか同定されないとの報告がある[1,5]。
3. EV-HPVs として、HPV 3 型、5 型、8 型、9 型、10 型、12 型、14 型、15 型、17 型、19-25 型、28 型、29 型、36 型、46 型、47 型、49 型、50 型が知られている[14]。

D. 診断の進め方

乳児期および小児期早期の多発性の平坦あるいは疣贅様の皮膚病変を有する患者で、本疾患が疑われる。皮膚生検により、組織学的に過角化、軽度の表皮肥厚、表皮上層における空胞化細胞の所見 および 皮膚病変における EV-HPVs 感染を証明する。遺伝子検査を行うことは、診断の参考になる。

＜EV 病型鑑別のフローチャート＞



E. 診断基準

多発性の皮膚病変を発症した症例で、皮膚生検での組織学的所見と EV-HPVs 感染が証明された場合に EV と診断する。あるいは遺伝子解析により、遺伝性 EV に関与する遺伝子異常を同定した場合 EV と診断する。

F. 重症度分類

重症：皮膚病変に対して継続的な治療が必要な症例

軽症：治療的介入が不要で、経過観察のみの症例。青年期以降で多くの症例が皮膚悪性腫瘍を発生するため、継続的な経過観察は必須となる

G. 合併症と治療

遺伝性 EV に対する根治療法はない。重大な合併症として、日光角化症や皮膚扁平上皮癌があり、生涯にわたり定期的な検査が推奨される。また合併症予防として、厳格な日焼け防止が推奨される。

後天性 EV では、免疫抑制剤の減量や、基礎疾患の治療が行われる。

参考文献

1. Przybyszewska J, Zlotogorski A, Ramot Y. Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate. J Am Acad Dermatol. 2017;76(6):1161
2. Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. Arch Dermatol. 1985 Jul;121(7):864-8
3. McDermott DF, Gammon B, Snijders PJ, et al. Autosomal dominant epidermodysplasia verruciformis lacking a known EVER1 or EVER2 mutation. Pediatr Dermatol. 2009 May-Jun;26(3):306-10
4. de Jong SJ, Créquer A, Matos I, et al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity toβ-papillomaviruses. J Exp Med. 2018;215(9):2289
5. Youssefian L, Vahidnezhad H, Mahmoudi H, et al. Epidermodysplasia Verruciformis: Genetic Heterogeneity and EVER1 and EVER2 Mutations Revealed by Genome-Wide Analysis. J Invest Dermatol. 2019;139(1):241
6. Lazarczyk M, Pons C, Mendoza JA, et al. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. J Exp Med. 2008;205(1):35
7. Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, et al. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. Microbiol Mol Biol Rev. 2009;73(2):348
8. Jackson S, Harwood C, Thomas M, et al. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. Genes Dev. 2000;14:3065–3073
9. Akgül B, Lemme W, García-Escudero R, et al. UV-B irradiation stimulates the promoter activity of the high-risk, cutaneous human papillomavirus 5 and 8 in primary keratinocytes. Arch Virol. 2005 Jan;150(1):145-51
10. Horton JS, Stokes AJ . The transmembrane channel-like protein family and human papillomaviruses: Insights into epidermodysplasia verruciformis and progression to squamous cell carcinoma. Oncoimmunology. 2014 Jan;3(1):e28288
11. Foong HB, Ibrahimi OA, Elpern DJ, et al. Multiple facial seborrheic keratosis-like lesions in a young woman with epidermodysplasia verruciformis. Int J Dermatol. 2008 May;47(5):476-8.
12. de Oliveira WR, Festa Neto C, Rady PL, et al. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 Jul;17(4):394-8.
13. Majewski S, Jablonska S. Skin autografts in epidermodysplasia verruciformis: human papillomavirus-associated cutaneous changes need over 20 years for malignant conversion. Cancer Res. 1997;57(19):4214.
14. Simo Huang, Julie H. Wu, Daniel J. Lewis et al. A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis. International Journal of Dermatology 2018,57,1344-1350
15. Horev L, Unger S, Molho-Pessach V, Meir T, Maly A, et al. Generalized verrucosis and HPV-3 susceptibility associated with CD4 T-cell lymphopenia caused by inherited human interleukin-7 deficiency. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6):1082-4

1. EV を発症した症例のうち、どのような症例で遺伝子検査が勧められるか

推奨
EV の診断は、症状および病理組織学的な所見で行う。そのため遺伝子検査は、診断の補助的役割を担う。EV-HPVs 以外にも易感染性を示す非古典的 EV では、責任遺伝子の同定による診断確定が病態把握に役立つことがあるため、遺伝子検査を推奨する。

根拠の確かさ　C

背景

EV は、免疫不全状態を基礎に EV-HPVs への異常な感受性によって、多発性の皮膚病変を形成する疾患群である。EV 症例報告の蓄積により、EV-HPVs 慢性感染による皮膚症状を呈するが、それ以外の病原体への易感染性や他の合併症も有する症例がみられるようになった。そのような非典型的な症例での遺伝子解析が進むにつれ、基礎となる病因を明確にする必要があり、以下を分類する概念が提唱されている[4]。

・古典的 EV：*TMC6*、*TMC8*、あるいは *CIB1* 遺伝子変異をもち EV-HPVs に選択的な易感染性を示す症例
・非古典的 EV：古典的 EV と同様に小児期に EV を発症するが、他の遺伝子変異を持ち、EV-HPVs 以外の病原体へも易感染性を示したり、他の合併症を有する症例
・後天性 EV：HIV や免疫抑制剤投与による免疫不全状態に続発した症例

科学的根拠

古典的 EV 患者のうち、*TMC6* や *TMC8* の遺伝子変異を認める例は全体の 60～75%程度である[1, 2]。*CIB1* 遺伝子の変異も同様の表現型を示す疾患感受性遺伝子として同定された[3]。一方、これらの遺伝子に変異を認めない患者も存在する。非古典的 EV 例では *RHOH, IL7, CORO1A, MST1, CXCR4* (WHIM 症候群)などの遺伝子異常が報告されている。これらの疾患では、HPV に加えて他の病原体に対する易感染性を示したり、その他の合併症が問題となることがある[4]。

解説

EV の診断は臨床所見と病理所見で行われるが、症例の疾患背景を明確にするうえで、遺伝子検査は重要である。以下、報告された遺伝子異常による表現型を記載する。

＜古典的 EV＞

TMC6 (EVER1)欠損症、TMC8(EVER2)欠損症、CIB1 欠損症：

小児期に発症し、全身性に斑や丘疹状の皮膚病変を形成する。経過中に高率に皮膚扁平上皮癌を合併する。末梢血および骨髄レベルでの大きな免疫学的異常所見は認めない。

＜非古典的 EV＞

RHOH 欠損症：伝染性軟属腫、HSV-1 感染症、気管支肺疾患、Burkitt リンパ腫の合併が報告されている。検査値として、総リンパ球数は基準値内であるが、リンパ球サブセットの異常を認めた症例がある。[2,5]

IL7 欠損症：HPV-3 による持続感染、扁平上皮癌、*Cryptococcus neoformans* による髄膜炎、T 細胞減少（特に CD4 陽性 T 細胞の減少）を認めた症例がある。[9]

CORO1A 欠損症：伝染性軟属腫、HSV-1 による皮膚粘膜感染症、ハンセン病、EBV 陽性リンパ腫、反復性の肺疾患、鼻副鼻腔炎、喘息、気管支拡張症、Hodgkin リンパ腫の合併例がある。総リンパ球数の減少と、CD4 陽性 T 細胞数の減少を認めた例がある。[2,6]

MST1 欠損症：反復性の気管支炎や肺炎、頸部リンパ節炎、慢性 EBV 感染症、再発性の口腔内カンジダ、再発性の HSV1-2/VZV/伝染性軟属腫、自己免疫疾患（cANCA 陽性）の合併例がある。CD4 陽性 T 細胞数の減少を認めた例がある。[2,7]

WHIM 症候群(CXCR4 変異)：HPV への易感染性の他に、細菌性の肺炎、副鼻腔炎、蜂窩織炎、尿路感染症、臍炎、骨髄炎などを合併する。本症候群では免疫グロブリンの低下、好中球減少、骨髄検査によりミエロカテキシスを認める等の特徴的な所見がみられる。[8]

参考文献

1. Youssefian L, Vahidnezhad H, Mahmoudi H, at al. Epidermodysplasia Verruciformis: Genetic Heterogeneity and EVER1 and EVER2 Mutations Revealed by Genome-Wide Analysis. J Invest Dermatol. 2019;139(1):241. Epub 2018 Jul 20
2. Przybyszewska J, Zlotogorski A, Ramot Y. Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate. J Am Acad Dermatol. 2017;76(6):1161. Epub 2017 Feb 10.
3. de Jong SJ, Créquer A, Matos I, at al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity toβ-papillomaviruses. J Exp Med. 2018;215(9):2289. Epub 2018 Aug
4. Simo Huang, Julie H. Wu, Daniel J. Lewis et al. A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis. International Journal of Dermatology 2018,57,1344-1350.
5. Crequer A, Troeger A, Patin E, et al. Human RHOH deficiency causes T cell defects and susceptibility to EV-HPV infections. J Clin Invest. 2012;122(9):3239-3247.
6. Stray-Pedersen A, Jouanguy E, Crequer A, et al. Compound heterozygous CORO1A mutations in siblings with a mucocutaneous-immunodeficiency syndrome of epidermodysplasia verruciformis-HPV, molluscum contagiosum and granulomatous tuberculoid leprosy. J Clin Immunol. 2014;34(7):871-890.
7. Crequer A, Picard C, Patin E, et al. Inherited MST1 deficiency underlies susceptibility to EV-HPV infections. Plos One. 2012;7(8):e44010.

8. Toshinao Kawai, Harry L. Malech. WHIM Syndrome: Congenital Immune Deficiency Disease. Curr Opin Hematol. 2009;16(1):20-26.
9. Horev L, Unger S, Molho-Pessach V, Meir T, Maly A, et al. Generalized verrucosis and HPV-3 susceptibility associated with CD4 T-cell lymphopenia caused by inherited human interleukin-7 deficiency. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6):1082-4

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）

疾患背景

CD55 は補体制御因子 Decay-accelerating factor (DAF)とも呼ばれる。CD55 は CD59 とともに補体活性化を抑制する。CD55 と CD59 はフォスファチジルイノシトールを含む糖脂質（GPI）によって細胞膜につなぎ留められている GPI アンカー型タンパク質である。GPI アンカー型タンパク形成の最初のステップに働く *PIG-A* 遺伝子の後天的変異が起きると CD55、CD59 が細胞表面に存在できない。その結果、CD55 や CD59 が欠損した赤血球が補体の攻撃を受けて溶血する。この病態は、補体による血管内溶血、骨髄不全および血栓症を呈する後天的かつ進行性の疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH）と呼ばれる 1)。

本稿でとりあげる先天性 CD55 欠損症では CD59 は正常であるため PNH とは異なる病態を示す。たとえば溶血は認めない。その代わりに常染色体劣性（潜性）の CHAPLE 症候群を発症する。CHAPLE は CD55/DAF deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy から命名された 2)。

原因・病態

原因は、CD55 の機能喪失（loss of function: LOF）型の遺伝子変異による。CD55 はほとんどの組織、細胞の表面に広く存在し、同じ細胞膜上に存在する C3 転換酵素、C5 転換酵素に結合し、崩壊を促進し、これらの酵素活性を失活させる 3)。すなわち CD55 は補体活性化のもっとも重要なステップを抑制する分子である。CD55 欠損症は CD55 遺伝子の異常による常染色体劣性疾患である。

中心となる症状はタンパク漏出性腸症と血栓症であり、それらを引き起こす基本病態は、CD55 遺伝子異常による１）補体の過剰な活性化、２）サイトカイン産生異常の二つがあると考えられている 2)4)。

１）補体の過剰な活性化：

正常なCD55は補体活性化に最も重要な二つの酵素、C3転換酵素ならびにC5転換酵素の崩壊を促進させて補体系を抑制している。CD55のLOF変異があるCD55欠損症（CHAPLE症候群）では、CD55による制御が機能しないため補体の異常な活性化がさまざまな部位で生じる。とくに腸管粘膜はCD55による保護を強く受けている部分と考えられる。CD55の機能喪失は腸管粘膜下のリンパ管内皮障害、リンパ管拡張、リンパ球浸潤や細動脈へのMAC沈着を惹起する。生命予後を左右する血栓症についても補体と凝固系の深い関連を考えるとあり得ると思われる。たとえば補体分解産物の代表ともいえるC5aは、tissue factorを血管内皮細胞から発現させて凝固系を活性化することを我々は報告している5)。

２）サイトカイン産生異常：

患者 CD4+T 細胞は T 細胞受容体刺激すると炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor: TNF）の産生が亢進しており、一方炎症抑制作用のあるインターロイキン 10（IL-10）の産生は低下している。CD55 は CD4+T 細胞上の CD97 のリガンドとしての作用があり、正常な状態では IL-10 産生に寄与していることが知られている 6)。

上記の 2 つがどのように CHAPLE 症候群の病態に関与しているかについての詳細は不明である。しか

しながら抗ヒト C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が CHAPLE 症候群患者 3 名においてタンパク漏出改善に著効したという報告 7）を見ると、補体の過剰な活性化とその結果形成された MAC による組織障害が CHAPLE 症候群の病態の中心を占めていると推測される。

疫学

きわめて稀である。2017 年に初めて報告された 2)7)。世界で少なくとも 9 家系 17 名の患者がいると考えられる。トルコ人が多く、ほかにシリア人、モロッコ人がおり、すべて近親婚である。常染色体劣性遺伝形式をとる。わが国からの報告はまだない。

臨床症状

Ozen らは CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）の重要な特徴として以下の 5 点を挙げている。

1.低タンパク血症（低アルブミン、低ガンマグロブリン）：その結果としての顔面や四肢の浮腫、反復する感染症

2.吸収不良症候群：慢性の下痢、成長障害、貧血、微量元素欠乏

3.補体の過剰な活性化

4.腸管のリンパ管拡張症と炎症

5.内臓の血栓症を起こしやすい

ただ注意したいのは、症状は患者ごとに同一ではないこと、また一人の患者でも時期によって寛解、悪化があることであり、症状や病歴だけでは診断は困難である。

タンパク漏出による低ガンマグロブリン血症によりCHAPLE症候群患者の血清IgGは平均100mg/dL台まで著減している。とくに肺炎などの呼吸器感染症を反復し、IVIgや抗生物質投与で治療されている。すなわちCHAPLE症候群は原発性免疫不全症の側面を持っているとも言える。抗補体薬であるエクリズマブがタンパク漏出に対して著効したとの報告があり7)、現在進行中の臨床試験の結果が待たれる。

診断

1）鑑別診断

タンパク漏出性腸症を呈する疾患が診断の鑑別に上がる。タンパク漏出性腸症とは、消化管内腔へタンパク質が異常に漏出し、低タンパク血症や浮腫をきたす疾患である。原因となる疾患は多岐にわたり、リンパ系の異常、毛細血管の透過性亢進、腸管粘膜上皮の異常などがある。原因となりうる基礎疾患（うっ血性心不全や収縮性心外膜炎などの心疾患、炎症性腸疾患、アミロイドーシス、悪性腫瘍、SLE などの膠原病、結核など）を問診、診察、各種検査で除外する。

2）診断

幼少時からタンパク漏出性腸症を発症しており、消化管粘膜生検にてリンパ管拡張症が認められれば、CHAPLE 症候群を含めた何らかの遺伝子異常をともなう疾患を疑う。報告例はすべて近親婚であることも参考になる。症状は低アルブミン血症、低ガンマグロブリン血症による顔面や四肢の浮腫、呼吸器などの反復性感染症である。吸収不良症候群としての慢性下痢、成長障害、貧血、微量元素欠損がある。血栓症も生じることがある。

CHAPLE 症候群患者では末梢血の赤血球や顆粒球、CD19+B 細胞の CD55 発現が著しく低下してい

ることがフローサイトメトリーで確認されておりスクリーニング検査として有用である 2)4)7)。確定診断は CD55 遺伝子変異の証明による。

3）診断のフロー

従って診断基準となりうるフローは次の 3 段階になる。 1）病歴、所見より CHAPLE 症候群を疑う、2）フローサイトメトリーにより末梢血細胞の CD55 発現を確認する（発端者では著減、両親で中等度低下)、 3）遺伝子解析で CD55 遺伝子のホモあるいはコンパウンドヘテロの変異を確認する。

治療

CHAPLE 症候群に対する根治療法はない。

一般的なタンパク漏出性腸症の治療に準じて、栄養治療、アルブミンやガンマグロブリンの補充療法、利尿剤投与などの保存的療法を行う。

少数例ではあるが抗ヒト C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が著効したとの報告がある 2)。現在臨床試験が進行中である（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03950804)。

重症度

肺炎などの感染症を反復したり血栓症を呈しうるため重症である。

予後

患者間で症状に幅があるため一概には言えない。しかしながら、死亡例が複数報告されていること、発症した例はほとんどが 5 歳未満であること、先天性遺伝性疾患で根本的治療法はないことなどを鑑みれば予後は不良といえる。

本疾患の関連資料・リンク

コンサルト先として一般社団法人日本補体学会（http://square.umin.ac.jp/compl/）が存在する。

文献

1) Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 3:article number 17028, 2017

2) Ozen A, Comrie WA, Ardy RD, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy and thrombosis. *N Engl J Med* 377:52-61, 2017

3) Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the role of CD55 as a complement component. *Immune Netw* 18:e11, 2018

4) Ozen A. CHAPLE syndrome uncovers the primary role of complement in a familial form of Waldmann's disease. *Immunol Rev* 287:20-32, 2019

5) Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, et al. C5a induces tissue factor on endothelial cells. *Thromb Haemost* 77:394-398, 1997

6) Capasso M, Durrant LG, Stacey M, Gordon S, Ramage J, Spendlove I. Costimutlation via CD55 on human CD4+ T cells mediated by CD97. *J Immunol* 177:1070-1077, 2006

7) Kurolap RN, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med* 377:87-89, 2017

CQ1 CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）の治療に抗ヒト C5 モノクローナル抗体エクリズマブは有効か？

推奨

エクリズマブは有効である可能性がある。

エビデンスレベル　D

解説

CHAPLE 症候群 3 例に対してエクリズマブ投与を行いタンパク漏出性腸症の症状、検査値の大幅な改善を認めた報告が一つある 7)。

エクリズマブ（商品名ソリリス ®）はヒト補体 C5 に対するモノクローナル抗体であり、補体 C5 に結合して選択的に補体活性化を抑制することができる。現在エクリズマブの適応疾患は、夜間発作性ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、全身性重症筋無力症（gMG）および視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）（NMOSD）の再発予防である。

CHAPLE 症候群の主たる病態であるタンパク漏出性腸症や血栓症には CD55 機能喪失変異によって抑制がはずれて過剰に活性化した補体が中心的な役割を果たしている可能性が高い。エクリズマブが有効であることは推測されるが、現時点ではごく少数の CHAPLE 症候群患者に投与した報告のみである。エクリズマブ投与の是非については現在進行中の臨床試験（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03950804）の結果を待つべきであると思われる。

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

49 先天性補体欠損症及び 50 遺伝性血管性浮腫（C1 インヒビター欠損症）に掲げるもののほかの先天性補体欠損症

IUIS 分類 2018 に含まれる疾患

1） Factor I deficiency, 2) Factor H deficiency, 3) Factor H-related protein deficiency,
4) Thrombomodulin deficiency, 5) Membrane Cofactor Protein (CD46) deficiency,
6) Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) deficiency, 7) CD55 deficiency (CHAPLE disease)

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）関連の欠損症

上記１）～５）の先天的欠損症は atypical HUS (aHUS)の原因となるため、補体 C3, Factor B などとともに aHUS 診療ガイドラインが日本腎臓学会、日本小児科学会主導ですでに作成されている「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015」。

以下、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015 より抜粋。

疫学

正確な発症数は不明であるが、海外からの報告では aHUS は毎年成人 100 万人当たり 2 人、小児では 100 万人あたり 3.3 人発症すると報告されており、18 歳未満の発症が約 40%とされる。(中略) 本邦では 2015 年度現在で 100～200 例前後が aHUS と診断されていると推定される。

病因・病態

補体関連 aHUS は、補体活性化経路の一つである第二経路の異常活性化により発症する。（中略）aHUS は、抑制因子の機能喪失変異と、活性化因子の機能獲得変異に分けられる。抑制因子の機能喪失変異の例として、CFH、CFI、CD46、THBD の変異、または抗 H 因子抗体の出現による H 因子の機能低下が挙げられ、抑制機能の低下により補体系が過剰に活性化されることで aHUS が発症すると考えられる。活性化因子の機能獲得変異の例としては、CFB、C3 の変異が挙げられ、いずれも第二経路の過剰な活性化により血管内皮細胞や血小板表面の活性化をもたらし、aHUS を発症すると考えられる。

aHUS 患者の約 10～20%で H 因子に対する自己抗体の存在が知られており、この抗体は H 因子の C 末端にあるドメインを認識し、H 因子の自己細胞膜表面への結合を祖父買いすることで、H 因子による細胞保護作用を阻害する。抗 H 因子抗体の出現は CFH 関連（Complement Factor H Related; CFHR）１～５の遺伝子異常（欠損）が関与していることが判明しており、特に CFHR3-CFHR1 が欠損している人に多いとされる。これらの遺伝子異常により H 因子に対する抗体が出現し、H 因子の機能を阻害すると考えられている。(以下略)

2015年本診療ガイド	STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA(その他のTMA)
			補体関連HUS	代謝関連　薬剤　感染　妊娠　疾患　移植

診断

１．症状

特発的に発症する場合や、感染などを契機に発症することが多いとされる。STEC-HUS と同様に、溶血性貧血、血小板減少、腎不全による症状を認めることが多い。これ以外に中枢神経症状、心不全、呼吸障害、腸炎、高血圧などの多臓器症状を呈することがある。aHUS でも虚血性腸炎などの消化器症状を呈する例や、STEC 以外の細菌やウイルスなどによる消化器感染を契機に sHUS を発症する例もあり、下痢を呈していても aHUS が否定されるわけではないので注意を要する。

２．臨床的診断基準

下記 3 徴候を認める TMA のうち STEC-HUS、TTP、二次性 TMA(代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP 症候群、移植後などによる TMA)を除いたものが臨床的 aHUS である。必ずしも三徴候を認めないこともある。

１）微小血管症性溶血性貧血；ヘモグロビン（Hb）10g/dL 未満

血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血塗抹標本での破砕赤血球の存在をもとに微小血管症性貧血の有無を確認する。なお、破砕赤血球を検出しない場合もある。

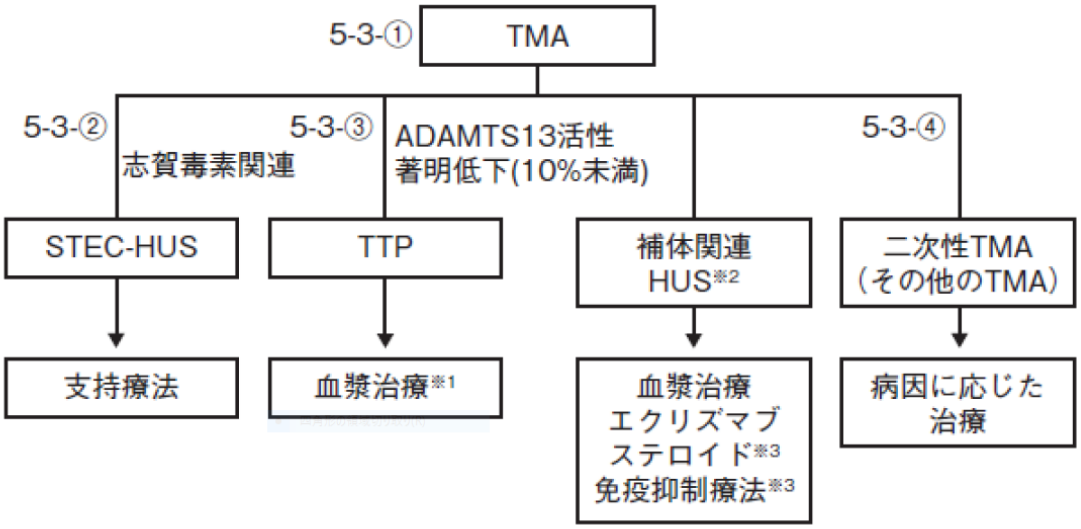
２）血小板減少；血小板 15 万/μL 未満

３）急性腎障害（acute kidney injury; AKI）；小児例では年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上（血清クレアチニンは、日本小児腎臓病学会の基準値を用いる）。成人例では AKI の診断基準を用いる。

３．鑑別診断

TMAN お患者を診た際には、まず STEC-HUS や TTP の除外診断を行い、さらに TMA を来す基礎疾患を有する二次性の TMAN お除外を行った患者が、臨床的に aHUS と診断される。家族歴を聴取し、aHUS と診断された者、aHUS の認知度が低かった時代に HUS や TTP と診断された者、原因不明の腎不全を呈する者、TMA を再発する者などが家族にいる場合には aHUS を強く疑う。なお、aHUS 原因遺伝子異常があっても発症するのは全体で 50%程度とされており、家族歴がはっきりしない例も多い。

必要な検査は、年齢などにより異なるが一般に下記の検査を行う。



※1 血漿輸注，血漿交換。
※2 本診断ガイドによるaHUSには，THBD，DGKE異常によるものを含む。
※3 抗H因子抗体陽性例では考慮される。

４．確定診断

（中略）

確定診断には既知の原因遺伝子検査（CFH、CFB、CFI、C3、CD46、THBD、DGKE、(PLG)）、抗 H 因子抗体の有無の解析が必要である。既知の遺伝子で変異の見つからない患者も約 4 割程度存在するため、遺伝子変異がなくても aHUS を否定は出来ない。

治療

上記図を参照。

（中略）実際の治療の流れとしては、TMA を呈し、STEC-HUS や血漿治療を行わない侵襲性肺炎球菌感染症などが否定的である場合には、診断を進めると同時に下記の経験的な治療を開始する。（以下略）

6）CD59 deficiency について

厚労省特発性臓器障害に関する調査研究班（研究代表者　荒井俊也先生）の「発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の参照ガイド平成 28 年度改訂版」で言及されている。

病因・病態

１）溶血の機序

（中略）元来、CD55（decay accelerating factor；DAF）は C3/C5 転換酵素の崩壊を促進することによって補体活性化経路の前半の段階を調節し、CD59（membrane inhibitor of reactive lysis; MIRL）は補体活性化の終末段階で C9 の結合を抑制することで C5b- 9 から成る膜侵襲複合体（MAC）の形成を阻害している。CD55 および CD59 を同時に欠損する PNH 血球の赤血球膜上では、わずかな補体活性化でも容易に MAC が形成されるため溶血すると理解される。（中略）CD59 の先天性欠損症で、CD55 が正常な個体では PNH と鑑別できない溶血症状がみられる。（以下略）

２）病因遺伝子

（中略）

また溶血機序の項で記したように CD59 遺伝子変異により小児期より PNH と同様の溶血を来す先天性 CD59 欠損症が知られている。溶血以外にギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）様の神経症状を呈する例のあることが特徴である。（以下略）

3. 診断基準（平成 28 年度改訂）

---

1. 臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。

2. 以下の検査所見がしばしばみられる。
   1) 貧血および白血球、血小板の減少
   2) 血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
   3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
   4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、 赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
   5) 骨髄赤芽球増加（骨髄は過形成が多いが低形成もある）
   6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性

3. 上記臨床所見、検査所見より PNH を疑い、以下の検査所見により診断を確定する。
   1) 直接クームス試験が陰性
   2) グリコシルホスファチヂルイノシトール（GPI）アンカー型膜蛋白の欠損血球（PNH タイプ赤血球）の検出と定量

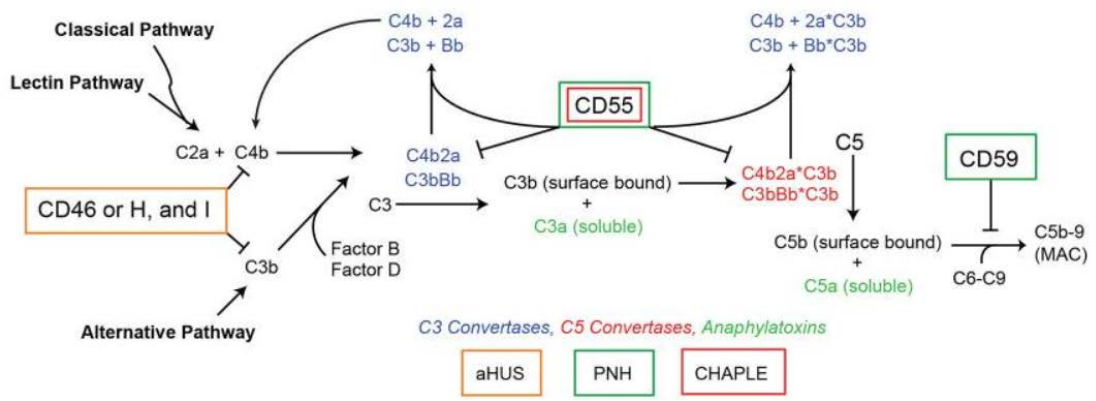
4. 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。
   1) 臨床的 PNH(溶血所見がみられる)
      (1)古典的 PNH
      (2)骨髄不全型 PNH
      (3)混合型 PNH
   2) 溶血所見が明らかでない PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症（臨床的 PNH とは区別する）

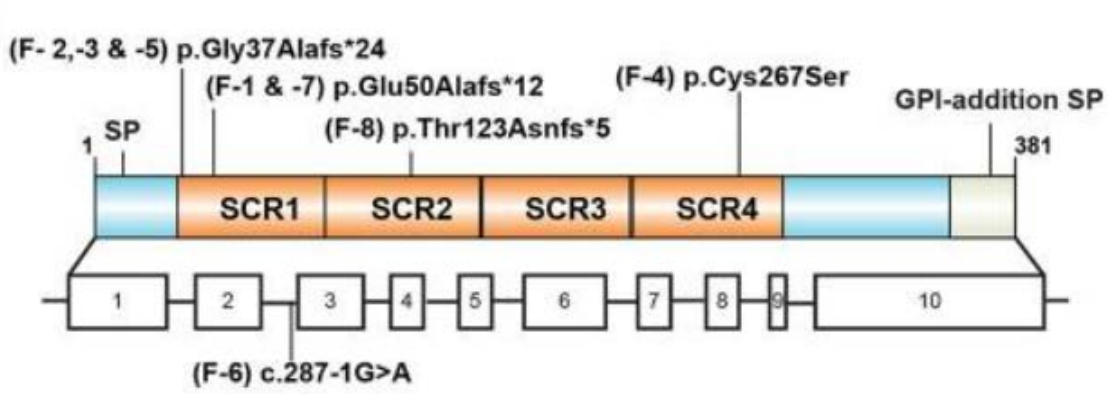
5. 参 考
   1) 確定診断のための溶血所見としては、血清 LDH 値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。PNH タイプ赤血球(III 型)が 1%以上で、血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上であれば、臨床的 PNH と診断してよい。
   2) 直接クームス試験は、エクリズマブ投与中の患者や自己免疫性溶血性貧血を合併した PNH 患者では陽性となることがある。
   3) 混合型 PNH とは、古典的 PNH と骨髄不全型 PNH の両者の特徴を兼ね備えたり、いずれの特徴も不十分で、いずれかの分類に苦慮する場合に便宜的に用いる。

---

7) CD55 deficiency について

2017 年に初めて報告されたタンパク漏出性胃腸症と血栓症を生じるまれな常染色体劣性（潜性）疾患である。CD55/DAF deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy (CHAPLE syndrome)とも呼ばれる。Ozen らによって、早期発症胃腸症状、浮腫、栄養不良、低アルブミン血症、低ガンマグロブリン血症をきたした近親婚の 8 家系において CD55 の loss of function mutation が 6 種類報告されている（NEJM2017）。





CHAPLE の基本的な臨床症状（Ozen A. Immunol Rev 2019）

1．低タンパク血症（低アルブミン、低ガンマグロブリン）；顔面や四肢の浮腫、反復する感染症
2．吸収不良症候群：慢性の下痢、成長障害、貧血、微量元素欠損
3．補体の過剰活性化
4．腸管のリンパ管拡張と炎症
5．内臓の血栓症を起こしやすい

Table S1. Extended Demographic and clinical characteristics of patients with CD55 deficiency.

