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

平成２９年度～令和元年度　総合研究報告書

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．総合研究報告

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）

○資料

資料1-1　平成29年度策定　Minds準拠の診断基準･重症度分類･診療ガイドライン ---- 7
資料1-2　平成30年度策定　Minds準拠の診断基準･重症度分類･診療ガイドライン ---- 117
資料1-3　令和元年度策定　Minds準拠の診断基準･重症度分類･診療ガイドライン ---- 315
資料2　PID遺伝子解析パネル ---------- 547
資料3　IUIS PID分類 2020 ---------- 554
資料4　PID保険診療 遺伝子検査 ---------- 595
資料5　PIDつばさの会医療講演・相談会案内（平成29年度～令和元年度） -------- 596
資料6　PID患者様の治療及びQOLに係る実態調査 ---------- 601
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 ---------- 609
資料8　予防接種に関する全国調査 ---------- 611

Ⅱ．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 614

Ⅰ　総 合 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
総合研究報告書

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希少難病であり、かつ300種類以上の疾患があるため、適切な診断および診療が困難である。本研究では、疾患ごとの診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを策定する事を目的とした。

国際免疫学会による原発性免疫不全症候群の分類から、分類ごとに代表的な疾患を選び、7細分類 52 疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定した。策定方法は、論文検索、国際的な診断基準・診療ガイドラインを参考にし、本研究班で構築したデータベースPIDJの臨床データも活用した。また、FACSを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。診断フローチャートも策定した。CQも推奨度を加えて策定した。策定した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインは、難病情報センター、小児慢性特定疾患情報センターで公開した。また、指定難病の認定基準、臨床調査個人票、小児慢性特定疾患の医療意見書の策定に活用した。

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、問診票の改訂、厚労省予防接種室の事務連絡作製に協力した。予防接種禁忌患者の実態把握のための全国アンケート調査も行った。

本研究により原発性免疫不全症候群の適切な診療が可能になり、難病診断及び診療レベルの向上、患者QOL向上、難病支援体制の構築に貢献した。

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

有賀　正	北海道大学大学院医学研究院小児科学教室	教授
山田　雅文	北海道大学大学院医学研究院小児科学教室	准教授
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	国立成育医療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	講師
谷内江昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	教授
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
小林　正夫	広島大学大学院医系科学研究科小児科学	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 種類以上の疾患がある。

本研究では、疾患ごとの診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの策定、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、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。また原発性免疫不全症候群には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を行う体制の構築も行う。

以上により、原発性免疫不全症候群の診療体制の確立・患者 QOL 改善を行い、難病医療水準の向上および厚生労働政策への貢献を達成することを目的とした。

B. 研究方法

国際免疫学会(International Union of Immunological Societies, IUIS)の原発性免疫不全症候群専門委員会は 300 以上の疾患を原発性免疫不全症候群として 7 細分類に分類している。そこで、この中から重要かつ頻度が高く、指定難病および小児慢性特定疾患の対象となっている 7 細分類 52 疾患を選び診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定した。自己炎症性疾患は、他に研究班が存在するため、本研究班では対象外とした。

策定方法は、本研究班の各疾患の専門家が、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て行った。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。

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。

また、診断基準、重症度分類をもとに、指定難病の認定基準・臨床調査個人票および小児慢性特定疾患の医療意見書等を策定した。

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。

(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、防衛医大や分担研究者各施設の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 以上の疾患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。

本研究班では、重要かつ頻度が高く、指定難病および小児慢性特定疾患の対象となっている 7 細分類 52 疾患の診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを策定した（資料１）。

診断基準を含む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。診断フローチャートも可能な限り策定した。重症度分類については、以下のように策定した。重症は、治療で、補充療法（阻害薬等の代替治療薬の投与を含む)、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、１つ以上を継続的に実施する(断続的な場合も含めて概ね６か月以上)場合とした。中等症は、上記治療が継続的には必要でない場合、軽症は上記治療が不要な場合とした。

診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定した 52 疾患は以下の通りである。

原発性免疫不全症候群（7 細分類 52 疾患）

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
①ウィスコット・オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群
②毛細血管拡張性運動失調症
③ナイミーヘン染色体不安定（Nijmegen breakage）症候群
④ブルーム（Bloom）症候群
⑤ICF 症候群
⑥PMS2 異常症
⑦RIDDLE 症候群
⑧シムケ（Schimke）症候群
⑨ネザートン（Netherton）症候群
⑩胸腺低形成（DiGeorge 症候群，22q11.2 欠失症候群）
⑪高 IgE 症候群
⑫肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
⑬先天性角化異常症

3）液性免疫不全を主とする疾患
①X 連鎖無ガンマグロブリン血症
②分類不能型免疫不全症
③高 IgM 症候群
④IgG サブクラス欠損症
⑤選択的 IgA 欠損
⑥特異抗体産生不全症
⑦乳児一過性低ガンマグロブリン血症
⑧23 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
①チェディアック・東（Chédiak-Higashi）症候群
②X 連鎖リンパ増殖症候群
③自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）
④32 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
①重症先天性好中球減少症
②周期性好中球減少症
③35 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
④白血球接着不全症
⑤シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群
⑥慢性肉芽腫症
⑦ミエロペルオキシダーゼ欠損症
⑧メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症
⑨38 から 42 に掲げるもののほかの、白血球機能異常

6）自然免疫異常
①免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
②IRAK4 欠損症
③MyD88 欠損症
④慢性皮膚粘膜カンジダ症
⑤44 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
①先天性補体欠損症
②遺伝性血管性浮腫(C1 インヒビター欠損症)
③49 及び 50 に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

策定した診療ガイドラインは、日本免疫不全・自己炎症学会ホームページに掲載し周知した。診断基準、重症度分類、一般医療者向けおよび医療従事者向けの病気の解説を難病情報センター、小児慢性特定疾患情報センターホームページに掲載した。

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。すなわち新規に見出された原因遺伝子も含め、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）。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）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令和元年３月の事業開始から合計 510 件行った。

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。

成人症例については、血液内科、感染症内科、膠原病内科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科などの成人科から PIDJ などを通じて紹介が増えている。紹介患者の約 30%が成人患者であった。紹介患者患者について、本研究班が原発性免疫不全症候群の診断、重症度、診療ガイドラインについて充分な情報提供を行い、成人科担当医が適切な診療をできるようにした。

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

患者家族会である PID つばさの会患者会と密に連携を取り、会報で病気について解説し、年 2 回の総会では患者向け勉強会（医療講演、個別医療相談）も行い、十分な情報提供を行った（資料５）。個別医療相談会は、総会に加え、北海道、東北、関東甲越、信州東海、中国四国、九州地区で別途行った。

さらに、PID つばさの会が会員に対して行ったアンケート”原発性免疫不全症候群(PID)患者様の治療及び QOL に係る実態調査”の作成に協力し、有用なアンケート結果が得られた（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 52 疾患について、本研究班の専門家が診断基

準、重症度分類、診断フローチャートおよび診療ガイドラインを策定した。CQ も推奨度を付けて策定した、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日本免疫不全・自己炎症学会のホームページで公開した。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行った。

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指定難病および小児慢性特定疾患の対象となっている 7 細分類 52 疾患について、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。遺伝子診断体制の確立、患者登録事業、患者相談体制の構築、患者向け勉強会の開催、予防接種対応策策定も行った。

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

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　研究成果の刊行に関する一覧表

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
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
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
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
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
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
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
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 Sjö gren'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
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

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
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
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

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
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
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. (2019).	MOB1 regulates thymocyte egress and T-cell survival in mice in a YAP1-independent manner.	Genes cells.	24(7)	485–495	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
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
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

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
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
Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S.	Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency.	J Clin Immunol.	39(3)	264-266	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
Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S.	Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome.	Pediatr Blood Cancer.	66(3)	e27529	2019
Ichishima J, Suzuki NM, Samata B, Awaya T, Takahashi J, Hagiwara M, Nakahata T, Saito MK.	Verification and rectification of cell type-specific splicing of a Seckel syndrome-associated ATR mutation using iPS cell model. Journal of Human Genetics.	J Hum Genet.	64(5)	445-458.	2019
Iwanami K, Okano T, Ohara O, Morio T.	Recurrent Acute Abdomen as the Main Manifestation of Hereditary Angioedema.	Intern Med.	58(2)	213-216	2019
Osumi T, Tomizawa D, Kawai T, Sako M, Inoue E, Takimoto T, Tamura E, Uchiyama T, Imadome K, Taniguchi M, Shirai R, Yoshida M, Ando R, Tsumura Y, Fuji H, Matsumoto K, Shioda Y, Kiyotani C, Terashima K, Onodera M, Matsumoto K, Kato M.	A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning.	Bone Marrow Transplant.	54(1)	168-172	2019
Hoshino A, Yang X, Tanita K, Yoshida K, Ono T, Nishida N, Okuno Y, Kanzaki T, Goi K, Fujino H, Ohshima K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Kanegane H.	Modification of cellular and humoral immunity by somatically reverted T cells in X-linked lymphoproliferative syndrome type 1.	J Allergy Clin Immunol.	143(1)	421-424. e11.	2019
Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihira H, Shiba T, Tanaka T, Chrabieh M, Bigio B, Hur H, Itan Y, Liang Y, Okada S, Izawa K, Nishikomori R, Ohara O, Heike T, Abel L, Puel A, Saito MK, Casanova JL, Hagiwara M, Yasumi T.	Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency.	J Clin Invest.	129(2)	583-597	2019
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.	in press		2018
Sonoda M, Ishimura M, Ichimiya Y, Terashi E, Eguchi K, Sakai Y, Takada H, Hama A, Kanno H, Toki T, Ito E, Ohga S.	Atypical erythroblastosis in a patient with Diamond-Blackfan anemia who developed del(20q) myelodysplasia.	Int J Hematol.	8(2)	228-231	2018
Taoka K, Arai S, Kataoka K, Hosoi M, Miyauchi M, Yamazaki S, Honda A, Aixinjueluo W, Kobayashi T, Kumano K, Yoshimi A, Otsu M, Niwa A, Nakahata T, Nakauchi H, Kurokawa M.	Using patient-derived iPSCs to develop humanized mouse models for chronic myelomonocytic leukemia and therapeutic drug identification, including liposomal clodronate.	Sci Rep.	8(1)	15855	2018

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, Horiuchi T.	A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan.	Allergy	73(11)	2244-2247	2018
Fukunaga A, Tsuchiyama S, Lee K, Washio K, Hashimura C, Horiuchi T, Nishigori C.	The relationship between complement levels and disease activity in Japanese family cases of hereditary angioedema with C1-INH deficiency.	Allergol. Int.	67(4)	518－520	2018
Ono H, Ohta R, Kawasaki Y, Niwa A, Takada H, Nakahata T, Ohga S,	Lysosomal membrane permeabilization causes secretion of IL-1β in human vascular smooth muscle cells.	Inflamm Res.	67(10)	879-889	2018
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.	65(7)	e27017	2018
Takagi M, Hoshino A, Yoshida K, Ueno H, Imai K, Piao J, Kanegane H, Yamashita M, Okano T, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kojima S, Morio T.	Genetic heterogeneity of uncharacterized childhood autoimmune diseases with lymphoproliferation.	Pediatr Blood Cancer.	65(2)	e26831	2018
Kurata T, Matsuda K, Hirabayashi K, Shigemura T, Sakashita K, Nakahata T, Koike K.	Panobinostat inhibits the proliferation of CD34+ CD38- cells under stimulation of hematopoietic growth factors on AGM-S3 cells in juvenile myelomonocytic leukemia.	Pediatr Blood Cancer.	65(11)	e27261	2018
Uno M, Watanabe-Nakayama T, Konno H, Akagi K. I, Tsutsumi N, Fukao T, Shirakawa M, Ohnishi H, Tochio H.	Intramolecular interaction suggests an autosuppression mechanism for the innate immune adaptor protein MyD88.	Chem Commun (Camb).	54(87)	12318-12321	2018
Asano T, Okada S, Tsumura M, Yeh TW, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, *Imai K*, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M.	Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3K δ Syndrome.	Front Immunol.	5;9	568	2018
Nihira H, Nakagawa K, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Nambu M, Miyagawa-Hayashino A, Nomura T, Kabashima K, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nakayama M, Heike T.	Fever of unknown origin with rashes in early infant is indicative of adenosine deaminase type 2 deficiency.	Scand J Rheumatol.	47(2)	170-172	2018
Hashii Y, Yoshida M, Hara J, Nishimura S, Yumura-Yagi K, Horibe K, Nakahata T.	Acid-suppressing Drugs and a Low 1 Level of Antithrombin as Risk Factors for L-Asparaginase-associated Pancreatitis: A Case-control Study in the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS).	J Pediatr Hematol Oncol.	40(5)	374-378.	2018
Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H , Nonoyama S, Morio T.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency.	J Pediatr Hematol Oncol.	40(2)	137-140	2018
Moriya K, Sasahara Y, Ohnishi H, Kawai T, Kanegane H.	IKBA S32 Mutations Underlie Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency and Severe Noninfectious Systemic Inflammation.	J Clin Immunol.	38(5)	543-545	2018
Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, Yeh TW, Noguchi E, Ohara A, Shigemura T, Takahashi H0, Takakura S, Hayashi M, Honma A, Watanabe S, Shigemori T, Ohara O, Sasaki H, Kubota T, Morio T, Kanegane H, Nonoyama S.	Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan.	J Clin Immunol.	38(8)	927-937	2018
Okano T, Tsujita Y, Kanegane H, Mitsui-Sekinaka K, Tanita K, Miyamoto S, Yeh TW, Yamashita M, Terada N, Ogura Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T.	Droplet Digital PCR-Based Chimerism Analysis for Primary Immunodeficiency Diseases.	J Clin Immunol.	38(3)	300-306	2018

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Martínez-Barricarte R, Markle JG, Ma CS, Deenick EK, Ramírez-Alejo N, Mele F, Latorre D, Mahdaviani SA, Aytekin C, Mansouri D, Bryant VL, Jabot-Hanin F, Deswarte C, Nieto-Patlán A, Surace L, Kerner G, Itan Y, Jovic S, Avery DT, Wong N, Rao G, Patin E, Okada S, Bigio B, Boisson B, Rapaport F, Seeleuthner Y, Schmidt M, Ikinciogullari A, Dogu F, Tanir G, Tabarsi P, Bloursaz MR, Joseph JK, Heer A, Kong XF, Migaud M, Lazarov T, Geissmann F, Fleckenstein B, Arlehamn CL, Sette A, Puel A, Emile JF, van de Vosse E, Quintana-Murci L, Di Santo JP, Abel L, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Tangye SG, Sallusto F, Casanova JL.	Human IFN-γ immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23.	Sci Immunol.	3(30)	eaau6759	2018
Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S.	Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis.	Eur J Dermatol.	28(1)	108-111	2018
Kirino K, Nakahata T, Taguchi T, Saito MK.	Efficient derivation of sympathetic neurons from human pluripotent stem cells with a defined condition.	Sci Rep.	8(1)	12865	2018
Mitsuda Y, Morita K, Kashiwazaki G, Taniguchi J, Bando T, Obara M, Hirata M, Kataoka TR, Muto M, Kaneda Y, Nakahata T, Liu PP, Adachi S, Sugiyama H, Kamikubo Y.	RUNX1 positively regulates the ErbB2/HER2 signaling pathway through modulating SOS1 expression in gastric cancer cells.	Sci Rep.	8(1)	6423	2018
Fujii A, Ohnishi H, Seishima M.	Generalized Pustular Psoriasis With IL-36 Receptor Antagonist Mutation Successfully Treated With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis Accompanied by Reduced Serum IL-6 Level.	Ther Apher Dial.	22(1)	92-93	2018
Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, Morimoto A, Kawahara Y, Yeh TW, Okano T, Yamashita M, Mitsuiki N, Imai K, Sakatani T, Nakazawa A, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Kanegane H.	Dysregulation of Epstein-Barr virus infection in hypomorphic ZAP70 mutation.	J Infect Dis.	218(5)	825-834	2018
Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, da Silva E, Hoshino A, Okada S, Chand R, Asano T, Tsumura M, Yoshida K, Ohnishi H, Kato Z, Yamazaki M, Okuno Y, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Andrews T. D, Field M. A, Burgio G, Morio T, Vinuesa C. G, Kanegane H, Cook M. C.	Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency.	J Exp Med.	215(11)	2715-2724	2018
Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, Okada S, Mandel H, Garcia P, Ciancanelli MJ, Biran A, Lafaille FG, Tsumura M, Cobat A, Luo J, Volpi S, Zimmer B, Sakata S, Dinis A, Ohara O, Garcia Reino EJ, Dobbs K, Hasek M, Holloway SP, McCammon K, Hussong SA, DeRosa N, Van Skike CE, Katolik A, Lorenzo L, Hyodo M, Faria E, Halwani R, Fukuhara R, Smith GA, Galvan V, Damha MJ, Al-Muhsen S, Itan Y, Boeke JD, Notarangelo LD, Studer L, Kobayashi M, Diogo L, Fairbrother WG, Abel L, Rosenberg BR, Hart PJ, Etzioni A, Casanova JL.	Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection.	Cell.	172(5)	952-965.e18.	2018
Ueno H. M, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, Kondo N, Nakano T.	Hypoallergenic casein hydrolysate for peptide-based oral immunotherapy in cow's milk allergy.	J Allergy Clin Immunol.	142(1)	330-333	2018