Patient ID.	P 1.1	P 2.1	P 3.1	P 4.1	P 4.2	P 4.3	P 4.4*	P 5.1	P 5.2	P 5.3*	P 6.1	P 7.1	P 8.1
Demographics													
Current age (yrs) and gender	8, F	23, F	17, M	3, F	17, M	18, M	Deceased (33), F	11, M	13, F	Deceased (4.5), F	Deceased (15), M	4, F	15, F
Age of clinical onset	6 months	6 years	11 months	1 year	2 years	None	NA	1 year	10 years	15 months	18 months	1 year	5 years
Disease manifestations													
Facial and extremity edema	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	None	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	None
GI symptoms	Vomiting, bloody and mucous diarrhea	Abdominal pain, diarrhea, vomiting	Vomiting, bloody diarrhea	Vomiting, bloody and mucous diarrhea	None	None	Chronic Bloody Diarrhea	Diarrhea and vomiting	Abdominal pain, recurrent intestinal obstruction	Diarrhea	Vomiting, abdominal pain, mucous diarrhea	Mucous diarrhea	Abdominal pain, diarrhea
Clinical outcome	PLE persists, with growth retardation, requires frequent albumin infusion	Underwent surgery for intestinal obstruction. In the short term follow-up post-surgery normal albumin levels	PLE persists, requires intermittent albumin infusion	PLE persists, retarded growth, requires frequent albumin infusion	Asymptomatic with subclinical hypoproteinemia	Asymptomatic, mild hypogammaglobulinemia	Persistent PLE with hypoalbuminemia and hypogammaglobulinemia. Intestinal resection to remove obstruction. Died at 33YOA of thrombosis, cardiac arrhythmia, and respiratory distress syndrome following surgical intestinal resection.	Resection of localized lymphangiectasis led to an intermittent recovery of PLE, which recurred. Currently suffers a debilitating disease with frequent hospital admissions and albumin transfusion	Hypoalbuminemia alleviated after surgical resection of lymphangiectatic segments	Persistent hypoalbuminemia and hypogammaglobulinemia, severe malnutrition with vitamin and micronutrient deficiencies, multiple small bowel resection. Patient passed away due to multiple complications.	Severe PLE, required frequent albumin infusion, unstable GI disease and thrombosis. Patient passed away due to thrombotic embolism.	PLE persists, impaired growth and lung infections, requires frequent albumin infusion	PLE persists requiring monthly albumin infusion
Serum Proteins													
Albumin (g/dl)	2.3 (3.5-5.4)	1.9 (3.5-5.4)	1.0 (3.5-5.4)	1.4 (3.5-5.4)	3.2 (3.5-5.4)	4.5 (3.5-5.4)	1.8 (3.5-5.4)	2.2 (3.8-5.4)	2.0 (3.8-5.4)	2.0 (3.5-5.4)	0.8 (3.5-5.4)	1.6 (3.5-5.4)	2.2 (3.5-5.4)
IgG (mg/dl)	160 (745-1804)	188 (876-2197)	143 (549-1684)	148 (604-1941)	321 (913-1894)	889 (913-1894)	647 (751-1560)	184 (886-2530)	483 (976 – 2120)	NA	167 (604-1941)	240 (648-2010)	372 (520-1560)
IgM (mg/dl)	33 (78-261)	49 (75-440)	39.2 (23-269)	44.9 (71-235)	49 (88-322)	78 (88-322)	43 (46-304)	75.5 (67.7-527)	96.8 (78.9-370)	NA	24 (71-235)	38 (52-297)	45 (28-240)
IgA (mg/dl)	28 (57-282)	63 (100-447)	21.3 (61-348)	10.6 (26-296)	43 (135-378)	146 (135-378)	NA	151 (27-198)	11 (97.8-466)	NA	26 (26-296)	36 (44-244)	110 (70-360)
GI Malabsorption features													
Growth retardation	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Anemia	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Micronutrient def.	Low vit-D and -B12	Low iron, ferritin, folate, vit-B12	Low vit-B12, calcium	Low vit-B12	Low ferritin	Low vit-B12	NA	Low iron, vit-B12, calcium, and other nutritional deficiencies	Low iron, vit-B12, and other nutritional deficiencies	Low calcium, magnesium, phosphorus, and various vitamins	Low calcium, iron, ferritin, folate, magnesium, vit-D	Low iron, ferritin, vit -D and -B12	Low iron, ferritin, vit-D
Demonstrated lymphangiectasia	No	Yes	No	No	N/A	N/A	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
GI exam; endoscopy and Imaging	Mucosal ulcers in terminal ileum, lymphoid aggregates; intestinal wall thickening on abdominal CT	Mucosal ulcers in terminal ileum, lymphoid aggregates. Dilatation of intestinal segments on CT	Mucosal ulcers, cryptitis and crypt abscesses, lymphoid infiltration	Lymphoid aggregates in the colonic biopsies	N/A	N/A	Histopathology of intestinal biopsies revealed the presence of dramatic lymphangiectasia in the small intestine.	Ulceration, epithelial erosion, chronic inflammation, and dilated lymphatics in the small intestine mainly jejunum	Dilated lymphatic vessels in submucosal and subserosal small bowel	Endoscopy and histopathological examination of the duodenal biopsies revealed intestinal lymphangiectasis	Dilated lymphatic vessels in duodenum. Slender villi and a prominent lymphoid aggregate. Bowel wall thickening by radiological imaging	Non-specific duodenitis, intestinal lymphangiectasia in duodenum	Low level lymphocyte and plasma cell infiltration of colonic mucosa, juvenile polyp, upper endoscopy normal
Respiratory manifestations	Recurrent infections	Recurrent pneumonia, chronic coughing, and hemoptysis, bronchiectasis resolved with IVIG Rx	Recurrent lung infections	None	None	None	NA	None	None	Yes, Pulmonary Infections	Recurrent infections, fibrotic changes in lung CT	Recurrent pneumonia	None
Vascular features	None	None	None	None	None	None	Yes, Thrombosis and Cerebral Vascular Disease. Intra-abdominal and cerebral vasculopathies	Multiple thrombi in mesenteric and hepatic veins and right atrium	None	Yes, thrombus in the vena cava superior	Multiple thrombi in IVC, heart, and pulmonary arteries	None	Budd-Chiari syndrome
Other systemic features	Autoantibody negative hypothyroidism, osteopenia, finger clubbing, increased fecal α-1 antitrypsin level	Autoantibody negative hypothyroidism, finger clubbing	Arthralgia	Thrombocytosis, finger clubbing, transient proteinuria at the onset of symptoms	None	None		Finger clubbing, thrombocytosis, homozygous for MTHFR A1298C polymorphism, with normal homocysteine levels	Thrombocytosis	Thrombocytosis	Low complement C3, clubbing, transient proteinuria at the onset of symptoms. Hepatosplenomegaly, left renal agenesis, Cervical 5-6 hemivertebrae, scrotal hernia, developmental delay	None	Hepatosplenomegaly and cirrhosis, esophageal varices, hypothyroidism, extreme finger clubbing, arthritis, delayed puberty
Medications													
Supportive Rx	Vit-D and –B12 replacement, intermittent infusions of albumin, enteral feeding, omega-3 fatty acids	Vit-B12 replacement, intermittent infusions of albumin, enteral feeding, folate, iron. Erythrocyte transfusion for once	Vit-B12 replacement, folate, calcium	Vit-B12 replacement, intermittent infusions of albumin	No treatment	No treatment	NA	Albumin infusion once every two weeks. Medium chain triglyceride and vitamin supplemented diet	Albumin infusion once every two weeks	Intravenous calcium, albumin, vitamin, mineral supplements, medium chain triglyceride supplements, and octreotide	Albumin infusion, multivitamin, calcium supplementation, vit-D, iron, magnesium, medium chain fatty acids, zinc, enteral feeding	Albumin infusion, vit -D and –B12 replacement, erythrocyte transfusion for once	Albumin infusion, diuretics (spironolactone and furosemide), Vitamin D, K, Iron supplementation
IBD/ GI Rx	Corticosteroids, mesalazine, azathioprine, anti-TNF (single dose)	Corticosteroids, mesalazine, azathioprine, anti-TNF	Corticosteroids, mesalazine, azathioprine.	None	None	None	Steroids and azathioprine	None	None	None	None	None	None
Other Rx	Octreotide, IVIG+ cotrimoxazole, thyroxin	IVIG+ cotrimoxazole, thyroxin	Colchicine for suspected FMF	None	None	None	Anticoagulation therapy with low molecular weight heparin	Octreotide, low molecular weight heparin	None	Anti-thrombotic treatment with low molecular weight heparin and tissue plasminogen activator	Corticosteroids for lymphangiectasia, octreotide, low molecular weight heparin and aspirin, amitriptyline for headache	Octreotide, cotrimoxazole, IV antibiotics for pneumonia	Thyrax, estradiol, low dose acetyl salicylic acid, Omeprazol, methotrexate, meloxicam, Adalimumab for arthritis

* Genetic testing was not possible due to unavailability of DNA, included due to similarity of clinical phenotype.

	f1	f2	f3
1	ACD		
2	ACP5	acid phosphatase 5, tartrate resistant	HGNC:124
3	ACTB	actin beta	HGNC:132
4	ADA	adenosine deaminase	HGNC:186
5	ADA2	adenosine deaminase 2	HGNC:1839
6	ADAM17	ADAM metallopeptidase domain 17	HGNC:195
7	ADAR	adenosine deaminase, RNA specific	HGNC:225
8	ADGRE2	adhesion G protein-coupled receptor E2	HGNC:3337
9	AICDA	activation induced cytidine deaminase	HGNC:13203
10	AIRE	autoimmune regulator	HGNC:360
11	AK2	adenylate kinase 2	HGNC:362
12	ANGPT1	angiopoietin 1	HGNC:484
13	AP3B1	adaptor related protein complex 3 beta 1 subunit	HGNC:566
14	AP3D1	adaptor related protein complex 3 delta 1 subunit	HGNC:568
15	APOL1	apolipoprotein L1	HGNC:618
16	ATM	ATM serine/threonine kinase	HGNC:795
17	ATP6AP1	ATPase, H+ transporting, lysosomal, accessory protein 1	HGNC:868
18	B2M	beta-2-microglobulin	HGNC:914
19	BACH2	BTB domain and CNC homolog 2	HGNC:14078
20	BCL10	B cell CLL/lymphoma 10	HGNC:989
21	BCL11A	B cell CLL/lymphoma 11A	HGNC:13221
22	BCL11B	B cell CLL/lymphoma 11B	HGNC:13222
23	BLM	Bloom syndrome RecQ like helicase	HGNC:1058
24	BLNK	B cell linker	HGNC:14211
25	BLOC1S6	biogenesis of lysosomal organelles complex 1 subunit 6	HGNC:8549
26	BTK	Bruton tyrosine kinase	HGNC:1133
27	C1QA	complement C1q A chain	HGNC:1241
28	C1QB	complement C1q B chain	HGNC:1242
29	C1QC	complement C1q C chain	HGNC:1245
30	C1R	complement C1r	HGNC:1246
31	C1S	complement C1s	HGNC:1247
32	C2	complement C2	HGNC:1248
33	C3	complement C3	HGNC:1318
34	C4A	complement C4A (Rodgers blood group)	HGNC:1323
35	C4B	complement C4B (Chido blood group)	HGNC:1324
36	C5	complement C5	HGNC:1331
37	C6	complement C6	HGNC:1339
38	C7	complement C7	HGNC:1346
39	C8A	complement C8 alpha chain	HGNC:1352
40	C8B	complement C8 beta chain	HGNC:1353
41	C8G	complement C8 gamma chain	HGNC:1354
42	C9	complement C9	HGNC:1358
43	CARD11	caspase recruitment domain family member 11	HGNC:16393
44	AP1S3	adaptor related protein complex 1 sigma 3 subunit	HGNC:18971
45	CARD9	caspase recruitment domain family member 9	HGNC:16391
46	CARMIL2	capping protein regulator and myosin 1 linker 2	HGNC:27089
47	CASP10	caspase 10	HGNC:1500
48	CASP8	caspase 8	HGNC:1509
49	CCBE1	collagen and calcium binding EGF domains 1	HGNC:29426
50	CD19	CD19 molecule	HGNC:1633
51	CD247	CD247 molecule	HGNC:1677
52	CD27	CD27 molecule	HGNC:11922
53	CD3D	CD3d molecule	HGNC:1673
54	CD3E	CD3e molecule	HGNC:1674
55	CD3G	CD3g molecule	HGNC:1675
56	CD40	CD40 molecule	HGNC:11919
57	CD40LG	CD40 ligand	HGNC:11935
58	CD46	CD46 molecule	HGNC:6953
59	CD55	CD55 molecule (Cromer blood group)	HGNC:2665
60	CD59	CD59 molecule (CD59 blood group)	HGNC:1689
61	CD70	CD70 molecule	HGNC:11937
62	CD79A	CD79a molecule	HGNC:1698
63	CD79B	CD79b molecule	HGNC:1699
64	CD81	CD81 molecule	HGNC:1701
65	CD8A	CD8a molecule	HGNC:1706

	f1	f2	f3
66	CDCA7	cell division cycle associated 7	HGNC:14628
67	CEBPE	CCAAT enhancer binding protein epsilon	HGNC:1836
68	CFB	complement factor B	HGNC:1037
69	CFD	complement factor D	HGNC:2771
70	CFH	complement factor H	HGNC:4883
71	CFHR1	complement factor H-related 1	HGNC:4888
72	CFHR2	complement factor H-related 2	HGNC:4890
73	CFHR3	complement factor H-related 3	HGNC:16980
74	CFHR4	complement factor H-related 4	HGNC:16979
75	CFHR5	complement factor H-related 5	HGNC:24668
76	CFI	complement factor I	HGNC:5394
77	CFP	complement factor properdin	HGNC:8864
78	CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	HGNC:1884
79	CHD7	chromodomain helicase DNA binding protein 7	HGNC:20626
80	CIB1	calcium and integrin binding 1	HGNC:16920
81	CIITA	class II major histocompatibility complex transactivator	HGNC:7067
82	CLCN7	chloride voltage-gated channel 7	HGNC:2025
83	CLPB	ClpB homolog, mitochondrial AAA ATPase chaperonin	HGNC:30664
84	CARD14	caspase recruitment domain family member 14	HGNC:16446
85	CORO1A	coronin 1A	HGNC:2252
86	CR2	complement C3d receptor 2	HGNC:2336
87	CSF2RA	colony stimulating factor 2 receptor alpha subunit	HGNC:2435
88	CSF2RB	colony stimulating factor 2 receptor beta common subunit	HGNC:2436
89	CSF3R	colony stimulating factor 3 receptor	HGNC:2439
90	CTC1	CST telomere replication complex component 1	HGNC:26169
91	CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4	HGNC:2505
92	CTPS1	CTP synthase 1	HGNC:2519
93	CTSC	cathepsin C	HGNC:2528
94	CXCR4	C-X-C motif chemokine receptor 4	HGNC:2561
95	CYBA	cytochrome b-245 alpha chain	HGNC:2577
96	CYBB	cytochrome b-245 beta chain	HGNC:2578
97	DBR1	debranching RNA lariats 1	HGNC:15594
98	DCLRE1B	DNA cross-link repair 1B	HGNC:17641
99	DCLRE1C	DNA cross-link repair 1C	HGNC:17642
100	COPA	coatomer protein complex subunit alpha	HGNC:2230
101	DEPTOR	DEP domain containing MTOR interacting protein	HGNC:22953
102	DGAT1	diacylglycerol O-acyltransferase 1	HGNC:2843
103	DGKE	diacylglycerol kinase epsilon	HGNC:2852
104	DKC1	dyskerin pseudouridine synthase 1	HGNC:2890
105	DNAJC21	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C21	HGNC:27030
106	DDX58	DExD/H-box helicase 58	HGNC:19102
107	DNMT3B	DNA methyltransferase 3 beta	HGNC:2979
108	DOCK2	dedicator of cytokinesis 2	HGNC:2988
109	DOCK8	dedicator of cytokinesis 8	HGNC:19191
110	DSG1	desmoglein 1	HGNC:3048
111	EFL1	elongation factor like GTPase 1	HGNC:25789
112	ELANE	elastase, neutrophil expressed	HGNC:3309
113	EPG5	ectopic P-granules autophagy protein 5 homolog	HGNC:29331
114	ERBIN	erbb2 interacting protein	HGNC:15842
115	ERCC6L2	ERCC excision repair 6 like 2	HGNC:26922
116	EXTL3	exostosin like glycosyltransferase 3	HGNC:3518
117	F12	coaglation fctor XII	HGNC:3530
118	FAAP24	Fanconi anemia core complex associated protein 24	HGNC:28467
119	FADD	Fas associated via death domain	HGNC:3573
120	FAM177B	family with sequence similarity 177 member B	HGNC:34395
121	FAS	Fas cell surface death receptor	HGNC:11920
122	FASLG	Fas ligand	HGNC:11936
123	FAT4	FAT atypical cadherin 4	HGNC:23109
124	FCGR3A	Fc fragment of IgG receptor IIIa	HGNC:3619
125	FCN3	ficolin 3	HGNC:3625
126	FERMT3	fermitin family member 3	HGNC:23151
127	FOXN1	forkhead box N1	HGNC:12765
128	FOXP3	forkhead box P3	HGNC:6106
129	FPR1	formyl peptide receptor 1	HGNC:3826
130	G6PC3	glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3	HGNC:24861

	f1	f2	f3
131	G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase	HGNC:4057
132	GATA2	GATA binding protein 2	HGNC:4171
133	GFI1	growth factor independent 1 transcriptional repressor	HGNC:4237
134	GIMAP5	GTPase, IMAP family member 5	HGNC:18005
135	GINS1	GINS complex subunit 1	HGNC:28980
136	HAX1	HCLS1 associated protein X-1	HGNC:16915
137	HELLS	helicase, lymphoid specific	HGNC:4861
138	DNASE2	deoxyribonuclease 2, lysosomal	HGNC:2960
139	HYOU1	hypoxia up-regulated 1	HGNC:16931
140	ICOS	inducible T cell costimulator	HGNC:5351
141	HMOX1	heme oxygenase 1	HGNC:5013
142	IFNAR2	interferon alpha and beta receptor subunit 2	HGNC:5433
143	IFNGR1	interferon gamma receptor 1	HGNC:5439
144	IFNGR2	interferon gamma receptor 2	HGNC:5440
145	IGHM	immunoglobulin heavy constant mu	HGNC:5541
146	IGKC	immunoglobulin kappa constant	HGNC:5716
147	IGLL1	immunoglobulin lambda like polypeptide 1	HGNC:5870
148	IKBKB	inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta	HGNC:5960
149	IKBKG	inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit gamma	HGNC:5961
150	IKZF1	IKAROS family zinc finger 1	HGNC:13176
151	IKZF3	IKAROS family zinc finger 3	HGNC:13178
152	IL10	interleukin 10	HGNC:5962
153	IL10RA	interleukin 10 receptor subunit alpha	HGNC:5964
154	IL10RB	interleukin 10 receptor subunit beta	HGNC:5965
155	IL12B	interleukin 12B	HGNC:5970
156	IL12RB1	interleukin 12 receptor subunit beta 1	HGNC:5971
157	IL17F	interleukin 17F	HGNC:16404
158	IL17RA	interleukin 17 receptor A	HGNC:5985
159	IL17RC	interleukin 17 receptor C	HGNC:18358
160	IFIH1	interferon induced with helicase C domain 1	HGNC:18873
161	IL21	interleukin 21	HGNC:6005
162	IL21R	interleukin 21 receptor	HGNC:6006
163	IL2RA	interleukin 2 receptor subunit alpha	HGNC:6008
164	IL2RG	interleukin 2 receptor subunit gamma	HGNC:6010
165	IL1RN	interleukin 1 receptor antagonist	HGNC:6000
166	IL6ST	interleukin 6 signal transducer	HGNC:6021
167	IL7R	interleukin 7 receptor	HGNC:6024
168	INO80	INO80 complex subunit	HGNC:26956
169	IRAK1	interleukin 1 receptor associated kinase 1	HGNC:6112
170	IRAK4	interleukin 1 receptor associated kinase 4	HGNC:17967
171	IRF2BP2	interferon regulatory factor 2 binding protein 2	HGNC:21729
172	IRF3	interferon regulatory factor 3	HGNC:6118
173	IRF4	interferon regulatory factor 4	HGNC:6119
174	IRF7	interferon regulatory factor 7	HGNC:6122
175	IRF8	interferon regulatory factor 8	HGNC:5358
176	IL36RN	interleukin 36 receptor antagonist	HGNC:15561
177	ITCH	itchy E3 ubiquitin protein ligase	HGNC:13890
178	ITGAM	integrin subunit alpha M	HGNC:6149
179	ITGB2	integrin subunit beta 2	HGNC:6155
180	ITK	IL2 inducible T cell kinase	HGNC:6171
181	JAGN1	jagunal homolog 1	HGNC:26926
182	JAK1	Janus kinase 1	HGNC:6190
183	JAK2	Janus kinase 2	HGNC:6192
184	JAK3	Janus kinase 3	HGNC:6193
185	KDM6A	lysine demethylase 6A	HGNC:12637
186	KMT2D	lysine methyltransferase 2D	HGNC:7133
187	KRAS	KRAS proto-oncogene, GTPase	HGNC:6407
188	ISG15	ISG15 ubiquitin-like modifier	HGNC:4053
189	LAMTOR2	late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 2	HGNC:29796
190	LAT	linker for activation of T cells	HGNC:18874
191	LCK	LCK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	HGNC:6524
192	LIG1	DNA ligase 1	HGNC:6598
193	LIG4	DNA ligase 4	HGNC:6601
194	LACC1	laccase domain containing 1	HGNC:26789
195	LRBA	LPS responsive beige-like anchor protein	HGNC:1742

	f1	f2	f3
196	LYST	lysosomal trafficking regulator	HGNC:1968
197	MAGT1	magnesium transporter 1	HGNC:28880
198	MALT1	MALT1 paracaspase	HGNC:6819
199	MAP1B	microtubule associated protein 1B	HGNC:6836
200	MAP3K14	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 14	HGNC:6853
201	MAPK8	mitogen-activated protein kinase 8	HGNC:6881
202	MASP2	mannan binding lectin serine peptidase 2	HGNC:6902
203	MCM4	minichromosome maintenance complex component 4	HGNC:6947
204	MCM5	minichromosome maintenance complex component 5	HGNC:6948
205	LPIN2	lipin 2	HGNC:14450
206	MKL1	megakaryoblastic leukemia (translocation) 1	HGNC:14334
207	MLH1	mutL homolog 1	HGNC:7127
208	MOGS	mannosyl-oligosaccharide glucosidase	HGNC:24862
209	MPO	myeloperoxidase	HGNC:7218
210	MRE11	MRE11 homolog, double strand break repair nuclease	HGNC:7230
211	MS4A1	membrane spanning 4-domains A1	HGNC:7315
212	MSH2	mutS homolog 2	HGNC:7325
213	MSH6	mutS homolog 6	HGNC:7329
214	MSN	moesin	HGNC:7373
215	MTHFD1	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, cyclohydrolase and formyltetrahydrofolate synthetase 1	HGNC:7432
216	MEFV	MEFV, pyrin innate immunity regulator	HGNC:6998
217	MYD88	myeloid differentiation primary response 88	HGNC:7562
218	MYSM1	Myb like, SWIRM and MPN domains 1	HGNC:29401
219	NBAS	neuroblastoma amplified sequence	HGNC:15625
220	NBN	nibrin	HGNC:7652
221	NCF1	neutrophil cytosolic factor 1	HGNC:7660
222	NCF2	neutrophil cytosolic factor 2	HGNC:7661
223	NCF4	neutrophil cytosolic factor 4	HGNC:7662
224	NCSTN	nicastrin	HGNC:17091
225	NDRG1	N-myc downstream regulated 1	HGNC:7679
226	NEIL3	nei like DNA glycosylase 3	HGNC:24573
227	NFAT5	nuclear factor of activated T cells 5	HGNC:7774
228	NFKB1	nuclear factor kappa B subunit 1	HGNC:7794
229	NFKB2	nuclear factor kappa B subunit 2	HGNC:7795
230	NFKBIA	NFKB inhibitor alpha	HGNC:7797
231	NFKBID	NFKB inhibitor delta	HGNC:15671
232	NHEJ1	non-homologous end joining factor 1	HGNC:25737
233	NHP2	NHP2 ribonucleoprotein	HGNC:14377
234	NKX2-5	NK2 homeobox 5	HGNC:2488
235	MVK	mevalonate kinase	HGNC:7530
236	NLRC4	NLR family CARD domain containing 4	HGNC:16412
237	NLRP1	NLR family pyrin domain containing 1	HGNC:14374
238	NLRP12	NLR family pyrin domain containing 12	HGNC:22938
239	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3	HGNC:16400
240	NLRP7		
241	NOP10	NOP10 ribonucleoprotein	HGNC:14378
242	NRAS	NRAS proto-oncogene, GTPase	HGNC:7989
243	NSMCE3	NSE3 homolog, SMC5-SMC6 complex component	HGNC:7677
244	ORAI1	ORAI calcium release-activated calcium modulator 1	HGNC:25896
245	OSTM1	osteopetrosis associated transmembrane protein 1	HGNC:21652
246	NOD2	nucleotide binding oligomerization domain containing 2	HGNC:5331
247	PARN	poly(A)-specific ribonuclease	HGNC:8609
248	PAX5	paired box 5	HGNC:8619
249	PAXX	PAXX, non-homologous end joining factor	HGNC:27849
250	PEPD	peptidase D	HGNC:8840
251	PGM3	phosphoglucomutase 3	HGNC:8907
252	PIGA	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A	HGNC:8957
253	PIK3CD	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta	HGNC:8977
254	PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1	HGNC:8979
255	OTULIN	OTU deubiquitinase with linear linkage specificity	HGNC:25118
256	PLEKHM1	pleckstrin homology and RUN domain containing M1	HGNC:29017
257	PLG	plasminogen	HGNC:9071
258	PMS2	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component	HGNC:9122
259	PNP	purine nucleoside phosphorylase	HGNC:7892
260	PLCG2	phospholipase C gamma 2	HGNC:9066