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, Tatsuki M, Suzuki T, Sasahara Y, Takizawa T, Arakawa H.	IL10-RA mutation as a potential risk factor of influenza-associated encephalopathy: a case report.	Pediatrics.	141(6)	e20173548	2018
Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H.	Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders.	J Allergy Clin Immunol.	141(4)	1485-1488 e1411	2018
Petersheim D, Massaad M. J, Lee S, Scarselli A, Cancrini C, Moriya K, Sasahara Y, Lankester A. C, Dorsey M, Di Giovanni D, Bezrodnik L, Ohnishi H, Nishikomori R, Tanita K, Kanegane H, Morio T, Gelfand E. W, Jain A, Secord E, Picard C, Casanova J. L, Albert M. H, Torgerson T. R, Geha R. S.	Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency.	J Allergy Clin Immunol.	141(3)	1060-1073 e1063	2018
Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovadia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Devlin LA, Christie S, Depner M, Fuchs S, van Royen-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpaci F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Aldave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Gennery AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR.	Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations.	J Allergy Clin Immunol.	141(2)	704-717. e5.	2018
Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Pati ñ o V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Hambleton S, Kanegane H, Taskén K, Neth O, Grimbacher B, et al..	Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects.	J Allergy Clin Immunol.	142(6)	1932-1946	2018
Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S.	Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia.	Int J Hematol.	108(3)	306-311	2018
Egg D, Schwab C, Gabrysch A, Arkwright PD, Cheesman E, Giulino-Roth L, Neth O, Snapper S, Okada S, Moutschen M, Delvenne P, Pecher AC, Wolff D, Kim YJ, Seneviratne S, Kim KM, Kang JM, Ojaimi S, McLean C, Warnatz K, Seidl M, Grimbacher B.	Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA4 Mutation Carriers.	Front Immunol.	10;9	2012	2018
Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S.	Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents.	J Pediatr.	196	217-222. e1.	2018
Hoshino A, Tanita K, Kanda K, Imadome K, Shikama Y, Yasumi T, Imai K, Takagi M, Morio T, Kanegane H.	High frequencies of asymptomatic Epstein-Barr virus viremia in affected and unaffected individuals with CTLA4 mutations.	Clin Immunol.	195	45-48	2018
Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A.	Characteristic elevation of soluble TNF receptor II: I ratio in macrophage activation syndrome with systemicjuvenile idiopathic arthritis.	Clin Exp Immunol.	191	349-355	2018
Lucchini G, Marsh R, Gilmour K, Worth A, Nademi Z, Rao A, Booth C, Amrolia P, Silva J, Chiesa R, Wynn R, Lehmberg K, Astigarraga I, Gungor T, Stary J, Moshous D, Ifversen M, Zinn D, Jordan M, Kumar A, Yasumi T, Veys P, and Rao K.	Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary haemophagocytic lymphohistiocytosis.	Blood.	132	2088-2096	2018

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hiejima E, Izawa K, Kawai T, Shirakawa R, Wada T, Nishikomori R, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E and Heike T.	Human CTL-based functional analysis shows the reliability of a munc13-4 protein expression assay for FHL3 diagnosis.	Blood.	131	2016-2025	2018
Sakumura N, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A.	Soluble CD163, a unique biomarker to evaluate the disease activity, exhibits macrophage activation in systemic juvenile idiopathic arthritis.	Cytokine.	110	459-465	2018
Wada T, Toma T, Miyazawa H, Koizumi E, Shirahashi T, Matsuda Y, Yachie A.	Longitudinal analysis of serum interleukin-18 in patients with familial Mediterranean fever carrying MEFV mutations in exon 10.	Cytokine.	104	143-146	2018
Shoji K, Kawai T, Onodera M, Tsutsumi Y, Nosaka S, Miyairi I.	Multiple osteolytic lesions on the skull of a girl with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease.	Pediatr Int.	60	1043-1044	2018
Takakura M, Shimizu M, Yakoyama T, Mizuta M, Yachie A.	Transient natural killer cell dysfunction associated with interleukin-18 overproduction in systemic juvenile idiopathic arthritis.	Pediatr Int.	60	984-985	2018
Koga T, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A.	MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase γ pathway.	Rheumatology(Oxford).	57	718-726	2018
Horiuchi T.	Hereditary angioedema from 1888 to 2018 – Progress and Problems.	Intern. Med.	57	3065-3066	2018
Koga T, Kawashiri SY, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nonaka F, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Eguchi K, Kawakami A.	Comparison of serum inflammatory cytokine concentrations in familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis patients.	Scand J Rheumatol.	47	331-333	2018
Mitani Y, Wada T, Matsuda Y, Sakai S, Yachie A.	XL-EDA-ID Presenting with Congenital Duodenal Atresia and Perforations.	J Clin Immunol.	38	733-735	2018
Tsujita Y, Imai K, Honma K, Kamae C, Horiuchi T, Nonoyama S.	A severe anaphylactic reaction associated with IgM-class anti-human IgG antibodies in a hyper-IgM syndrome type 2 patient.	J Clin Immunol.	38	144-148	2018
Tomono T, Hirai Y, Okada H, Miyagawa Y, Adachi K, Sakamoto S, Kawano Y, Chono H, Mineno J, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T.	Highly Efficient Ultracentrifugation-free Chromatographic Purification of Recombinant AAV Serotype 9.	Mol Ther Methods Clin Dev.	11	180-190	2018
Nishi K, Kawai T, Kubota M, Ishiguro A, Onodera M.	X-linked agammaglobulinemia complicated with pulmonary aspergillosis.	Pediatr Int.	1	90-92	2018
Endo Y, Koga T, Ishida M, Fujita Y, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Migita K, Kawakami A.	Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: Data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan.	Arthritis Res Ther.	20	257	2018
Takajo D, Nonoyama S.	Severe pertussis in a young infant due to household transmission: the needs of pertussis vaccination boosters in Japan.	Clin Case Rep.	6	810-812	2018

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Rawat A, Mathew B, Pandiarajan V, Jinda A, Sharma M, Suri D, Gupta A, Goel S, Karim A, Saikia B, Minz RW, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Giliani SC, Notarangelo LD, Chan KW, Lau YL, Singh S.	Clinical and molecular features of X-linked hyper IgM syndrome - An experience from North India.	Clin Immunol.	195	59-66	2018
Hiejima E, Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hori M, Izawa K, Kawai T, Matsuoka M, Kojima Y, Ohara A, Nishikomori R, Ohara O, Heike T.	Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3.	Clin Immunol.	191	63-66	2018
Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al.	Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases.	Allergol Int.	67	43-54	2018
Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S.	Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis.	Eur J Dermatol.	28	108-111	2018
Asano T, Okada S, Tsumura M, Yeh T, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, Imai K, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M.	Enhanced AKT phosphorylation of circulating B cells in patients with activated PI3Kδ syndrome.	Front Immunol.	9	568	2018
Petersheim D, Massaad DJ, Lee S, Scarselli A, Cancrini C, Moriya K, Sasahara Y, Lankester A, Dorsey M, Di Giovanni D, Bezrodnik L, Ohnishi H, Nishikomori R, Tanita K, Kanegane H, Morio T, Gelfand E, Jain A, Secord E, Picard C, Casanova JL, Albert MH, Torgerson TR, Geha RS.	Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency.	J Allergy Clin Immunol.	141	1060-1073	2018
Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al.	Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders.	J Allergy Clin Immunol.	141	1485-1488e11	2018
Takada S, Kambe N, Kawasaki Y, Niwa A, Honda-Ozaki F, Kobayashi K, Osawa M, Nagahashi A, Semi K, Hotta A, Asaka I, Yamada Y, Nishikomori R, Heike T, Matsue H, Nakahata T, Saito MK.	Pluripotent stem cell models of Blau syndrome reveal an IFN-γ-dependent inflammatory response in macrophages.	J Allergy Clin Immunol.	141	339-349.e11	2018
Okano T, Tsujita Y, Kanegane H, Mitsui-Sekinaka K, Tanita K, Miyamoto S, Yeh T, Yamashita M, Terada N, Ogura Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T.	Droplet digital PCR-based chimerism analysis for primary immunodeficiency diseases.	J Clin Immunol.	38	300-306	2018
Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H , Nonoyama S, Morio T.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency.	J Pediatr Hematol Oncol	40	137-140	2018
Nihira H, Nakagawa K, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Nambu M, Miyagawa-Hayashino A, Nomura T, Kabashima K, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nakayama M, Heike T.	Fever of unknown origin with rashes in early infant is indicative of adenosine deaminase type 2 deficiency.	Scand J Rheumatol	47	170-172	2018
Wang H, Liu C, Liu X, Wang M, Wu D, Gao J, Su P, Nakahata T, Zhou W, Xu Y, Shi L, Ma F.	MEIS1 Regulates Hemogenic Endothelial Generation, Megakaryopoiesis, and Thrombopoiesis in Human Pluripotent Stem Cells by Targeting TAL1 and FLI1.	Stem Cell Reports	10	447–460	2018
Fujii A, Ohnishi H, Seishima M.	Generalized Pustular Psoriasis With IL-36 Receptor Antagonist Mutation Successfully Treated With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis Accompanied by Reduced Serum IL-6 Level.	Ther Apher Dial.	22	92-93	2018

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
Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Cavazzana M, et al.	European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Inborn Errors Working Party. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome.	Blood.	129	2928-2938	2017
Fujii A, Mizutani Y, Hattori Y, Takahashi T, Ohnishi H, Yoshida S, Seishima M.	Sweet's Syndrome Successfully Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis.	Case Rep Dermatol.	9	13-18	2017
Okano T, Nishikawa T, Watanabe E, Morio T, et al.	Maternal T and B cell engraftment in two cases of X-linked severe combined immunodeficiency with IgG1 gammopathy.	Clin Immunol.	183	112-120	2017
Aghamohammadi A, Abolhassani H, Nonoyama S, Barbouche MR, McKinlay MA, et al.	Patients with Primary Immunodeficiencies are a Reservoir of Poliovirus and a Risk to Polio Eradication.	Front Immunol.	8	685	2017
Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Miyano S, Kojima S, et al.	Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes.	Genet Med.	19	796-802	2017
Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, El Baghdadi J, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M.	Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants.	J Allergy Clin Immunol.	140	232-241	2017
Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H.	Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations.	J Allergy Clin Immunol.	140	223-231	2017
Takagi M, Ogata S, Kojima S, Morio T, et al	Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome.	J Allergy Clin Immunol.	139	1914-1922	2017
Fujiki R, Hijikata A, Shirai T, Okada S, Kobayashi M, Ohara O.	Molecular mechanism and structural basis of gain-of-function of STAT1 caused by pathogenic R274Q mutation.	J Biol Chem.	292	6240-6254	2017
Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A, Kakuta H, Kashiwabara T, Ishige T, Nakayama Y, Tanaka M, Hoshino A, Kanegane H, Abukawa D, Kure S.	Targeted sequencing and immunological analysis reveal the involvement of primary immunodeficiency genes in pediatric IBD: a Japanese multicenter study.	J Clin Immunol,	37	67-79	2017
Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunishima R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H.	Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan.	J Clin Immunol.	37	85-91	2017
Rawat A, Vignesh P, Sharma A, Shandilya JK, Sharma M, Suri D, Gupta A, Gautam V, Ray P, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Lau YL, Singh S.	Infection Profile in Chronic Granulomatous Disease: a 23-Year Experience from a Tertiary Care Center in North India.	J Clin Immunol.	37	319-328	2017
Nakazawa Y, Kawai T, Arai K, Tamura E, Uchiyama T, Onodera M.	Fecal Calprotectin Rise in Chronic Granulomatous Disease-Associated Colitis.	J Clin Immunol.	37	741-743	2017
Goto F, Uchiyama T, Nakazawa Y, Kawai T, Imai K, Onodera M.	Persistent impairment of T cell regeneration in a patient with activated PI3K d syndrome.	J Clin Immunol.	37	347-350	2017

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
Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S.	Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations.	J Clin Immunol.	37	434-444	2017
Takashima T, Okamura M, Yeh TW, Kanegane H, Morio T, et al.	Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases.	J Clin Immunol.	37	486-495	2017
Ohnishi H, Kishimoto Y, Taguchi T, Kawamoto N, Nakama M, Kawai T, Nakayama M, Ohara O, Orii K, Fukao T.	Immunodeficiency in Two Female Patients with Incontinentia Pigmenti with Heterozygous NEMO Mutation Diagnosed by LPS Unresponsiveness.	J Clin Immunol.	37	529-538	2017
Chen B, Teng J, Liu H, Pan X, Zhou Y, Huang S, Lai M, Bian G, Mao B, Sun W, Zhou Q, Yang S, Nakahata T, Ma F.	Inducible overexpression of RUNX1b/c in human embryonic stem cells blocks early hematopoiesis from mesoderm.	J. Mol. Cell Biology,	9	262-273	2017
Hirose T, Kimbara F, Shinozaki M, Mizushima Y, Yamamoto H, Kishi M, Kiguchi T, Shiono S, Noborio M, Fuke A, Akimoto H, Kimura T, Kaga S, Horiuchi T, Shimazu T.	Screening for hereditary angioedema (HAE)at 13 emergency centers in Osaka, Japan: A prospective observational study.	Medicine (Baltimore)	96	e6109	2017
Hiejima E, Yasumi T, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Okafuji I, Yorifuji T, Tanaka T, Izawa K, Kawai T, Nishikomori R, Heike T.	Tricho-hepato-enteric syndrome with novel SKIV2L gene mutations: A case report.	Medicine (Baltimore).	96	e860	2017
Wada T, Toma T, Matsuda Y, Yachie A, Itami S, Taguchi Y-h, Murakami Y.	Microarray analysis of circulating microRNAs in familial Mediterranean fever.	Mod Rheumatol.	27	1040–46	2017
Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukao T, Funato M.	Nationwide survey of Baller–Gerold syndrome in Japanese population.	Mol Med Rep.	15	3222-3224	2017
Igarashi Y, Uchiyama T, Minegishi T, Takahashi S, Watanabe N, Kawai T, Yamada M, Ariga T, Onodera M.	Single cell-based vector tracing in patients with ADA-SCID treated with stem cell gene therapy.	Mol Ther Methods Clin Dev	6	8-16	2017
Shimizu M, Ikawa Y, Mizuta M, Takakura M, Inoue N, Nishimura R, Yachie A.	FDG-PET in macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis.	Pediatr Int.	59	509-11	2017
Kawamura F, Inaki M, Katafuchi A, Abe Y, Tsuyama N, Kurosu Y, Yanagi A, Higuchi M, Muto S, Yamaura T, Suzuki H, Noji H, Suzuki S, Yoshida MA, Sasatani M, Kamiya K, Onodera M, Sakai A.	Establishment of induced pluripotent stem cells from normal B cells and inducing AID expression in their differentiation into hematopoietic progenitor cells.	Sci Rep	7	1659	2017
Morita K, Noura M, Tokushige C, Maeda S, Kiyose H, Kashiwazaki G, Taniguchi J, BanoT, Yoshida K, Ozaki T, Matsuo H, Ogawa S, Liu PP, Nakahata T, Sugiyama H, Adachi S, Kamikubo Y.	MEIS1 Regulates Hemogenic Endothelial Generation, Megakaryopoiesis, and Thrombopoiesis in Human Pluripotent Stem Cells by Targeting TAL1 and FLI1.	Sci Transl Med.	7	16604	2017

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, 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.	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
大西 秀典	自己炎症性疾患: 小児科からのアプローチ	分子リウマチ治療	12(1)	7-11	2019
門脇 朋範, 大西 秀典	5.皮膚科医のための臨床トピックス TNFAIP3(A20)ハプロ不全による家族性Behcet病	臨床皮膚科 2018年増刊号 最近のトピックス	4月号 72(5)	152-155	2018
大西 秀典	自然免疫不全症	アレルギー	67(8)	1039-1040	2018
大西 秀典	II. 狭義の自己炎症性疾患 A20ハプロ不全症(家族性ベーチェット病)	日本臨床	76(10)	1832-1836	2018
大西 秀典	免疫調節異常症	小児内科. 小児疾患の診断治療基準第5版	50 (増刊号)	260-261	2018

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
大西 秀典	【自己炎症性疾患-病態解明から診療体制の確立まで】病態解明・治療法確立にむけての新展開「LUBAC・ユビキチン関連異常症」	医学のあゆみ	267(9)	703-707	2018
村松秀城	先天性骨髄不全症候群	臨床血液	59(6)	716-722	2018
笹原洋二	遺伝性炎症性腸疾患 (IL-10異常症を中心にして) 自己炎症性疾患—最新の基礎・臨床知見—	日本臨牀	76(10)	1851-1856	2018
笹原洋二	Wiskott-Aldrich症候群	小児疾患の診断治療基準 改訂5版 小児内科	50巻	増刊号 242-243	2018
笹原洋二	原発性免疫不全症	「今日の治療指針 2019年度版—私はこう治療している」 医学書院		1456-1458	2018
笹原洋二	第11章 血液・感染・免疫 新生児の免疫系疾患の病態生理と診断・治療	日本新生児成育医学会編 新生児学テキスト		566-574	2018
谷内江昭宏	狭義の自己炎症性疾患 家族性地中海熱/MEFV関連炎症性疾患	日本臨床	76	1763-1769	2018
堀内孝彦	血管性浮腫(クインケ浮腫)	今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版		589-590	2018
山下由理子，松本真輔，平本龍吾，小森功夫，田中孝之，西小森隆太，平家俊男，梅津守一郎，乾あやの.	胎児水腫と新生児期の胆汁うっ滞性肝機能障害を認め，6 歳でメバロン酸キナーゼ欠損症と診断できた女児例	日本臨床免疫学会会誌	40(2)	131-137	2017
中畑龍俊	日常診療と血液・腫瘍性疾患(特集 日常生活にひそむ小児血液・腫瘍性疾患、Ⅰ.総説).	小児科診療	Vol.80 No.10,	1151-1156	2017
齋藤潤、中畑龍俊	iPS細胞を用いた血液・免疫疾患の病態解明	腎臓内科・泌尿器科	5(6)	599-604	2017
大西秀典, 金子英雄	ブルーム(Bloom)症候群	原発性免疫不全症候群の診療の手引き.診断と治療社		37-39	2017
前田豊樹、堀内孝彦	クインケ浮腫(血管性)の診断と治療 2017220, 2017220, 2017220, 2017220, 2017220,	呼吸器内科	31(3)	214-220	2017
堀内孝彦	先天性補体欠損症. In: 日本免疫不全研究会編:原発性症候群 診療の手引き	診断と治療社		124-129	2017
堀内孝彦	遺伝性血管浮腫(HAE) In: 日本免疫不全研究会編: 原発性免疫不全症候群 診療の手引き	診断と治療社		130 - 135	2017
堀内孝彦	非ステロイド系抗炎症薬非ステロイド系抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)	In: 矢崎義雄 総編集:内科学	第11版	155-157	2017