	f1	f2	f3
261	POLE	DNA polymerase epsilon, catalytic subunit	HGNC:9177
262	POLE2	DNA polymerase epsilon 2, accessory subunit	HGNC:9178
263	POLA1	DNA polymerase alpha 1, catalytic subunit	HGNC:9173
264	PRF1	perforin 1	HGNC:9360
265	PRKCD	protein kinase C delta	HGNC:9399
266	PRKDC	protein kinase, DNA-activated, catalytic polypeptide	HGNC:9413
267	PSEN1	presenilin 1	HGNC:9508
268	PSENEN	presenilin enhancer gamma-secretase subunit	HGNC:30100
269	POMP	proteasome maturation protein	HGNC:20330
270	PSMA3	proteasome subunit alpha 3	HGNC:9532
271	PSMB4	proteasome subunit beta 4	HGNC:9541
272	PSMB8	proteasome subunit beta 8	HGNC:9545
273	PSMB9	proteasome subunit beta 9	HGNC:9546
274	PTEN	phosphatase and tensin homolog	HGNC:9588
275	PTPRC	protein tyrosine phosphatase, receptor type C	HGNC:9666
276	RAB27A	RAB27A, member RAS oncogene family	HGNC:9766
277	RAC2	Rac family small GTPase 2	HGNC:9802
278	RAD50	RAD50 double strand break repair protein	HGNC:9816
279	RAG1	recombination activating 1	HGNC:9831
280	RAG2	recombination activating 2	HGNC:9832
281	RANBP2	RAN binding protein 2	HGNC:9848
282	RASGRP1	RAS guanyl releasing protein 1	HGNC:9878
283	RASGRP2	RAS guanyl releasing protein 2	HGNC:9879
284	PSTPIP1	proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1	HGNC:9580
285	RC3H1	ring finger and CCCH-type domains 1	HGNC:29434
286	REL	REL proto-oncogene, NF-kB subunit	HGNC:9954
287	RBCK1	RANBP2-type and C3HC4-type zinc finger containing 1	HGNC:15864
288	RELB	RELB proto-oncogene, NF-kB subunit	HGNC:9956
289	RFX5	regulatory factor X5	HGNC:9986
290	RFXANK	regulatory factor X associated ankyrin containing protein	HGNC:9987
291	RFXAP	regulatory factor X associated protein	HGNC:9988
292	RHOH	ras homolog family member H	HGNC:686
293	RMRP	RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease	HGNC:10031
294	RELA	RELA proto-oncogene, NF-kB subunit	HGNC:9955
295	RNASEH2A	ribonuclease H2 subunit A	HGNC:18518
296	RNASEH2B	ribonuclease H2 subunit B	HGNC:25671
297	RNF168	ring finger protein 168	HGNC:26661
298	RNASEH2C	ribonuclease H2 subunit C	HGNC:24116
299	RNU4ATAC	RNA, U4ATAC small nuclear	HGNC:34016
300	RORC	RAR related orphan receptor C	HGNC:10260
301	RPSA	ribosomal protein SA	HGNC:6502
302	RTEL1	regulator of telomere elongation helicase 1	HGNC:15888
303	SAMD9	sterile alpha motif domain containing 9	HGNC:1348
304	SAMD9L	sterile alpha motif domain containing 9 like	HGNC:1349
305	RNF31	ring finger protein 31	HGNC:16031
306	SBDS	SBDS, ribosome maturation factor	HGNC:19440
307	SEC61A1	Sec61 translocon alpha 1 subunit	HGNC:18276
308	SEMA3E	semaphorin 3E	HGNC:10727
309	SERPING1	serpin family G member 1	HGNC:1228
310	SH2D1A	SH2 domain containing 1A	HGNC:10820
311	SAMHD1	SAM and HD domain containing deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase 1	HGNC:15925
312	SLC11A1	solute carrier family 11 member 1	HGNC:10907
313	SH3BP2	SH3 domain binding protein 2	HGNC:10825
314	SLC35C1	solute carrier family 35 member C1	HGNC:20197
315	SLC37A4	solute carrier family 37 member 4	HGNC:4061
316	SLC46A1	solute carrier family 46 member 1	HGNC:30521
317	SLCO2A1	solute carrier organic anion transporter family member 2A1	HGNC:10955
318	SLC29A3	solute carrier family 29 member 3	HGNC:23096
319	SMARCAL1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a like 1	HGNC:11102
320	SMARCD2	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily d, member 2	HGNC:11107
321	SNX10	sorting nexin 10	HGNC:14974
322	SP110	SP110 nuclear body protein	HGNC:5401
323	SPINK5	serine peptidase inhibitor, Kazal type 5	HGNC:15464
324	SRP54	signal recognition particle 54	HGNC:11301
325	STAT1	signal transducer and activator of transcription 1	HGNC:11362

	f1	f2	f3
326	STAT2	signal transducer and activator of transcription 2	HGNC:11363
327	STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	HGNC:11364
328	STAT5A	signal transducer and activator of transcription 5A	HGNC:11366
329	STAT5B	signal transducer and activator of transcription 5B	HGNC:11367
330	STIM1	stromal interaction molecule 1	HGNC:11386
331	STK4	serine/threonine kinase 4	HGNC:11408
332	STN1	STN1, CST complex subunit	HGNC:26200
333	STX11	syntaxin 11	HGNC:11429
334	STXBP2	syntaxin binding protein 2	HGNC:11445
335	TAP1	transporter 1, ATP binding cassette subfamily B member	HGNC:43
336	TAP2	transporter 2, ATP binding cassette subfamily B member	HGNC:44
337	TAPBP	TAP binding protein	HGNC:11566
338	TAZ	tafazzin	HGNC:11577
339	TBK1	TANK binding kinase 1	HGNC:11584
340	TBX1	T-box 1	HGNC:11592
341	TCF3	transcription factor 3	HGNC:11633
342	TCF7L1	transcription factor 7 like 1	HGNC:11640
343	TCN2	transcobalamin 2	HGNC:11653
344	TERC	telomerase RNA component	HGNC:11727
345	TERT	telomerase reverse transcriptase	HGNC:11730
346	TFRC	transferrin receptor	HGNC:11763
347	THBD	thrombomodulin	HGNC:11784
348	TICAM1	toll like receptor adaptor molecule 1	HGNC:18348
349	TINF2	TERF1 interacting nuclear factor 2	HGNC:11824
350	TIRAP	TIR domain containing adaptor protein	HGNC:17192
351	TLR3	toll like receptor 3	HGNC:11849
352	TMC6	transmembrane channel like 6	HGNC:18021
353	TMC8	transmembrane channel like 8	HGNC:20474
354	SMAD3		
355	TMEM173	transmembrane protein 173	HGNC:27962
356	TNFAIP3	TNF alpha induced protein 3	HGNC:11896
357	TNFRSF13B	TNF receptor superfamily member 13B	HGNC:18153
358	TNFRSF13C	TNF receptor superfamily member 13C	HGNC:17755
359	TNFRSF11A	TNF receptor superfamily member 11a	HGNC:11908
360	TNFRSF4	TNF receptor superfamily member 4	HGNC:11918
361	TNFSF11	TNF superfamily member 11	HGNC:11926
362	TNFSF12	TNF superfamily member 12	HGNC:11927
363	TOM1	target of myb1 membrane trafficking protein	HGNC:11982
364	TOP2B	DNA topoisomerase II beta	HGNC:11990
365	TPP1	tripeptidyl peptidase 1	HGNC:2073
366	TPP2	tripeptidyl peptidase 2	HGNC:12016
367	TPSAB1	tryptase alpha/beta 1	HGNC:12019
368	TRAC	T cell receptor alpha constant	HGNC:12029
369	TRAF3	TNF receptor associated factor 3	HGNC:12033
370	TRAF3IP2	TRAF3 interacting protein 2	HGNC:1343
371	TNFRSF1A	TNF receptor superfamily member 1A	HGNC:11916
372	TRNT1	tRNA nucleotidyl transferase 1	HGNC:17341
373	TTC37	tetratricopeptide repeat domain 37	HGNC:23639
374	TTC7A	tetratricopeptide repeat domain 7A	HGNC:19750
375	TYK2	tyrosine kinase 2	HGNC:12440
376	UNC119	unc-119 lipid binding chaperone	HGNC:12565
377	UNC13D	unc-13 homolog D	HGNC:23147
378	UNC93B1	unc-93 homolog B1, TLR signaling regulator	HGNC:13481
379	UNG	uracil DNA glycosylase	HGNC:12572
380	USB1	U6 snRNA biogenesis phosphodiesterase 1	HGNC:25792
381	TREX1	three prime repair exonuclease 1	HGNC:12269
382	VPREB1	V-set pre-B cell surrogate light chain 1	HGNC:12709
383	VPS13B	vacuolar protein sorting 13 homolog B	HGNC:2183
384	VPS45	vacuolar protein sorting 45 homolog	HGNC:14579
385	WAS	Wiskott-Aldrich syndrome	HGNC:12731
386	WASF2	WAS protein family member 2	HGNC:12733
387	WIPF1	WAS/WASL interacting protein family member 1	HGNC:12736
388	WRAP53	WD repeat containing antisense to TP53	HGNC:25522
389	XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis	HGNC:592
390	ZAP70	zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70	HGNC:12858

	f1	f2	f3
391	ZBTB24	zinc finger and BTB domain containing 24	HGNC:21143
392	ZNF341	zinc finger protein 341	HGNC:15992
393	USP18	ubiquitin specific peptidase 18	HGNC:12616
394	WDR1	WD repeat domain 1	HGNC:12754
395	DEPDC6		
396	ERBB2IP		
397	OAS1		
398	APRIL		
399	ARHGEF1		
400	CD28		
401	COPG1		
402	CYBC1		
403	DIAPH1		
404	DOCK11		
405	FNIP1		
406	GIMAP6		
407	HAVCR2		
408	HEM1		
409	ICOSLG		
410	IFNAR1		
411	IL12RB2		
412	IL18BP		
413	IL23R		
414	IL2RB		
415	IRF9		
416	NUP93		
417	PIK3CG		
418	PTCRA		
419	RIPK1		
420	SHARPIN		
421	SPPL2A		
422	STXBP3		
423	TANK		
424	USP43		
425	WAVE2		
426	PSMG2		

Journal of Clinical Immunology (2020) 40:24–64
https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x

ORIGINAL ARTICLE

Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

Stuart G. Tangye[1,2] · Waleed Al-Herz[3] · Aziz Bousfiha[4] · Talal Chatila[5] · Charlotte Cunningham-Rundles[6] · Amos Etzioni[7] · Jose Luis Franco[8] · Steven M. Holland[9] · Christoph Klein[10] · Tomohiro Morio[11] · Hans D. Ochs[12] · Eric Oksenhendler[13] · Capucine Picard[14,15] · Jennifer Puck[16] · Troy R. Torgerson[12] · Jean-Laurent Casanova[17,18,19,20] · Kathleen E. Sullivan[21]

Received: 4 November 2019 / Accepted: 18 December 2019 / Published online: 17 January 2020
© The Author(s) 2020, corrected publication 2020

Abstract

We report the updated classification of Inborn Errors of Immunity/Primary Immunodeficiencies, compiled by the International Union of Immunological Societies Expert Committee. This report documents the key clinical and laboratory features of 430 inborn errors of immunity, including 64 gene defects that have either been discovered in the past 2 years since the previous update (published January 2018) or were characterized earlier but have since been confirmed or expanded upon in subsequent studies. The application of next-generation sequencing continues to expedite the rapid identification of novel gene defects, rare or common; broaden the immunological and clinical phenotypes of conditions arising from known gene defects and even known variants; and implement gene-specific therapies. These advances are contributing to greater understanding of the molecular, cellular, and immunological mechanisms of disease, thereby enhancing immunological knowledge while improving the management of patients and their families. This report serves as a valuable resource for the molecular diagnosis of individuals with heritable immunological disorders and also for the scientific dissection of cellular and molecular mechanisms underlying inborn errors of immunity and related human diseases.

Keywords IUIS · primary immune deficiency · inborn errors of immunity · immune dysregulation · autoinflammatory disorders · next-generation sequencing

Inborn errors of immunity, also referred to as primary immunodeficiencies, manifest as increased susceptibility to infectious diseases, autoimmunity, autoinflammatory diseases, allergy, and/or malignancy. These conditions are caused by monogenic germline mutations that result in loss of expression, loss-of-function (LOF; amorphic/hypomorphic), or gain-of-function (GOF; hypermorphic) of the encoded protein [1, 2]. Heterozygous lesions may underlie autosomal dominant traits by GOF, haploinsufficiency, or negative dominance. Biallelic lesions typically cause autosomal recessive traits by LOF of the encoded protein (rarely GOF), while X-linked recessive traits arise from LOF of genes on the X chromosome, either in the hemizygous state in males or in the homozygous state in females. Rare X-linked dominant traits can also arise from LOF or GOF variants. This results in aberrant immunity due to the critical roles of these proteins in the development, maintenance and function of cells of the immune system, or cells other than leukocytes that contribute to immunity, during homeostasis and in response to external (e.g., infectious agents or environmental antigens) and internal (e.g., cytokines, self-antigens and cancer cells) stimuli [3–5]. Inborn errors of immunity were traditionally considered to be rare diseases, affecting ~1 in 10,000 to 1 in 50,000 births. However, with ongoing discovery of novel inborn errors of immunity (Fig. 1a) and improved definition of clinical phenotypes [6–8], the collective prevalence of these conditions is more likely to be at least 1/1000–1/5000 [9]. Indeed, more common inborn errors have recently been described [10]. Regardless of their exact incidence and prevalence, inborn errors of immunity represent an unprecedented model to link defined monogenic defects with

✉ Stuart G. Tangye
s.tangye@garvan.org.au

Extended author information available on the last page of the article

clinical phenotypes of immune dysregulation, in a broad sense of the term. As a committee, we are aware that human immunity involves cells other than circulating or tissue leukocytes and that it can be scaled up from the immune system to the whole organism. Inborn errors of immunity have unequivocally revealed non-redundant roles of single genes and their products in immune function [3, 4, 6–8], formed the basis of improved mechanism-based therapies for the immunopathology underlying many diseases [8, 11], established immunological paradigms representing the foundations of basic, clinical and translational immunology [3–5, 9, 12–14], and provided insights into the molecular pathogenesis of more common diseases [9, 15]. Clear examples of these include:

- The initial description by Bruton of X-linked agammaglobulinemia (XLA) and the ability to treat this condition with antibody replacement therapy (the mainstay treatment for antibody deficiency diseases such as CVID) [16]
- The discovery of mutations in *BTK* [12] and the subsequent development of BTK-inhibitors such as ibrutinib for the treatment of B cell malignancies [14]
- Progressive CD4 T cell deficiency explains opportunistic infections secondary to HIV infection [9].

Thus, the study of inborn errors of immunity has provided profound advances in the practice of precision molecular medicine.

Since the early 1950s, when XLA was one of the first primary immune deficiencies to be described [16], clinical immunology has leveraged advances in the development of new methods to expedite the identification of defects of the immune system and the cellular, molecular, and genetic aberrations underlying these conditions. Indeed, the completion of the Human Genome Project in the early 2000s, coupled with rapid developments in next generation DNA sequencing (NGS) technologies, enabled the application of cost-effective and time-efficient sequencing of targeted gene panels, whole exomes, or whole genomes to cohorts of patients suspected of having a monogenic explanation for their disease. These platforms have led to a quantum leap in the identification and diagnosis of previously undefined genetically determined defects of the immune system (Fig. 1a, b; [6–8]).

The International Union of Immunological Societies Expert Committee of Inborn Errors of Immunity comprises pediatric and adult clinical immunologists, clinician/scientists and researchers in basic immunology from across the globe (https://iuis.org/committees/iei/). A major objective and responsibility of the committee is to provide the clinical and research communities with an update of genetic causes of immune deficiency and dysregulation. The committee has existed since 1970 and has published an updated report approximately every 2 years to inform the field of these advances (Fig. 1a). In March 2019, the committee met in New York to discuss and debate the inclusion of genetic variants published over the preceding 2 years (since June 2017) [1, 2], as well as gene mutations that had appeared in the literature earlier but, based on newly available evidence, were now substantiated (Fig. 1b).

Rather than simply including every gene variant reported, the committee applies very stringent criteria such that only those genes with convincing evidence of disease pathogenicity are classified as causes of novel inborn errors of immunity [17]. The Committee makes informed judgments for including new genetic causes of immunological conditions based on what we believe is most useful for practitioners caring for patients. Our current, and continuously evolving, practice is that criteria for inclusion can be met by several ways, for

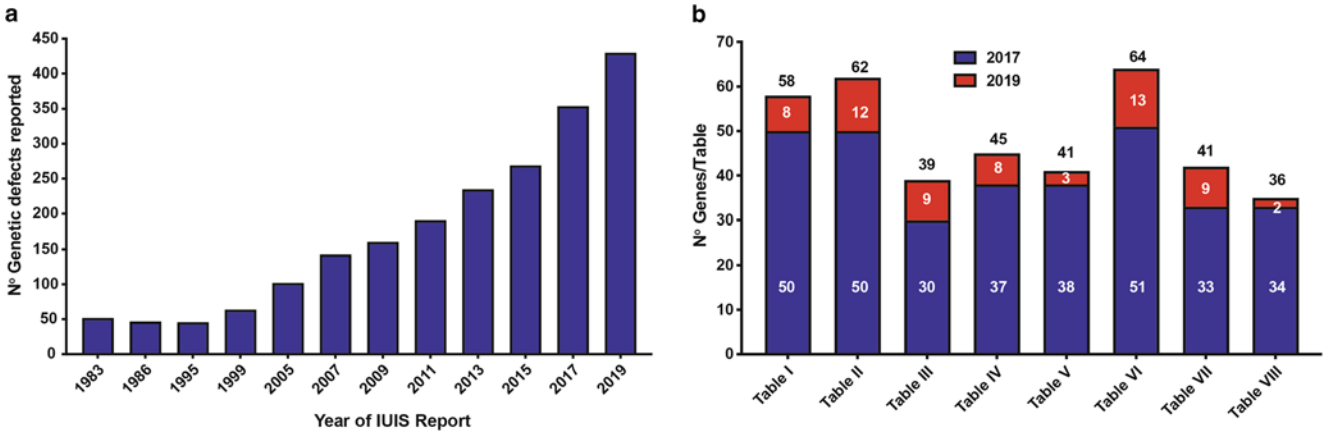


Fig. 1 Rate of discovery of novel inborn errors of immunity: 1983–2019. **a** The number of genetic defects underlying monogenic immune disorders as reported by the IUIS/WHO committee in the indicated year. **b** The number of pathogenic gene variants listed in each table by the IUIS committee. Report published in 2017, and the number of new genes for each table contained in this report (red bars). The numbers in each column correspond to the number of genes reported in the 2017 IUIS update (blue bars) [1, 2], the number of new genes for each table contained in this report (red bars), and the total number of genes for each table. Note: only data for Tables 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, and 8 are shown, because Table 9 (bone marrow failure) is a new addition to the current report.

instance peer-reviewed publication of (1) multiple cases from unrelated kindreds, including detailed immunologic data, or (2) very few cases, or even a single case (see below), for whom compelling mechanistic/pathogenic data is also provided, generally from parallel studies in an animal or cell culture model.

Herein, we provide this latest update. The inborn errors of immunity are listed in 10 tables: Combined immunodeficiencies (Table 1), Combined immunodeficiencies with syndromic features (Table 2), Predominantly antibody deficiencies (Table 3), Diseases of immune dysregulation (Table 4), Congenital defects of phagocytes (Table 5), Defects in intrinsic and innate immunity (Table 6), Autoinflammatory diseases (Table 7), Complement deficiencies (Table 8), and Phenocopies of inborn errors of immunity (Table 10) (Fig. 1b). Since the last update (published January 2018) [1, 2], we have added a new table to consolidate genes that cause bone marrow failure (Table 9). Our division into phenotypes does not imply that the presentation is homogeneous. Rather, we recognize that substantial phenotypic and clinical heterogeneity exists within groups of patients with mutations in the same gene and even between individuals from the same pedigree with the identical gene mutation. To simplify the classification, each disorder has been listed only once, although distinct disorders due to mutations in the same gene, but with different modes of inheritance and pathogenic mechanisms are listed individually. Thus, several genes appear more than once in this update (some examples are listed below). Sub-divisions within each table segregate groups of disorders into coherent phenotypic sets. OMIM numbers are also provided within each table. If a OMIM number has not yet been issued for a particular genetic condition, then the number provided generally refers to the OMIM for that gene. Beneath each table, the new disorders added to this update are highlighted for easy reference.

The advances in our understanding of clinical immunology continue to expand at a vast and remarkable rate, with the addition in this update of many—64, distributed across all tables (Fig. 1b)—novel genetic defects underlying inborn errors of immunity. Perhaps not surprisingly, most if not all of these new variants were identified by NGS, thus highlighting that whole exome/whole genome sequencing has become the gold standard for identifying novel pathogenic gene variants [6–8]. Indeed, since the first application of NGS to identify novel inborn errors of immunity was published in 2010 [18], ~45% of all currently known disease-causing variants have been discovered by whole exome/genome sequencing. Thus, a typical approach to identifying a pathogenic variant in a new patient might now consist of first sequencing a phenotype-driven panel of genes and advancing to whole exome/genome sequencing if the cause of disease remains elusive.

In this update, we increase the list of immunological diseases to 404, with 430 known genetic defects identified as causing these conditions. The unbiased application of NGS to the discovery and characterization of novel inborn errors of immunity continues to inform clinical and basic immunology. Thus, additional phenotypes have been identified for conditions resulting from variants in known and novel genes; the penetrance of genetic variants on clinical phenotypes has been shown to be highly variable; and clinical entities sharing common phenotypes have been discovered. For example, this update includes the findings that bi-allelic mutations in *ZNF341* [19, 20], *IL6ST* (encoding gp130, a common component of the receptors for IL-6, IL-11, IL-27, LIF, OSM, CNTF) [21, 22], or *IL6R* [23, 24] all cause conditions that resemble autosomal dominant hyper-IgE syndrome due to dominant negative mutations in *STAT3* [15]. Detailed analyses of these patients revealed a novel mechanism of regulating STAT3 signaling (via the transcription factor ZNF341) and defined the exact consequences of impaired IL-6/IL-6R/gp130 and putatively IL-11/IL-11R/gp130 signaling to the phenotype of AD-HIES.

Furthermore, key findings over the past 2 years continue to reveal that distinct mechanisms of disease (GOF, LOF, dominant negative, haploinsufficient), as well as different modes of inheritance (autosomal recessive, autosomal dominant) of variants in the *same* gene can cause disparate clinical conditions. This is a fascinating aspect of the genetics of human disease, and a salient reminder to be cognizant of the nature of the genetic variants identified from NGS. It is these genes that have several entries in this update. A few recent examples include:

1. Heterozygous variants in *CARD11* [25, 26] or *STAT5B* [27] can be pathogenic due to negative dominance. This was potentially unexpected because autosomal recessive LOF variants in both of these genes were previously reported to cause combined immunodeficiency and severe immune dysregulation, respectively, yet heterozygous relatives of these affected individuals were healthy [28, 29].
2. While heterozygous dominant negative mutations in *TCF3*, encoding the transcription factor E47, cause B cell deficiency and agammaglobulinemia [30], nonsense mutations in *TCF3* have now been identified that are pathogenic only in an autosomal recessive state, as heterozygous carriers of these particular allelic variants remained healthy [31, 32].
3. A heterozygous hypermorphic variant in *IKBKB* was found to cause a combined immunodeficiency [33] not too dissimilar to the original description of bi-allelic, recessive variants in *IKBKB* [34]. Similarly, bi-allelic LOF mutations in *PIK3CD* are now known to cause B cell deficiency and agammaglobulinemia [35–37], which is

quite distinct from the immune dysregulated state of individuals with monoallelic activating *PIK3CD* mutations [1, 37]. This observation nicely parallels the earlier findings of either homozygous or heterozygous mutations in *PIK3R1* that clinically phenocopy recessive or activating mutations in *PIK3CD* respectively [1, 37].

4. Distinct diseases can result from heterozygous mutations in *IKZF1* (Ikaros): combined immunodeficiency due to dominant negative alleles [38] or CVID due to haploinsufficiency [39].
5. Similar to *STAT1* [40], variants in *RAC2* [41–45] or *CARD11* [25, 26, 28] can be pathogenic either as monoallelic GOF or LOF or bi-allelic recessive LOF.

Thus, these findings have revealed the fundamental importance of elucidating the impact of a novel variant on the function of the encoded protein and thus the mechanism of pathogenicity. Furthermore, these new entries are an important reminder not to overlook the potential significance of identifying heterozygous variants in genes previously believed to cause disease only in a biallelic manner or to result in a previously defined specific clinical entity. Indeed, there are now at least 35 genes that have multiple entries in the current update, reflecting the distinct mechanisms by which variants result in or cause disease (e.g., *STAT1, STAT3, NLRP1, RAC2, ZAP70, CARD11, IKBKB, WAS, JAK1, IFIH1, C3*, *C1R, C1S*–GOF or LOF; *STAT5, STAT1, CARD11, ACD, CFH, CFHR1–5, FOXN1, RAC2, TCF3, AICDA, PIK3R1, IFNGR1, TREX1, TICAM1, IRF8*–AD or AR; *PIK3CD*–AD GOF, AR LOF; *IKZF1*–AD, or haploinsufficient; *NLRP3*—distinct disease phenotypes despite all resulting from GOF alleles).

As noted above, genetic, biochemical, and functional analyses of putative novel pathogenic variants need to meet stringent criteria to be considered for inclusion in this update [17]. These criteria can make reporting genetic findings from single cases challenging, as often the best evidence that a novel variant is disease-causing is to identify additional, similarly affected but unrelated individuals with the same variants, or functionally similar variants in the same gene. While this can be challenging, particularly in light of the rarity of individual inborn errors of immunity, robust mechanistic laboratory investigations continue to provide compelling data from single patients, with or without evidence from animal models. Specifically, homozygous LOF mutations in *IRF9* [46] and *IL18BP* [47] were identified and rigorously characterized in single patients and found to be the molecular cause of life-threatening influenza and fulminant viral hepatitis, respectively.

The study and discovery of novel inborn errors of immunity can also enable improved patient management by implementing gene-specific targeted therapies. Thus, JAK inhibitors are being used to treat disorders of immune dysregulation resulting from GOF mutations in *JAK1*, *STAT1* or *STAT3* [11], while mTOR inhibitors such as rapamycin or PI3K p110δ-specific inhibitors have been reported for the treatment of individuals with *PIK3CD* GOF or *PIK3R1* LOF mutations [37]. Regarding novel gene defects, immune dysregulation due to *DEF6* deficiency was successfully treated with abatacept (CTLA4-Ig) [48]. This correlated with impaired CTLA4 expression and function in DEF6-deficient T cells [48] and parallels the therapeutic use of abatacept and belatacept for LRBA-deficiency and CTLA4 haploinsufficiency, both of which are characterized by reduced CTLA4 expression in affected regulatory T cells [49, 50]. From a theoretical perspective, the finding that MSMD can be caused by mutations in *IL12RB2*, *IL23R* or *SPPL2A* and that these mutations are associated with impaired production of IFNγ—a requisite of anti-mycobacterial immunity—implies that IFNγ administration could be therapeutically beneficial in these clinical settings [51, 52]. Similarly, recombinant IL18BP could potentially ameliorate viral-induced liver toxicity due to *IL18BP* deficiency [47].

The goals of the IUIS Expert Committee on Inborn Errors of Immunity are to increase awareness, facilitate recognition, promote optimal treatment, and support research in the field of disorders of immunity. Thus, this 2019 Update and the accompanying "Phenotypical IUIS Classification" publications are intended as resources for clinicians and researchers. Importantly, these tables underpin the design of panels used for targeted gene sequencing to facilitate genetic diagnoses or inborn errors. In the past 5 years, the number of gene defects underlying inborn errors of immunity has nearly doubled from ~ 250 to 430 (Fig. 1a). The human genome contains 1800–2000 genes that are known to be involved in immune responses [13]. Thus, the discovery and study of inborn errors of immunity has elegantly illustrated that > 20% of these immune genes play non-redundant roles in host defense and immune regulation. With the improved identification and phenotyping of patients with rare diseases, combined with high throughput genome sequencing, the number of genes fundamentally required for immunity will no doubt continue to increase, further revealing critical and novel roles for specific genes, molecules, pathways and cell types in immune responses, as well as mechanisms of disease pathogenesis and targets for immunotherapies. The field of inborn errors of immunity, and the global clinical and research communities, will therefore continue to provide key insights into basic and clinical immunology.