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

平成２９年～令和元年度　総合研究報告書

発行日　令和２年３月31日
発行者　野々山　恵章
発行所　厚生労働省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
研究代表者　野々山　恵章
〒359-8513
埼玉県所沢市並木３丁目２番地
ＴＥＬ（04）2995-1621
ＦＡＸ（04）2995-5204

資　　料

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

1章　疾患の解説

【疾患背景】

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

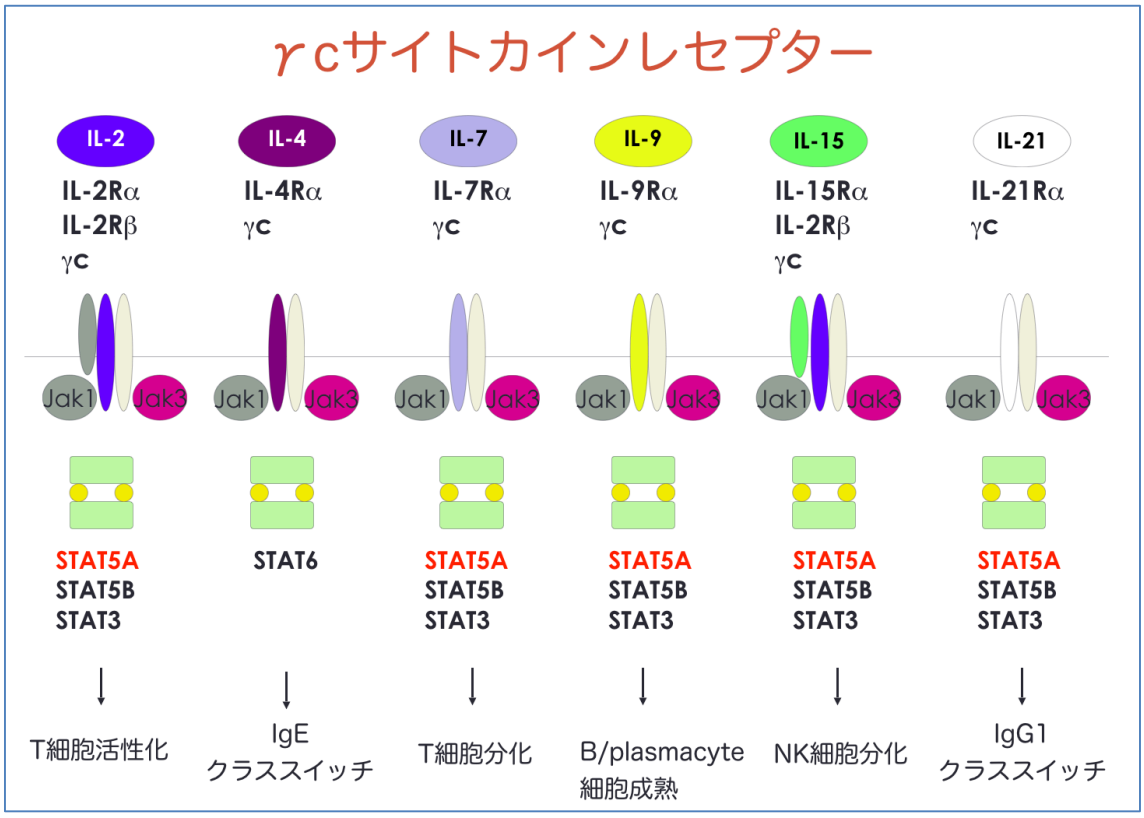
臨床的には、1966年にRosen らが報告した3家系が最初の報告である[1)]。共通γ鎖の変異により、T リンパ球、NK 細胞数は欠損または著減し(<300/ul)、B 細胞数は正常である。

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

【原因・病態】

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

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



【図 1】γC 受容体のサイトカインシグナルとその機能

【臨床像】

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

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

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

【診断の手順】

複合免疫不全症の臨床診断基準

A. 症状・病歴

1. 易感染性を示す.
   A. 難治性下痢症
   B. 間質性肺炎 (ニューモシスチス, サイトメガロウイルス, RS ウイルスなど)
   C. 重症あるいは反復性細菌性感染症
   D. BCG 感染症
   E. その他の日和見感染症（真菌感染症、重症ウイルス感染症など）
2. 体重増加不良を示す.
3. 易感染性の家族歴を示す.

B. 検査所見

1. 本人由来 CD3+ T リンパ球数減少
   生後 2 ヶ月未満 <2000/mm3, 2 から 6 ヶ月未満 <3000/mm3,
   6 ヶ月から 1 歳未満 <2500/mm3, 1 歳から 2 歳未満 <2000/mm3,
   2 から 4 歳未満 <800/mm3, 4 歳以上 <600/mm3)
2. TREC の低値（<100 copies/μgDNA 全血）
3. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満
4. 低ガンマグロブリン血症
5. 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

・Ａに挙げた３つの症状・病歴のうち 1 つ以上

・Ｂに挙げた検査所見のうち, 1, 2, 3 のいずれかを含む 1 つ以上

・HIV 感染症が否定された場合

「複合免疫不全症」と臨床診断する.

さらに複合免疫不全症のうち、

・1 歳未満で発症し,

・本人由来 CD3+ T リンパ球数が 300/mm3 未満

・かつ、PHA による芽球化反応がコントロールの 10%未満の時

・または血中に母由来リンパ球が存在するとき

「重症複合免疫不全症」と臨床診断する.

重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たし,

以下の項目を認める男児の場合、*IL2RG* 遺伝子解析を行う.

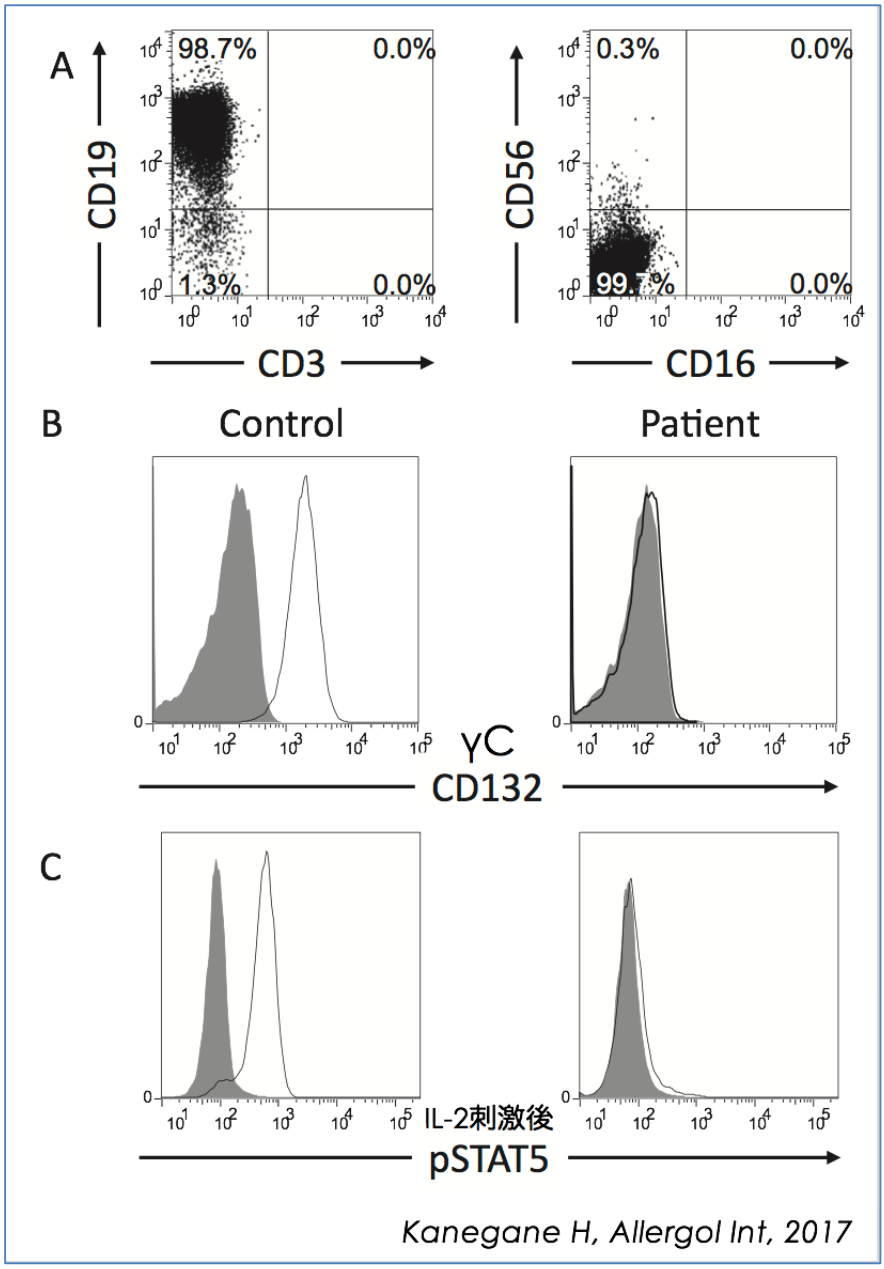
・末梢血 B 細胞数が正常～増加

・NK 細胞が欠損もしくは著減

X-SCID の診断基準

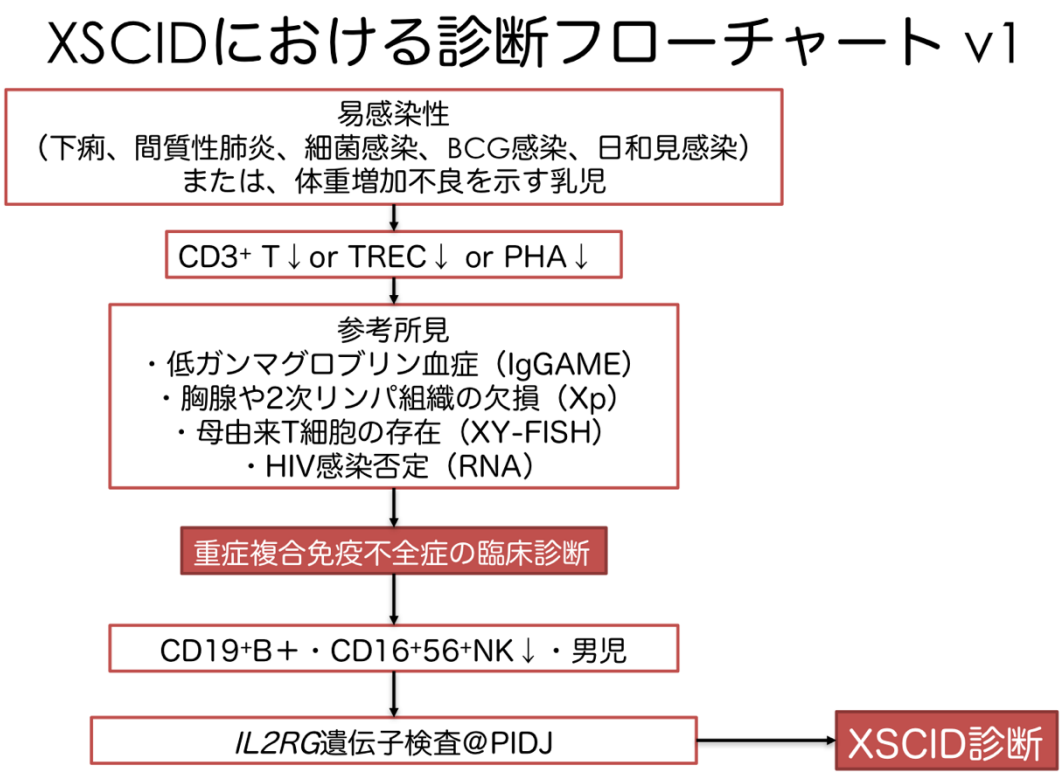
1. 重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす.
2. *IL2RG* 遺伝子解析で，既知の変異を認める場合.
3. *IL2RG* 遺伝子解析で，未知の遺伝子異常の場合は次のいずれかの場合.
   - γc の発現異常.
   - IL-2，-4，-21 刺激後の STAT5b のリン酸化障害.

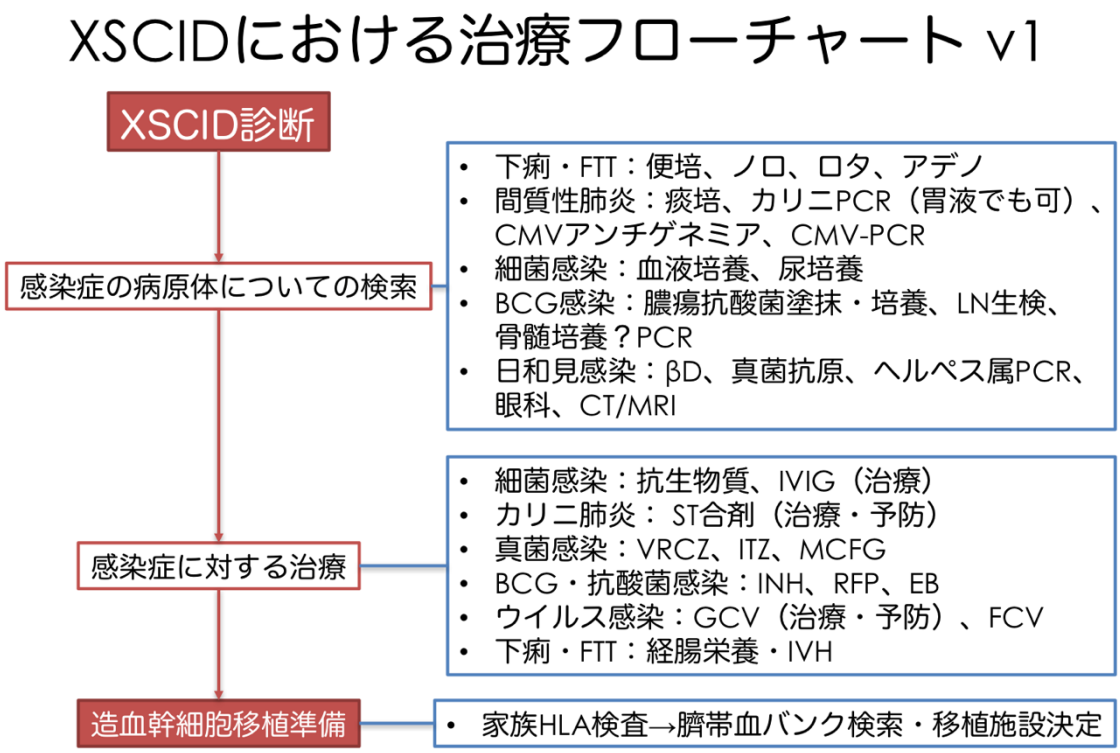
1+2 あるいは 1+3 の場合，X-SCID と診断する

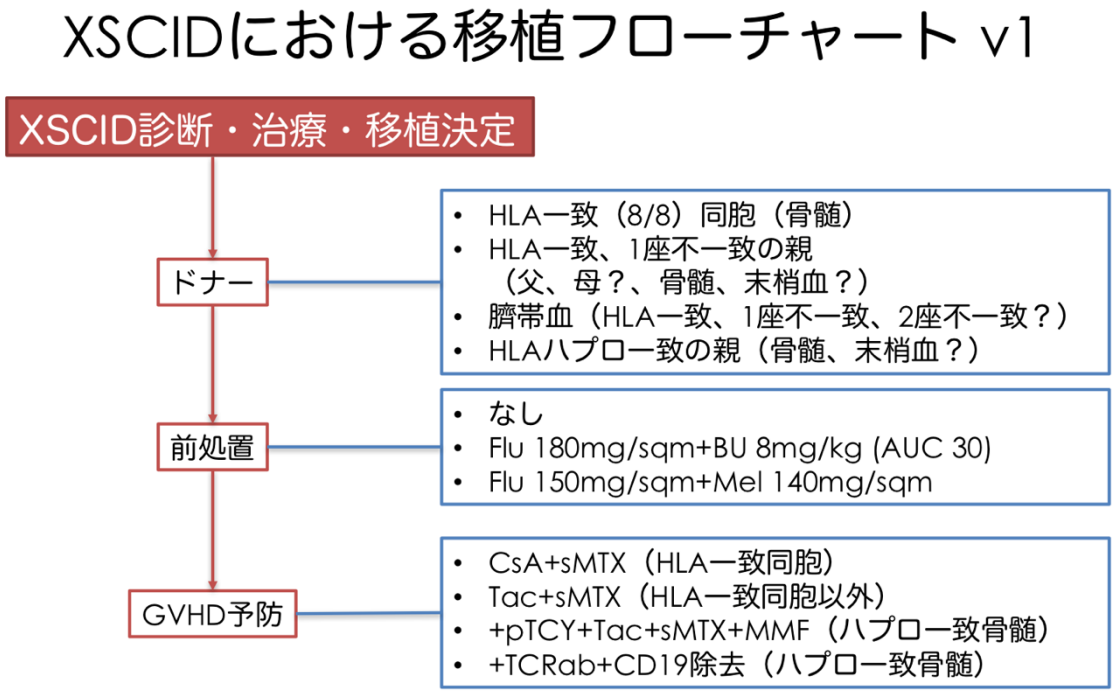


【図 2】 γC 異常症の FACS 診断 [12]（A. T-B+NK-、B. γC/CD132 発現、C. Il-2 刺激後リン酸化特異的 STAT5 発現解析）

【診療フローチャート】


XSCIDにおける診断フローチャート v1
易感染性
（下痢、間質性肺炎、細菌感染、BCG感染、日和見感染）
または、体重増加不良を示す乳児
CD3+ T↓or TREC↓ or PHA↓
参考所見
・低ガンマグロブリン血症（IgGAME）
・胸腺や2次リンパ組織の欠損（Xp）
・母由来T細胞の存在（XY-FISH）
・HIV感染否定（RNA）
重症複合免疫不全症の臨床診断
CD19+B+・CD16+56+NK↓・男児
IL2RG遺伝子検査@PIDJ
XSCID診断


XSCIDにおける治療フローチャート v1
XSCID診断
感染症の病原体についての検索
下痢・FTT：便培、ノロ、ロタ、アデノ
間質性肺炎：痰培、カリニPCR（胃液でも可）、CMVアンチゲネミア、CMV-PCR
細菌感染：血液培養、尿培養
BCG感染：膿瘍抗酸菌塗抹・培養、LN生検、骨髄培養？PCR
日和見感染：βD、真菌抗原、ヘルペス属PCR、眼科、CT/MRI
感染症に対する治療
細菌感染：抗生物質、IVIG（治療）
カリニ肺炎： ST合剤（治療・予防）
真菌感染：VRCZ、ITZ、MCFG
BCG・抗酸菌感染：INH、RFP、EB
ウイルス感染：GCV（治療・予防）、FCV
下痢・FTT：経腸栄養・IVH
造血幹細胞移植準備
家族HLA検査→臍帯血バンク検索・移植施設決定



【治療の概要】

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

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

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

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

【予後、成人期の課題】

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

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

【参考文献】

1) Rosen, F. S., Gotoff, S. P., Craig, J. M., Ritchie, J., Janeway, C. A. Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia (alymphocytosis): the effect of syngeneic bone-marrow cells. New Eng. J. Med. 274: 18-21, 1966.

2) Kwan A, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 312: 729-38, 2014.

3) Puck JM, et al: Refinement of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCIDX1) to polymorphic markers in Xq13. Am J Hum Genet. 53:176-84, 1993.

4) Takeshita T, et al; Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. Science. 257:379-82, 1992.

5) Noguchi M, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. Cell. 73:147-57, 1993.

6) Sugamura K, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. Annu Rev Immunol. 14:179-205, 1996.

7) Weinberg K1, Parkman R. Severe combined immunodeficiency due to a specific defect in the production of interleukin-2. N Engl J Med. 322:1718-23, 1990.

8) Lodolce JP, et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by

supporting lymphocyte homing and proliferation. Immunity. 9:669-76, 1998.
9) Müller SM, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. Blood. 98:1847-51, 2001.
10) Felgentreff K, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. Clin Immunol. 141:73-82, 2011.
11) Wada T, et al. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. Blood. 112:1872-5, 2008.
12) Kanegane H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. Allergol Int. 67:43-54, 2018.
13) Buckley RH, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 340:508-16, 1999.
14) Pai SY, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med. 371:434-46, 2014.
15) Fischer A, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. Immunol Rev. 203:98-109, 2005.
16) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班 X-SCID および Jak3 欠損症に対する同種臍帯血移植療法ガイドライン
17) Hacein-Bey-Abina S, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 363:355-64, 2010.
18) Hacein-Bey-Abina S, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science. 302:415-9, 2003.

2 章　　推奨

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

推奨

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

根拠の確かさ C

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

根拠の確かさ C

解説

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

推奨

①　Flu+BU が推奨される。

根拠の確かさ　C

解説

１章　疾患の解説

アデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA 欠損症)

疾患背景

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

原因・病態

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

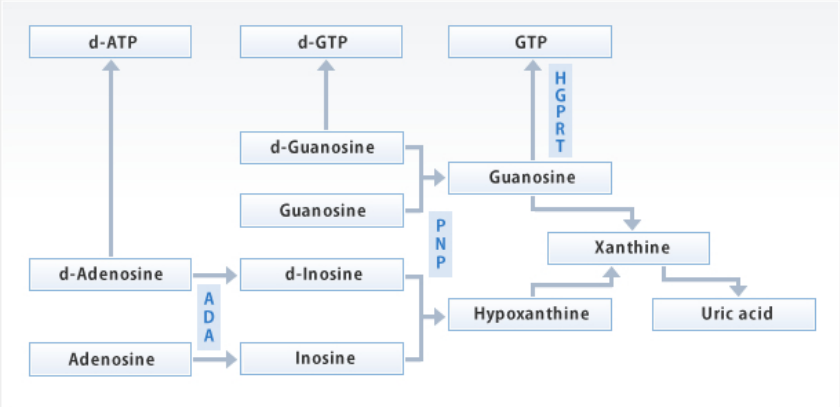


表１　核酸代謝経路における ADA の役割

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

臨床像と重症度分類

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

① 重症型(SCID): 出生時から、または進行性に高度のリンパ球減少をきたし、1 歳未満で診断されるもの。ADA 欠損症の大部分を占め、ADA 酵素活性は正常の 1%以下となる。

② 遅発型(Delayed onset) ： 臨床的悪化は急速で 1〜10 歳で診断されるもの。10-15%を占める。

③ 晩発型(Late onset) : 臨床的悪化は緩徐で、10 歳以降に診断されるもの。稀な病型。

④ 部分欠損型(Partial deficiency) :赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常なもの。

免疫不全の重症度は残存する ADA 酵素活性の程度に相関する。

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

Table 1

34 adenosine deaminase alleles grouped by activity observed following expression in *E. coli* SØ3834*.

Allele group	Mutations	ADA activity expressed percent of wild type (*range*)
0	Deletions, nonsense	0
I	H15D, H17P, G74V, G74D, A83D, R101L, R101Q, R101W, P104L, L107P, G140E, R149W, R156C,|R211H, G216R, E217K, R235Q, S291L, A329V, E337del	0.015 ± 0.02 (*0.001 to ~0.07*)
II	V129M, R156H, V177M, A179D, Q199P, R253P	0.11 ± 0.04 (*~0.06 to 0.17*)
III	G74C, P126Q, R211C	0.42 ± 0.19 (*0.27 to 0.63*)
IV	R142Q, R149Q, A215T, G239S, M310T	8.3 ± 11.3 (*1.03 to 28.2*)
spl	Splicing	Variable

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

表 1.　ADA 遺伝子変異体と ADA 活性の関係
([1]より)

診断

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

– 片側アリルの deletion やスプライス異常などの，通常の DNA レベルの遺伝子解析では特定が困難な変異が稀に存在し，その場合は array CGH などによるコピー数の評価や cDNA レベルの解析が必要である。早期診断と治療が必要な疾患であり、*ADA* 遺伝子解析に加えて ADA 酵素活性測定も並行して行なうことが重要である。

– 赤血球のみで ADA 酵素活性が低下し、免疫能が正常な部分欠損型 (partial deficiency) も存在するため，濾紙血，白血球，白血球分画（単核球や好中球）や線

維芽細胞などで活性を測定する。

–ADA 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。

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

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

–全血や赤血球中の dAXP 測定も行なう（治療効果の評価にも重要)。

ADA 欠損症の臨床症状と所見

- 臨床症状：
  - ウイルス感染症: サイトメガロウイルス, 水痘ウイルス, RS ウイルスなど。ロタウイルスワクチンによる下痢症もみられる。
  - 細菌, 真菌感染症: 反復, 持続, 重症化など : BCG による播種性感染も生じうる。
  - 日和見感染症： ニューモシスティス肺炎など

  参考所見：
  - 慢性的な下痢や体重増加不良
  - 身体所見：リンパ組織の低形成
  - 肋骨，肩甲骨，椎体，腸骨稜などの骨の異常
  - 発達の遅れや難聴，けいれんなどの神経症状
  - 特に遅発例で溶血性貧血，血小板減少症，自己免疫性　甲状腺炎，好酸球増多や高 IgE 血症，糖尿病などの合併
- 検査所見
  - 典型例では末梢血リンパ球の著減（<500/μl）、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 幼若化反応が正常の 30%未満
  - 無～低ガンマグロブリン血症（生後数ヶ月間は母体からの移行抗体によって保たれる）
  - 胸部 CT で間質性肺炎や肺胞蛋白症などの所見
  - 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

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

【診断手順】

上記の ADA 欠損症の臨床症状と所見が存在する場合、ADA 欠損症を疑い、

ADA 遺伝子解析 (array CGH や cDNA レベルの解析を含む)と ADA 酵素活性解析（濾紙血、白血球、白血球分画や線維芽細胞）を行い、診断する。

ADA 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。

① *ADA* 遺伝子の既報のホモまたは複合ヘテロ変異があるもの。（ADA 酵素活性低下も確認しておくことが望ましい。）

② *ADA* 遺伝子の未報告のホモまたは複合ヘテロ変異があり、ADA 酵素活性が低下しているもの。

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

① *ADA* 遺伝子変異はみられないが、ADA 酵素活性が低下しているもの

② *ADA* 遺伝子変異はみられず、ADA 酵素活性は未測定であるが、臨床症状と所見が

ADA 欠損症と合致するもの。

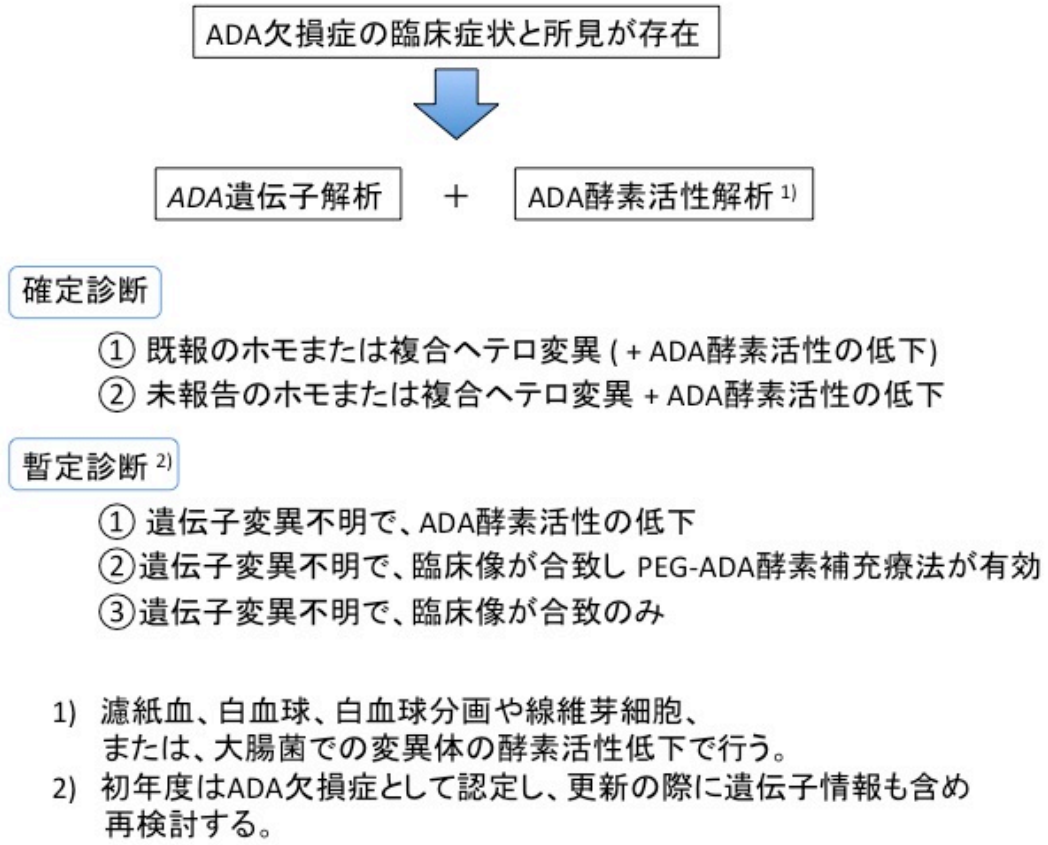
③ *ADA* 遺伝子変異はみられず、ADA 酵素活性は未測定であるが、ADA 酵素補充療法が有効であるもの。

補足：

① ADA 酵素活性解析 : 赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常な部分欠損を除外するため、赤血球以外で行う。

② 片方のアレルに複数併せ持つことで疾患関連性を獲得する変異(R34S + G239S)も報告されている[4]。

【診断手順フローチャート】



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

ADA 欠損症の治療

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

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

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

主に重症型に対する治療

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

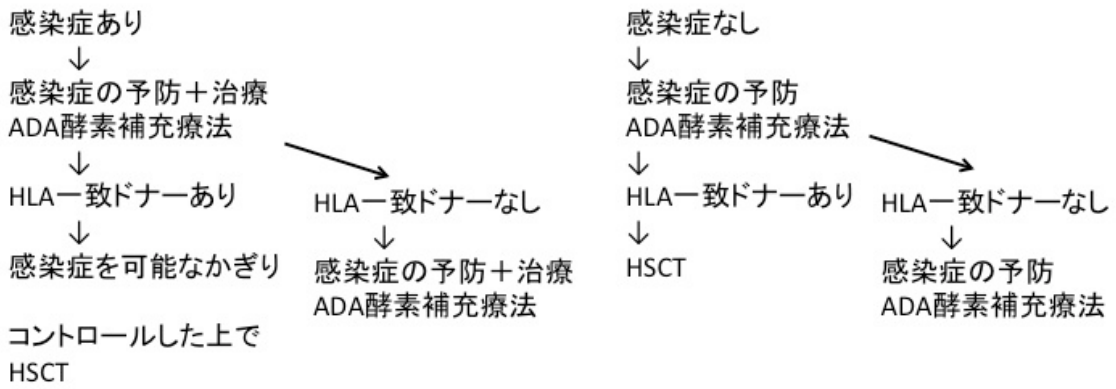
  PEG-ADA を 1-2 回/週で筋注する。現在臨床治験中である。

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

–

治療フローチャート

重症型(SCID)、遅発型(Delayed onset)



晩発型(Late onset)
確立していない。

フォローアップ指針

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

診療上注意すべき点

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

要である。

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

予後、成人期の課題

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

社会保障

小児慢性特定疾患
10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症　細分類 3
厚生労働省告示 29

第 2 章　推奨

① ADA 酵素補充療法（ERT）

推奨

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

②HLA一致血縁者がいない場合、ERTが一次療法として推奨される。
根拠の確かさ　B

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

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

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

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

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

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

② 造血幹細胞移植 (HSCT)

推奨

①重症型(SCID)を呈する場合の根治治療として、造血幹細胞移植(HSCT)は必須である。
根拠の確かさ A

②遅発型(Delayed onset)を呈する場合の治療として、HSCTが推奨される。
根拠の確かさ B

③ HLA一致血縁者をドナーとしたHSCTが推奨される。
根拠の確かさ A

④ HLA一致血縁者がいない場合には、HLA一致臍帯血を用いたHSCTが推奨される。
根拠の確かさ B

重症型 (SCID) では HSCT による造血系の再構築を行うことが生命予後の改善に直結する。
ドナー：HLA の genotype も一致した同胞が理想である。HLA 一致同胞がいない場合、HLA 一致臍帯血バンクドナーからの移植が増加している。緊急性の面からは骨髄バンクドナーからの移植は現実的ではない。ADA 欠損症を含めた SCID での 3 年生存率は、HLA 一致ドナーで 81%、不一致ドナーで 29%と報告されている[16]。HLA ハプロ一致の親からの移植は現状では成績が良くない。
前処置: 同胞からの場合、前処置なしのHSCTも行われているが、移植後のGVHDや低ガンマグロブリン血症のリスクがある。前処置なしの場合、生着や免疫再構築が不十分だとの報告もある[17]。前処置をどのようにするかが当面の課題である。
遅発型(Delayed onset): HSCT の必要性については確立していないが、経過とともに慢性呼吸不全や免疫不全が進行する例が多いため、考慮すべきである。実際に HSCT が行われ成功した例も報告されている[5] 。一方、ADA 酵素補充療法により改善がみられたものの、PEG-ADA に対する中和抗体により再び増悪した例が報告されている[6]。晩発型(Late onset): HSCT の適応については今後の課題である。

③ 遺伝子治療
強度を軽減した前処置でのレンチウイルスを用いた GT [7] が良好な成績をあげているが、本邦ではこの方法を用いた GT を行っている施設は現段階ではない。

文献

1. Hershfield MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. Curr Opin Immunol. 2003;15(5):571-7.

2. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, et al. How I treat ADA deficiency. Blood. 2009;114(17):3524-32.

3. Kesserwan C, Sokolic R, Cowen EW, et al. Multicentric dermatofibrosarcoma protuberans in patients with adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3):762-9.e1.

4. Okura Y, Yamada M, Kobayashi I, et al. ADA-SCID with 'WAZA-ARI' mutations that synergistically abolished ADA protein stability. Br J Haematol. 2011;153(5):675-6.

5. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. Pediatr Transplant. 2013;17(1):E29-32.

6. Lainka E, Hershfield MS, Santisteban I, et al. polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase (ADA) therapy provides temporary immune reconstitution to a child with delayed-onset ADA deficiency. Clin Diagn Lab Immunol. 2005;12(7):861-6.

7. Farinelli G, Capo V, Scaramuzza S, et al. Lentiviral vectors for the treatment of primary immunodeficiencies. J Inherit Metab Dis. 2014;37(4):525-33.

8. Kohn DB, Gaspar HB. How We Manage Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (ADA SCID). J Clin Immunol. 2017;37(4):351-6.