Table 1 Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
1. T-B+ severe combined immune deficiency (SCID)							
γc deficiency (common gamma chain SCID, CD132 deficiency)	*IL2RG*	XL	308380	Very low	Normal to high	Low	Low NK
JAK3 deficiency	*JAK3*	AR	600173	Very low	Normal to high	Low	Low NK
IL7Rα deficiency	*IL7R*	AR	146661	Very low	Normal to high	Low	Normal NK
CD45 deficiency	*PTPRC*	AR	151460	Very low	Normal	Low	Normal γ/δ T cells
CD3δ deficiency	*CD3D*	AR	186790	Very low	Normal	Low	Normal NK, no γ/δ T cells
CD3ε deficiency	*CD3E*	AR	186830	Very low	Normal	Low	Normal NK, no γ/δ T cells
CD3ζ deficiency	*CD3Z*	AR	186780	Very low	Normal	Low	Normal NK, no γ/δ T cells
Coronin-1A deficiency	*CORO1A*	AR	605000	Very low	Normal	Low	Detectable thymus
LAT deficiency	*LAT*	AR	602354	Normal to low	Normal to low	High	Typical SCID or combined immunodeficiency, the latter with adenopathy, splenomegaly, recurrent infections, autoimmunity
2. T-B- SCID							
RAG deficiency	*RAG1* *RAG2*	AR	179615 179616	Very low	Very low	Decreased	Normal NK cell number, but increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells
DCLRE1C (Artemis) deficiency	*DCLRE1C*	AR	605988	Very low	Very low	Decreased	Normal NK cell number, but increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells, radiation sensitivity
DNA PKcs deficiency	*PRKDC*	AR	615966	Very low	Very low	Variable	Normal NK, radiation sensitivity, microcephaly
Cernunnos/XLF deficiency	*NHEJ1*	AR	611290	Very low	Very low	Decreased	Normal NK, radiation sensitivity, microcephaly
DNA ligase IV deficiency	*LIG4*	AR	601837	Very low	Very low	Decreased	Normal NK, radiation sensitivity, microcephaly
Adenosine deaminase (ADA) deficiency	*ADA*	AR	608958	Very low	Low, decreasing	Low, decreasing	Low NK, bone defects, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects
AK2 defect	*AK2*	AR	103020	Very low	Very Low	Decreased	Reticular dysgenesis with neutropenia; deafness
Activated RAC2 defect	*RAC2*	AD GOF	602049	Very low	Very Low	Low, poor specific antibody responses	Recurrent bacterial and viral infections, lymphoproliferation; neutropenia
3. Combined immunodeficiency (CID), generally less profound than SCID							
CD40 ligand (CD154) deficiency	*CD40LG*	XL	308230	Normal to low	$sIgM^+IgD^+$ naïve B cells present; IgG^+, IgA^+, IgE^+ memory B cells absent	IgM normal or high, other Ig isotypes low	Severe and opportunistic infections, idiopathic neutropenia; hepatitis and cholangitis, *Cryptosporidium* infections, cholangiocarcinoma; autoimmune blood cytopenias; peripheral neuroectodermal tumors
CD40 deficiency	*CD40*	AR	606843	Normal			Neutropenia, opportunistic infections, gastrointestinal and biliary tract and liver disease, *Cryptosporidium* infections

Table 1 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
ICOS deficiency	*ICOS*	AR	604558	Normal	Normal	Low	Recurrent infections, autoimmunity, gastroenteritis, granulomas
ICOSL deficiency	*ICOSLG*	AR	605717	Low	Low	Low	Recurrent bacterial and viral infections, neutropenia
CD3γ deficiency	*CD3G*	AR	186740	Normal number, but low TCR expression	Normal	Normal	Immune deficiency and autoimmunity of variable severity
CD8 deficiency	*CD8A*	AR	186910	Absent CD8, Normal CD4	Normal	Normal	Recurrent infections, may be asymptomatic
ZAP-70 deficiency (ZAP70 LOF)	*ZAP70*	AR	269840	Low CD8 number, normal CD4 number but with poor function	Normal	Normal	May have immune dysregulation, autoimmunity
ZAP-70 combined hypomorphic and activating mutations	*ZAP70*	AR (LOF/GOF)	617006	Decreased CD8, normal or decreased CD4 cells	Normal or decreased	Normal IgA, low IgM, low/normal IgG; protective Ab responses to vaccines	Severe autoimmunity (bullous pemphigoid, inflammatory colitis
MHC class I deficiency	*TAP1* *TAP2* *TAPBP* *B2M*	AR AR AR AR	170260 170261 601962 109700	Low CD8, normal CD4, absent MHC I on lymphocytes	Normal	Normal	Vasculitis, pyoderma gangrenosum Sinopulmonary infections, cutaneous granulomas. Absent β2m associated proteins MHC-I, CD1a, CD1b, and CD1c
MHC class II deficiency group A, B, C, D	*CIITA* *RFXANK* *RFX5* *RFXAP*	AR AR AR AR	600005 603200 601863 601861	Low CD4+ T cells, reduced MHC II expression on lymphocytes	Normal	Normal to low	Failure to thrive, respiratory and gastrointestinal infections, liver/biliary tract disease
IKAROS deficiency	*IKZF1*	AD DN	603023	no memory T cells	no memory B cells	Low Ig,	recurrent sinopulmonary infections, pneumocystis early CID onset
DOCK8 deficiency	*DOCK8*	AR	243700	T cell lymphopenia, reduced naïve CD8 T cells, increased exhausted CD8+ T_{EM} cells, reduced MAIT, NKT cells, increased γδ T cells; poor proliferation; few Treg with poor function	increased total B cells, reduced memory B cells Poor peripheral B cell tolerance.	Low IgM, normal/high IgG and IgA, very high IgE, poor antibody responses	Low NK cells with poor function. Eosinophilia, recurrent infections, cutaneous viral, fungal and staphylococcal infections, severe atopy/allergic disease, cancer diathesis
DOCK2 deficiency	*DOCK2*	AR	603122	Low	Normal	IgG normal or low, poor antibody responses	Early invasive herpes viral, bacterial infections, Normal NK cell number, but defective function. Poor interferon responses in hematopoietic and non-hematopoietic cells
Polymerase and deficiency	*POLD1* *POLD2*	AR	174761 600815	Low CD4 T cells		Low igG	

Table 1 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
					Low B cells but normal maturation		Recurrent respiratory tract infections, skin infections, warts and molluscum, short stature, intellectual disability
RHOH deficiency	*RHOH*	AR	602037	Normal, few naïve T cells, restricted repertoire, poor proliferation to CD3	Normal	Normal	HPV infection, lung granulomas, molluscum contagiosum, lymphoma
STK4 deficiency	*STK4*	AR	614868	CD4 lymphopenia, reduced naïve T cells, increased TEM and TEMRA cells, poor proliferation	Reduced memory B cells	Reduced IgM, increased IgG, IgA, IgE; impaired Ab responses	Intermittent neutropenia, bacterial, viral (HPV, EBV, molluscum), candidal infections, lymphoproliferation, autoimmune cytopenias, lymphoma, congenital heart disease
TCRα deficiency	*TRAC*	AR	615387	Absent TCRαβ except for a minor CD3-dim TCRαβ population; most T cells γδ; poor proliferation	Normal	Normal	Recurrent viral, bacterial, fungal infections, immune dysregulation and autoimmunity, diarrhea
LCK deficiency	*LCK*	AR	615758	Low $CD4^+$, low Treg, restricted T cell repertoire, poor TCR signaling	Normal	Normal IgG and IgA, high IgM	Recurrent infections, immune dysregulation, autoimmunity
ITK deficiency	*ITK*	AR	186973	Progressive CD4 T cell lymphopenia; reduced T cell activation	Normal	Normal to low serum Ig	EBV associated B cell lymphoproliferation, lymphoma, immune dysregulation
MALT1 deficiency	*MALT1*	AR	615468	Normal number, poor proliferation	Normal	Normal levels, poor specific antibody response	Bacterial, fungal and viral infections
CARD11 deficiency	*CARD11*	AR LOF	615206	Normal number, predominantly naïve T cells, poor proliferation	Normal, transitional B cell predominance	Absent/low	*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, bacterial and viral infections
BCL10 deficiency	*BCL10*	AR	616098	Normal number, few memory T and Treg cells, poor antigen and anti-CD3 proliferation	Normal number, decreased memory and switched B cells	Low	Recurrent bacterial and viral infections, candidiasis, gastroenteritis
IL-21 deficiency	*IL21*	AR	615767	Normal number, normal/low function	Low, decreased memory and switched B cells	Hypogammaglobulinemia, poor specific antibody responses; increased IgE	Severe early onset colitis, recurrent sinopulmonary infections
IL-21R deficiency	*IL21R*	AR	615207	Normal number, low cytokine production, poor antigen proliferation	Normal, decreased memory and switched B cells		Recurrent infections, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptosporidium* infections, liver disease
OX40 deficiency	*TNFRSF4*	AR	615593	Normal numbers, low antigen specific memory CD4+	Normal numbers, low memory B cells	Normal	Impaired immunity to HHV8, Kaposi's sarcoma
IKBKB deficiency	*IKBKB*	AR	615592	Normal number, absent Treg and γ/δ T cells, impaired TCR activation	Normal number, poor function	Low	Recurrent bacterial, viral, fungal infections, opportunistic infections

Table 1 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
NIK deficiency	*MAP3K14*	AR	604655	Normal number, poor proliferation to antigen	Low, low switched memory B cells	Low Ig's	Low NK number and function, recurrent bacterial, viral and *Cryptosporidium* infections
RelB deficiency	*RELB*	AR	604758	Normal number, poor diversity, reduced proliferation to mitogens; no response to Ag	Marked increase in B cell number	Normal Ig levels but Impaired specific antibody responses	Recurrent infections
RelA haploinsufficiency	*RELA*	AD	618287	Normal/increased	Normal	Normal	Chronic mucocutaneous ulceration, Impaired NFkB activation; reduced production of inflammatory cytokines
Moesin deficiency	*MSN*	XL	300988	Normal number, defective migration, proliferation	Low number	Low Ig's over time	Recurrent infections with bacteria, varicella, neutropenia
TFRC deficiency	*TFRC*	AR	616740	Normal number, poor proliferation	Normal number, low memory B cells	Low	Recurrent infections, neutropenia, thrombocytopenia
c-Rel deficiency	*REL*	AR	164910	Normal, decreased memory CD4, poor proliferation	Low, mostly naïve; few switched memory B cells, impaired proliferation	Low, poor specific antibody responses	Recurrent infections with bacteria, mycobacteria, salmonella and opportunistic organisms. Defective innate immunity
FCHO1 deficiency	*FCHO1*	AR	613437	Low, poor proliferation	Normal number	Normal	Recurrent infections (viral, mycobacteria, bacterial, fungal), lymphoproliferation, failure to thrive, increased activation-induced T cell death, defective clathrin-mediated endocytosis

SCID/CID spectrum: Infants with SCID who have maternal T cell engraftment may have T cells in normal numbers that do not function normally; these cells may cause autoimmune cytopenias or graft versus host disease. Hypomorphic mutations in several of the genes that cause SCID may result in Omenn syndrome (OS), or "leaky" SCID, or still less profound combined immunodeficiency (CID) phenotypes. Both OS and leaky SCID can be associated with > 300 autologous T cells/μL of peripheral blood and reduced, rather than absent, proliferative responses when compared with typical SCID caused by null mutations. A spectrum of clinical findings including typical SCID, OS, leaky SCID, CID, granulomas with T lymphopenia, autoimmunity and CD4 T lymphopenia can be found in an allelic series of *RAG1/2* and other SCID-associated genes. There can be clinical overlap between some genes listed here and those listed in Table 7

Total number of disorders in Table 1: 50

Total number of mutant genes: 58

New inborn errors of immunity: 8; New inborn errors of immunity: 8; *RAC2* GOF [42–45]; *ICOSLG* [53]; AD DN *IKZF1* [38]; *POLD1* [54, 55]; *POLD2* [54]; *RELA* [56, 57]; *REL* [58]; *FCHO1* [59]

SCID severe combined immunodeficiency, *CID* combined immunodeficiency, *EBV* Epstein-Barr virus, *MHC* major histocompatibility complex, *HPV* human papillomavirus, *Treg* T regulatory cell, *XL* X-linked inheritance, *AR* autosomal recessive inheritance, *AD* autosomal dominant inheritance, *LOF* loss-of-function, *GOF* gain-of-function

Table 2 Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
1. Immunodeficiency with congenital thrombocytopenia							
Wiskott-Aldrich syndrome (WAS LOF)	*WAS*	XL	300392	Progressive decrease in numbers, abnormal lymphocyte responses to anti-CD3	Normal numbers	Low IgM and antibody responses to polysaccharides, often high IgA and IgE	Thrombocytopenia with small platelets, eczema, recurrent bacterial/viral infections, bloody diarrhea, lymphoma, autoimmune disease, IgA- nephropathy. Patients with XL-thrombocytopenia have later onset of complications and more favourable life expectancy but eventually develop similar complications as observed in WAS
WIP deficiency	*WIPF1*	AR	602357	Reduced, defective lymphocyte responses to anti-CD3	Normal or low	Normal, except for high IgE	Thrombocytopenia with or without small platelets, recurrent bacterial and viral infections, eczema, bloody diarrhea; WAS protein absent
Arp2/3-mediated filament branching defect	*ARPC1B*	AR	604223	Normal	Normal numbers	Normal except for high IgA and IgE	Mild thrombocytopenia with normal sized platelets, recurrent invasive infections; colitis, vasculitis, autoantibodies (ANA, ANCA), eosinophilia; defective Arp2/3 filament branching
2. DNA repair defects other than those listed in Table 1							
Ataxia-telangiectasia	*ATM*	AR	607585	Progressive decrease, poor proliferation to mitogens; may have low TRECs and T cells by newborn screening (NBS)	Normal	Often low IgA, IgE and IgG subclasses, increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Ataxia, telangiectasia especially of sclerae; pulmonary infections; lymphoreticular and other malignancies; increased alpha fetoprotein; increased radiosensitivity, chromosomal instability and chromosomal translocations
Nijmegen breakage syndrome	*NBS1*	AR	602667	Progressive decrease; may have low TRECs and T cells by NBS	Variably reduced	Often low IgA, IgE, and IgG subclasses, increased IgM; antibodies variably decreased	Microcephaly, dysmorphic facies; lymphomas and solid tumors; increased radiosensitivity;, chromosomal instability
Bloom syndrome	*BLM*	AR	604610	Normal	Normal	Low	Short stature, dysmorphic facies sun-sensitive erythema; marrow failure; leukemia, lymphoma; chromosomal instability
Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies (ICF types 1, 2, 3, 4)	*DNMT3B*	AR	602900	Decreased or normal, responses to PHA may be decreased	Decreased or normal	Hypogammaglobulinemia or agammaglobulinemia, variable antibody deficiency	Facial dysmorphic features, developmental delay, macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; cytopenias; malignancies; multiradial configurations of chromosomes 1, 9, 16
	ZBTB24	AR	614064	Decreased or normal			

Table 2 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
	CDCA7	AR	609937	Decreased or normal; responses to PHA may be decreased			Facial dysmorphic features, macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; cytopenias; malignancies; multiradial configurations of chromosomes 1, 9, 16
	HELLS	AR	603946	Decreased or normal			
PMS2 deficiency	*PMS2*	AR	600259	Normal	Low B cells, switched and non-switched	Low IgG and IgA, high IgM, abnormal antibody responses	Recurrent infections; café-au-lait spots; lymphoma, colorectal carcinoma, brain tumors
RNF168 deficiency (Radiosensitivity, Immune Deficiency, Dysmorphic features, Learning difficulties [RIDDLE] syndrome)	*RNF168*	AR	612688	Normal	Normal	Low IgG or IgA	Short stature, mild defect of motor control to ataxia; normal intelligence to learning difficulties; mild facial dysmorphism to microcephaly; increased radiosensitivity
MCM4 deficiency	*MCM4*	AR	602638	Normal	Normal	Normal	NK cells: low number and function; viral infections (EBV, HSV, VZV); short stature; B cell lymphoma; adrenal failure
POLE1 (Polymerase ε subunit 1) deficiency (FILS syndrome)	*POLE1*	AR	174762	Normal; decreased T cell proliferation	Low memory B cells	Low IgG2 and IgM, lack of antibody to PPS	Recurrent respiratory infections, meningitis; facial dysmorphism, livido, short stature
POLE2 (Polymerase ε subunit 2) deficiency	*POLE2*	AR	602670	Lymphopenia, lack of TRECS at NBS, absent proliferation in response to antigens	Very low	Hypogammaglobulinemia	Recurrent infections, disseminated BCG infections; autoimmunity (type 1 diabetes), hypothyroidism, facial dysmorphism
Ligase I deficiency	*LIG1*	AR	126391	Lymphopenia, increased γδ T cells, decreased mitogen response	Normal	Hypogammaglobulinemia, Reduced antibody responses	Recurrent bacterial and viral infections; growth retardation; sun sensitivity, radiation sensitivity; macrocytic red blood cells
NSMCE3 deficiency	*NSMCE3*	AR	608243	Decreased number, poor responses to mitogens and antigens	Normal	Normal IgG, IgA, normal to elevated IgM; decreased antibody responses to PPS	Severe lung disease (possibly viral); thymic hypoplasia; chromosomal breakage, radiation sensitivity
ERCC6L2 (Hebo deficiency)	*ERCC6L2*	AR	615667	Lymphopenia	Low	Normal	Facial dysmorphism, microcephaly; bone marrow failure
GINS1 deficiency	*GINS1*	AR	610608	Low or normal	Low or normal	High IgA, low IgM and IgG	Neutropenia; IUGR; NK cells very low
3. Thymic defects with additional congenital anomalies							
DiGeorge/velocardio-facial syndrome Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS)	Large deletion (3 Mb) typically in	AD	602054	Decreased or normal, 5% have low TRECs at NBS and < 1500 CD3T cells/μL in neonatal period	Normal	Normal or decreased	Hypoparathyroidism; conotruncal cardiac malformation, velopalatal insufficiency; abnormal facies; intellectual disability

Table 2 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
	chromosome 22 (TBX1)						
DiGeorge/velocardio-facial syndrome	Unknown	Sporadic		Decreased or normal			
TBX1 deficiency	*TBX1*	AD	602054	Decreased or normal, may have low TRECs at NBS			
CHARGE syndrome	*CHD7* *SEMA3E* Unknown	AD AD	608892 608166	Decreased or normal, may have low TRECs at NBS; response to PHA may be decreased	Normal	Normal or decreased	Coloboma of eye; heart anomaly; choanal atresia; intellectual disability; genital and ear anomalies, CNS malformation; some are SCID-like
Winged helix nude FOXN1 deficiency	*FOXN1*	AR	601705	Very low	Normal	Decreased	Severe infections; abnormal thymic epithelium, immunodeficiency; congenital alopecia, nail dystrophy; neural tube defect
FOXN1 haploinsufficiency	*FOXN1*	AD	600838	Severe T cell lymphopenia at birth, normalised by adulthood	Normal/low	Not assessed	Recurrent, viral and bacterial respiratory tract infections; skin involvement (eczema, dermatitis), nail dystrophy
Chromosome 10p13-p14 deletion syndrome (10p13-p14DS)	*Del10p13-p14*	AD	601362	Normal, rarely lymphopenia and decreased lymphoproliferation to mitogens and antigens; hypoplastic thymus may be present	Normal	Normal	Hypoparathyroidism; renal disease; deafness; growth retardation; facial dysmorphism; cardiac defects may be present; recurrent infections ±
Chromosome 11q deletion syndrome (Jacobsen syndrome)	*11q23del*	AD	147791	Lymphopenia; low NK cells	Decreased B cells and switched memory B cells	Hypogammaglobulinemia, decreased antibody responses	Recurrent respiratory infections; multiple warts; facial dysmorphism, growth retardation
4. Immuno-osseous dysplasias							
Cartilage hair hypoplasia (CHH)	*RMRP*	AR	157660	Varies from severely decreased (SCID) to normal; impaired lymphocyte proliferation	Normal	Normal or reduced, antibodies variably decreased	Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis; sparse hair; bone marrow failure; autoimmunity; susceptibility to lymphoma and other cancers; impaired spermatogenesis; neuronal dysplasia of the intestine
Schimke immuno-osseous dysplasia	*SMARCAL1*	AR	606622	Decreased	Normal	Normal	Short stature, spondiloepiphyseal dysplasia, intrauterine growth retardation; nephropathy; bacterial, viral, fungal infections; may present as SCID; bone marrow failure
MYSM1 deficiency	*MYSM1*	AR	612176	T cell lymphopenia, reduced naïve T cells, low NK cells	B cell deficiency	Hypogammaglobulinemia	Short stature; recurrent infections; congenital bone marrow failure, myelodysplasia; immunodeficiency affecting B cells and granulocytes; skeletal anomalies; cataracts; developmental delay

Table 2 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
MOPD1 deficiency (Roifman syndrome)	*RNU4ATAC*	AR	601428	Decreased NK cell function	Decreased total and memory B cells	Hypogammaglobulinemia, variably decreased specific antibodies	Recurrent bacterial infections; lymphadenopathy; spondyloepiphyseal dysplasia, extreme intrauterine growth retardation; retinal dystrophy; facial dysmorphism; may present with microcephaly; short stature
Immunoskeletal dysplasia with neurodevelopmental abnormalities (EXTL3 deficiency)	*EXTL3*	AR	617425	Decreased	Normal	Decreased to normal	Short stature; cervical spinal stenosis, neurodevelopmental impairment; eosinophilia; may have early infant mortality
5. Hyper IgE syndromes (HIES)							
AD-HIES STAT3 deficiency (Job syndrome)	*STAT3*	AD LOF (dominant negative)	147060	Normal overall; Th17, T follicular helper, MAIT, NKT cells decreased, Tregs may be increased; impaired responses to STAT3-activatng cytokines	Normal, reduced memory B cells, BAFF expression increased, impaired responses to STAT3-activating cytokines	Very high IgE, specific antibody production decreased	Distinctive facial features (broad nasal bridge); bacterial infections (boils, pulmonary abscesses, pneumatoceles) due to *S. aureus*, pulmonary aspergillus, *Pneumocystis jirovecii*; eczema, mucocutaneous candidiasis; hyperextensible joints, osteoporosis and bone fractures, scoliosis, retained primary teeth; coronary and cerebral aneurysms
IL6 receptor deficiency	*IL6R*	AR	147880	Normal/increased; normal responses to mitogens	Normal total and memory B; reduced switched memory B	Normal/low serum IgM, G, A. Very high IgE; specific antibody production low	Recurrent pyogenic infections, cold abscesses; high circulating IL-6 levels
IL6 signal transducer (IL6ST) deficiency	*IL6ST*	AR	618523	Decreased Th17 cells	Reduced switched and non-switched memory B cells	High IgE, specific antibody production variably affected	Bacterial infections, boils, eczema, pulmonary abscesses, pneumatoceles; bone fractures; scoliosis; retention of primary teeth; craniosynostosis
ZNF341 deficiency AR-HIES	*ZNF341*	AR	618282	Decreased Th17 and NK cells	Normal, reduced memory B cells, impaired responses to STAT3-activaitng cytokines	High IgE and IgG, specific antibody production decreased	Phenocopy of AD-HIES; mild facial dysmorphism; early onset eczema, MCC, bacterial skin infections, abscesses, recurrent bacterial respiratory infections (S. aureus), lung abscesses and pneumatoceles; hyperextensible joints; bone fractures and retention of primary teeth
ERBIN deficiency	*ERBB2IP*	AD	606944	Increased circulating Treg	Normal	Moderately increased IgE	Recurrent respiratory infections, susceptibility to S. aureus, eczema; hyperextensible joints, scoliosis; arterial dilatation in some patients

Table 2 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
Loeys-Dietz syndrome (TGFBR deficiency)	*TGFBR1* *TGFBR2*	AD	609192 610168	Normal	Normal	Elevated IgE	Recurrent respiratory infectons; eczema, food allergies; hyper-extensible joints, scoliosis, retention of primary teeths; aortic aneurisms.
Comel-Netherton syndrome	*SPINK5*	AR	605010	Normal	Low switched and non-switched B cells	High IgE and IgA, Antibody variably decreased	Congenital ichthyosis, bamboo hair, atopic diathesis; increased bacterial infections; failure to thrive
PGM3 deficiency	*PGM3*	AR	172100	CD8 and CD4 T cells may be decreased	Low B and memory B cells	Normal or elevated IgG and IgA, most with high IgE, eosinophilia	Severe atopy; autoimmunity; bacterial and viral infections; skeletal anomalies/dysplasia: short stature, brachydactyly, dysmorphic facial features; intellectual disability and cognitive impairment, delayed CNS myelination in some affected individuals
CARD11 deficiency (heterozygous)	*CARD11*	AD LOF (dominant negative)	617638	Normal overall, but defective T cell activation and proliferation; skewing toward Th2	Normal to low	High IgE, poor specific antibody production; impaired activation of both NF-κB and mTORC1 pathways	Variable atopy, eczema, food allergies, eosinophilia; cutaneous viral infections, recurrent respiratory infections; lymphoma; CID
6. Defects of vitamin B12 and folate metabolism							
Transcobalamin 2 deficiency	*TCN2*	AR	613441	Normal	Variable	Decreased	Megaloblastic anemia, pancytopenia; if untreated (B12) for prolonged periods results in intellectual disability
SLC46A1/PCFT deficiency causing hereditary folate malabsorption	*SLC46A1*	AR	229050	Variable numbers and activation profile	Variable	Decreased	Megaloblastic anemia, failure to thrive; if untreated for prolonged periods results in intellectual disability
Methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase 1 (MTHFD1) deficiency	*MTHFD1*	AR	172460	Low thymic output, normal in vitro proliferation	Low	Decreased/poor antibody responses to conjugated polysaccharide antigens	Recurrent bacterial infection, *Pneumocystis jirovecii;* megaloblastic anemia; failure to thrive; neutropenia; seizures, intellectual disability; folate-responsive
7. Anhidrotic ectodermodysplasia with immunodeficiency (EDA-ID)							
EDA-ID due to NEMO/IKBKG deficiency (ectodermal dysplasia, immune deficiency)	*IKBKG*	XL	300248	Normal or decreased, TCR activation impaired	Normal; Low memory and isotype switched B cells	Decreased, some with elevated IgA, IgM, poor specific antibody responses, absent antibodies to polysaccharide antigens	Anhidrotic ectodermal dysplasia (in some); various infections (bacteria, mycobacteria, viruses, fungi); colitis; conical teeth, variable defects of skin, hair and teeth; monocyte dysfunction
EDA-ID due to IKBA GOF mutation	*NFKBIA*	AD GOF	164008	Normal total T cells, TCR activation impaired	Normal B cell numbers, impaired BCR activation, low memory and	Decreased IgG and IgA, elevated IgM, poor specific antibody responses, absent	Anhidrotic ectodermal dysplasia; various infections (bacteria, mycobacteria, viruses, fungi); colitis; variable defects