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

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

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

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

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

14. Kaufman DA, Hershfield MS, Bocchini JA, et al. Cerebral lymphoma in an adenosine deaminase-deficient patient with severe combined immunodeficiency receiving

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

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

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

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

疾患名(日本語)：ウイスコット･オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群
疾患名(英語)： Wiskott-Aldrich syndrome
OMIM 番号：301000

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

a) 疾患概要

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

b) 疫学

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

c) 診断基準、診断の手引き

1. 病因・発症機序と分子病態

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

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

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

2. 臨床症状、身体所見

1) 易感染性

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

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

2）血小板減少

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

3）湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

3. 検査所見

1）血小板減少を認める。小型血小板である場合が多い。

2）T細胞数の減少とCD3抗体刺激に対する反応低下がみられる。

3）免疫グロブリン値はIgM低下、IgA上昇、IgE上昇を認める。

多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下する。

4）NK活性は半数で低下する。

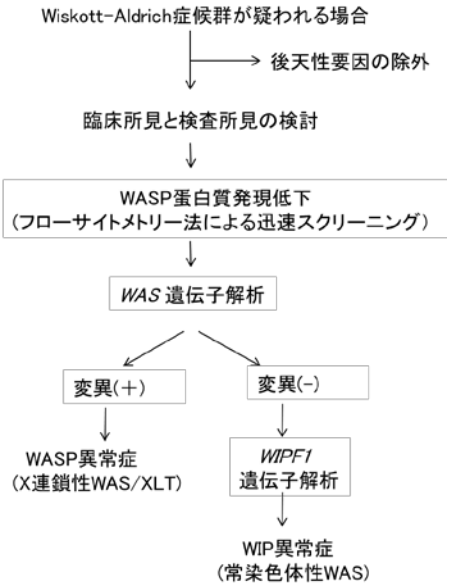
5）補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

6）*WAS*, *WIPF1*遺伝子変異

4. 鑑別診断（フローチャート参照）

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

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



5. 診断基準

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

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

Definitive

Male patient with congenital thrombocytopenia (less than 70,000/mm3), small platelets and at least one of the following:

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

Probable

Male patient with congenital thrombocytopenia (less than 70,000/mm3), small platelets and at least one of the following:

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

Possible

Male patient with congenital thrombocytopenia (less than 70,000/mm3), small platelets; or a male patient splenectomized for thrombocytopenia who has at least one of the following:

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

d) 合併症

1) 自己免疫疾患

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

2) 悪性腫瘍

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

e) 重症度分類：重症

従来よりWAS/XLTにおいては、下記の重症度分類が提唱されている。

クラス1（XLT）血小板減少のみ
クラス2（XLT）血小板減少＋軽症一過性の湿疹±軽症感染症

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

f） 管理方法（フォローアップ指針)、治療

1）根治療法

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

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

2)支持療法

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

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

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

g） 予後、成人期の課題

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

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

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

h） 診療上注意すべき点

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

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

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

検索用キーワード

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

関連ウェブサイト

·PIDJ homepage
http://pidj.riken.jp/
·WASPbase
http://pidj.rcai.riken.jp/waspbase/
·日本小児血液・がん学会 homepage 疾患委員会　血小板委員会
http://www.jspho.jp/disease_committee/itp.html

引用文献

1) Derry JMJ, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994; 78: 635-644.
2) Thrasher AD. WASP in immune-system organization and function. Nature Rev

2002; 2: 635-646.
3) Imai K, Morio T, Nonoyama S, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood 2004; 103: 456-464.
4) Albert MH, Bittner TC, Ochs HD, et al. X-linked thrombocytopenia(XLT) due to WAS mutations:clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. Blood 2010; 115: 3231-3238.
5) de la Fuente MA, Sasahara Y, Ramesh N, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 926-931.
6) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. J Exp Med 2012; 209: 29-34.
7) Kawai S, Sasahara Y, Tsuchiya S, et al. Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral lymphocyte subpopulations. J Immunol Methods 2002; 260: 195-205.
8) Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. Br J Haematol 2006; 135: 362-366.
9) Klein C, Nguyen D, Snapper SB, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: rescue of T-cell signaling and amelioration of colitis upon transplantation of retrovirally transduced hematopoietic stem cells in mice. Blood 2003; 101: 2159-2166.
10) Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. New Engl J Med 2010; 363: 1918-1927.

CQ策定（案）

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

＞鑑別すべき小型・正常大の血小板を有する血小板減少症として免疫性血小板減少性紫斑病（ITP)、遺伝性血小板減少症が挙げられる。

＞迅速診断法として、フローサイトメトリー法による迅速スクリーニング法がある。

＞確定診断はWAS遺伝子解析による。ESIDの診断基準を参考にする。

CQ2. 本症候群の長期予後を推定する方法があるか。

＞WASP蛋白発現の有無が長期予後に相関する。

CQ3. 血小板減少症の管理方法にはどのような方法があるか。

＞必要最小限の血小板輸血を行う。

＞摘脾術の是非について。

＞TPO作動薬について。

CQ4. 感染予防としてどのような方法があるか。

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

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

CQ5. 同種造血幹細胞移植の適応と至適施行時期について

＞古典的WASは移植の絶対的適応あり。

＞XLTは移植の相対的適応があるが、リスクとベネフィットを十分検討する。

＞施行時期は5歳未満が予後良好因子である。

疾患名(日本語): ブルーム(Bloom)症候群

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

OMIM 番号: 210900

a) 疾患概要

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

b) 疫学

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

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

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

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

C. **特殊検査**

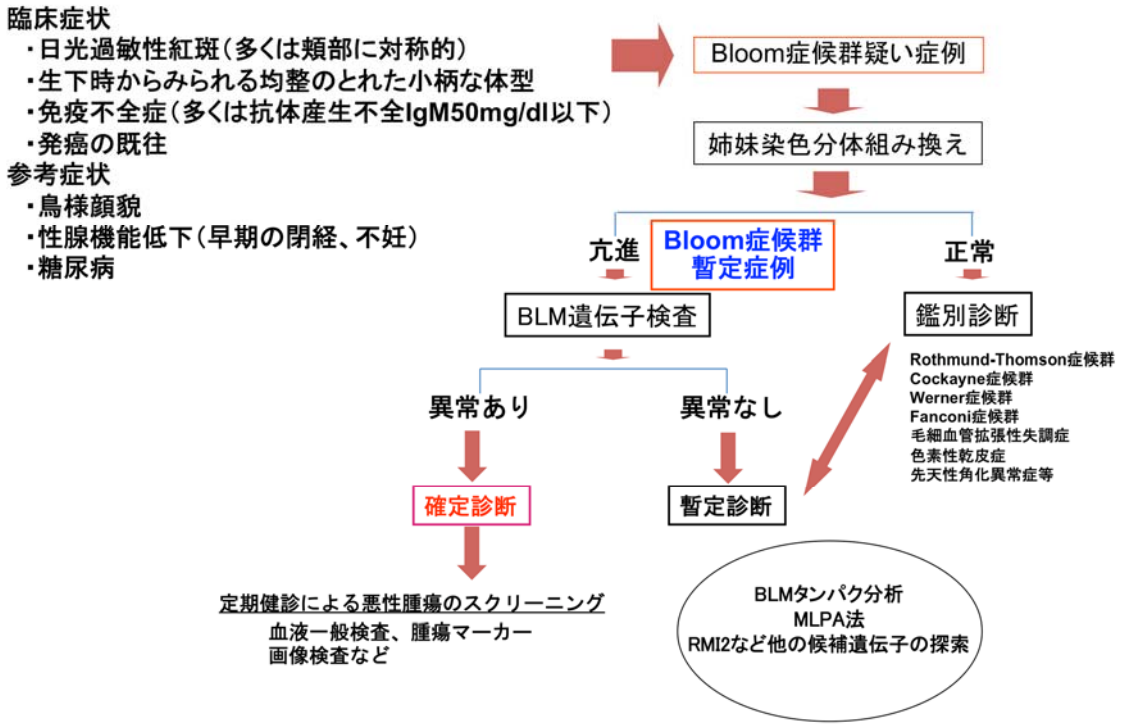
1. 姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange)の亢進
2. *BLM* 遺伝子変異

D. 鑑別疾患

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

E. 診断の手引き(フローチャート参照)

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



F. 診断基準

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

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

d) 合併症

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

e) 重症度分類

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

f) 管理方法(フォローアップ指針)、治療

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

g) 予後、成人期の課題

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

h) 診療上注意すべき点

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

参考文献

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S, Proytcheva M, German J. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. Cell. 1995 Nov 17;83(4):655-66.

2. Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1974 Nov;71(11):4508-12.

3. Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. Expert Rev Mol Diagn. 2004 May;4(3):393-401.

4. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, McLeod MP, Meshkov L, Nouri K, Izakovic J. Bloom syndrome. Int J Dermatol. 2014 Jul;53(7):798-802.

5. Hudson DF, Amor DJ, Boys A, Butler K, Williams L, Zhang T, Kalitsis P. Loss of RMI2 Increases Genome Instability and Causes a Bloom-Like Syndrome. PLoS Genet. 2016 Dec 15;12(12):e1006483.

6. 金子英雄. Bloom(ブルーム)症候群. 別冊日本臨床 免疫症候群(第2版)III, 日本臨床社. 2015: 200-202.

【ブルーム症候群スコープ】

1．診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
（1）タイトル	ブルーム症候群（Bloom's syndrome, Bloom syndrome）
（2）目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする ・ブルーム症候群患者の診断 ・ブルーム症候群患者の QOL ・ブルーム症候群患者の治療による有害事象
（3）目的	ブルーム症候群
（4）想定される利用者、利用施設	一般小児科医、一般内科医、血液内科医　など
（5）既存ガイドラインとの関係	これまで本邦にはブルーム症候群における Minds に準拠した診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 28 年度厚生労働省：「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」の研究班におけるブルーム症候群の診療ガイドラインを基盤に作成した。
（6）重要臨床課題	重要臨床課題 ：「ブルーム症候群の診断」 ブルーム症候群の診断は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生等の特徴的な臨床症状を示す症例で BLM 遺伝子解析を行うことで確定診断されるが、遺伝子検査が未検討の症例や、変異が同定されない症例もみられることがあることから、適切な診断基準の確立が必要である。姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange)の亢進がブルーム症候群の診断に有用であるとされるが、その推奨度は定まっていない。
	重要臨床課題 ：「ブルーム症候群の治療」 ブルーム症候群は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生が高率にみられ、確立された根治療法が存在していないため、基本的には対症療法が行われている。ブルーム症候群の原疾患に対する根治療法として造血幹細胞移植の有効性が議論されているが、実際の施行例は乏しい。ブルーム症候群では、種々の程度の免疫グロブリン値の低下がみられるが、免疫グロブリン補充療法を施行された症例の報告は稀である。また、ブルーム症候群に併発する悪性腫瘍に対する化学療法は投与量を減量した方がよいという文献が存在し、B 細胞性悪性リンパ腫の治療には Rituximab を使用された症例が散見される。ブルーム症候群に併発する悪性腫瘍に Proton beam therapy が試みられた報告がある。ブルーム症候群の低身長に対して成長ホルモン製剤の投与が試みられた報告がある。しかし、これらの治療法の根拠に基づいた推奨度は定まっていない。
（7）ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 小児ブルーム症候群患者、成人ブルーム症候群患者 ・本ガイドラインがカバーしない範囲

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

（4）エビデンスの評価と統合の方法	・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル ver. 2.0 (2016.03.15)の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3．推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
（1）推奨作成の基本方針	・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値 観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
（2）最終化	・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
（3）外部評価の具体的方法	・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
（4）公開の予定	・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

１章　疾患の解説

胸腺低形成（DiGeorge 症候群，22q11.2 欠失症候群）

疾患背景

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

原因・病態

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

22q11.2 欠失領域（1.5-3Mb）には、30 以上の遺伝子が存在しており、そのなかには転写因子である *TBX1* や *TUPLE1*、大動脈弓・胸腺・頭蓋顔面構造の形成に関与する *CRKL*、ユビキチン化蛋白の分解に関与し大動脈弓奇形との関連が示唆される *UFD1L* が含まれる。特に *TBX1* 遺伝子のハプロ不全が身体的奇形の出現に大きな役割を演じるとされ[5)]、*Tbx1* 欠損マウスのヘテロ接合体では、20～50％に大血管奇形が認められ、ホモ接合体では 100％に心奇形、口蓋裂が認められる[6)]。さらに *TBX1* 遺伝子単独の機能喪失変異により、22q11.2 欠失症候群様の臨床症状を呈することが報告されている[7)]。

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

臨床像

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

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

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

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

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

表１　完全型および不完全型 DGS の診断基準

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

診断

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

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

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

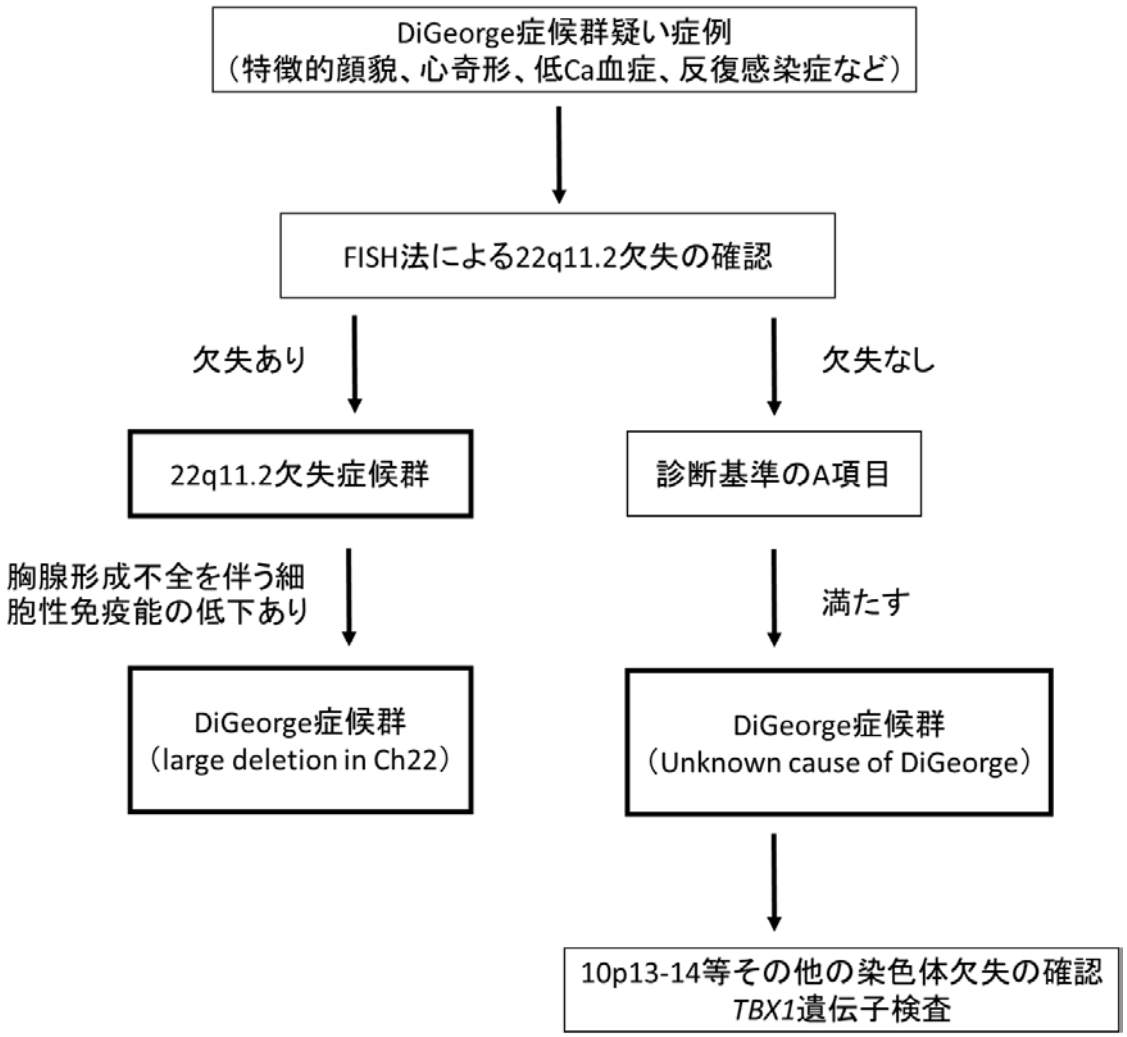
【診断基準】（案）

A　主要症状
1. 胸腺形成不全を伴う細胞性免疫能の低下＊
2. 副甲状腺低形成
3. 心流出路奇形
B　遺伝子検査
染色体 22q11.2 領域の欠損

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

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

【診断手順フローチャート】（案）



治療の概要

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

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

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

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

予後

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

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

社会保障

原発性免疫不全症候群が小児慢性特定疾患、指定難病(65)に選定されている。

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

本疾患の関連資料・リンク

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

参考文献

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

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

generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138:303-305.

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

第 2 章　推奨

①胸腺移植

推奨

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

根拠の確かさ　A

要約

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

解説

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

参考文献

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

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

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

②造血細胞移植

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

解説

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

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

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

参考文献

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

高 IgE 症候群診療ガイドライン（案）

1. 疾患概要

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

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

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

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

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

2. 疫学

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

3. 診断

1) 臨床症状

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

2) 検査所見

確定診断は遺伝子検査により行われる。これ以外で、診断に重要な臨床検査は、第 1 に高 IgE 血症で、ほぼ全ての症例で 2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症を認める。出生直後は認めないことも有り、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高 IgE 血症はほぼ必発である。起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的 IgE が上昇していることから、本症においては抗原特異的 IgE 産生が亢進していると考えられる。また、好酸球数は約 90%の症例で末梢血中の好酸球数が 700 個/um3 以上に増加している。

3) 特殊検査

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

4) 診断基準

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

5) 鑑別診断

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

4.合併症

1）肺嚢胞

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

2）帯状疱疹

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

5.管理方法

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

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

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

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

6. 成人期の課題

1) 耳鼻科領域の感染症

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

2) 悪性腫瘍

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

7. 診療上注意すべき点

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

参考文献

1. Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. Lancet 287: 1013-1015, 1966.

2. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. Curr Opin Immunol. 2009;21:487–492

3. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S. et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature 2007; 448: 1058-1062.

4. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ et al,, STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. New Eng. J. Med. 357: 1608-1619, 2007.

5. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. J. Exp. Med. 206: 1291-1301, 2009

6. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J,et al., Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. Science, 332: 65-68, 2011

7. Siegel AM, Heimall J, Freeman AF et al., A critical role for STAT3 transcription factor signaling in the development and maintenance of human T cell memory. Immunity. 35:806-818, 2011.