Table 2 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
					isotype switched B cells	antibody to polysaccharide antigens	of skin, hair and teeth; T cell and monocyte dysfunction
EDA-ID due to IKBKB GOF mutation	*IKBKB*	AD GOF	618204	Decreased T cells, impaired TCR activation	Normal number, poor function	Reduced	Recurrent bacterial, viral, fungal infections; variable ectodermal defects
8. Calcium channel defects							
ORAI-1 deficiency	*ORAI1*	AR	610277	Normal, defective TCR mediated activation	Normal	Normal	Autoimmunity; EDA; non-progressive myopathy
STIM1 deficiency	*STIM1*	AR	605921				
9. Other defects							
Purine nucleoside phosphorylase (PNP) deficiency	*PNP*	AR	164050	Progressive decrease	Normal	Normal or low	Autoimmune hemolytic anemia; neurological impairment
Immunodeficiency with multiple intestinal atresias	*TTC7A*	AR	609332	Variable, but sometimes absent or low TRECs at NBS; may have SCID phenotype at birth	Normal or low	Markedly decreased IgG, IgM, IgA	Bacterial (sepsis), fungal, viral infections; multiple intestinal atresias, often with intrauterine polyhydramnios and early demise
Tricho-Hepato-Enteric Syndrome (THES)	*TTC37* *SKIV2L*	AR	222470 614602	Impaired IFNγ production	Variably low numbers of switched memory B cells	Hypogammaglobulinemia, may have low antibody responses	Respiratory infections; IUGR; facial dysmorphic features, wooly hair; early onset intractable diarrhea, liver cirrhosis; platelet abnormalities
Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency (VODI)	*SP110*	AR	604457	Normal (decreased memory T cells)	Normal (decreased memory B cells)	Decreased IgG, IgA, IgM, absent germinal center and tissue plasma cells	Hepatic veno-occlusive disease; susceptibility to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, CMV, candida; thrombocytopenia; hepatosplenomegaly; cerebrospinal leukodystrophy
BCL11B deficiency	*BCL11B*	AD	617237	Low, poor proliferation	Normal	Normal	Congenital abnormalities, neonatal teeth, dysmorphic facies; absent corpus callosum, neurocognitive deficits
EPG5 deficiency (Vici syndrome)	*EPG5*	AR	615068	Profound depletion of CD4+ cells	Defective	Decreased (particularly IgG2)	Agenesis of the corpus callosum; cataracts; cardiomyopathy; skin hypopigmentation; intellectual disability; microcephaly; recurrent infections, chronic mucocutaneous candidiasis
HOIL1 deficiency	*RBCK1*	AR	610924	Normal numbers	Normal, decreased memory B cells	Poor antibody responses to polysaccharides	Bacterial infections; autoinflammation; amylopectinosis
HOIP deficiency	*RNF31*	AR	612487	Normal numbers	Normal, decreased memory B cells	decreased	Bacterial infections; autoinflammation; amylopectinosis; lymphangiectasia
Hennekam-lymphangiectasia-lymphedema syndrome	*CCBE1*	AR	612753	Low/variable	Low/variable	decreased	Lymphangiectasia and lymphedema with facial abnormalities and other dysmorphic features
	FAT4	AR	612411	Low/variable	Low/variable	decreased	

Table 2 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Ig	Associated features
							Lymphangiectasia and lymphedema with facial abnormalities and other dysmorphic features
Activating de novo mutations in nuclear factor, erythroid 2- like (NFE2L2)	*NFE2L2*	AD	617744	Not reported	Decreased switched memory B cells	Hypogammaglobulinemia, decreased antibody responses	Recurrent respiratory and skin infections; growth retardation, developmental delay; white matter cerebral lesions; increased level of homocysteine; increased expression of stress response genes
STAT5b deficiency	*STAT5B*	AR	245590	Modestly decreased, reduced Treg number and function	Normal	hypergammaglobulinemia, increased IgE	Growth-hormone insensitive dwarfism; dysmorphic features; eczema; lymphocytic interstitial pneumonitis; prominent autoimmunity
STAT5b deficiency	*STAT5B*	AD (dominant negative)	604260	Normal	Normal	Increased IgE	Growth-failure; eczema (no immune defects compared to AR STAT5 deficiency)
Kabuki syndrome (type 1 and 2)	*KMT2D* *KDM6A*	AD XL (females may be affected)	602113 300128	Normal	Normal	Low IgA and occasionally low IgG	Typical facial abnormalities, cleft or high arched palate, skeletal abnormalities, short stature; intellectual disability; congenital heart defects; recurrent infections (otitis media, pneumonia) in 50% of patients; autoimmunity may be present
KMT2A deficiency (Wiedemann-Steiner syndrome)	*KMT2A*	AD	605130	Normal	Decreased switched and non-switched memory B cells	Hypogammaglobulinemia, decreased antibody responses	Respiratory infections; short stature; hypertelorism; hairy elbows; developmental delay, intellectual disability

Total number of disorders in Table 2: 58

Total number of mutant genes in Table 2: 62

New inborn errors of immunity: 13; *LIG1* [60]; *FOXN1* haploinsufficiency [61]; *IL6R* [23, 24]; *IL6ST* [21, 22]; *ZNF341* [19, 20]; *ERBB2IP* [62]; *TGFBR1* [63]; *TGFBR2* [63]; AD LOF *CARD11* [25, 26]; AD GOF *IKBKB* [33]; *SKIV2L* [64]; *NFE2L2* [65]; STAT5B AD DN [27]

Unknown cause of DiGeorge syndrome, unknown cause of CHARGE syndrome, unknown gene(s) within 10p13–14 deletion responsible for phenotype

EDA ectodermal dysplasia anhydrotic, *HSV* herpes simplex virus, *VZV* varicella zoster virus, *BCG* Bacillus Calmette-Guerin, *NBS* newborn screen, *TREC* T cell receptor excision circle (biomarker for low T cells used in NBS), *IUGR* interuterine growth retardation

J Clin Immunol (2020) 40:24–64

Table 3 Predominantly antibody deficiencies

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Ig	Associated features
1. Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells, agammaglobulinemia					
BTK deficiency, X-linked agammaglobulinemia (XLA)	*BTK*	XL	300300	All isotypes decreased in majority of patients, some patients have detectable immunoglobulins	Severe bacterial infections, normal numbers of pro-B cells
μ heavy chain deficiency	*IGHM*	AR	147020	All isotypes decreased	Severe bacterial infections, normal numbers of pro-B cells
λ5 deficiency	*IGLL1*	AR	146770		
Igα deficiency	*CD79A*	AR	112205		
Igβ deficiency	*CD79B*	AR	147245		
BLNK deficiency	*BLNK*	AR	604515		
p110δ deficiency	*PIK3CD*	AR	602839		Severe bacterial infections; autoimmune complications (IBD)
p85 deficiency	*PIK3R1*	AR	615214		Severe bacterial infections, cytopenias, decreased or absent pro-B cells
E47 transcription factor deficiency	*TCF3*	AD	616941		Recurrent bacterial infections
	TCF3	AR	147141		Severe, recurrent bacterial infections, failure to thrive
SLC39A7 (ZIP7) deficiency	*SLC39A7*	AR	601416		Early onset infections, blistering dermatosis, failure to thrive, thrombocytopenia
Hoffman syndrome/TOP2B deficiency	*TOP2B*	AD	126431		Recurrent infections, facial dysmorphism, limb anomalies
2. Severe reduction in at least 2 serum immunoglobulin isotypes with normal or low number of B cells, CVID phenotype					
Common variable immune deficiency with no gene defect specified (CVID)	Unknown	Variable		Low IgG and IgA and/or IgM	Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease
Activated p110δ syndrome (APDS)	*PIK3CD* GOF	AD	615513 (APDS1)	Normal/increased IgM, reduced IgG and IgA	Severe bacterial infections; reduced memory B cells and increased transitional B cells, EBV ± CMV viremia, lymphadenopathy/ splenomegaly, autoimmunity, lymphoproliferation, lymphoma
	PIK3R1	AD	616005 (APDS2)		Severe bacterial infections, reduced memory B cells and increased transitional B cells, lymphadenopathy/splenomegaly, lymphoproliferation, lymphoma; developmental delay
PTEN deficiency (LOF)	*PTEN*	AD	158350	Normal/Decreased	Recurrent infections, Lymphoproliferation, Autoimmunity; developmental delay
CD19 deficiency	*CD19*	AR	107265	Low IgG and IgA and/or IgM	Recurrent infections, may have glomerulonephritis (CD81 mutation abolishes expression of CD19, thereby phenocopying CD19 mutations)
CD81 deficiency	*CD81*	AR	186845	Low IgG, low or normal IgA and IgM	
CD20 deficiency	*CD20*	AR	112210	Low IgG, normal or elevated IgM and IgA	Recurrent infections
CD21 deficiency	*CD21*	AR	120650	Low IgG, impaired anti-pneumococcal response	Recurrent infections
TACI deficiency[#]	*TNFRSF13B*	AR or AD	604907	Low IgG and IgA and/or IgM	Variable clinical expression and penetrance for monoallelic variants

Table 3 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Ig	Associated features
BAFF receptor deficiency	*TNFRSF13C*	AR	606269	Low IgG and IgM,	Variable clinical expression
TWEAK deficiency	*TNFSF12*	AD	602695	Low IgM and A, lack of anti-pneumococcal antibody	Pneumonia, bacterial infections, warts, thrombocytopenia. Neutropenia
TRNT1 deficiency	*TRNT1*	AR	612907	B cell deficiency and hypogammaglobulinemia	Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay
NFKB1 deficiency	*NFKB1*	AD	164011	Normal or low IgG, IgA, IgM, low or normal B cells, low memory B cells	Recurrent sinopulmonary infections, COPD, EBV proliferation, autoimmune cytopenias, alopecia and autoimmune thyroiditis
NFKB2 deficiency	*NFKB2*	AD	615577	Low serum IgG, A and M; low B cell numbers	Recurrent sinopulmonary infections, alopecia and endocrinopathies
IKAROS deficiency	*IKZF1*	AD (haploinsufficiency)	603023	Low IgG, IgA, IgM, low or normal B cells; B cells and Ig levels reduce with age	Decreased pro-B cells, recurrent sinopulmonary infections; increased risk of ALL, autoimmunity, CVID phenotype
IRF2BP2 deficiency	*IRF2BP2*	AD	615332	Hypogammaglobulinemia, absent IgA	Recurrent infections, possible autoimmunity and inflammatory disease
ATP6AP1 deficiency	*ATP6AP1*	XL	300972	Variable immunoglobulin findings	Hepatopathy, leukopenia, low copper
ARHGEF1 deficiency	*ARHGEF1*	AR	618459	Hypogammaglobulinemia; lack of antibody	Recurrent infections, bronchiectasis
SH3KBP1 (CIN85) deficiency	*SH3KBP1*	XL	300310	IgM, IgG deficiency; loss of antibody	Severe bacterial infections
SEC61A1 deficiency	*SEC61A1*	AD	609213	Hypogammaglobulinemia	Severe recurrent respiratory tract infections
RAC2 deficiency	*RAC2*	AR	602049	Low IgG, IgA, IgM, low or normal B cells; reduced Ab responses following vaccination	Recurrent sinopulmonary infections, selective IgA deficiency; poststreptococcal glomerulonephritis; urticaria
Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency	*MOGS*	AR	601336	Low IgG, IgA, IgM, increased B cells; poor Ab responses following vaccination	Bacterial and viral infections; severe neurologic disease; also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb)
3. Severe reduction in serum IgG and IgA with normal/elevated IgM and normal numbers of B cells, hyper IgM					
AID deficiency	*AICDA*	AR	6055258	IgG and IgA decreased, IgM increased; normal memory B cells but lacking somatic hypermutation	Bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers; autoimmunity
		AD	605257	IgG absent or decreased, IgA undetected, IgM increased; normal memory B cells with intact somatic hypermutation	Bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers. Mutations uniquely localize to the nuclear export signal.
UNG deficiency	*UNG*	AR	191525	IgG and IgA decreased, IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers
INO80 deficiency	*INO80*	AR	610169	IgG and IgA decreased, IgM increased	Severe bacterial infections
MSH6 deficiency	*MSH6*	AR	600678	Variable IgG, defects, increased IgM in some, normal B cells, low switched memory B cells, Ig class switch recombination and somatic hypermutation defects	Family or personal history of cancer
4. Isotype, light chain, or functional deficiencies with generally normal numbers of B cells					
Ig heavy chain mutations and deletions	Mutation or chromosomal deletion at 14q32	AR		One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent	May be asymptomatic
Kappa chain deficiency	*IGKC*	AR	147200	All immunoglobulins have lambda light chain	Asymptomatic
Isolated IgG subclass deficiency	Unknown	?		Reduction in one or more IgG subclass	

Table 3 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Ig	Associated features
					Usually asymptomatic, a minority may have poor antibody response to specific antigens and recurrent viral/bacterial infections
IgG subclass deficiency with IgA deficiency	Unknown	?		Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass	Recurrent bacterial infections
May be asymptomatic					
Selective IgA deficiency	Unknown	?		Absent IgA with other isotypes normal, normal subclasses and specific antibodies	May be asymptomatic Bacterial infections, autoimmunity mildly increased
Specific antibody deficiency with normal Ig levels and normal B cells	Unknown	?		Normal	Reduced ability to produce antibodies to specific antigens
Transient hypogammaglobulinemia of infancy	Unknown	?		IgG and IgA decreased	Normal ability to produce antibodies to vaccine antigens, usually not associated with significant infections
CARD11 GOF	*CARD11*	AD GOF	616452	Polyclonal B cell lymphocytosis due to constitutive NF-κB activation	Splenomegaly, lymphadenopathy, poor vaccine response
Selective IgM deficiency	Unknown	?		Absent serum IgM	Pneumococcal/bacterial

Common variable immunodeficiency disorders (CVID) include several clinical and laboratory phenotypes that may be caused by distinct genetic and/or environmental factors. Some patients with CVID and no known genetic defect have markedly reduced numbers of B cells as well as hypogammaglobulinemia. Identification of causal variants can assist in defining treatment. In addition to monogenic causes on this table, a small minority of patients with XLP (Table 4), WHIM syndrome (Table 6), ICF (Table 2), VODI (Table 2), thymoma with immunodeficiency (Good syndrome), or myelodysplasia are first seen by an immunologist because of recurrent infections, hypogammaglobulinemia, and normal or reduced numbers of B cells

Total number of disorders in Table 3: 46

Total number of mutant genes in Table 3: 39

New disorders: 9: AR *PIK3CD* [35, 36, 66]; AR *TCF3* [31, 32]; *SLC39A7* [67]; *TOP2B* [68]; *ARHGEF1* [69]; *SH3KBP1* [70]; *SEC61A1* [71]; *AR LOF RAC2* [41]; AD *AICDA*

EBV Epstein-Barr virus, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease

[#] Heterozygous variants in *TNFRSF13B* have been detected in healthy individuals, thus such variants are likely to be disease-modifying rather than disease-causing

Table 4 Diseases of immune dysregulation

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Circulating T cells	Circulating B cells	Functional defect	Associated features
1. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL syndromes)							
Perforin deficiency (FHL2)	*PRF1*	AR	170280	Increased activated T cells	Normal	Decreased to absent NK and CTL activities cytotoxicity	Fever, HSM, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), cytopenias
UNC13D/Munc13–4 deficiency (FHL3)	*UNC13D*	AR	608897	Increased activated T cells	Normal	Decreased to absent NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Fever, HSM, HLH, cytopenias,
Syntaxin 11 deficiency (FHL4)	*STX11*	AR	605014				
STXBP2/Munc18–2 deficiency (FHL5)	*STXBP2*	AR or AD	601717				
FAAP24 deficiency	*FAAP24*	AR	610884	Increased activated T cells	Normal	Failure to kill autologous EBV transformed B cells. Normal NK cell function	EBV-driven lymphoproliferative disease
SLC7A7 deficiency	*SLC7A7*	AR	222700	Normal	Normal	Hyper-inflammatory response of macrophages Normal NK cell function	Lysinuric protein intolerance, bleeding tendency, alveolar proteinosis
2. FHL syndromes with hypopigmentation							
Chediak-Higashi syndrome	*LYST*	AR	606897	Increased activated T cells	Normal	Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Partial albinism, recurrent infections, fever, HSM, HLH, giant lysosomes, neutropenia, cytopenias, bleeding tendency, progressive neurological dysfunction
Griscelli syndrome, type 2	*RAB27A*	AR	603868	Normal	Normal	Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Partial albinism, fever, HSM, HLH, cytopenias
Hermansky-Pudlak syndrome, type 2	*AP3B1*	AR	603401	Normal	Normal	Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Partial albinism, recurrent infections, pulmonary fibrosis, increased bleeding, neutropenia, HLH
Hermansky-Pudlak syndrome, type 10	*AP3D1*	AR	617050	Normal	Normal	Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)	Oculocutaneous albinism, severe neutropenia, recurrent infections, seizures, hearing loss and neurodevelopmental delay
3. Regulatory T cell defects							
IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked	*FOXP3*	XL	300292	Normal	Normal	Lack of (and/or impaired function of) $CD4^+$ $CD25^+$ $FOXP3^+$ regulatory T cells (Tregs)	Autoimmune enteropathy, early onset diabetes, thyroiditis hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema, elevated IgE and IgA
CD25 deficiency	*IL2RA*	AR	147730	Normal to decreased	Normal	No CD4 + C25+ cells with impaired function of Tregs cells	Lymphoproliferation, autoimmunity, impaired T cell proliferation in vitro
CD122 deficiency	*IL2RB*	AR	618495	Increased memory CD8 T cells, decreased Tregs	Increased memory B cells	Diminished IL2Rβ expression, dysregulated signaling in response to IL-2/IL-15; increased immature NK cells	Lymphoproliferation, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, autoimmune hemolytic anemia, dermatitis, enteropathy, hypergammaglobulinemia, recurrent viral (EBV, CMV) infections
CTLA4 haploinsufficiency (ALPS-V)	*CTLA4*	AD	123890	Decreased	Decreased	Impaired function of Tregs.	Autoimmune cytopenias, enteropathy, interstitial lung disease, extra-lymphoid lymphocytic infiltration, recurrent infections

Table 4 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Circulating T cells	Circulating B cells	Functional defect	Associated features
LRBA deficiency	*LRBA*	AR	606453	Normal or decreased CD4 numbers T cell dysregulation	Low or normal numbers of B cells	Reduced IgG and IgA in most	Recurrent infections, inflammatory bowel disease, autoimmunity
DEF6 deficiency	*DEF6*	AR	610094	Mild CD4 and CD8 lymphopenia	Low or normal numbers of B cells	Impaired Treg function	Enteropathy, hepatosplenomegaly, cardiomyopathy, recurrent infections
STAT3 GOF mutation	*STAT3*	AD GOF	102582	Decreased	Decreased	Enhanced STAT3 signaling, leading to increased Th17 cell differentiation, lymphoproliferation and autoimmunity. Decreased Tregs and impaired function	Lymphoproliferation, solid organ autoimmunity, recurrent infections
BACH2 deficiency	*BACH2*	AD	605394	Progressive T cell lymphopenia	Impaired memory B cell development	Haploinsufficiency for a critical lineage specification transcription factor	Lymphocytic colitis, sinopulmonary infections
FERMT1 deficiency	*FERMT1*	AR	173650	Normal	Normal	Intracellular accumulation of IgG, IgM, IgA, and C3 in colloid bodies under the basement membrane	Dermatosis characterized by congenital blistering, skin atrophy, photosensitivity, skin fragility, and scaling
4. Autoimmunity with or without lymphoproliferation							
APECED (APS-1), autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy	*AIRE*	AR or AD	240300	Normal	Normal	AIRE serves as check-point in the thymus for negative selection of autoreactive T cells and for generation of Tregs	Autoimmunity: hypoparathyroidism, hypothyroidism, adrenal insufficiency, diabetes, gonadal dysfunction and other endocrine abnormalities; dental enamel hypoplasia, alopecia areata enteropathy, pernicious anemia; chronic mucocutaneous candidiasis
ITCH deficiency	*ITCH*	AR	606409	Not assessed	Not assessed	Itch deficiency may cause immune dysregulation by affecting both anergy induction in auto-reactive effector T cells and generation of Tregs	Early-onset chronic lung disease (interstitial pneumonitis), autoimmunity (thyroiditis, type I diabetes, chronic diarrhea/enteropathy, and hepatitis), failure to thrive, developmental delay, dysmorphic facial features
Tripeptidyl-peptidase II deficiency	*TPP2*	AR	190470	Decreased	Decreased	TPP2 deficiency results in premature immunosenescence and immune dysregulation	Variable lymphoproliferation, severe autoimmune cytopenias, hypergammaglobulinemia, recurrent infections
JAK1 GOF	*JAK1*	AD GOF	147795	Not assessed	Not assessed	Hyperactive JAK1	HSM, eosinophilia, eosinophilic enteritis, thyroid disease, poor growth, viral infections
Prolidase deficiency	*PEPD*	AR	613230	Normal	Normal	Peptidase D	Autoantibodies common, chronic skin ulcers, eczema, infections
5. Immune dysregulation with colitis							
IL-10 deficiency	*IL10*	AR	124092	Normal	Normal	No functional IL-10 secretion	Inflammatory bowel disease (IBD), folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis,
IL-10R deficiency	*IL10RA*	AR	146933	Normal	Normal	Leukocytes unresponsive to IL-10	IBD, folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma

Table 4 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Circulating T cells	Circulating B cells	Functional defect	Associated features
	IL10RB	AR	123889	Normal	Normal	Leukocytes unresponsive to IL-10, and IL-22, IL-26, IL-28A, IL-28B and IL-29	
NFAT5 haploinsufficiency	*NFAT5*	AD	604708	Normal	Normal	Decreased memory B cells and plasmablasts	IBD, recurrent sinopulmonary infections
TGFB1 deficiency	*TGFB1*	AR	618213	Normal	Normal	Decreased T cell proliferation in response to anti-CD3	IBD, immunodeficiency, recurrent viral infections, microcephaly, and encephalopathy
RIPK1	*RIPK1*	AR	618108	Reduced	Normal/reduced	Reduced activation of MAPK, NFkB pathways	Recurrent infections, early-onset IBD, progressive polyarthritis
6. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS, Canale-Smith syndrome)							
ALPS-FAS	*TNFRSF6*	AD AR	134637	Increased TCR $\alpha/\beta+$ $CD4^{-}CD8^{-}$ double negative (DN) T cells	Normal, low memory B cells	Apoptosis defect FAS mediated	Splenomegaly, adenopathies, autoimmune cytopenias, increased lymphoma risk, IgG and A normal or increased, elevated serum FasL, IL-10, vitamin B12
ALPS-FASLG	*TNFSF6*	AR	134638	Increased DN T cells	Normal	Apoptosis defect FASL mediated	Splenomegaly, adenopathies, autoimmune cytopenias, SLE, soluble FasL is not elevated
ALPS-Caspase10	*CASP10*	AD	601762	Increased DN T cells	Normal	Defective lymphocyte apoptosis	Adenopathies, splenomegaly, autoimmunity
ALPS-Caspase 8	*CASP8*	AR	601763	Slightly increased DN T cells	Normal	Defective lymphocyte apoptosis and activation	Adenopathies, splenomegaly, bacterial and viral infections, hypogammaglobulinemia
FADD deficiency	*FADD*	AR	602457	Increased DN T cells	Normal	Defective lymphocyte apoptosis	Functional hyposplenism, bacterial and viral infections, recurrent episodes of encephalopathy and liver dysfunction
7. Susceptibility to EBV and lymphoproliferative conditions							
SAP deficiency (XLP1)	*SH2D1A*	XL	300490	Normal or Increased activated T cells	Reduced Memory B cells	Reduced NK cell and CTL cytotoxic activity	Clinical and immunologic features triggered by EBV infection: HLH, Lymphoproliferation, Aplastic anemia, Lymphoma. Hypogammaglobulinemia, Absent iNKT cells
XIAP deficiency (XLP2)	*XIAP*	XL	300079	Normal or Increased activated T cells; low/normal iNK T cells	Normal or reduced Memory B cells	Increased T cells susceptibility to apoptosis to CD95 and enhanced activation-induced cell death (AICD)	EBV infection, Splenomegaly, lymphoproliferation HLH, Colitis, IBD, hepatitis Low iNKT cells
CD27 deficiency	*CD27*	AR	615122	Normal	No memory B cells	hypogammaglobulinemia; poor Ab responses to some vaccines/infections	Features triggered by EBV infection, HLH, aplastic anemia, low iNKT cells, B-lymphoma
CD70 deficiency	*CD70*	AR	602840	Normal number, low Treg, poor activation and function	Decreased memory B cells	hypogammaglobulinemia; poor Ab responses to some vaccines/infections	EBV susceptibility, Hodgkin lymphoma; autoimmunity in some patients
CTPS1 deficiency	*CTPS1*	AR	615897	Normal to low, but reduced activation, proliferation	Decreased memory B cells	Normal/high IgG poor proliferation to antigen	Recurrent/chronic bacterial and viral infections (EBV, VZV), EBV lymphoproliferation, B cell non-Hodgkin lymphoma
CD137 deficiency (41BB)	*TNFRSF9*	AR	602250	Normal	Normal	Low IgG, low IgA, poor responses to T cell-dependent and T cell independent	EBV lymphoproliferation, B cell lymphoma, chronic active EBV infection

Table 4 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Circulating T cells	Circulating B cells	Functional defect	Associated features
						antigens, decreased T cell proliferation, IFNγ secretion, cytotoxicity	
RASGRP1 deficiency	*RASGRP1*	AR	603962	Poor activation, proliferation, motility. Reduced naïve T cells	Poor activation, proliferation, motility	Normal IgM, IgG, increased IgA	Recurrent pneumonia, herpesvirus infections, EBV associated lymphoma Decreased NK cell function
RLTPR deficiency	*CARMIL2*	AR	610859	Normal number, high CD4, increased naïve $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells, low Treg and MAIT, poor CD28-induced function	Normal B cell numbers, reduced memory B cells	Normal to low, poor T dependent antibody response	Recurrent bacterial, fungal and mycobacterial infections, viral warts, molluscum and EBV lymphoproliferative and other malignancy, atopy
X-linked magnesium EBV and neoplasia (XMEN)	*MAGT1*	XL	300853	Low CD4 Low recent thymic emigrant cels, inverted CD4/CD8 ratio, reduced MAIT cells, poor proliferation to CD3	Normal but decreased memory B cells	Progressive hypogammaglobulinemia Reduced NK cell and CTL cytotoxic activity due to impaired expression of NKG2D	EBV infection, lymphoma, viral infections, respiratory and GI infections Glycosylation defects
PRKCD deficiency	*PRKCD*	AR	615559	Normal	Low memory B cells, high CD5 B cells	Apoptotic defect in B cells	Recurrent infections, EBV chronic infection, lymphoproliferation, SLE-like autoimmunity (nephrotic and antiphospholipid syndromes), low IgG

Total number of disorders in Table 4: 44

Total number of mutant genes in Table 4: 45

New disorders: 7; *SLC7A7* [72]; *IL2RB* [73, 74]; *DEF6* [48]; *FERMT1* [75]; *TGFB1* [76]; *RIPK1* [77, 78]; *TNFRSF9* [66, 79, 80]

FHL familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, *HLH* hemophagocytic lymphohistiocytosis, *HSM* hepatosplenomegaly, *DN* double-negative, *SLE* systemic lupus erythematous, *IBD* Inflammatory bowel disease

Table 5 Congenital defects of phagocyte number or function

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Affected cells	Affected function	Associated features
1. Congenital neutropenias						
Elastase deficiency (Severe congential neutropenia [SCN] 1)	*ELANE*	AD	130130	N	Myeloid differentiation	Susceptibility to MDS/leukemia Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia
GFI 1 deficiency (SCN2)	*GFI1*	AD	600871	N	Myeloid differentiation	B/T lymphopenia
HAX1 deficiency (Kostmann Disease) (SCN3)	*HAX1*	AR	605998	N	Myeloid differentiation	Cognitive and neurological defects in patients with defects in both HAX1 isoforms, susceptibility to MDS/leukemia
G6PC3 deficiency (SCN4)	*G6PC3*	AR	611045	N	Myeloid differentiation, chemotaxis, O_2^- production	Structural heart defects, urogenital abnormalities, inner ear deafness, and venous angiectasias of trunks and limbs
VPS45 deficiency (SCN5)	*VPS45*	AR	610035	N	Myeloid differentiation, migration	Extramedullary hematopoiesis, bone marrow fibrosis, nephromegaly
Glycogen storage disease type 1b	*G6PT1*	AR	602671	N + M	Myeloid differentiation, chemotaxis, O_2^- production	Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly
X-linked neutropenia/myelodysplasia	*WAS*	XL GOF	300299	N	Differentiation, mitosis. Results from GOF mutations in GTPase binding domain of WASp	Neutropenia, myeloid maturation arrest, monocytopenia, variable lymphoid anomalies
P14/LAMTOR2 deficiency	*LAMTOR2*	AR	610389	N + M	Endosomal biogenesis	Neutropenia Hypogammaglobulinemia ↓CD8 cytotoxicity, partial albinism, growth failure
Barth Syndrome (3-Methylglutaconic aciduria type II)	*TAZ*	XL	300394	N + L Mel	Mitochondrial function	Cardiomyopathy, myopathy, growth retardation, neutropenia
Cohen syndrome	*VPS13B*	AR	607817	N	Myeloid differentiation	Dysmorphism, mental retardation, obesity, deafness, neutropenia
Clericuzio syndrome (Poikiloderma with neutropenia)	*USB1*	AR	613276	N	Myeloid differentiation	Retinopathy, developmental delay, facial dysmorphisms, poikiloderma
JAGN1 deficiency	*JAGN1*	AR	616012	N	Myeloid differentiation	Myeloid maturation arrest, osteopenia
3-Methylglutaconic aciduria	*CLPB*	AR	616254	N	Myeloid differentiation Mitochondrial protein	Neurocognitive developmental aberrations, microcephaly, hypoglycemia, hypotonia, ataxia, seizures, cataracts, IUGR
G-CSF receptor deficiency	*CSF3R*	AR	138971	N	Stress granulopoiesis disturbed	
SMARCD2 deficiency	*SMARCD2*	AR	601736	N	Chromatin remodeling, Myeloid differentiation and neutrophil functional defect	Neutropenia, developmental aberrations, bones, hematopoietic stem cells, myelodysplasia
Specific granule deficiency	*CEBPE*	AR	189965	N	Terminal maturation and global dysfunction	Neutropenia, Neutrophils with bilobed nuclei
Shwachman-Diamond Syndrome	*SBDS*	AR	607444	N	Neutrophil maturation, chemotaxis, ribosomal biogenesis	Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency, chondrodysplasia
	DNAJC21	AR	617052	N + HSC		Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency
	EFL1	AR	617941	N + HSC		
HYOU1 deficiency	*HYOU1*	AR	601746	N	Unfolded protein response	Hypoglycemia, inflammatory complications
SRP54 deficiency	*SRP54*	AD	604857	N	Protein translocation to ER, myeloid differentiation and neutrophil functional defect	Neutropenia, exocrine pancreatic insufficiency
2. Defects of motility						
Leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD1)	*ITGB2*	AR	600065	N + M + L + NK	Adherence, chemotaxis, endocytosis, T/NK cytotoxicity	Delayed cord separation, skin ulcers, periodontitis, leukocytosis

Table 5 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Affected cells	Affected function	Associated features
Leukocyte adhesion deficiency type 2 (LAD2)	*SLC35C1*	AR	605881	N + M	Rolling, chemotaxis	Mild LAD type 1 features with hh-blood group, growth retardation, developmental delay
Leukocyte adhesion deficiency type 3 (LAD3)	*FERMT3*	AR	607901	N + M + L + NK	Adherence, chemotaxis	LAD type 1 plus bleeding tendency
Rac2 deficiency	*RAC2*	AD LOF	608203	N	Adherence, chemotaxis O_2^- production	Poor wound healing, leukocytosis
β actin deficiency	*ACTB*	AD	102630	N + M	Motility	Mental retardation, short stature
Localized juvenile periodontitis	*FPR1*	AR	136537	N	Formylpeptide induced chemotaxis	Periodontitis only
Papillon-Lefèvre syndrome	*CTSC*	AR	602365	N + M	Chemotaxis	Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis in some patients
WDR1 deficiency	*WDR1*	AR	604734	N	Spreading, survival, chemotaxis	Mild neutropenia, poor wound healing, severe stomatitis, neutrophil nuclei herniate
Cystic fibrosis	*CFTR*	AR	602421	M only	Chemotaxis	Respiratory infections, pancreatic insufficiency, elevated sweat chloride
Neutropenia with combined immune deficiency due to MKL1 deficiency	*MKL1*	AR	606078	N + M + L + NK	Impaired expression of cytoskeletal genes	Mild thrombocytopenia
3. Defects of respiratory burst						
X-linked chronic granulomatous disease (CGD), gp91phox	*CYBB*	XL	306400	N + M	Killing (faulty O_2^- production)	Infections, autoinflammatory phenotype, IBD McLeod phenotype in patients with deletions extending into the contiguous Kell locus
Autosomal recessive CGD	*CYBA* *CYBC1* *NCF1* *NCF2* *NCF4*	AR	608508 618334 608512 608515 613960			Infections, autoinflammatory phenotype
G6PD deficiency class I	*G6PD*	XL	305900	N	Reduced O2− production	Infections
4. Other non-lymphoid defects						
GATA2 deficiency	*GATA2*	AD	137295	Monocytes + peripheral DC	Multi lineage cytopenias	Susceptibility to mycobacteria, HPV, histoplasmosis, alveolar proteinosis, MDS/AML/CMML, lymphedema
Pulmonary alveolar proteinosis	*CSF2RA*	XL (Biallelic mutations in pseudo-autosomal gene)	300770	Alveolar macrophages	GM-CSF signaling	Alveolar proteinosis
	CSFR2B	AR	614370			

Total number of disorders in Table 5: 34

Total number of mutant genes in Table 5: 41

New disorders: 3; *SRP54* [81, 82]; *DNAJC21* [83]; *CYBC1* [84, 85]

Removed: Cyclic neutropenia was merged with elastase deficiency

MDS myelodysplastic syndrome, *IUGR* intrauterine growth retardation, *LAD* leukocyte adhesion deficiency, *AML* acute myelogenous leukemia, *CMML* chronic myelomonocytic leukemia, *N* neutrophil, *M* monocyte, *MEL* melanocyte, *L* lymphocyte, *NK* natural killer

Table 6 Defects in intrinsic and innate immunity

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Affected cells	Affected function	Associated features
1. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)						
IL-12 and IL-23 receptor β1 chain deficiency	*IL12RB1*	AR	601604	L + NK	IFN-γ secretion	Susceptibility to mycobacteria and *Salmonella*
IL-12p40 (IL-12 and IL-23) deficiency	*IL12B*	AR	161561	M		
IL-12Rβ2 deficiency	*IL12RB2*	AR	601642	L + NK		
IL-23R deficiency	*IL23R*	AR	607562	L + NK		
IFN-γ receptor 1 deficiency	*IFNGR1*	AR	209950	M + L	IFN-γ binding and signaling	
		AD	615978	M + L		
IFN-γ receptor 2 deficiency	*IFNGR2*	AR	147569	M + L	IFN-γ signaling	
STAT1 deficiency	*STAT1*	AD LOF	614892	M + L		
Macrophage gp91 phox deficiency	*CYBB*	XL	300645	Macrophage only	Killing (faulty O_2^- production)	Isolated susceptibility to mycobacteria
IRF8 deficiency	*IRF8*	AD	614893	M + L	Impaired development of cDCs and Th1* cells	Susceptibility to mycobacteria
		AR	226990	M	Lack of circulating monocytes and DCs, reduced NK cell numbers and function reported in some patients	Susceptibility to mycobacteria and multiple other infectious agents including EBV
SPPL2a deficiency	*SPPL2A*	AR	608238	M + L	Impaired development of cDCs and Th1* cells	Susceptibility to mycobacteria and *Salmonella*
Tyk2 deficiency	*TYK2*	AR	611521	M + L	Impaired cellular responses to IL-10, IL-12, IL-23, and type I IFNs	Susceptibility to intracellular bacteria (mycobacteria, Salmonella), and viruses
P1104A TYK2 homozygosity	*TYK2*	AR	176941	L	Impaired cellular responses to IL-23	MSMD or tuberculosis
ISG15 deficiency	*ISG15*	AR	147571		IFNγ production defect	Susceptibility to mycobacteria (BCG), brain calcification
RORγt deficiency	*RORC*	AR	602943	L + NK	Lack of functional RORγT protein, IFNγ production defect, complete absence of IL-17A/F-producing T cells	Susceptibility to mycobacteria and candida
JAK1 deficiency	*JAK1*	AR LOF	147795	N + L	Reduced JAK1 activation to cytokines, Reduced IFNγ production	Susceptibility to mycobacteria and viruses, urothelial carcinoma
2. Epidermodysplasia verruciformis (HPV)						
EVER1 deficiency	*TMC6*	AR	605828	Keratinocytes	EVER1, EVER2 and CIB1 form a complex in keratinocytes	Human papillomavirus (HPV) (group B1) infections and cancer of the skin (typical EV)
EVER2 deficiency	*TMC8*		605829			
CIB1 deficiency	*CIB1*		618267			
WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) syndrome	*CXCR4*	AD GOF	162643	Leukocytes	Increased response of the CXCR4 chemokine receptor to its ligand CXCL12 (SDF-1)	Warts (HPV) infection, neutropenia, low B cell number, hypogammaglobulinemia
3. Predisposition to severe viral infection						
STAT1 deficiency	*STAT1*	AR LOF	600555	Leukocytes and other cells	STAT1-dependent IFN-α/β, γ and λ responses	Severe viral infections, mycobacterial infection
STAT2 deficiency	*STAT2*	AR	600556	Leukocytes and other cells	STAT2-dependent IFN-α/β and λ response	Severe viral infections (disseminated vaccine-strain measles)
IRF9 deficiency	*IRF9*	AR	147574*	Leukocytes and other cells	IRF9- and ISGF3-dependent IFN-α/β and λ responses	Severe influenza disease
IRF7 deficiency	*IRF7*	AR	605047	Leukocytes, plasmacytoid dendritic cells, non-hematopoietic cells	IFN-α, β and γ production and IFN-λ production	
IFNAR1 deficiency	*IFNAR1*	AR	107450*	Leukocytes and other cells	IFNAR1-dependent responses to IFN-α/β	Severe disease caused by Yellow Fever vaccine and Measles vaccine
IFNAR2 deficiency	*IFNAR2*	AR	602376	Broadly expressed	IFNAR2-dependent responses to IFN-α/β	Severe viral infections (disseminated vaccine-strain measles, HHV6)

Table 6 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Affected cells	Affected function	Associated features
CD16 deficiency	*FCGR3A*	AR	146740	NK cells	Altered NK cells function	Severe herpes viral infections, particularly VZV, Epstein-Barr virus (EBV), and (HPV)
MDA5 deficiency	*IFIH1*	AR LOF	606951	Broadly expressed	Viral recognition and IFN induction	Rhinovirus and other RNA viruses
RNA polymerase III deficiency	*POLR3A* *POLR3C* *POLR3F*	AD AD AD	614258 617454 617455	Leukocytes and other cells	Impaired viral recognition and IFN induction in response to VZV or poly I:C	Severe VZV infection
4. Herpes simplex encephalitis (HSE)						
TLR3 deficiency	*TLR3*	AD AR	613002	Central nervous system (CNS) resident cells and fibroblasts	TLR3-dependent IFN-α, β and γ response	Herpes simplex virus 1 encephalitis (incomplete clinical penetrance for all etiologies listed here); severe pulmonary influenza; VZV
UNC93B1 deficiency	*UNC93B1*	AR	608204		UNC-93B-dependent IFN-α, β and γ response	Herpes simplex virus 1 encephalitis
TRAF3 deficiency	*TRAF3*	AD	601896		TRAF3-dependent IFN-α, β and γ response	
TRIF deficiency	*TICAM1*	AD AR	607601		TRIF-dependent IFN-α, β and γ response	
TBK1 deficiency	*TBK1*	AD	604834		TBK1-dependent IFN-α, β and γ response	
IRF3 deficiency	*IRF3*	AD	616532		Low IFN-α/β production in response to HSV1 and decreased IRF3 phosphorylation	
DBR1 deficiency	*DBR1*	AR	607024		Impaired production of anti-viral IFNs	HSE of the brainstem. Other viral infections of the brainstem.
5. Predisposition to invasive fungal diseases						
CARD9 deficiency	*CARD9*	AR	607212	Mononuclear phagocytes	CARD9 signaling pathway	Invasive candidiasis infection, deep dermatophytoses, other invasive fungal infections
6. Predisposition to mucocutaneous candidiasis						
IL-17RA deficiency	*IL17RA*	AR	605461	Epithelial cells, fibroblasts, mononuclear phagocytes	IL-17RA signaling pathway	CMC, folliculitis
IL-17RC deficiency	*IL17RC*	AR	610925		IL-17RC signaling pathway	CMC
IL-17F deficiency	*IL17F*	AD	606496	T cells	IL-17F-containing dimers	CMC, folliculitis
STAT1 GOF	*STAT1*	AD GOF	600555	T cells, B cells, monocytes	Gain-of-function STAT1 mutations that impair the development of IL-17-producing T cells	CMC, various fungal, bacterial and viral (HSV) infections, auto-immunity (thyroiditis, diabetes, cytopenias), enteropathy
ACT1 deficiency	*TRAF3IP2*	AR	607043	T cells, fibroblasts	Fibroblasts fail to respond to IL-17A and IL-17F, and their T cells to IL-17E	CMC, blepharitis, folliculitis, and macroglossia
7. TLR signaling pathway deficiency with bacterial susceptibility						
IRAK4 deficiency	*IRAK4*	AR	606883	Lymphocytes + granulocytes+ monocytes	TIR-IRAK4 signaling pathway	Bacterial infections (pyogens)
MyD88 deficiency	*MYD88*	AR	602170	Lymphocytes + granulocytes + monocytes	TIR-MyD88 signaling pathway	

Table 6 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Affected cells	Affected function	Associated features
IRAK1 deficiency	*IRAK1*	XL	300283	Lymphocytes + granulocytes + monocytes	TIR-IRAK1 signaling pathway	Bacterial infections, X-linked MECP2 deficiency-related syndrome due to a large de novo Xq28 chromosomal deletion encompassing both *MECP2* and *IRAK1*
TIRAP deficiency	*TIRAP*	AR	614382	Lymphocytes + granulocytes + monocytes	TIRAP- signaling pathway, TLR1/2, TLR2/6, and TLR4 agonists were impaired in the fibroblasts and leukocytes	Staphylococcal disease during childhood
8. Other inborn errors of immunity related to non-hematopoietic tissues						
Isolated congenital asplenia (ICA)	*RPSA*	AD	271400	No spleen	RPSA encodes ribosomal protein SA, a component of the small subunit of the ribosome	Bacteremia (encapsulated bacteria)
	HMOX	AR	141250	Macrophages	HO-1 regulates iron recycling and heme-dependent damage occurs	Hemolysis, nephritis, inflammation
Trypanosomiasis	*APOL1*	AD	603743	Somatic	Pore forming serum protein	Trypanosomiasis
Acute liver failure due to NBAS deficiency	*NBAS*	AR	608025	Somatic and hematopoietic	ER stress	Fever induces liver failure
Acute necrotizing encephalopathy	*RANBP2*	AR	601181	Ubiquitous expression	Nuclear pore	Fever induces acute encephalopathy
Osteopetrosis	*CLCN7*	AR	602727	Osteoclasts	Secretory lysosomes	Osteopetrosis with hypocalcemia, neurologic features
	SNX10	AR	614780			Osteopetrosis with visual impairment
	OSTM1	AR	607649			Osteopetrosis with hypocalcemia, neurologic features
	PLEKHM1	AR	611466			Osteopetrosis
	TCIRG1	AR	604592			Osteopetrosis with hypocalcemia
	TNFRSF11A	AR	603499		Osteoclastogenesis	Osteopetrosis
	TNFSF11	AR	602642	Stromal	Osteoclastogenesis	Osteopetrosis with severe growth retardation
Hidradenitis suppurativa	*NCSTN*	AD	605254	Epidermis	Notch signaling/gamma-secretase in hair follicle regulates keratinization	Verneuil's disease/Hidradenitis suppurativa with acne
	PSEN	AD	613737			Verneuil's disease/Hidradenitis suppurative with cutaneous hyperpigmentation
	PSENEN	AD	613736			Verneuil's disease/Hidradenitis suppurativa
9. Other inborn errors of immunity related to leukocytes						
IRF4 haploinsufficiency	*IRF4*	AD	601900	L + M	IRF4 is a pleiotropic transcription factor	Whipple's disease
IL-18BP deficiency	*IL18BP*	AR	604113	Leukocytes and other cells	IL-18BP neutralizes secreted IL-18	Fulminant viral hepatitis

Total number of disorders in Table 6: 53

Total number of mutant genes in Table 6: 64

New genes: 13, *IL12RB2* [51]; *IL23R* [51]; *SPPL2A* [52]; *TYK2 P1104A allele* [10]; *CIB1* [86]; *IRF9* [46]; *IFNAR1* [87]; *POLR3A* [88]; *POLR3C* [88]; *POLR3F* [89]; *DBR1* [90]; *IRF4* [91]; *IL18BP* [47]

NF-κB nuclear factor kappa B, *TIR* Toll and Interleukin 1 receptor, *IFN* interferon, *TLR* Toll-like receptor, *MDC* myeloid dendritic cell, *CNS* central nervous system, *CMC* chronic mucocutaneous candidiasis, *HPV* human papillomavirus, *VZV* varicella zoster virus, *EBV*, Epstein-Barr virus

J Clin Immunol (2020) 40:24–64

Table 7 Autoinflammatory disorders

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Functional defect	Associated features
1. Type 1 interferonopathies							
STING-associated vasculopathy, infantile-onset (SAVI)	*TMEM173*	AR	612374	Not assessed	Not assessed	STING activates both the NF-kappa-B and IRF3 transcription pathways to induce expression of IFN	Skin vasculopathy, inflammatory lung disease, systemic autoinflammation and ICC, FCL
ADA2 deficiency	*ADA2*	AR	607575	Not assessed	Not assessed	ADAs deactivate extracellular adenosine and terminate signaling through adenosine receptors	Polyarteritis nodosa, childhood-onset, early-onset recurrent ischemic stroke and fever; some patients develop hypogammaglobulinemia
TREX1 deficiency, Aicardi-Goutieres syndrome 1 (AGS1)	*TREX1*	AR	606609	Not assessed	Not assessed	Intracellular accumulation of abnormal ss DNA species leading to increased type I IFN production	Classical AGS, SLE, FCL
RNASEH2B deficiency, AGS2	*RNASEH2B*	AR	610326	Not assessed	Not assessed	Intracellular accumulation of abnormal RNA-DNA hybrid species leading to increased type I IFN production	Classical AGS, SP
RNASEH2C deficiency, AGS3	*RNASEH2C*	AR	610330	Not assessed	Not assessed		Classical AGS
RNASEH2A deficiency, AGS4	*RNASEH2A*	AR	606034	Not assessed	Not assessed		Classical AGS
SAMHD1 deficiency, AGS5	*SAMHD1*	AR	606754	Not assessed	Not assessed	Controls dNTPs in the cytosol, failure of which leads to increased type I IFN production	Classical AGS, FCL
ADAR1 deficiency, AGS6	*ADAR1*	AR	146920	Not assessed	Not assessed	Catalyzes the deamination of adenosine to inosine in dsRNA substrates, failure of which leads to increased type I IFN production	Classical AGS, BSN, SP
Aicardi-Goutieres syndrome 7 (AGS7)	*IFIH1*	AD GOF	615846	Not assessed	Not assessed	IFIH1 gene encodes a cytoplasmic viral RNA receptor that activates type I interferon signaling through the MAVS adaptor molecule	Classical AGS, SLE, SP, SMS
DNAse II deficiency	*DNASE2*	AR	126350	Not assessed	Not assessed	DNAse II degrades and eliminates DNA. Loss of DNase II activity induces type I interferon signaling	AGS
Pediatric systemic lupus erythematosus due to DNASE1L3 deficiency	*DNASE1L3*	AR	614420			DNASE1L3 is an endonuclease that degrades extracellular DNA. DNASE1L3 deficiency decreases clearance of apoptotic cells	Very early onset SLE, reduced complement levels, autoantibodies (dsDNA, ANCA), lupus nephritis, hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome
Spondyloenchondro-dysplasia with immune dysregulation (SPENCD)	*ACP5*	AR	171640	Not assessed	Not assessed	Upregulation of IFN through mechanism possibly relating to pDCS	Short stature, SP, ICC, SLE, thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia, possibly recurrent bacterial and viral infections
X-linked reticulate pigmentary disorder	*POLA1*	XL	301220	Not assessed	Not assessed	POLA1 is required for synthesis of cytosolic RNA:DNA and its deficiency leads to increase production of type I interferon	Hyperpigmentation, characteristic facies, lung and GI involvement

Table 7 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Functional defect	Associated features
USP18 deficiency	*USP18*	AR	607057	Not assessed	Not assessed	Defective negative regulation of ISG15 leading to increased IFN	TORCH-like syndrome
OAS1 deficiency	*OAS1*	AD GOF	164350		Low	Increased interferon from recognition of RNA	Pulmonary alveolar proteinosis, skin rash
2. Defects affecting the inflammasome							
Familial Mediterranean fever	*MEFV*	AR LOF	249100	Mature granulocytes, cytokine--activated monocytes.	Increased inflammasome-mediated induction of IL1β.	Recurrent fever, serositis and inflammation responsive to colchicine. Predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease.	
		AD	134610	Mature granulocytes, cytokine--activated monocytes.	Usually M694del variant.		
Mevalonate kinase deficiency (Hyper IgD syndrome)	*MVK*	AR	260920	Somatic and hemaotpoietic	affecting cholesterol synthesis, pathogenesis of disease unclear	Periodic fever and leukocytosis with high IgD levels	
Muckle-Wells syndrome	*NLRP3*	AD GOF	191900	PMNs Monocytes	Defect in cryopyrin, involved in	Urticaria, SNHL, amyloidosis.	
Familial cold autoinflammatory syndrome 1		AD GOF	120100	PMNs, monocytes	leukocyte apoptosis and NFkB signaling and IL-1 processing	Non-pruritic urticaria, arthritis, chills, fever and leukocytosis after cold exposure.	
Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)		AD GOF	607115	PMNs, chondrocytes		Neonatal onset rash, chronic meningitis, and arthropathy with fever and inflammation.	
Familial cold autoinflammatory syndrome 2	*NLRP12*	AD GOF	611762	PMNs, monocytes		Non-pruritic urticaria, arthritis, chills, fever and leukocytosis after cold exposure.	
NLRC4-MAS (macrophage activating syndrome)	*NLRC4*	AD GOF	616050	PMNs monocytes macrophages	Gain of function mutation in *NLRC4* results in elevated secretion of IL-1β and IL-18 as well as macrophage activation	Severe enterocolitis and macrophage activation syndrome	
Familial cold autoinflammatory syndrome 4			616115				
PLAID (PLCγ2 associated antibody deficiency and immune dysregulation)	*PLCG2*	AD GOF	614878	B cells, NK, Mast cells	Mutations activate IL-1 pathways	Cold urticaria hypogammaglobulinemia, impaired humoral immunity, autoinflammation	
Familial cold autoinflammatory syndrome 3 or APLAID (c2120A > C)			614468				
NLRP1 deficiency	*NLRP1*	AR	617388	leukocytes	Systemic elevation of IL-18 and caspase 1, suggesting involvement of NLRP1 inflammasome	Dyskeratosis, autoimmunity and arthritis	
NLRP1 GOF	*NLRP1*	AD GOF	615225	Keratinocytes	Increased IL1β	Palmoplantar carcinoma, corneal scarring; recurrent respiratory papillomatosis	

Table 7 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Functional defect	Associated features
3. Non-inflammasome-related conditions							
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	*TNFRSF1A*	AD	142680	PMNs, monocytes	Mutations of 55-kD TNF receptor leading to intracellular receptor retention or diminished soluble cytokine receptor available to bind TNF	Recurrent fever, serositis, rash, and ocular or joint inflammation	
Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome, hyperzincemia and hypercalprotectinemia	*PSTPIP1*	AD	604416	Hematopoietic tissues, upregulated in activated T cells	Disordered actin reorganization leading to compromised physiologic signaling during inflammatory response	Destructive arthritis, inflammatory skin rash, myositis	
Blau syndrome	*NOD2*	AD	186580	Monocytes	Mutations in nucleotide binding site of CARD15, possibly disrupting interactions with lipopolysaccharides and NF-kB signaling	Uveitis, granulomatous synovitis, camptodactyly, rash and cranial neuropathies, 30% develop Crohn colitis	
ADAM17 deficiency	*ADAM17*	AR	614328	Leukocytes and epithelial cells	Defective TNFα production	Early onset diarrhea and skin lesions	
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome)	*LPIN2*	AR	609628	Neutrophils, bone marrow cells	Undefined	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, transfusion-dependent anemia, cutaneous inflammatory disorders	
DIRA (Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist)	*IL1RN*	AR	612852	PMNs, Monocytes	Mutations in the IL1 receptor antagonist allow unopposed action of Interleukin 1	Neonatal onset of sterile multifocal osteomyelitis, periostitis and pustulosis.	
DITRA (Deficiency of IL-36 receptor antagonist)	*IL36RN*	AR	614204	Keratinocytes, leukocytes	Mutations in IL-36RN leads to increase IL-8 production	Pustular psoriasis	
SLC29A3 mutation	*SLC29A3*	AR	602782	Leukocytes, bone cells	–	Hyperpigmentation hypertrichosis, histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome	
CAMPS (CARD14 mediated psoriasis)	*CARD14*	AD	602723	Mainly in keratinocytes	Mutations in CARD14 activate the NF-*k*B pathway and production of IL-8	Psoriasis	
Cherubism	*SH3BP2*	AD	118400	Stroma cells, bone cells	Hyperactived macrophage and increase NF-kB	Bone degeneration in jaws	
CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy)	*PSMB8**	AR and AD	256040	Keratinocytes, B cell adipose cells	Mutations cause increased IFN signaling through an undefined mechanism	Contractures, panniculitis, ICC, fevers	
	PSMG2	AR	609702	Lymphocytes		Panniculitis, lipodystrophy, autoimmune hemolytic anemia	
COPA defect	*COPA*	AD	6011924	PMN and tissue specific cells	Defective intracellular transport via the coat protein complex I (COPI)	Autoimmune inflammatory arthritis and interstitial lung disease with Th17 dysregulation and autoantibody production	
Otulipenia/ORAS	*OTULIN*	AR	615712	Leukocytes	Increase LUBAC induction of NF-KB activation leading to high proinflamatory cytokines levels.	Fever, diarrhea, dermatitis	

Table 7 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	T cells	B cells	Functional defect	Associated features
A20 deficiency	*TNFAIP3*	AD	616744	Lymphocytes	Defective inhibition of NF-KB signaling pathway	Arthralgia, mucosal ulcers, ocular inflammation	
AP1S3 deficiency	*AP1S3*	AR	615781	Keratinocytes	Disrupted TLR3 translocation	Pustular psoriasis	
ALPI deficiency	*ALPI*	AR	171740	Intestinal epithelial cells	Deficient inhibition of LPS in intestine	Inflammatory bowel disease	
TRIM22	*TRIM22*	AR	606559	Macrophages, intestinal epithelial cells	Granulomatous colitis	Inflammatory bowel disease	
T cell lymphoma subcutaneous panniculitis-like (TIM3 deficiency)	*HAVCR2*	AR	618398	Leukocytes	Increased inflammasome activity due to defective checkpoint signaling	Panniculitis, HLH, polyclonal cutaneous T cell infiltrates or T cell lymphoma	

Total number of disorders in Table 7: 45

Total number of mutant genes in Table 7: 42

New disorders: 9; *DNASE2* [93]; *DNASE1L3* [94–96]; *OAS1* [97]; AD *MEFV; NLRP1 GOF* [98, 99]; *ALPI* [100]; *TRIM22* [101]; *PSMG2* [102]; *HAVCR2* [103, 104]

IFN interferon, *HSM* hepatosplenomegaly, *CSF* cerebrospinal fluid, *SLE* systemic lupus erythematosus, *TORCH* toxoplasmosis, other, rubella, cytomegalovirus, and herpes infections, *SNHL* sensorineural hearing loss, *AGS* Aicardi-Goutières syndrome, *BSN* bilateral striatal necrosis, *FCL* familial chilblain lupus, *ICC* intracranial calcification, *IFN* interferon type I, *pDCs* plasmacytoid dendritic cells, *SP* spastic paraparesis, *SMS* Singleton-Merten syndrome, *ss* single-stranded DNA

*Variants in *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMA3*, and *POMP* have been proposed to cause a similar CANDLE phenotype in compound heterozygous monogenic (*PSMB4*), digenic (*PSMA3/PSMB8*, *PSMB9/PSMB4*, *PSMB4/PSMB8*) and AD monogenic (*POMP*) models [92]

Table 8 Complement deficiencies

Disease	Genetic defect	Inheritance	Gene OMIM	Laboratory features	Associated features
C1q deficiency due to defects	*C1QA* *C1QB* *C1QC*	AR AR AR	120550 120570 120575	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway, diminished clearance of apoptotic cells	SLE, infections with encapsulated organisms
C1r deficiency	*C1R*	AR	613785	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway	SLE, infections with encapsulated organisms, Ehlers-Danlos phenotype
C1r Periodontal Ehlers-Danlos	*C1R*	AD GOF	613785	Normal CH50	Hyperpigmentation, skin fragility
C1s deficiency	*C1S*	AR	613785	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway	SLE, infections with encapsulated organisms, Ehlers-Danlos phenotype
C1s Periodontal Ehlers-Danlos	*C1S*	AD GOF	613785	Normal CH50	Hyperpigmentation, skin fragility
Complete C4 deficiency	*C4A* + *C4B*	AR	120810	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway, complete deficiency requires biallelic mutations/ deletions/conversions of both C4A and C4B	SLE, infections with encapsulated organisms, partial deficiency is common (either C4A or C4B) and appears to have a modest effect on host defense
C2 deficiency	*C2*	AR	217000	Absent CH50 hemolytic activity, defective activation of the classical pathway	SLE, infections with encapsulated organisms, atherosclerosis
C3 deficiency (LOF)	*C3*	AR	120700	Absent CH50 and AH50 hemolytic activity, defective opsonization, defective humoral immune response	Infections, glomerulonephritis, atypical hemolytic-uremic syndrome with GOF mutations.
C3 GOF	*C3*	AD GOF	120700	Increased activation of complement	Atypical hemolytic-uremic syndrome
C5 deficiency	*C5*	AR	120900	Absent CH50 and AH50 hemolytic activity Defective bactericidal activity	Disseminated neisserial infections
C6 deficiency C7 deficiency	*C6* *C7*	AR AR	217050 217070	Absent CH50 and AH50 hemolytic activity, defective bactericidal activity	
C8α deficiency	*C8A*	AR	120950		
C8 γ deficiency	*C8G*	AR	120930		
C8 β deficiency	*C8B*	AR	120960		
C9 deficiency	*C9*	AR	120940	Reduced CH50 and AP50 hemolytic activity, deficient bactericidal activity	Mild susceptibility to disseminated neisserial infections
MASP2 deficiency	*MASP2*	AR	605102	Deficient activation of the lectin activation pathway	Pyogenic infections, inflammatory lung disease, autoimmunity
Ficolin 3 deficiency	*FCN3*	AR	604973	Absence of complement activation by the Ficolin 3 pathway.	Respiratory infections, abscesses
C1 inhibitor deficiency	*SERPING1*	AD	606860	Spontaneous activation of the complement pathway with consumption of C4/C2, spontaneous activation of the contact system with generation of bradykinin from high molecular weight kininogen	Hereditary angioedema
Factor B GOF	*CFB*	AD GOF	612924	Gain-of-function mutation with increased spontaneous AH50	Atypical hemolytic-uremic syndrome
Factor B deficiency	*CFB*	AR	615561	Deficient activation of the alternative pathway	Infections with encapsulated organisms

J Clin Immunol (2020) 40:24–64

Table 8 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	Gene OMIM	Laboratory features	Associated features
Factor D deficiency	*CFD*	AR	134350	Absent AH50 hemolytic activity	Neisserial infections
Properdin deficiency	*CFP*	XL	300383	Absent AH50 hemolytic activity	Neisserial infections
Factor I deficiency	*CFI*	AR	217030	Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	Infections, disseminated neisserial infections, atypical Hemolytic-uremic syndrome, preeclampsia
Factor H deficiency	*CFH*	AR or AD	134370	Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	
Factor H-related protein deficiencies	*CFHR1* *CFHR2* *CFHR3* *CFHR4* *CFHR5*	AR or AD	134371, 600889, 605336, 605337, 608593	Normal CH50, AH50, autoantibodies to Factor H., linked deletions of one or more CFHR genes leads to susceptibility autoantibody-mediated aHUS	Older onset atypical hemolytic-uremic syndrome, disseminated neisserial infections
Thrombomodulin deficiency	*THBD*	AD	188040	Normal CH50, AH50	Atypical hemolytic-uremic syndrome
Membrane Cofactor Protein (CD46) deficiency	*CD46*	AD	120920	Inhibitor of complement alternate pathway, decreased C3b binding	Atypical hemolytic-uremic syndrome, infections, preeclampsia
Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) deficiency	*CD59*	AR	107271	Erythrocytes highly susceptible to complement-mediated lysis	Hemolytic anemia, polyneuropathy
CD55 deficiency (CHAPLE disease)	*CD55*	AR	125240	Hyperactivation of complement on endothelium	Protein losing enteropathy, thrombosis

Total number of disorders in Table 8: 30

Total number of mutant genes in Table 8: 36

New disorders: 2; *C1S* AD GOF [105], *C1R* AD GOF [105]

MAC membrane attack complex, *SLE* systemic lupus erythematosus

Table 9 Bone marrow failure

Disease	Genetic defect	Inheritance	Gene OMIM	T cells	B cells	Other affected cells	Associated features	**Major Category**	**Subcategory**
Fanconi anemia type A	*FANCA*	AR	227650	Normal to low	Normal to low	HSC	Normal to low NK, CNS, skeletal, skin, cardiac, GI, urogenital anomalies, increased chromosomal breakage	Bone marrow failure with immune deficiency	Fanconi Anemia
Fanconi anemia type B	*FANCB*	XLR	300514						
Fanconi anemia type C	*FANCC*	AR	227645						
Fanconi anemia type D1	*BRCA2*	AR	605724						
Fanconi anemia type D2	*FANCD2*	AR	227646						
Fanconi anemia type E	*FANCE*	AR	600901						
Fanconi anemia type F	*FANCF*	AR	603467						
Fanconi anemia type G	*XRCC9*	AR	614082						
Fanconi anemia type I	*FANCI*	AR	609053						
Fanconi anemia type J	*BRIP1*	AR	609054						
Fanconi anemia type L	*FANCL*	AR	614083						
Fanconi anemia type M	*FANCM*	AR	618096						
Fanconi anemia type N	*PALB2*	AR	610832						
Fanconi anemia type O	*RAD51C*	AR	613390						
Fanconi anemia type P	*SLX4*	AR	613951						
Fanconi anemia type Q	*ERCC4*	AR	615272						
Fanconi anemia type R	*RAD51*	AR	617244						
Fanconi anemia type S	*BRCA1*	AR	617883						
Fanconi anemia type T	*UBE2T*	AR	616435						
Fanconi anemia type U	*XRCC2*	AR	617247						
Fanconi anemia type V	*MAD2L2*	AR	617243						
Fanconi anemia type W	*RFWD3*	AR	617784						
MIRAGE (myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, enteropathy)	*SAMD9*	AD GOF	617053	Not reported	Not reported	HSC, myeloid cells	Intrauterine growth retardation, gonadal abnormalities, adrenal failure, MDS with chromosome 7 aberrations, predisposition to infections, enteropathy, absent spleen		
Ataxia pancytopenia syndrome	*SAMD9L*	AD GOF	611170	Normal	Low	HSC, myeloid cells	MDS, neurological features		
DKCX1	*DKC1*	XL	305000	Normal to low	Normal to low	HSC	Bone marrow failure, pulmonary and hepatic fibrosis, nail dystrophy, leukoplakia, reticulate skin pigmentation; microcephaly, neurodevelopmental delay		Dyskeratosis Congenita
DKCA1	*TERC*	AD	127550						
DKCA2	*TERT*	AD	187270						
DKCA3	*TINF2*	AD	604319						
DKCA4	*RTEL1*	AD	616373						
DKCA5	*TINF2*	AD	268130						
DKCA6	*ACD*	AD	616553						
DKCB1	*NOLA3*	AR	224230						
DKCB2	*NOLA2*	AR	613987						
DKCB3	*WRAP53*	AR	613988						
DKCB4	*TERT*	AR	613989						
DKCB5	*RTEL1*	AR	615190		Low		Nail dystrophy, leukoplakia, bone marrow failure, severe B cell immunodeficiency, intrauterine growth retardation, growth		

Table 9 (continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance	Gene OMIM	T cells	B cells	Other affected cells	Associated features	**Major Category**	**Subcategory**
							retardation, microcephaly, cerebellar hypoplasia, and esophageal dysfunction		
DKCB6	*PARN*	AR	616353		Normal to low		Developmental delay, microcephaly, and cerebellar hypoplasia		
DKCB7	*ACD*	AR	616553		Normal to low		Bone marrow failure, pulmonary and hepatic fibrosis, nail dystrophy, leukoplakia, reticulate skin pigmentation; microcephaly, neurodevelopmental delay		
BMFS1 (SRP72-deficiency)	*SRP72*	AD	602122	NA	NA		Bone marrow failure and congenital nerve deafness		
BMFS5	*TP53*	AD	618165	NA	Low B		Erythroid hypoplasia, B cell deficiency		
Coats plus syndrome	*STN1* *CTC1*	AR AR	613129 617053	Normal Not reported	Normal Not reported		Intrauterine growth retardation, premature aging, pancytopenia, hypocellular bone marrow, gastrointestinal hemorrhage due to vascular ectasia, intracranial calcification, abnormal telomeres		

Total number of disorders in Table 9: 43

Total number of mutant genes in Table 9: 43

HSC hematopoietic stem cell, *NK* natural killer, *CNS* central nervous system, *GI* gastrointestinal, *MDS* myelodysplastic syndrome, *DKCX* X-inked dyskeratosis congenital, *DKCA* autosomal dominant dyskeratosis congenita, *DKCB* autosomal recessive dyskeratosis congenita, *BMFS* bone marrow failure syndrome

Table 10 Phenocopies of inborn errors of immunity

Disease	Genetic defect/presumed pathogenesis	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features/similar PID
Associated with somatic mutations					
Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS–SFAS)	Somatic mutation in *TNFRSF6*	Increased $CD4^{-}CD8^{-}$ double negative (DN) αβ T cells	Normal, but increased number of CD5+ B cells	Normal or increased	Splenomegaly, lymphadenopathy, autoimmune cytopenias, Defective lymphocyte apoptosis/ALPS–FAS (=ALPS type Im)
RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease (RALD)	Somatic mutation in *KRAS* (GOF)	Normal	B cell lymphocytosis	Normal or increased	Splenomegaly, lymphadenopathy, autoimmune cytopenias, granulocytosis, monocytosis/ALPS-like
RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease (RALD)	Somatic mutation in *NRAS* (GOF)	Increased CD4−CD8− double negative (DN) T alpha/beta cells	Lymphocytosis	Normal or increased	Splenomegaly, lymphadenopathy, autoantibodies/ALPS-like
Cryopyrinopathy, (Muckle-Wells/ CINCA/NOMID-like syndrome)	Somatic mutation in *NLRP3*	Normal	Normal	Normal	Urticaria-like rash, arthropathy, neurological signs
Hypereosinophilic syndrome due to somatic mutations in STAT5b	Somatic mutation in *STAT5B* (GOF)	Normal	Normal	Normal	Eosinophilia, atopic dermatitis, urticarial rash, diarrhea
Associated with autoantibodies					
Chronic mucocutaneous candidiasis	AutoAb to IL-17 and/or IL-22	Normal	Normal	Normal	Endocrinopathy, chronic mucocutaneous candidiasis/CMC
Adult-onset immunodeficiency with susceptibility to mycobacteria	AutoAb to IFNγ	Decreased naive T cells	Normal	Normal	Mycobacterial, fungal, *Salmonella* VZV infections/MSMD, or CID
Recurrent skin infection	AutoAb to IL-6	Normal	Normal	Normal	Staphylococcal infections/STAT3 deficiency
Pulmonary alveolar proteinosis	AutoAb to GM-CSF	Normal	Normal	Normal	Pulmonary alveolar proteinosis, cryptococcal meningitis, disseminated nocardiosis/CSF2RA deficiency
Acquired angioedema	AutoAb to CI inhibitor	Normal	Normal	Normal	Angioedema/*C1 INH* deficiency (hereditary angioedema)
Atypical hemolytic uremic syndrome	AutoAb to Complement Factor H	Normal	Normal	Normal	aHUS = Spontaneous activation of the alternative complement pathway
Thymoma with hypogammaglobulinemia (Good syndrome)	AutoAb to various cytokines	Increased CD8+ T cells	No B cells	Decreased	Invasive bacterial, viral or opportunistic infections, autoimmunity, PRCA, lichen planus, cytopenia, colitis, chronic diarrhea

aHUS atypical hemolytic uremic syndrome, *XL* X-linked inheritance, *AR* autosomal recessive inheritance, *AD* autosomal dominant inheritance, *LOF* loss-of-function, *GOF* gain-of-function, *PRCA* pure red cell aplasia

Total number of conditions for Table 10: 12

Acknowledgments The members of the Inborn Errors of Immunity committee would like to thanks the International Union of Immunological Societies (IUIS) for funding, as well as CSL Behring, Baxalta and Shire/Takeda for providing educational grants to enable us to compile this classification update.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. J Clin Immunol. 2018;38(1):96–128. https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018;38(1):129–43. https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8.
3. Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. Semin Immunol. 2018;36:1–12. https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.008.
4. Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? Semin Immunol. 2018;36:13–6. https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.001.
5. Zhang SY, Jouanguy E, Zhang Q, Abel L, Puel A, Casanova JL. Human inborn errors of immunity to infection affecting cells other than leukocytes: from the immune system to the whole organism. Curr Opin Immunol. 2019;59:88–100. https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.03.008.
6. Bucciol G, Moens L, Bosch B, Bossuyt X, Casanova JL, Puel A, et al. Lessons learned from the study of human inborn errors of innate immunity. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):507–27. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.013.
7. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(4):957–69. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.003.
8. Picard C, Fischer A. Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies. Eur J Immunol. 2014;44(10):2854–61. https://doi.org/10.1002/eji.201444669.
9. Zhang Q, Frange P, Blanche S, Casanova JL. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. Curr Opin Immunol. 2017;48:122–33. https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.09.002.
10. Kerner G, Ramirez-Alejo N, Seeleuthner Y, Yang R, Ogishi M, Cobat A, et al. Homozygosity for TYK2 P1104A underlies tuberculosis in about 1% of patients in a cohort of European ancestry. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(21):10430–4. https://doi.org/10.1073/pnas.1903561116.
11. Leiding JW, Forbes LR. Mechanism-based precision therapy for the treatment of primary immunodeficiency and primary Immunodysregulatory diseases. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(3):761–73. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.12.017.
12. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. Annu Rev Immunol. 2009;27:199–227. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132649.
13. Fischer A, Rausell A. Primary immunodeficiencies suggest redundancy within the human immune system. Sci Immunol. 2016;1(6). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aah5861.
14. Gayko U, Fung M, Clow F, Sun S, Faust E, Price S, et al. Development of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib for B cell malignancies. Ann N Y Acad Sci. 2015;1358:82–94. https://doi.org/10.1111/nyas.12878.
15. Ma CS, Tangye SG. Flow Cytometric-based analysis of defects in lymphocyte differentiation and function due to inborn errors of immunity. Front Immunol. 2019;10:2108. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02108.
16. Bruton OC. Agammaglobulinemia Pediatrics. 1952;9(6):722–8.
17. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. J Exp Med. 2014;211(11):2137–49. https://doi.org/10.1084/jem.20140520.
18. Byun M, Abhyankar A, Lelarge V, Plancoulaine S, Palanduz A, Telhan L, et al. Whole-exome sequencing-based discovery of STIM1 deficiency in a child with fatal classic Kaposi sarcoma. J Exp Med. 2010;207(11):2307–12. https://doi.org/10.1084/jem.20101597.
19. Beziat V, Li J, Lin JX, Ma CS, Li P, Bousfiha A, et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. Sci Immunol. 2018;3(24). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat4956.
20. Frey-Jakobs S, Hartberger JM, Fliegauf M, Bossen C, Wehmeyer ML, Neubauer JC, et al. ZNF341 controls STAT3 expression and thereby immunocompetence. Sci Immunol. 2018;3(24). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat4941.
21. Shahin T, Aschenbrenner D, Cagdas D, Bal SK, Conde CD, Garncarz W, et al. Selective loss of function variants in IL6ST cause hyper-IgE syndrome with distinct impairments of T-cell phenotype and function. Haematologica. 2019;104(3):609–21. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194233.
22. Schwerd T, Twigg SRF, Aschenbrenner D, Manrique S, Miller KA, Taylor IB, et al. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. J Exp Med. 2017;214(9):2547–62. https://doi.org/10.1084/jem.20161810.
23. Spencer S, Kostel Bal S, Egner W, Lango Allen H, Raza SI, Ma CA, et al. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. J Exp Med. 2019;216(9):1986–98. https://doi.org/10.1084/jem.20190344.

24. Nahum A, Sharfe N, Broides A, Dadi H, Naghdi Z, Mandola AB, et al. Defining the biological responses of IL-6 by the study of a novel IL-6 receptor chain (IL6R) immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2019. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.015.
25. Ma CA, Stinson JR, Zhang Y, Abbott JK, Weinreich MA, Hauk PJ, et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. Nat Genet. 2017;49(8):1192–201. https://doi.org/10.1038/ng.3898.
26. Dorjbal B, Stinson JR, Ma CA, Weinreich MA, Miraghazadeh B, Hartberger JM, et al. Hypomorphic caspase activation and recruitment domain 11 (CARD11) mutations associated with diverse immunologic phenotypes with or without atopic disease. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(4):1482–95. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.013.
27. Klammt J, Neumann D, Gevers EF, Andrew SF, Schwartz ID, Rockstroh D, et al. Dominant-negative STAT5B mutations cause growth hormone insensitivity with short stature and mild immune dysregulation. Nat Commun. 2018;9(1):2105. https://doi.org/10.1038/s41467-018-04521-0.
28. Lu HY, Bauman BM, Arjunaraja S, Dorjbal B, Milner JD, Snow AL, et al. The CBM-opathies-A rapidly expanding Spectrum of human inborn errors of immunity caused by mutations in the CARD11-BCL10-MALT1 complex. Front Immunol. 2018;9:2078. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02078.
29. Nadeau K, Hwa V, Rosenfeld RG. STAT5b deficiency: an unsuspected cause of growth failure, immunodeficiency, and severe pulmonary disease. J Pediatr. 2011;158(5):701–8. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.12.042.
30. Boisson B, Wang YD, Bosompem A, Ma CS, Lim A, Kochetkov T, et al. A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR(−) B cells. J Clin Invest. 2013;123(11):4781–5. https://doi.org/10.1172/JCI71927.
31. Ben-Ali M, Yang J, Chan KW, Ben-Mustapha I, Mekki N, Benabdesselem C, et al. Homozygous transcription factor 3 gene (TCF3) mutation is associated with severe hypogammaglobulinemia and B-cell acute lymphoblastic leukemia. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):1191–4 e4. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.037.
32. Qureshi S, Sheikh MDA, Qamar FN. Autosomal recessive Agammaglobulinemia - first case with a novel TCF3 mutation from Pakistan. Clin Immunol. 2019;198:100–1. https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.07.016.
33. Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, da Silva E, Hoshino A, Okada S, et al. Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency. J Exp Med. 2018;215(11):2715–24. https://doi.org/10.1084/jem.20180639.
34. Pannicke U, Baumann B, Fuchs S, Henneke P, Rensing-Ehl A, Rizzi M, et al. Deficiency of innate and acquired immunity caused by an IKBKB mutation. N Engl J Med. 2013;369(26):2504–14. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309199.
35. Sogkas G, Fedchenko M, Dhingra A, Jablonka A, Schmidt RE, Atschekzei F. Primary immunodeficiency disorder caused by phosphoinositide 3-kinase delta deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1650–3 **e2**. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.039.
36. Cohen SB, Bainter W, Johnson JL, Lin TY, Wong JCY, Wallace JG, et al. Human primary immunodeficiency caused by expression of a kinase-dead p110delta mutant. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):797–9 e2. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.005.
37. Tangye SG, Bier J, Lau A, Nguyen T, Uzel G, Deenick EK. Immune Dysregulation and disease pathogenesis due to activating mutations in PIK3CD-the Goldilocks' effect. J Clin Immunol. 2019;39(2):148–58. https://doi.org/10.1007/s10875-019-00612-9.
38. Boutboul D, Kuehn HS, Van de Wyngaert Z, Niemela JE, Callebaut I, Stoddard J, et al. Dominant-negative IKZF1 mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency. J Clin Invest. 2018;128(7):3071–87. https://doi.org/10.1172/JCI98164.
39. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, et al. Loss of B cells in patients with heterozygous mutations in IKAROS. N Engl J Med. 2016;374(11):1032–43. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512234.
40. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. Blood. 2016;127(25):3154–64. https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679902.
41. Alkhairy OK, Rezaei N, Graham RR, Abolhassani H, Borte S, Hultenby K, et al. RAC2 loss-of-function mutation in 2 siblings with characteristics of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(5):1380-4 e1-5. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.039.
42. Hsu AP, Donko A, Arrington ME, Swamydas M, Fink D, Das A, et al. Dominant activating RAC2 mutation with lymphopenia, immunodeficiency, and cytoskeletal defects. Blood. 2019;133(18):1977–88. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-886028.
43. Lougaris V, Chou J, Beano A, Wallace JG, Baronio M, Gazzurelli L, et al. A monoallelic activating mutation in RAC2 resulting in a combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(4):1649–53 **e3**. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.001.
44. Sharapova SO, Haapaniemi E, Sakovich IS, Kostyuchenko LV, Donko A, Dulau-Florea A, et al. Heterozygous activating mutation in RAC2 causes infantile-onset combined immunodeficiency with susceptibility to viral infections. Clin Immunol. 2019;205:1–5. https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.05.003.
45. Smits BM, Lelieveld PHC, Ververs FA, Turkenburg M, de Koning C, van Dijk M, et al. A dominant activating RAC2 variant associated with immunodeficiency and pulmonary disease. Clin Immunol. 2019;108248. https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108248.
46. Hernandez N, Melki I, Jing H, Habib T, Huang SSY, Danielson J, et al. Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. J Exp Med. 2018;215(10):2567–85. https://doi.org/10.1084/jem.20180628.
47. Belkaya S, Michailidis E, Korol CB, Kabbani M, Cobat A, Bastard P, et al. Inherited IL-18BP deficiency in human fulminant viral hepatitis. J Exp Med. 2019;216(8):1777–90. https://doi.org/10.1084/jem.20190669.
48. Serwas NK, Hoeger B, Ardy RC, Stulz SV, Sui Z, Memaran N, et al. Human DEF6 deficiency underlies an immunodeficiency syndrome with systemic autoimmunity and aberrant CTLA-4 homeostasis. Nat Commun. 2019;10(1):3106. https://doi.org/10.1038/s41467-019-10812-x.
49. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. Science. 2015;349(6246):436–40. https://doi.org/10.1126/science.aaa1663.
50. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patino V, Warnatz K, Wolff D, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(6):1932–46. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.055.
51. Martinez-Barricarte R, Markle JG, Ma CS, Deenick EK, Ramirez-Alejo N, Mele F, et al. Human IFN-gamma immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23. Sci Immunol. 2018;3(30). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau6759.

52. Kong XF, Martinez-Barricarte R, Kennedy J, Mele F, Lazarov T, Deenick EK, et al. Disruption of an antimycobacterial circuit between dendritic and helper T cells in human SPPL2a deficiency. Nat Immunol. 2018;19(9):973–85. https://doi.org/10.1038/s41590-018-0178-z.
53. Roussel L, Landekic M, Golizeh M, Gavino C, Zhong MC, Chen J, et al. Loss of human ICOSL results in combined immunodeficiency. J Exp Med. 2018;215(12):3151–64. https://doi.org/10.1084/jem.20180668.
54. Conde CD, Petronczki OY, Baris S, Willmann KL, Girardi E, Salzer E, et al. Polymerase delta deficiency causes syndromic immunodeficiency with replicative stress. J Clin Invest. 2019;129(10):4194–206. https://doi.org/10.1172/JCI128903.
55. Cui Y, Keles S, Charbonnier LM, Jule AM, Henderson L, Celik SC, et al. Combined immunodeficiency due to a loss of function mutation in DNA Polymerase Delta 1. J Allergy Clin Immunol. 2019. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.004.
56. Badran YR, Dedeoglu F, Leyva Castillo JM, Bainter W, Ohsumi TK, Bousvaros A, et al. Human RELA haploinsufficiency results in autosomal-dominant chronic mucocutaneous ulceration. J Exp Med. 2017;214(7):1937–47. https://doi.org/10.1084/jem.20160724.
57. Comrie WA, Faruqi AJ, Price S, Zhang Y, Rao VK, Su HC, et al. RELA haploinsufficiency in CD4 lymphoproliferative disease with autoimmune cytopenias. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1507–10 **e8**. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.036.
58. Beaussant-Cohen S, Jaber F, Massaad MJ, Weeks S, Jones J, Alosaimi MF, et al. Combined immunodeficiency in a patient with c-Rel deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(2):606–8 **e4**. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.003.
59. Calzoni E, Platt CD, Keles S, Kuehn HS, Beaussant-Cohen S, Zhang Y, et al. F-BAR domain only protein 1 (FCHO1) deficiency is a novel cause of combined immune deficiency in human subjects. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(6):2317–21 **e12**. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.02.014.
60. Maffucci P, Chavez J, Jurkiw TJ, O'Brien PJ, Abbott JK, Reynolds PR, et al. Biallelic mutations in DNA ligase 1 underlie a spectrum of immune deficiencies. J Clin Invest. 2018;128(12):5489–504. https://doi.org/10.1172/JCI99629.
61. Bosticardo M, Yamazaki Y, Cowan J, Giardino G, Corsino C, Scalia G, et al. Heterozygous FOXN1 variants cause low TRECs and severe T cell Lymphopenia, revealing a crucial role of FOXN1 in supporting early Thymopoiesis. Am J Hum Genet. 2019;105(3):549–61. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.07.014.
62. Lyons JJ, Liu Y, Ma CA, Yu X, O'Connell MP, Lawrence MG, et al. ERBIN deficiency links STAT3 and TGF-beta pathway defects with atopy in humans. J Exp Med. 2017;214(3):669–80. https://doi.org/10.1084/jem.20161435.
63. Schepers D, Tortora G, Morisaki H, MacCarrick G, Lindsay M, Liang D, et al. A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3. Hum Mutat. 2018;39(5):621–34. https://doi.org/10.1002/humu.23407.
64. Fabre A, Charroux B, Martinez-Vinson C, Roquelaure B, Odul E, Sayar E, et al. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. Am J Hum Genet. 2012;90(4):689–92. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.02.009.
65. Huppke P, Weissbach S, Church JA, Schnur R, Krusen M, Dreha-Kulaczewski S, et al. Activating de novo mutations in NFE2L2 encoding NRF2 cause a multisystem disorder. Nat Commun. 2017;8(1):818. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00932-7.
66. Rodriguez R, Fournier B, Cordeiro DJ, Winter S, Izawa K, Martin E, et al. Concomitant PIK3CD and TNFRSF9 deficiencies cause chronic active Epstein-Barr virus infection of T cells. J Exp Med. 2019. https://doi.org/10.1084/jem.20190678.
67. Anzilotti C, Swan DJ, Boisson B, Deobagkar-Lele M, Oliveira C, Chabosseau P, et al. An essential role for the Zn(2+) transporter ZIP7 in B cell development. Nat Immunol. 2019;20(3):350–61. https://doi.org/10.1038/s41590-018-0295-8.
68. Broderick L, Yost S, Li D, McGeough MD, Booshehri LM, Guaderrama M, et al. Mutations in topoisomerase IIbeta result in a B cell immunodeficiency. Nat Commun. 2019;10(1):3644. https://doi.org/10.1038/s41467-019-11570-6.
69. Bouafia A, Lofek S, Bruneau J, Chentout L, Lamrini H, Trinquand A, et al. Loss of ARHGEF1 causes a human primary antibody deficiency. J Clin Invest. 2019;129(3):1047–60. https://doi.org/10.1172/JCI120572.
70. Keller B, Shoukier M, Schulz K, Bhatt A, Heine I, Strohmeier V, et al. Germline deletion of CIN85 in humans with X chromosome-linked antibody deficiency. J Exp Med. 2018;215(5):1327–36. https://doi.org/10.1084/jem.20170534.
71. Schubert D, Klein MC, Hassdenteufel S, Caballero-Oteyza A, Yang L, Proietti M, et al. Plasma cell deficiency in human subjects with heterozygous mutations in Sec61 translocon alpha 1 subunit (SEC61A1). J Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1427–38. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.042.
72. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, Servais A, Brassier A, Grisel C, et al. Update on Lysinuric protein intolerance, a multi-faceted disease retrospective cohort analysis from birth to adulthood. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):3. https://doi.org/10.1186/s13023-016-0550-8.
73. Fernandez IZ, Baxter RM, Garcia-Perez JE, Vendrame E, Ranganath T, Kong DS, et al. A novel human IL2RB mutation results in T and NK cell-driven immune dysregulation. J Exp Med. 2019;216(6):1255–67. https://doi.org/10.1084/jem.20182015.
74. Zhang Z, Gothe F, Pennamen P, James JR, McDonald D, Mata CP, et al. Human interleukin-2 receptor beta mutations associated with defects in immunity and peripheral tolerance. J Exp Med. 2019;216(6):1311–27. https://doi.org/10.1084/jem.20182304.
75. Has C, Castiglia D, del Rio M, Diez MG, Piccinni E, Kiritsi D, et al. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. Hum Mutat. 2011;32(11):1204–12. https://doi.org/10.1002/humu.21576.
76. Kotlarz D, Marquardt B, Baroy T, Lee WS, Konnikova L, Hollizeck S, et al. Human TGF-beta1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy. Nat Genet. 2018;50(3):344–8. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0063-6.
77. Cuchet-Lourenco D, Eletto D, Wu C, Plagnol V, Papapietro O, Curtis J, et al. Biallelic RIPK1 mutations in humans cause severe immunodeficiency, arthritis, and intestinal inflammation. Science. 2018;361(6404):810–3. https://doi.org/10.1126/science.aar2641.
78. Li Y, Fuhrer M, Bahrami E, Socha P, Klaudel-Dreszler M, Bouzidi A, et al. Human RIPK1 deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(3):970–5. https://doi.org/10.1073/pnas.1813582116.
79. Alosaimi MF, Hoenig M, Jaber F, Platt CD, Jones J, Wallace J, et al. Immunodeficiency and EBV-induced lymphoproliferation caused by 4-1BB deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(2):574–83 e5. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.002.
80. Somekh I, Thian M, Medgyesi D, Gulez N, Magg T, Gallon Duque A, et al. CD137 deficiency causes immune dysregulation with predisposition to lymphomagenesis. Blood. 2019. https://doi.org/10.1182/blood.2019000644.
81. Carapito R, Konantz M, Paillard C, Miao Z, Pichot A, Leduc MS, et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-diamond-like features. J Clin Invest. 2017;127(11):4090–103. https://doi.org/10.1172/JCI92876.

82. Bellanne-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C, Fenneteau O, Callebaut I, Clauin S, et al. Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-diamond-like syndrome. Blood. 2018;132(12):1318–31. https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820308.
83. Dhanraj S, Matveev A, Li H, Lauhasurayotin S, Jardine L, Cada M, et al. Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-diamond syndrome. Blood. 2017;129(11):1557–62. https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-735431.
84. Arnadottir GA, Norddahl GL, Gudmundsdottir S, Agustsdottir AB, Sigurdsson S, Jensson BO, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. Nat Commun. 2018;9(1):4447. https://doi.org/10.1038/s41467-018-06964-x.
85. Thomas DC, Charbonnier LM, Schejtman A, Aldhekri H, Coomber EL, Dufficy ER, et al. EROS/CYBC1 mutations: decreased NADPH oxidase function and chronic granulomatous disease. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):782–5 **e1**. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.019.
86. de Jong SJ, Crequer A, Matos I, Hum D, Gunasekharan V, Lorenzo L, et al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to beta-papillomaviruses. J Exp Med. 2018;215(9):2289–310. https://doi.org/10.1084/jem.20170308.
87. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, Le Pen J, Shahrooei M, Goudouris E, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. J Exp Med. 2019;216(9):2057–70. https://doi.org/10.1084/jem.20182295.
88. Ogunjimi B, Zhang SY, Sorensen KB, Skipper KA, Carter-Timofte M, Kerner G, et al. Inborn errors in RNA polymerase III underlie severe varicella zoster virus infections. J Clin Invest. 2017;127(9):3543–56. https://doi.org/10.1172/JCI92280.
89. Carter-Timofte ME, Hansen AF, Mardahl M, Fribourg S, Rapaport F, Zhang SY, et al. Varicella-zoster virus CNS vasculitis and RNA polymerase III gene mutation in identical twins. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018;5(6):e500. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000500.
90. Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, Okada S, et al. Inborn errors of RNA lariat metabolism in humans with brainstem viral infection. Cell. 2018;172(5):952–65 **e18**. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.019.
91. Guerin A, Kerner G, Marr N, Markle JG, Fenollar F, Wong N, et al. IRF4 haploinsufficiency in a family with Whipple's disease. Elife. 2018;7. https://doi.org/10.7554/eLife.32340.
92. Brehm A, Liu Y, Sheikh A, Marrero B, Omoyinmi E, Zhou Q, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest. 2015;125(11):4196–211. https://doi.org/10.1172/JCI81260.
93. Rodero MP, Tesser A, Bartok E, Rice GI, Della Mina E, Depp M, et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. Nat Commun. 2017;8(1):2176. https://doi.org/10.1038/s41467-017-01932-3.
94. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, Abrawi SA, Almurshedi F, Alhashmi N, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 2011;43(12):1186–8. https://doi.org/10.1038/ng.975.
95. Ozcakar ZB, Foster J 2nd, Diaz-Horta O, Kasapcopur O, Fan YS, Yalcinkaya F, et al. DNASE1L3 mutations in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Arthritis Rheum. 2013;65(8):2183–9. https://doi.org/10.1002/art.38010.
96. Carbonella A, Mancano G, Gremese E, Alkuraya FS, Patel N, Gurrieri F, et al. An autosomal recessive DNASE1L3-related autoimmune disease with unusual clinical presentation mimicking systemic lupus erythematosus. Lupus. 2017;26(7):768–72. https://doi.org/10.1177/0961203316676382.
97. Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, et al. Heterozygous mutations in OAS1 cause infantile-onset pulmonary alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. Am J Hum Genet. 2018;102(3):480–6. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.019.
98. Zhong FL, Mamai O, Sborgi L, Boussofara L, Hopkins R, Robinson K, et al. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and Cancer susceptibility syndromes via Inflammasome activation. Cell. 2016;167(1):187–202 **e17**. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.001.
99. Drutman SB, Haerynck F, Zhong FL, Hum D, Hernandez NJ, Belkaya S, et al. Homozygous NLRP1 gain-of-function mutation in siblings with a syndromic form of recurrent respiratory papillomatosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(38):19055–63. https://doi.org/10.1073/pnas.1906184116.
100. Parlato M, Charbit-Henrion F, Pan J, Romano C, Duclaux-Loras R, Le Du MH, et al. Human ALPI deficiency causes inflammatory bowel disease and highlights a key mechanism of gut homeostasis. EMBO Mol Med. 2018;10(4). https://doi.org/10.15252/emmm.201708483.
101. Li Q, Lee CH, Peters LA, Mastropaolo LA, Thoeni C, Elkadri A, et al. Variants in TRIM22 that affect NOD2 signaling are associated with very-early-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2016;150(5):1196–207. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.031.
102. de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, Pillet P, Parentelli AS, Montealegre Sanchez GA, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(5):1939–43 **e8**. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1012.
103. Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang DA, Pratt J, Valera ET, Garrigue A, et al. Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. Nat Genet. 2018;50(12):1650–7. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0251-4.
104. Polprasert C, Takeuchi Y, Kakiuchi N, Yoshida K, Assanasen T, Sitthi W, et al. Frequent germline mutations of HAVCR2 in sporadic subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Blood Adv. 2019;3(4):588–95. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028340.
105. Kapferer-Seebacher I, Pepin M, Werner R, Aitman TJ, Nordgren A, Stoiber H, et al. Periodontal Ehlers-Danlos syndrome is caused by mutations in C1R and C1S, which encode subcomponents C1r and C1s of complement. Am J Hum Genet. 2016;99(5):1005–14. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.019.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Affiliations

Stuart G. Tangye[1,2] · Waleed Al-Herz[3] · Aziz Bousfiha[4] · Talal Chatila[5] · Charlotte Cunningham-Rundles[6] · Amos Etzioni[7] · Jose Luis Franco[8] · Steven M. Holland[9] · Christoph Klein[10] · Tomohiro Morio[11] · Hans D. Ochs[12] · Eric Oksenhendler[13] · Capucine Picard[14,15] · Jennifer Puck[16] · Troy R. Torgerson[12] · Jean-Laurent Casanova[17,18,19,20] · Kathleen E. Sullivan[21]

1 Garvan Institute of Medical Research, Darlinghurst, Sydney, NSW 2010, Australia

2 Faculty of Medicine, St Vincent's Clinical School, UNSW, Sydney, NSW, Australia

3 Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait City, Kuwait

4 King Hassan II University, Laboratoire d'Immunologie Clinique, d'Inflammation et d'Allergy LICIA at Faculty of Medicine and Pharmacy, Clinical Immunology Unit, Pediatric Infectiouse Disease Department, Children's Hospital, Ibn Rochd University Hospital, Casablanca, Morocco

5 Division of Immunology, Children's Hospital Boston, Boston, MA, USA

6 Departments of Medicine and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

7 Ruth's Children's Hospital-Technion, Haifa, Israel

8 Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia UdeA, Medellin, Colombia

9 Laboratory of Clinical Immunology & Microbiology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

10 Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

11 Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan

12 Department of Pediatrics, University of Washington and Seattle Children's Research Institute, Seattle, WA, USA

13 Department of Clinical Immunology, Hôpital Saint-Louis, APHP, University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

14 Study Center for Primary Immunodeficiencies, Necker Hospital for Sick Children, APHP, Paris, France

15 Paris University, Laboratory of Lymphocyte Activation and Susceptibility to EBV, INSERM UMR1163, Imagine Institute, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France

16 Department of Pediatrics, University of California San Francisco and UCSF Benioff Children's Hospital, San Francisco, CA, USA

17 St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University, New York, NY, USA

18 Howard Hughes Medical Institute, New York, NY, USA

19 Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, INSERM UMR1163, Imagine Institute, Necker Hospital for Sick Children, Paris University, Paris, France

20 Pediatric Hematology-Immunology Unit, Necker Hospital for Sick Children, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France

21 Division of Allergy Immunology, Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA

保険収載疾患名	検査コード番号	報告書対象遺伝子
原発性免疫不全症候群	PID_AGS_v2	ADAR,DDX58,ISG15,IFIH1,POLA1,RNASEH2A,SAMHD1,RNASEH2B,RNASEH2C,TREX1,TMEM173,USP18,ACP5
原発性免疫不全症候群	PID_IKB_v1	IKBKG,NFKBIA(IKBA)
原発性免疫不全症候群	PID_FHL_v3	AP3B1,BLOC1S6,LYST,PRF1,RAB27A,SH2D1A,STX11,STXBP2,UNC13D,XIAP(BIRC4)
原発性免疫不全症候群	PID_IBD_v1	CTLA4,CYBA,CYBB,FOXP3,IL10,IL10RA,IL10RB,IL21,IL2RA,LRBA,MALT1,NCF2,NCF4,SLCO2A1,STAT1,STAT5B,TNFAIP3,TTC7A,WAS,XIAP(BIRC4)
原発性免疫不全症候群	PID_CGD_v2	CYBB,CYBA,NCF2,NCF4
原発性免疫不全症候群	PID_TLR_v1	APOL1,IKBKB,IKBKG,IRAK4,MYD88,NFKBIA,NKX2-5,RBCK1,RNF31,RPSA,TIRAP
原発性免疫不全症候群	PID_SCID1_v1	ADA,CD3D,CD3E,CD3G,CD8A,DCLRE1C,IL2RG,IL7R,JAK3,LCK,LIG4,NHEJ1,PNP,PTPRC,RAG1,RAG2,ZAP70,ORAI1
原発性免疫不全症候群	PID_SCID2_v1	AK2,CD247,CORO1A,FOXN1,PRKDC,STAT5A,STAT5B,STIM1,MAGT1,RAC2,CHD7,TBX1,POLE,ATM
原発性免疫不全症候群	PID_CVID_v1	TNFRSF13B,ICOS,TNFRSF13C,CD19,CD81,MS4A1,CR2,PLCG2,LRBA,CTLA4,IKZF1,NFKB1,NFKB2,IL21,MSN
原発性免疫不全症候群	PID_ND_v2	CSF3R,ELANE,HAX1,VPS45,WAS
原発性免疫不全症候群	PID_HIE_v1	STAT3,TYK2,DOCK8,SPINK5,PGM3
原発性免疫不全症候群	PID_CMC_v1	STAT1,STAT3,IL17RA,IL17RC,IL17F,CARD9,TRAF3IP2,RORC,AIRE,IL12RB1,IL12B
原発性免疫不全症候群	PID_BCD_v2	BTK,VPREB1,BLNK,CD79A,CD79B,PIK3R1,TCF3,TRNT1,IKZF3
原発性免疫不全症候群	PID_ALPS_v1	FAS,FASLG,CASP8,CASP10,NRAS,KRAS,FADD,AIRE,FOXP3,IL2RA,ITCH,SH2D1A,LRBA,CTLA4,STAT3,IKZF1,PIK3CD,PIK3R1,PRKCD,TNFAIP3
原発性免疫不全症候群	PID_CPD_v2	C1QA,C1QB,C1QC,C1R,C1S,C2,C3,C5,C6,C7,C8A,C8B,C8G,C9,CFB,CFD,CFH,CFI,CFP,FCN3,ITGAM,MASP2,MBL2
原発性免疫不全症候群	PID_VCP_v2	CXCR4,FCGR3A,IFIH1,IFNAR2,IRF3,IRF7,IRF8,MCM4,STAT1,STAT2,TBK1,TICAM1,TLR3,TMC6,TMC8,TRAF3
原発性免疫不全症候群	PID_MSMD_v1	IFNGR1,STAT1,IFNGR2,IL12RB1,IL12B,ISG15,IRF8,RORC,TYK2,IKBKG
原発性免疫不全症候群	PID_HIGM_v2	CD40LG,AICDA,CD40,UNG,MSH2,MSH6,MLH1,PIK3CD,PIK3R1,PTEN
原発性免疫不全症候群	PID_IPEX_v1	FOXP3
原発性免疫不全症候群	PID_WAS_v1	WAS
原発性免疫不全症候群	PID_DKC_v1	DKC1,TERT,RTEL1,NOP10,TINF2,CTC1,NHP2,WRAP53,ACD,PARN,DCLRE1C
原発性免疫不全症候群	PID_EBVLPD_v1	SH2D1A,XIAP,CD27,CD70,MAGT1,MCM4,CTLA4,STK4,CTPS1,PRF1,STXBP2,ITK,ZAP70,PIK3R1,PIK3CD,FAS,NFKB1,RASGRP1,CARMIL2
原発性免疫不全症候群	PID_FDD_v1	GATA2,IRF7,IRF8,CD40LG,CD40,CSF2RA,CSF2RB

つながろう
わかちあおう
命 みつめて

原発性免疫不全症候群の患者と家族を支える会

NPO法人
PIDつばさの会

PIDつばさの会ホームページ
www.npo-pidtsubasa.org/

PID つばさの会
医療講演会・交流会

日時: 2019年5月26日(日)
場所: 東京医科歯科大学 M&D タワー 2階共用講義室2
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

≪プログラム≫

・13:30~14:00　PIDつばさの会総会



・**14:10~14:50 医療講演会1**
「免疫のしくみと免疫不全症」
今井 耕輔 先生(東京医科歯科大学 小児科)

・**15:00~15:40 医療講演会2**
「免疫不全症新生児スクリーニング開始に向けて」
今井 耕輔 先生(東京医科歯科大学 小児科)



・15:50~17:00 交 流 会
・17:00　閉 会

※ 各ご講演には、質問タイムが設けられます。
素朴な疑問やお悩み等、ご遠慮なくご質問ください。

※ 非会員の方は、総会の議場にお入りいただけませんが
医療講演・相談会・交流会にご参加いただけます。
入場料はお一組1000円です。



【最寄り駅】JR中央線・総武線御茶ノ水駅下車　御茶ノ水橋口
東京メトロ丸ノ内線御茶ノ水駅下車　1番出口
① お茶の水門から入り、病院へ続くスロープをお上がり下さい。
② 左手にあるガラス張りの建物がM&Dタワーです。
（会場へは、病院入口に入らず、左奥の建物を目指してください）



PIDつばさの会
2019年 第2回
医療講演＆医療相談会

日 時 | 2019年 11月 30日(土)
13:30～17:00 (受付開始 13:00～)

会 場 | 名古屋プライムセントラルタワー 13階
（名古屋市西区名駅2丁目27番8号）

定員60名様
会員無料
非会員¥1,000

●開会　13:30　挨拶：岩田 力 先生 (東京家政大学大学院客員教授)

第一部

13:40～14:20
「愛知県における重症複合免疫不全症の新生児マススクリーニング」
演者：村松 秀城先生 (名古屋大学医学部附属病院)
座長 ：今井 耕輔 先生 (東京医科歯科大学)
14:20~14:30　質疑応答/医療相談

●休憩

※他の医師の参加もあります

第二部

14:40～15:20
「最近発見された新しい自己炎症疾患」
演者：大西　秀典 先生(岐阜大学医学部附属病院)
座長 ：金兼 弘和 先生 (東京医科歯科大学)
15:20~15:30　質疑応答/医療相談

●閉会　15:30

交流会時間を
拡大しました

◎15:45~17:00 参加者交流会

多くの方のご参加を
お待ちしています

NPO法人 PIDつばさの会

<ご予約・お問合せ>　NPO法人　PIDつばさの会 事務局
TEL/FAX：0120－086－283
※TEL受付：毎週水・金曜 10時～16時
※TEL受付中はFAX受信ができませんのでご了承ください
E-mail：wingpost@npo-pidtsubasa.org

事　務　連　絡
平成３０年９月３日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省健康局健康課

「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」の概要等について（情報提供）

結核に係る予防接種法（昭和 23 年法律第 68 号）第５条第１項に基づく予防接種（以下「定期接種」という。）については、市町村において、適切に実施していただいているところであり、我が国の乳児期における高いＢＣＧ接種率は、小児結核の減少に大きく寄与していると考えられています。

当該定期接種の実施に当たっては、免疫不全症の病歴がある児に対してＢＣＧ接種を行った場合、骨髄炎などの重篤な副反応の発生が懸念されることから、従来から被接種者に対し、免疫不全症にかかり、医師の診察を受けているか等について、予診票により確認をしていただいております。

近年、遺伝子診断の普及に伴い、免疫不全症のうち、結核群についてのみ易感染性を示す「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」について、詳細な頻度は不明ながら、当該疾患を有する児が一定程度いることが明らかになってきました。

つきましては、別添のとおり、「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」の概要を含めたＱ＆Ａを情報提供いたしますので、貴管内の市町村（保健所を設置する市及び特別区を含む。）及び医療機関等の関係機関へ周知いただきますようお願いします。

「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」に関するＱ＆Ａ

問１　「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」とはどのような疾患ですか。

答１　別紙を参照してください。

問２　結核の予防接種（ＢＣＧ）を受ける方について、「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」の病歴の有無については、どのようなことをきっかけとして疑えばよいですか。

答２　近親者に骨髄炎（結核、ＢＣＧ接種後等による）の既往があることが当該疾患を疑う契機となることがあります。

問３　「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」を疑う方がいた場合に、どのように対応すればいいですか。

答３　当該疾患を含め、一部の原発性免疫不全症候群（メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症、重症複合免疫不全症、慢性肉芽腫症など）の方へのＢＣＧ接種は禁忌となっておりますので、問診等において疑わしい方がおられた場合は、接種の可否について専門医への相談が必要です。

なお、現在、当該疾患を疑う方への対応に係る相談体制の構築について検討を行っており、体制が整備できましたら改めて周知いたします。

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

概要

BCG や非定型抗酸菌など弱毒抗酸菌に対して選択的に易感染性を示し、結核菌やサルモネラなどの細胞内寄生菌に対して重篤な感染症をきたす。他の細菌や真菌、ウイルスなどに対しては易感染性を示さない。治療は抗結核薬を含む抗生剤投与等の内科的治療が主体となる。

病因

細胞内寄生菌に対する生体の防御機構は主に IL-12/23_IFN-γ経路であり、この経路に関わる分子異常により本疾患は発症する。以下に示した分子の先天的な異常によって、この疾患が起こることが報告されています。

- IL-12p40
- IL-12 受容体β1（IL-12Rβ1）
- IFN-γ受容体 1（IFN-γR1）
- IFN-γ受容体 2（IFN-γR2）
- signal transducers and activator of transcription (STAT1)
- NF-κB essential modulator (NEMO)
- 一部の gp91phox
- tyrosine kinase 2 (TYK2)
- interferon regulatory factor 8 (IRF8)
- interferon-stimulated gene 15 protein (ISG15)

疫学

非常にまれな疾患で、その詳細な頻度は不明である（本邦では、30 例前後の報告を認めるのみである（参考文献 1-5））。欧米における各病型の頻度は IL-12 受容体β1 異常症と IFN-γ受容体 1 が最も多く、それぞれ約 40%を占める。また、IL-12p40 は約 10%で、STAT1、IFN-γ受容体 2、NEMO はそれぞれ数%である。gp91phox、TYK2、IRF8、ISG15 に関しては数例の報告があるのみである。一方、本邦では IFN-γ受容体 1 と STA1 の頻度が高く、両疾患が 80%を占める。

臨床症状

IL-12/23_IF-Nγ経路の異常による易感染性は、病型ごとで異なる。IFN-γR1 と IFN-γR2 の完全欠損では、本経路のシグナルが完全に障害されるため、抗酸菌感染に対する防御機構が著しく障害され、致死的な抗酸菌感染症をきたす。多くの感染症は乳幼児期におこり、抗生剤に抵抗性を示すか再燃を繰り返す難治性の経過をとる。一方、IFN-γR1、IFN-γR2、STAT-1 の部分欠損症では、残存する IFNγのシグナルにより、感染症治療に対する反応は比較的よい。また、IL-12p40、IL-12Rβ1 の完全欠損では、IL-12 非依存性の IFN-γ分泌により、抗菌治療への反応は良好で致死的感染にはなることは稀である。

治療

同定した病原体に感受性のある抗酸菌薬を選択し、速やかに治療を開始する。BCG 未接種者では、非定型抗酸菌感染症あるいは結核を考慮する。長期にわたる抗酸菌治療が必要で、局所的な難治性感染症では外科的切除を要する場合もある。IL-12p40、IL-12Rβ1、IFN-γR1 および IFN-γR2 部分欠損では抗酸菌治療が有効だが、難治例では IFN-γ皮下注射の併用が有効である。

小児慢性特定疾病情報センターポータルウェブサイトより抜粋（一部改変）
https://www.shouman.jp/disease/details/10_05_042/

参考文献

1) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, et al. Clinical and Host Genetic Characteristics of Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases in Japan. ***J Clin Immunol***, 2011; 31: 309-314.

2) Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Hidemasa Sakai, et al. Dominant-Negative STAT1 SH2 Domain Mutations in Unrelated Patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease. ***Hnm Mutat***, 2012; 33:1377–1387.

3) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, et al. 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; 140:232-241.

4) Hirata O, Okada S, Tsumura M, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. ***Haematologica***, 2013; 98:1641-9.

5) Toyoda H, Ido M, Nakanishi K, et al. Multiple cutaneous squamous cell carcinomas in a patient with interferon gamma receptor 2 (IFN gamma R2) deficiency. ***J Med Genet***, 2010; 47:631-4.

方法：一次調査

対象

- 全国の病院より、PID患者を担当することが多いと思われる診療科より、約20%の診療科を抽出
- 対象の診療科は、患者調査の結果(2018年、つばさの会)より、上位5診療科(小児科、内科、血液内科、リウマチ科、皮膚科)とした
- 「難病疫学調査マニュアル＊」に準じ、層別化無作為抽出を行い、書面を郵送した

層	抽出率(%)
～99床	5
100-200	10
200-300	20
300-400	40
400-500	80
500～	100
特別階層(大学病院など)	100

＊厚生労働省「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」(第3版、2017年)

調査項目

A

- 2018年中に、自施設にて診療した記録のある患者のうち、「主科として方針決定を行っている」患者について
- 疾患群＊と数

B

- これまでに自施設で経験したことのある、PID患者に対する予防接種副反応の経験数

＊疾患群は、主にIUISの2017年度版の分類を用いた

結果: 診療科毎の患者推計

診療科	回収数(%)	報告患者数	推定患者数	95%CI
小児科	258(54.8)	1,002	1,463.6	1,229.8-1,578.1
リウマチ科	69(27.8)	171	665.1	343.0-822.9
血液内科	32(23.5)	39	274.2	136.3-341.8
内科	207(18.0)	46	278.4	107.5-362.1
皮膚科	140(28.9)	40	84.6	15.3-118.5
total	706(28.6)	1,298	2,794.2	2,334.3-3,019.4

PID患者は140診療科、1,307名分の情報を得た
推定された全国のPID患者数は2,794名
小児科かかりつけの患者は52.4%

結果: 地域ごとの患者数の分布



↑地方ごとの報告患者数

地方	報告患者数	人口10万人対罹患率(95%CI)
北海道	52	1.62 (0.73 -2.52)
東北	96	1.27 (0.73 -1.80)
関東	278	1.88 (1.21 -2.54)
中部	257	1.66 (1.36 -1.96)
近畿	179	1.84 (1.64 -2.05)
中国四国	167	2.34 (1.65 -3.04)
九州沖縄	269	3.60 (2.32 -4.87)
total	1,298	2.21 (1.84 -2.38)

結果: PID患者の予防接種、副反応

• PID患者における予防接種副反応の経験が「ある」

28診療科、54件の報告あり

疾患名などの基本情報は二次調査にて。

二次調査予定

A
• 一次調査で情報をいただいた患者について
• 基本情報（年齢、性別、疾患名詳細、遺伝子変異、合併症、症状等）
• 予防接種以外の感染予防の実施状況（IVIg、抗生剤、SCT）
• 予防接種の実施状況と、予防接種の戦略
B
• 経験された予防接種の副反応についての詳細

倫理審査等報告書の写し

令和２年 ３月26日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　防衛医科大学校

所属研究機関長　職　名　　学校長

氏　名　　長谷　和生

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　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

３．研究者名　（所属部局・職名）　小児科学講座　教授

（氏名・フリガナ）　野々山　恵章　ノノヤマ　シゲアキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	防衛医科大学校	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	防衛医科大学校	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和２年３月２６日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　北海道大学

所属研究機関長　職　名　総長職務代理

氏　名　笠　原　正　[illegible]

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　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

３．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医学研究院・准教授

（氏名・フリガナ）　山田　雅文・ヤマダ　マサフミ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	北海道大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	北海道大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和２年　３月２６日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　東北大学

所属研究機関長　職　名　　総長

氏　名　　大野　英男

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　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

３．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医学系研究科　・　准教授

（氏名・フリガナ）　笹原　洋二　・　ササハラ　ヨウジ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	東北大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 ■　無 □（有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和２年３月２６日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人筑波大学

所属研究機関長　職　名　国立大学法人筑

氏　名　永田　恭介

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反に関する状況については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　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

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学医療系・教授

（氏名・フリガナ）　高田 英俊・タカダ ヒデトシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	筑波大学附属病院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	筑波大学附属病院	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和２年４月２４日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　公益財団法人かずさＤＮＡ研究所

所属研究機関長　職　名　　理事長

氏　名　　大石　道夫

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　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

３．研究者名　（所属部局・職名）　副所長　兼　ゲノム事業推進部長

（氏名・フリガナ）　小原　收　　オハラ　オサム

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	かずさＤＮＡ研究所倫理審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和２年 ３月 ３１日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　吉　澤　靖　[redacted]

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相[redacted]ついては以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　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

３．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医歯学総合研究科・教授

（氏名・フリガナ）　森尾　友宏　（モリオ トモヒロ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☑	□	☑	東京医科歯科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	☑	□	☑	東京医科歯科大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
所属研究機関長　職　名　理事長
氏　名　五十嵐　隆

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反[illegible]ては以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

2．研究課題名　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

3．研究者名　（所属部局・職名）研究所 成育遺伝研究部・部長

（氏名・フリガナ）小野寺雅史・オノデラマサフミ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和２年３月１９日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人岐阜大学

所属研究機関長　職　名　医学部附属病院長

氏　名　吉田　和弘

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の
ては以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　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

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学部附属病院　・　准教授

（氏名・フリガナ）　大西　秀典　・　オオニシ　ヒデノリ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 25 日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　名古屋大学
所属研究機関長　職　名　医学部附属病
氏　名　小寺泰弘

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

2．研究課題名　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

3．研究者名　（所属部局・職名）　医学部附属病院・講師

（氏名・フリガナ）　村松　秀城・ムラマツ　ヒデキ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■　□	■	名古屋大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	名古屋大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 4月 1日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　国立大学法人金沢大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　　山崎　光悦

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反
ては以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

2．研究課題名　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

3．研究者名　（所属部局・職名）　医薬保健研究域医学系　・　教授

（氏名・フリガナ）　和田　泰三　・　ワダ　タイゾウ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	金沢大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講　■　　未受講　□

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有　■　　無　□（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有　■　　無　□（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有　■　　無　□（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有　□　　無　■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年　3月25日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　京都大学

所属研究機関長　職　名　医学研究科長

氏　名　岩井　一宏

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

2．研究課題名　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

3．研究者名　（所属部局・職名）大学院医学研究科・名誉教授

（氏名・フリガナ）平家　俊男　ヘイケ　トシオ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	京都大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	京都大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月31日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人京都大学

所属研究機関長　職　名　iPS細胞研究所

氏　名　山中　伸弥

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相
ては以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

2．研究課題名　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

3．研究者名　（所属部局・職名）　創薬技術開発室・特定拠点教授

（氏名・フリガナ）　中畑龍俊・ナカハタタツトシ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	京都大学医の倫理委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 4月 1日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人広島大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　越智　光夫

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

2．研究課題名　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

3．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医系科学研究科・教授

（氏名・フリガナ）　岡田　賢・オカダ　サトシ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	広島大学、東北大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和２年　３月１３日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　徳島大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　野　地　澄　晴

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相
ては以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　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

３．研究者名　（所属部局・職名）　先端酵素学研究所・教授

（氏名・フリガナ）　峯岸　克行・ミネギシ　ヨシユキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	徳島大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年　3月　27日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人九州大学

所属研究機関長　職　名　総長

氏　名　久保　千春

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益[redacted]いては以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

2．研究課題名　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

3．研究者名　（所属部局・職名）大学院医学研究院・教授

（氏名・フリガナ）大賀　正一（オオガ　ショウイチ）

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	九州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 30日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　久留米大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　内村　直尚　印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

2．研究課題名　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

3．研究者名　所属部局・職名）　医学部小児科　・　准教授

（氏名・フリガナ）　西小森　隆太　・　ニシコモリ　リュウタ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	久留米大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和２年３月２６日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　国立大学法人九州大学

所属研究機関長　職　名　　総長

氏　名　久保　千春

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益[illegible]いては以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　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

３．研究者名　（所属部局・職名）　九州大学病院別府病院　内科　・　教授

（氏名・フリガナ）　堀内　孝彦　・　ホリウチ　タカヒコ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□　☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　☑	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。