8. Chandesris MO, Melki I, Natividad A et al., Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome Molecular, Cellular, and Clinical Features From a French National Survey. Medicine (Baltimore) 91, e1-19, 2012

9. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA et al., Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multiorgan autoimmune disease. Nat Genet ;46:812-42014

高 IgE 症候群の診断基準

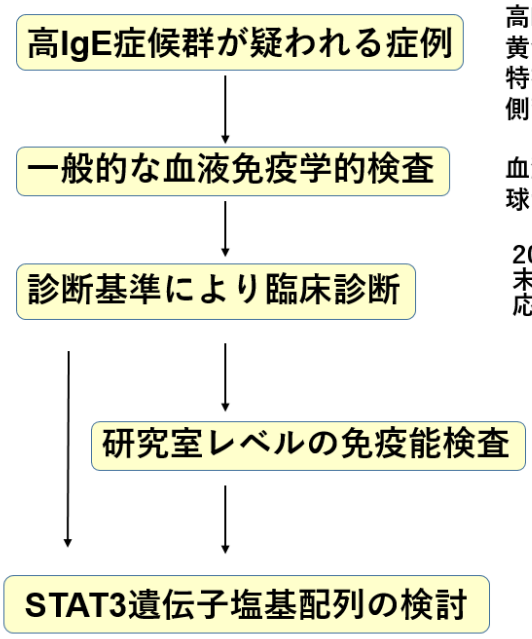
2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症に、易感染性を合併し、
末梢血中のリンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、リンパ球幼弱化反応が正常で、
高 IgE 症候群に特徴的な、

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

のうち、２項目以上を満たすもの。
STAT3 の遺伝子異常が同定されれば、高 IgE 症候群と確定診断する。

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

高IgE症候群　診断フローチャート



高IgE血症・アトピー性皮膚炎・好酸球数増多
黄色ブドウ球菌感染による皮膚膿瘍・肺炎・肺嚢胞・カンジダ症
特有の顔貌、軽微な外力による骨折（病的骨折）、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延

血液学的検査と免疫学的スクリーニング（T細胞増殖反応、リンパ球サブセット、免疫グロブリン値、補体価、好中球機能等）正常

2000 IU/ml以上の高IgE血症に、易感染性を合併し、
末梢血中のリンパ球数、T細胞数、B細胞数、リンパ球幼弱化反応が正常で、① 肺嚢胞
② ４回以上の肺炎の罹患
③ 病的骨折
④ ４本以上の乳歯の脱落遅延
⑤ カンジダ症のうち、　　２項目以上。

末梢血IL-17産生T細胞数
末梢血メモリーB細胞数
末梢血単核球を用いたサイトカインシグナル伝達
制御性T細胞　数・機能正常　　（IL-6, IL-10, IL-23等）

1章　疾患の解説

X 連鎖無ガンマグロブリン血症

疾患背景

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

病因・病態

B 細胞は骨髄において抗原非依存性に造血幹細胞から遺伝子再構成をしながら、プロ B 細胞、プレ B 細胞、未熟 B 細胞へと分化する。末梢血においては transitional B 細胞を経て、成熟 B 細胞へと分化する。ナイーブ B 細胞から胚中心内で抗原依存性に分化して、メモリーB 細胞となり、最終的に免疫グロブリンを産生しうる形質細胞へと分化する。一方、ナイーブ B 細胞から辺縁帯（B 細胞を経て形質細胞に分化する経路もある。BTK はプレ B 細胞レセプター（B cell receptor: BCR）および BCR の下流に存在するシグナル伝達分子であり、骨髄における前駆 B 細胞分化に必須である。したがって、XLA ではプレ B 細胞以降の分化障害を認め、低ガンマグロブリン血症を呈する。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

胎盤を通じて母親からの移行抗体が消失する生後 3 か月頃より中耳炎や肺炎などの細菌感染症を反復するようになり、血清免疫グロブリン値の低値によって気づかれる。学童期または思春期に突然の重症細菌感染症を契機に診断され

ることもあり、成人になって初めて診断される例も少なくない[5]。一般にウイルス感染に対して易感受性はないが、エンテロウイルス感染に対しては易感受性を示す。家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）があれば、臨床診断は容易であるが、わが国では家族歴を有するのは約 1/3 に過ぎない[6]。

2）身体所見

扁桃、リンパ節が痕跡程度にしか認められない。

3）検査所見

血清免疫グロブリン値は典型的には IgG 200mg/dL 以下、IgA および IgM は感度以下であるが、IgG が 300mg/dL 以上の症例もまれではない。末梢血 B 細胞数は抗 CD19 または CD20 モノクローナル抗体による評価を行い、通常 2%を超えることはない。細胞性免疫能は正常である。約 20%の症例で診断前に好中球減少症を合併し、感染症の重症化に関わっている[7]。

4）鑑別診断

易感染性を伴った低または無ガンマグロブリン血症の患者をみた場合における診断のフローチャートを図 1 に示す[8]。臨床的に XLA と区別しがたい臨床表現型をとりながら、*BTK* 変異の見つからない症例は少なからず存在し、これには女児例も含まれ、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症（autosomal recessive agammaglobulinemia: ARA）と称される。ARA の原因遺伝子としてμ重鎖、λ5（*IGLL1*）、Igα（*CD79A*）、Igβ（*CD79B*）、*BLNK*、*PIK3R1* などがある。

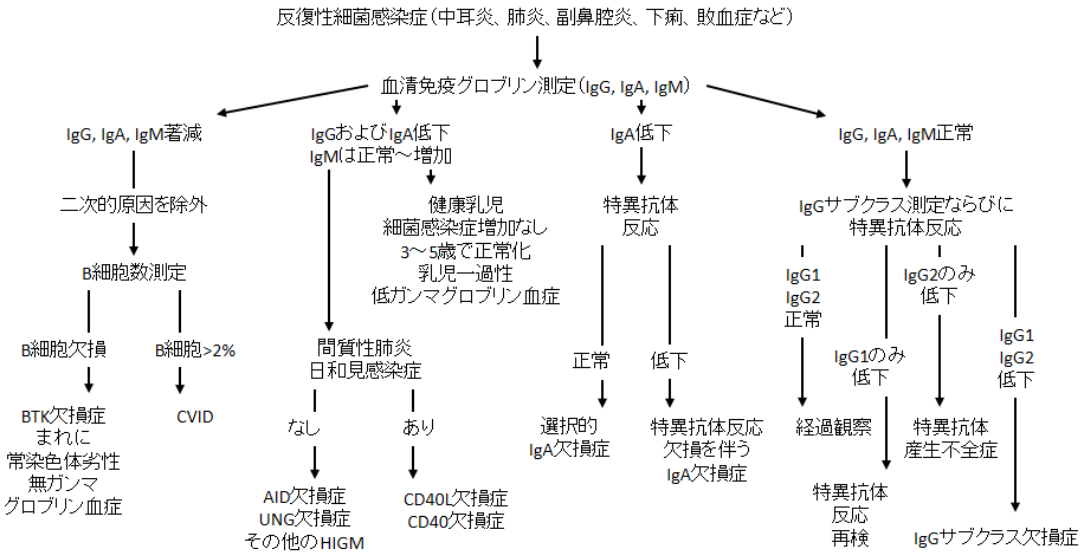


図 1　液性免疫不全症における診断のフローチャート
文献[8]から引用、一部改変。

5）重症度分類
一生涯にわたり免疫グロブリン補充療法の適応であり、全例重症とする。

診断

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

治療

XLA に対する治療の基本は、感染症に対する抗菌薬治療と免疫グロブリン定期補充療法である。補充前に血清 IgG 値（IgG トラフ値）を 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[10]。健常人と同程度に肺炎の発症率を低下させるためには 1,000mg/dL 以上が必要とされる[11]。従来は 3-4 週間毎に病院で静注用製剤を投与していたが、現在は週に 1 回在宅で皮下注製剤を投与する方法も保険適用となっており、患者 QOL の向上が期待される[12, 13]。免疫グロブリン定期補充療法を続ける限りは他の原発性免疫不全症と比べると比較的予後良好とされているが、気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症や上皮系悪性腫瘍の合併により、決して予後良好とは言えない。HLA 一致ドナーがいれば、造血幹細胞移植を考慮してもよいかもしれない[14]。

フォローアップ指針

思春期以降になるとさまざまな合併症を伴うことがある。気管支拡張症、副鼻腔炎、慢性気管支炎といった慢性呼吸器感染症が比較的多いが、胃がんや大腸がんなどの上皮系悪性腫瘍、慢性脳炎、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter* 感染症などの合併症も少なからず認められ、患者 QOL を妨げ、時に致死的合併症となる。

診療上注意すべき点

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

予後、成人期の課題

成人 XLA で合併症がなく一見健常人と変わらない例もあるが、思春期以降は

合併症（特に呼吸器合併症）に留意したフォローが必要である。特に問題となる慢性呼吸器感染症の早期診断のためには胸部エックス線、胸部 CT、呼吸機能検査の定期的検査が重要と思われる。その他に *Helicobacter* 感染症、慢性神経疾患、消化器がんといった致死的合併症も少なからず見られるため、漫然と免疫グロブリン補充療法を続けることなく、さまざまな合併症に留意しながら、フォローすべきである。一人の患者さんがいくつもの合併症を抱えることもまれではなく、管理に難渋することもある。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
  10　免疫疾患　大分類 1　液性免疫不全を主とする疾患　細分類 23
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

2章　推奨

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

推奨

① 700mg/dL 以上が望ましいが、必要とされる IgG トラフ値は個人差がある。

根拠の確かさ　B

② 肺炎発症のリスクを健常者レベルに近づけるには 1,000mg/dL 以上が必要である。

根拠の確かさ　B

解説

免疫グロブリン補充療法における無作為試験の実施はなく、今後も実施される可能性は極めて低いと考えられる。これまでの臨床経験や観察研究から、XLA やその他の無または低ガンマグロブリン血症を呈する患者に対して、免疫グロブリン補充療法を実施することで病的状態や死亡率を改善することが報告されている[15]。目標とする血清 IgG トラフ値についてはさまざまな報告があるが、個々人によって必要とされる IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は異なるので、700mg/dL 以上は一つの目安に過ぎない[10]。なお XLA において感染フリーとするには 800-1,700mg/dL が必要とされている[16]。2010 年に報告されたメタアナリシスでは、IgG トラフ値を少なくとも 1,000mg/dL 以上とすることで肺炎発症のリスクを健常者レベルまで下げられるとしている[11]。また、急性期の感染症だけでなく、合併する慢性肺感染症や副鼻腔感染についても、免疫グロブリン補充療法による改善が報告されている[17]。

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

推奨

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

根拠の確かさ　B

解説

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

表 1　IVIG と SCIG の特徴の比較

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

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

CQ3　予防的抗菌薬投与は必要か？

推奨

① 慢性感染症を合併している場合には、予防的抗菌薬投与を行う。

根拠の確かさ　C

解説

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

全例で予防的抗菌薬投与が必要かは議論の余地がある。

CQ4 XLA に対して造血細胞移植は有用か？

推奨

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

根拠の確かさ D

解説

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

CQ5 XLA に対して予防接種は有効か？

推奨

① 予防接種は不要であるが、不活化ワクチンは接種してもよい。

根拠の確かさ C

② 生ワクチンは禁忌であるが、BCG は接種してもよい。

根拠の確かさ C

解説

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

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

文献

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics 1952; 9: 722-728.
2. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. Cell 1993; 72: 279-290.
3. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinase. Nature 1993; 361: 226-234.
4. Takada H, Kanegane H, Nomura A, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. Blood 2004; 103: 185-187.
5. Hashimoto S, Miyawaki T, Futatani T, et al. Atypical X-linked agammaglobulinemia diagnosed in three adults. Intern Med 1999; 38: 722-725.
6. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:1012-1020.
7. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Severe neutropenia in Japanese patients with X-linked agammaglobulinemia. J Clin Immunol 2005; 25: 491-495.
8. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. J Clin Immunol 2013; 33:1078-1087.
9. Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. Blood 1998; 91: 595-602.
10. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 210-212.
11. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010; 137: 21-30.
12. Kanegane H, Imai K, Yamada M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary

immunodeficiency diseases. J Clin Immunol 2014; 34: 204-211.
13. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, et al. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. Clin Ther 2014; 36: 1616-1624.
14. Ikegame K, Imai K, Yamashita M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. J Hematol Oncol 2016; 9: 9.
15. Busse JP, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 1001-1004.
16. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:1354-1360.e4.
17. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. Int Immunopharmacol 2004; 4:745-753.
18. Krivan G, Jolles S, Granados EL, et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. Am J Clin Exp Immunol 2017; 6: 76-83.
19. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 532-538.
20. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 287-299.
21. Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, et al. Otological findings in pediatric patients with hypogammaglobulinemia. Iran J Allergy Asthma Immunol 2014; 13: 166-173.
22. Howard V, Myers LA, Williams DA, et al. Stem cell transplants for patients with X-linked agammaglobulinemia. Clin Immunol 2003; 107: 98-102.
23. Abu-Arja RF, Chernin LR, Abusin G, et al. Successful hematopoietic cell transplantation in a patient with X-linked agammaglobulinemia and acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 1674-1676.
24. Wan DM, Liu CF, Wang GJ, et al. [Successful treatment of

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

第１章　疾患の解説

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

疾患背景

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

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

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

原因・病態

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

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

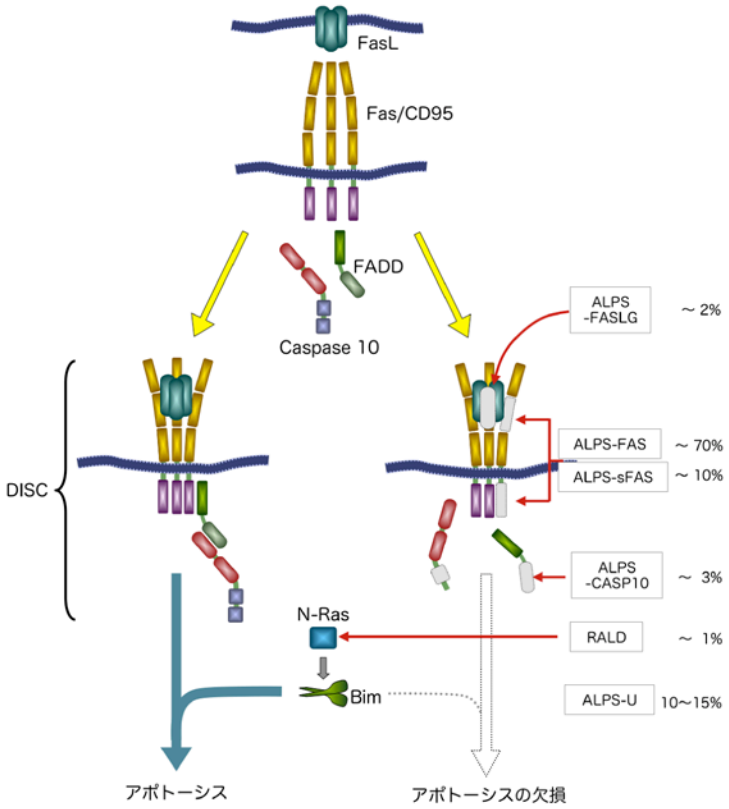


図１　Fas-FasL を介した細胞アポトーシスの誘導：

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

臨床像

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

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

診　断

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

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

ALPS 診断基準

必須項目

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

補助項目

一次項目

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

二次項目

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

必須項目２つと補助項目の一次項目１つ以上を満たした場合に ALPS と診断する。
必須項目２つと補助項目の二次項目１つ以上を満たせば、ALPS が疑われる。

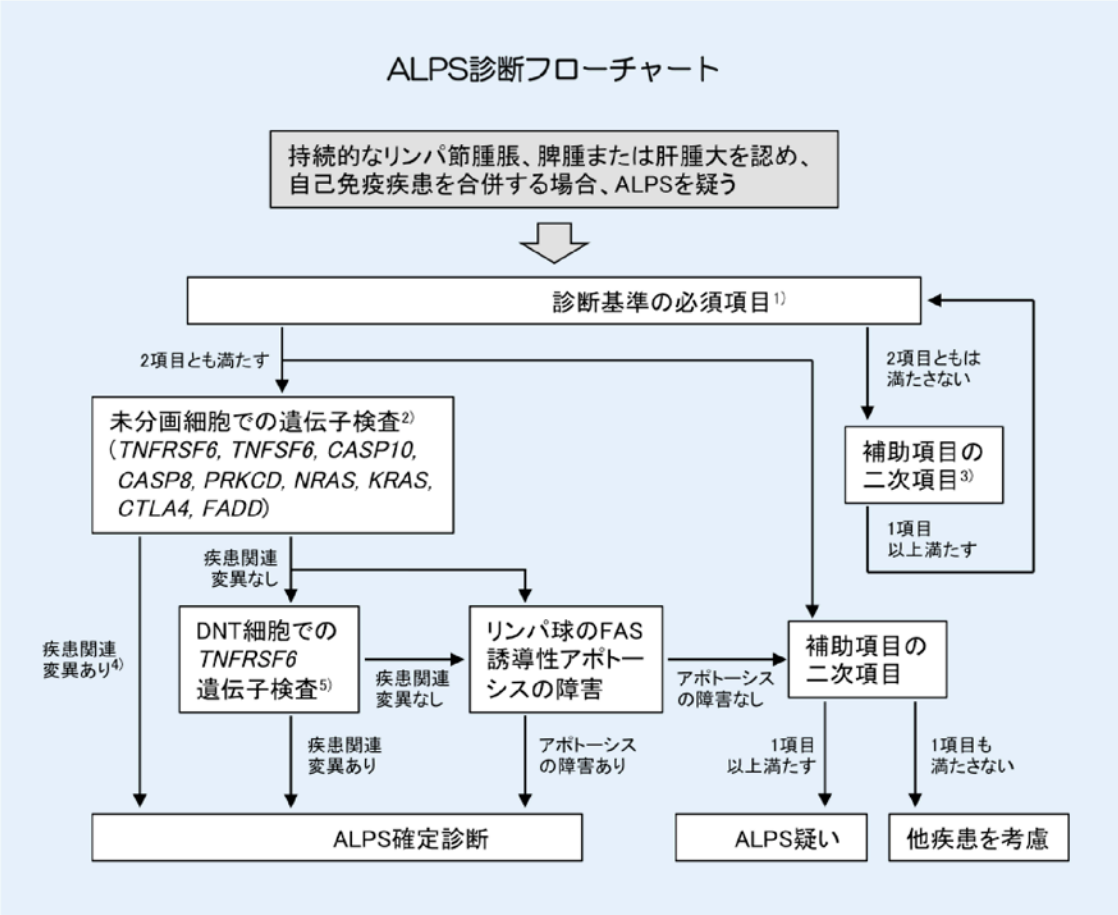
【診断手順フローチャート】

ALPS の重症度分類

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

軽症　0〜1 点
中等症　2〜3 点
重症　4 点〜

図２　ALPS 診断フローチャート



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

2) モザイク変異を含む

3) 補助項目の二次項目：
① 血漿sFASLの増加（> 200 pg/mL）
② 血漿IL-10の増加（> 20 pg/mL）
③ 血清または血漿ビタミンB12の増加（> 1500 pg/mL）
④ 典型的な免疫組織学的所見（傍皮質T細胞過形成）
⑤ 自己免疫性血球減少（溶血性貧血、血小板減少または好中球減少）
⑥ 多クローン性IgG増加
⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある

4) 疾患関連変異とは疾患関連が確定された変異をさす

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

治療の概要

ALPS 患者の診療および治療の主体は下記の２点に要約される。

１）過剰なリンパ増殖のモニタリングと治療

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

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

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

２）自己免疫性血球減少症ならびに他の自己免疫病態の治療

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

ALPS 患者の診療フローチャートを図３（案１と案２）に示す。

図３　ALPS 治療フローチャート（案１）

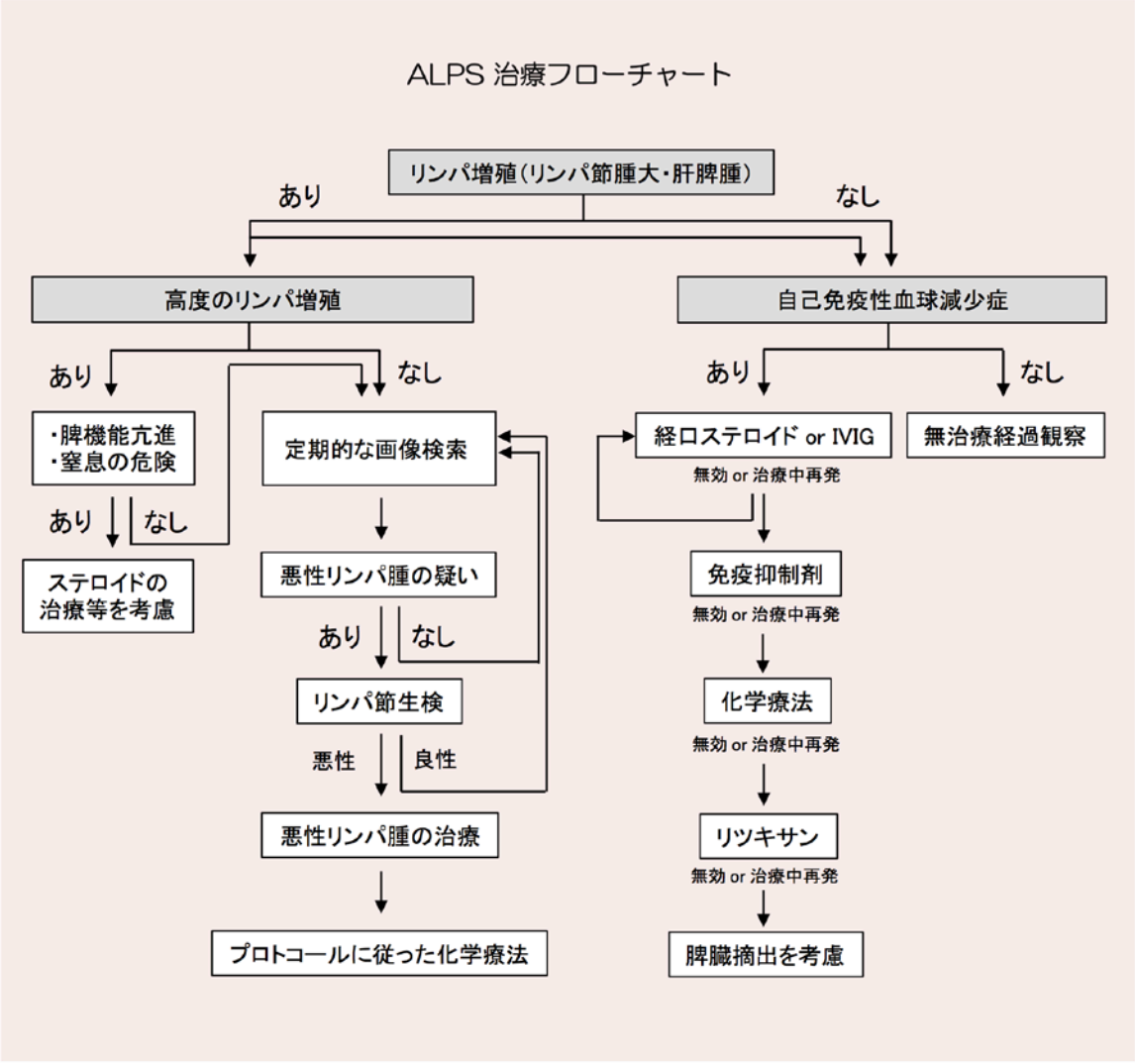
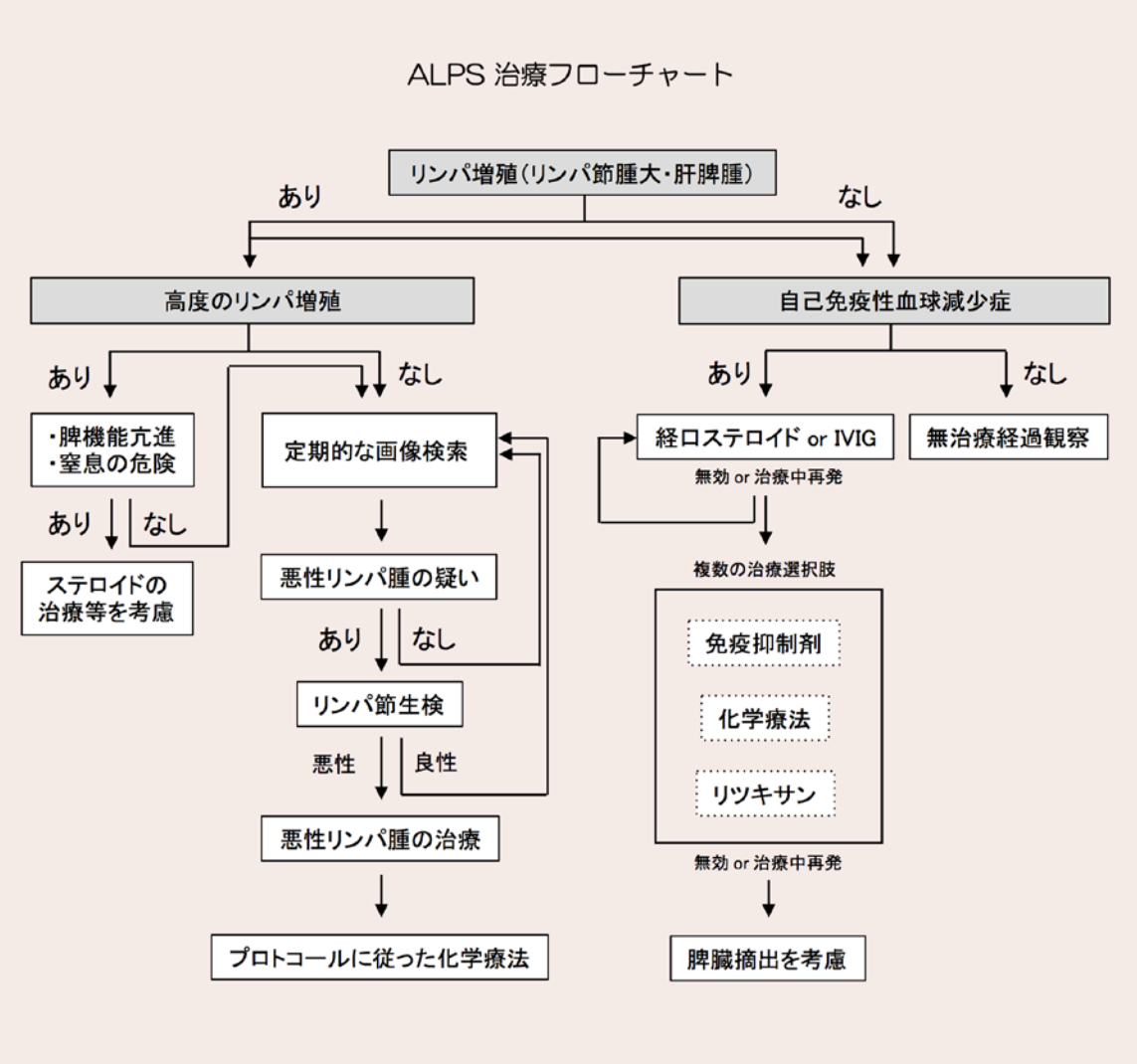


図３　ALPS 治療フローチャート（案２）



予後

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

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

社会保障

小児慢性特定疾患、指定難病（65）に選定された

本疾患の関連資料・リンク

専門医診療機関・コンサルト先の情報源として、原発性免疫不全症候群情報サイト e-免疫. com（http://npo-pidtsubasa.org/hurem.html）が存在する。希少疾患であり、診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。原発性免疫不全症候群関連遺伝子変異データベースとして PIDJ（Primary Immunodeficiency Database in Japan; http://pidj.rcai.riken.jp）が有用である。

第２章　推奨

治療

① 総論

CQ1；ALPS の治療方針決定に有用な予後因子は何か？
推奨と解説

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

② リンパ増殖症に対して

CQ3；ALPS のリンパ増殖症に有用な治療法は何か？
推奨と解説

③ 血球減少に対して

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

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

CQ6；ALPS の自己免疫性血球減少症に化学療法は推奨されるか？
推奨と解説

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

CQ8；ALPS の自己免疫性血球減少症に脾臓摘出は推奨されるか？
推奨と解説

④ 造血幹細胞移植について

CQ9；治療抵抗性の ALPS に造血幹細胞移植は推奨されるか？
推奨と解説

第 1 章 疾患の解説

疾患名(日本語):重症先天性好中球減少症

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

疾患背景

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

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

原因・病態

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

1）SCN1：好中球エラスターゼ変異

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

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

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

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

2) SCN2：GFI1 欠損症

2003 年に *GFI1* ヘテロ接合性変異 (DNA 結合に関与する zinc finger 部位) が同定され，好中球減少，単球増多，CD4 リンパ球の減少，ナイーブ T，B 細胞の減少が認められた[14]。G-CSF に対する反応性の低下や，好中球，単球の両方の性質を有する異常細胞の出現も認めた。T，B 細胞に関しては数と活性の低下は認められるものの，機能は正常と推察されている。Cell line を用いた *in vitro* の検討では変異型は野生型に対し GFI1 の抑制活性を dominant negative に抑制した。*ELANE* 遺伝子のプロモーター領域に GFI1 の結合部位が同定しされたことから，*ELANE* 遺伝子発現が GFI1 により抑制されることがレポーターアッセイで証明された。*GFI1* 変異は *ELANE* 遺伝子の過剰発現を誘導し，産生された過剰な NE が細胞内に蓄積する結果，細胞死が誘導されることが示されている。

3）SCN3：HA1 異常症（Kostmann 病）

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

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

4）SCN4：G6PC3 欠損症

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

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

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

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

5）SCN5：VPS45 欠損症

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

診断

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

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

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

ている像から，先天性好中球減少症を鑑別することが可能である。

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

重症度

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

治療の概要

感染症対策としての対症療法と根治療法に分けて治療法を考える必要がある。

1）対症療法

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

2）根治療法

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

Ｅ．予後

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

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

第 2 章　推奨

① ST 合剤，抗真菌剤

推奨

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

根拠の確かさ B

② G-CSF 投与

推奨

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

根拠の確かさ A

③ 造血幹細胞移植

推奨

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

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

根拠の確かさ A

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

根拠の確かさ B

参考文献

1) Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al.: Primary Immunedeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 35: 696-726, 2015.

2) Bousfiha A, Jeddane L Al-Hert W, et al: The 2015 IUIS phenolypic classifyion for primary immunedeficiences. J Clin Immunol 35: 727-38, 2015.

3) Skokowa J,Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K: Severe congenital neutropenias. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 17032, 2017.

4) Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL et al. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. Hematol Oncol Clin North Am 27: 19-41, 2013.

5) Benson KF, Li FQ, Person RE, et al：Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. Nat Genet 35: 90-96, 2003.

6) Köllner I, Sodeik B, Schreek S, et al: Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. Blood 108: 493-500, 2006.

7) Grenda DS, Murakami M, Ghatak J et al: Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. Blood 110: 4179-87, 2007.

8) Senée V, Vattem KM, Delépine M, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. Diabetes 53: 1876-83, 2004.

9) Skokowa J, Cario G, Uenalan M, et al: LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytopoiesis and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. Nat Med 12: 1191-97, 2006.

10) Gupta K, Kusnetsova I, Klimenkova O, et al. Bortezomib inhibits STAT5-dependent degradation of LEF-1, inducing granulocytic differentiation in congenital neutropenia CD34(+) cells. Blood 123: 2550-61, 2014.

11) Klimenkova O, Ellerbeck W, Klimiankou M, et al. A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation. Blood 123: 1239-49, 2014.

12) Salipante SJ, Rojas ME, Korkmaz B et al. Contributions to neutropenia from PFAAP5 (N4BP2L2), a novel protein mediating transcriptional repressor cooperation between Gfi1 and neutrophil elastase. Mol Cell Biol 29: 4394-405, 2009.

13) Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. Curr Opin Allergy Clin Immunol 13: 596-606, 2013.

14) Karsunky H, Zeng H, Schmidt T et al.: Inflammatory reactions and severe neutropenia in mice lacking the transcriptional repressor Gfi1. Nat Genet 30: 295-300, 2002.

15) Suzuki Y, Demoliere C, Kitamura D, Takeshita H, Deuschle U, Watanabe T. HAX-1, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with HS1, a substrate of Src family tyrosine kinases. J Immunol 1997; 158: 2736-44, 1997.

16) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al.: HAX1 deficiency causes autosomal recessiv e severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet 39: 86-92, 2007.

17) Ishikawa N, Okada S, Miki M, et al.: Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X nutation in the HA1 gene. J Med Genet 45: 802-7, 2008.

18) Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al. Novel HAX1 mutations in patients with sever e congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. Blood 111: 4954-7, 2008.

19) Roques G, Munzer M, Barthez MC, Beaufils S, Beaupain B, Flood T, et al. Neurological Findings and Genetic Alterations in Patients with Kostmann Syndrome and HAX1 Mutations. Pediatr Blood Cancer 61: 1041-1048, 2014.

20) Boztug K, et al.: A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. N Engl J Med 360:32-43, 2009.

21) Cheung YY, et al.: Impaired neutrophil activity and increased suscept ibility to bacterial infection in mice lacking glucose-6-phosphatase-beta. J Clin Invest 117:784-793, 2007.

22) Banka S, et al.: G6PC3 mutations cause non-syndromic severe congenital neutropenia. Mol Genet Metab 108:138-141, 2013.

23) Vilboux T, Lev A, Malicdan MC, et al.: A congenital neutrophil defect symdrome associated with mutation in *VPS45*. N Engl J Med 369: 54-65, 2013.

24) Stepensky P, Saada A, Cowan M, et al.: The Thr224Asn mutation in the VPS45 gene is associated with the congenital neutropenia and primary myelofibrosis of infancy. Blood 121:5078-5087, 2013.

25) 小林正夫, 川口浩史: 先天性好中球減少症：概論　日本臨床新領域別症候群シリーズ　免疫症候群（第２版）　日本臨床社　pp. 558-561, 2016.

26) Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al.: The incidence of leukemia a6d mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. Blood 107: 4628-35, 2006.

27) Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al.: Stable long-term risk of leukemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. Br J Haematol 150:196-9, 2010.

28) Dong F, Brynes RK, Tidow N, et al.: Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceeded by severe congenital neutropenia. N Engl J Med 333: 487-93,1995.

29) Tidow N, Pilz C, Teichmann B, et al.: Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. Blood 89: 2369-75, 1997.

30) Beekman R, Valkhof M, van Strien P, et al.: Prevalence of a new auto-activating colony stimulating factor 3 receptor mutation (CSF3R-T595I) in acute myeloid leukemia and severe congenital neutropenia. Haematologica 98: e62-e63, 2013.

31) Skokova J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, et al.:Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. Blood 123: 2229-2237, 2014.

32) Touw IP: Games of clones: the genomic evolution of severe congenital neutropenia (Ham-Wasserman manuscript). Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015: 1-7.

33) Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard A, Boxer L et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. Blood 95: 1195-1198, 2000.

34) Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, Kato K, Nagatoshi Y, Tabuchi K et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases. Pediatr transplant 2010; 14(5): 657-663, 2010.

35) Carlsson G, Winiarski J, Ljungman P, Ringden O, Mattsson J, Nordenskjöld M et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. Pediatr blood & cancer 56: 444-451, 2011.

36) Thachil J, Caswell M, Bolton‐Maggs PH, Pizer B, Keenan R. Non‐myeloablative transplantation for severe congenital neutropenia. Pediatr blood & cancer 50: 920-921, 2008.

37) Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Blood 126: 1885-92, 2015.

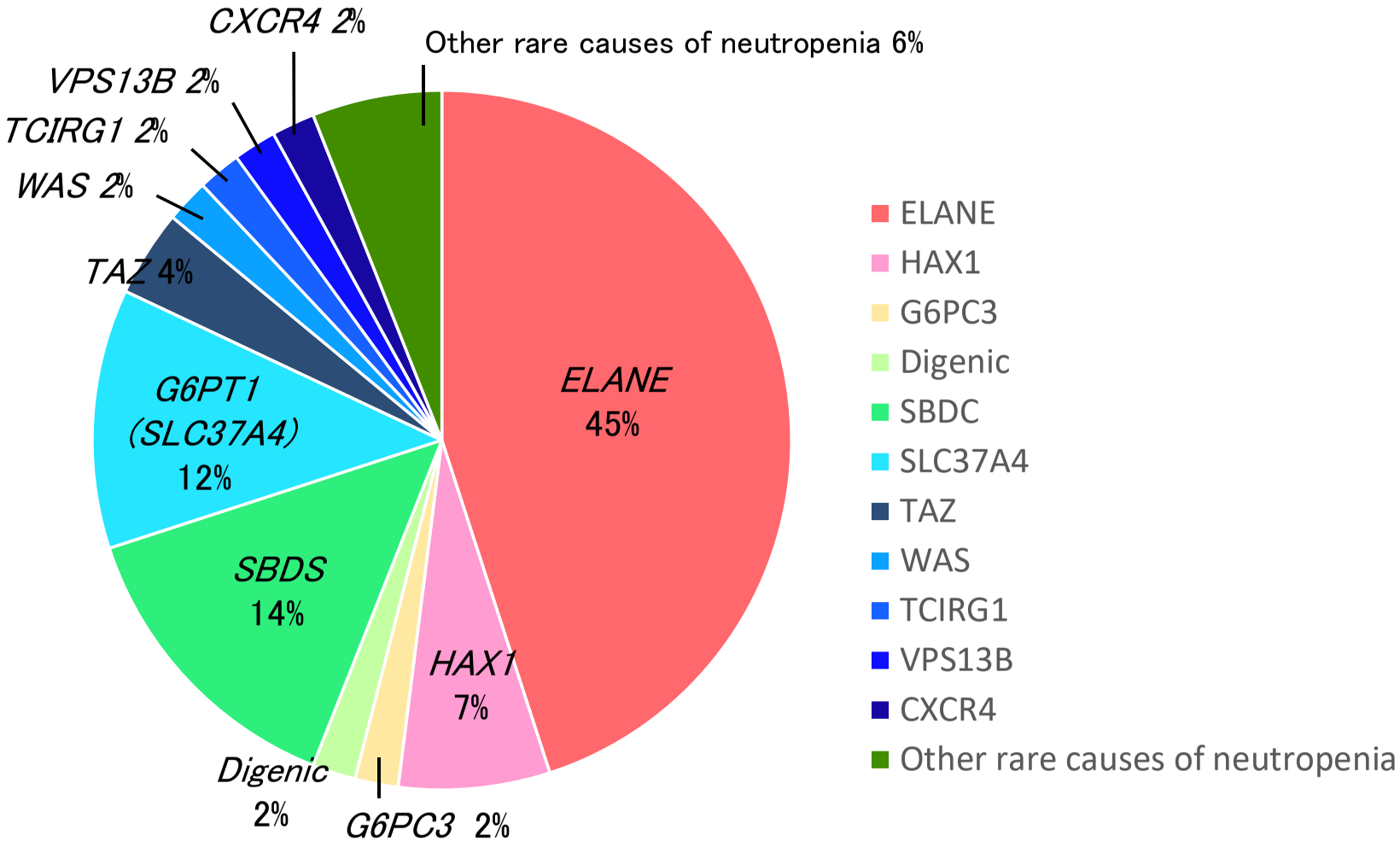
38) Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. Current opin hematol 19: 44-51, 2012.

表1. 先天性好中球減少症の分類

疾　患	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子
1. 重症先天性好中球減少症					
(a) SCN1 (ELANE異常症)	好中球	骨髄細胞分化	MDS/白血病	AD	*ELANE*
(b) SCN2(GFI1欠損症)	好中球	骨髄細胞分化	B/Tリンパ球減少	AD	*GFI1*
(c) SCN3 (Kostmann病)	好中球	骨髄細胞分化	高次脳機能・神経学的障害，MDS/白血病	AR	*HAX1*
(d) SCN4(G6PC3欠損症)	好中球，線維芽細胞	骨髄細胞分化，走化，活性酸素産生	先天性心疾患，泌尿生殖器奇形，内耳性難聴，体幹・四肢の静脈拡張	AR	*G6PC3*
(e) SCN5 (VPS45欠損症)	好中球，線維芽細胞	骨髄細胞分化，マイグレーション	髄外造血，骨髄線維化，腎肥大	AR	*VPS45*
2. 糖原病1b型	好中球，単球・マクロファージ	骨髄細胞分化，走化。活性酸素産生	空腹時血糖，乳酸アシドーシス，高脂血症，肝腫大	AR	*G6PT1 (SLC37A4)*
3. 周期性好中球減少症	好中球	分化	他の白血球，血小板の周期性変動	AD	*ELANE*
4. X連鎖性好中球減少症	好中球，単球・マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL, (GOF)	*WAS*
5. P14/LAMTOR2欠損症	好中球，リンパ球，メラニン産生細胞	核内体生合成	低ガンマグロブリン血症，CD8T細胞障害活性低下，部分白子症，成長障害	AR	*ROBLD3/LAMTOR2*
6. Barth症候群	好中球	骨髄細胞分化	心筋症，筋疾患，成長遅延	XL	tafazzin (*TAZ*)
7. Cohen症候群	好中球	骨髄細胞分化	網膜症，発達遅延，顔面奇形	AR	*COHI*
8. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	好中球	骨髄細胞分化	皮膚萎縮症，白血球減少，MDS	AR	*C16ORF57*
9. JAGN1変異	好中球	骨髄細胞分化	骨格系異常(低身長)，歯牙形成異常	AR	*JAGN1*
10. Methylglutanonic aciduria	好中球	骨髄細胞分化	小頭症，低血島，筋緊張低下，けいれん，白内障，子宮内発育遅滞	AR	*CLPB*
11. G-CSF受容体(CSF3R)異常症	好中球(好中球減少は軽度)	骨髄系細胞の成熟障害なし	G-CSFに反応なし	AR	*CSF3R*

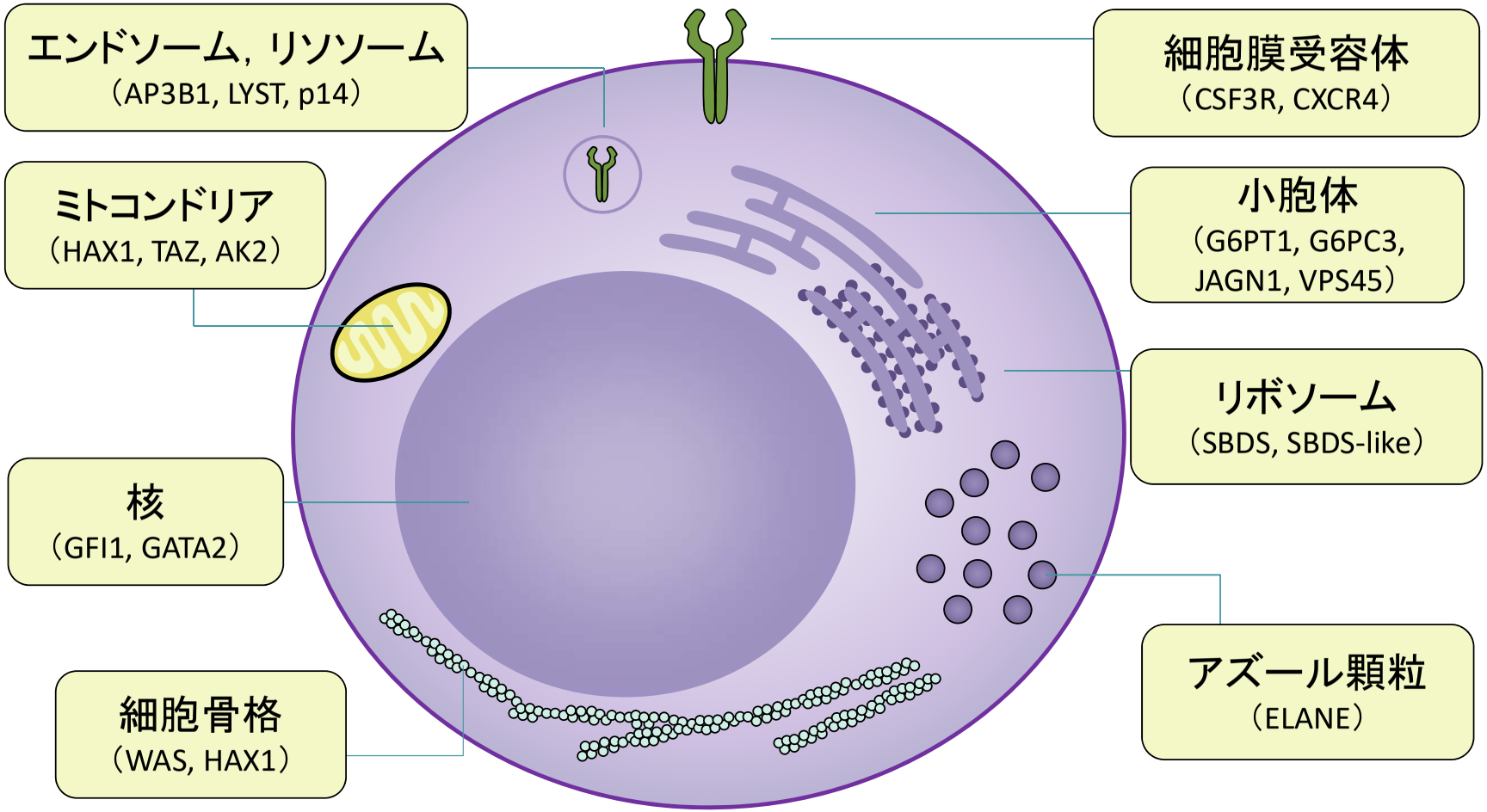
(IUIS, J Clin Immunol 35: 696, 2015.)

図1. 先天性好中球減少症の頻度（欧州）



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

図2. 先天性好中球減少症の病因と細胞小器官



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

図3. 小児期好中球減少症の診断フローチャート

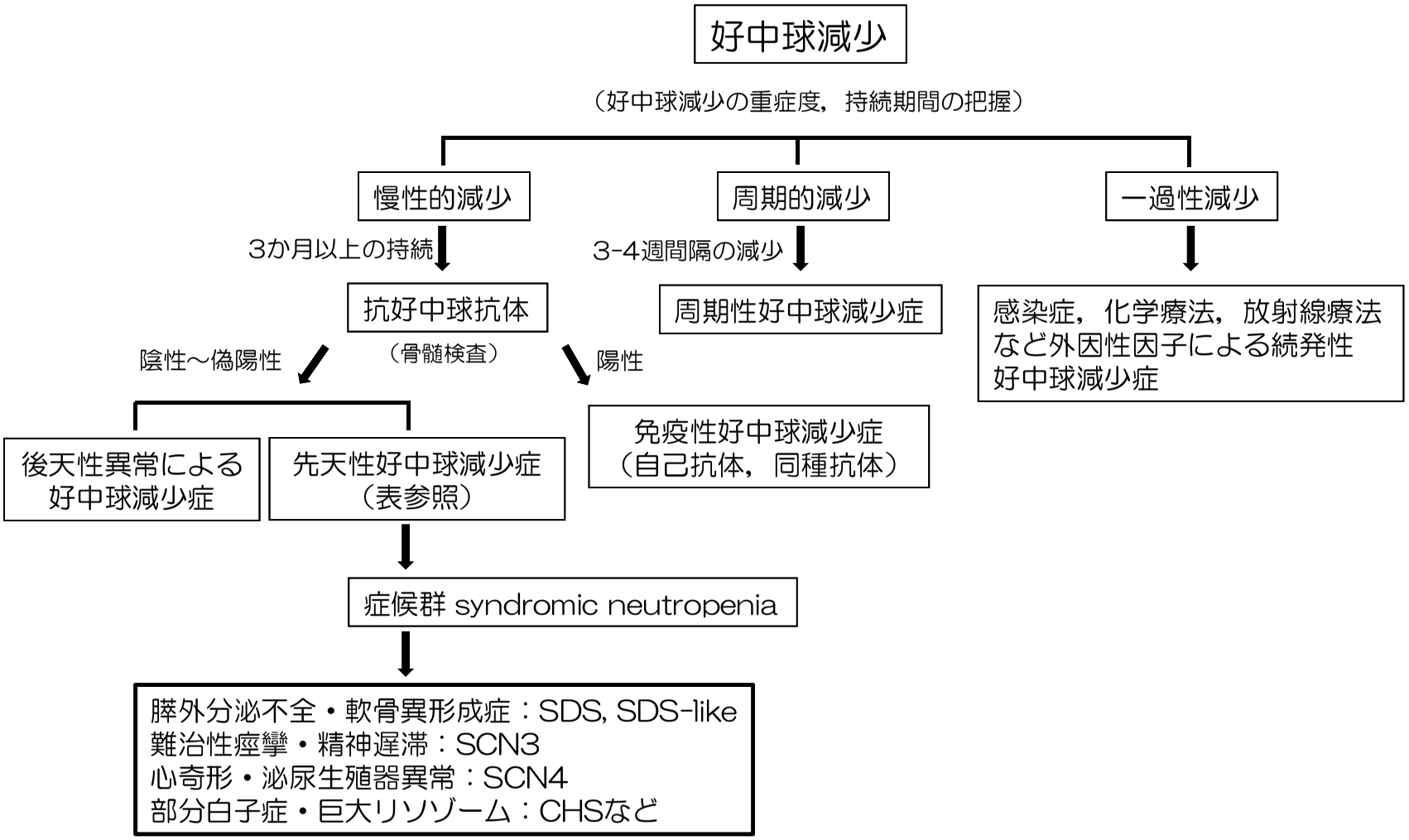
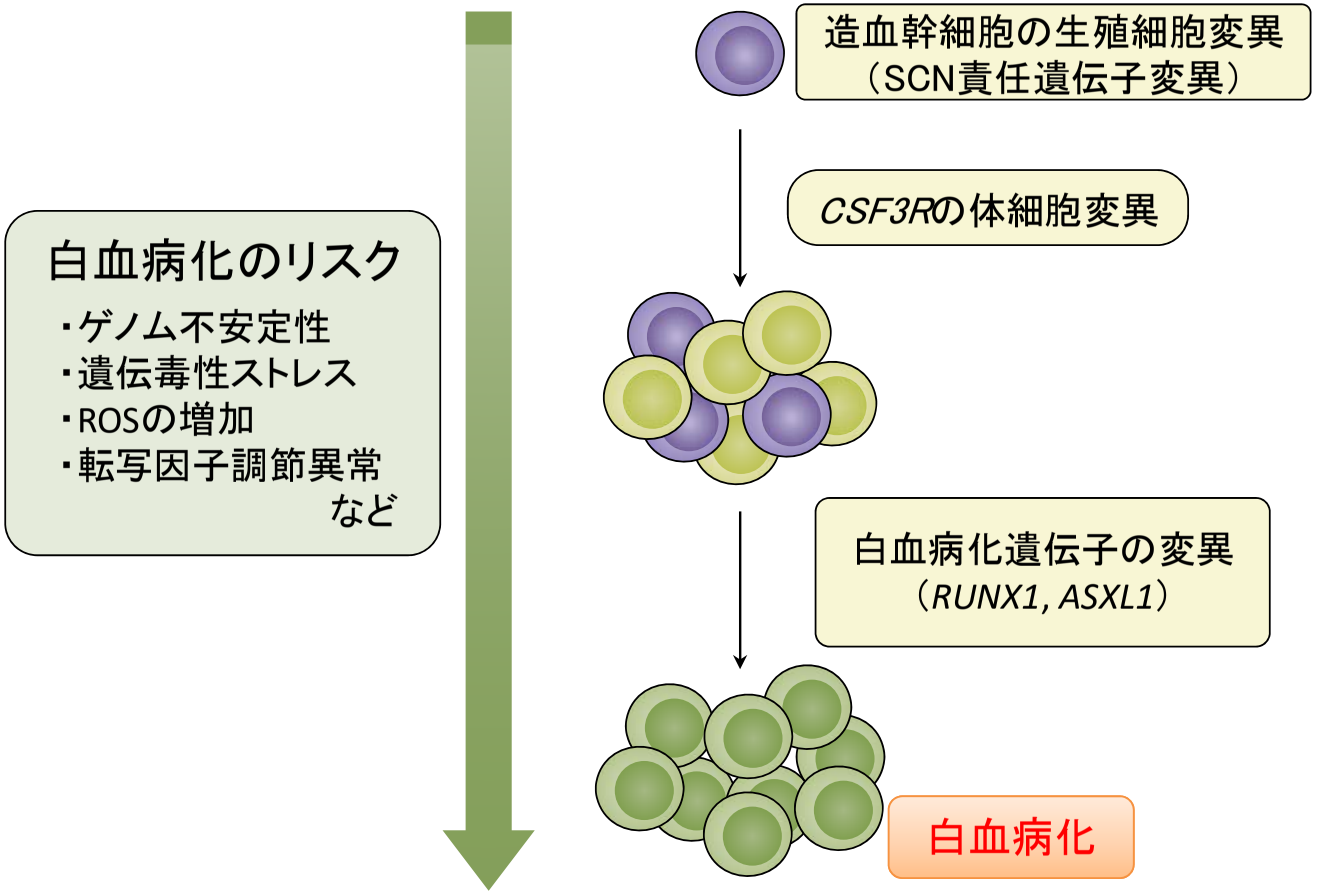
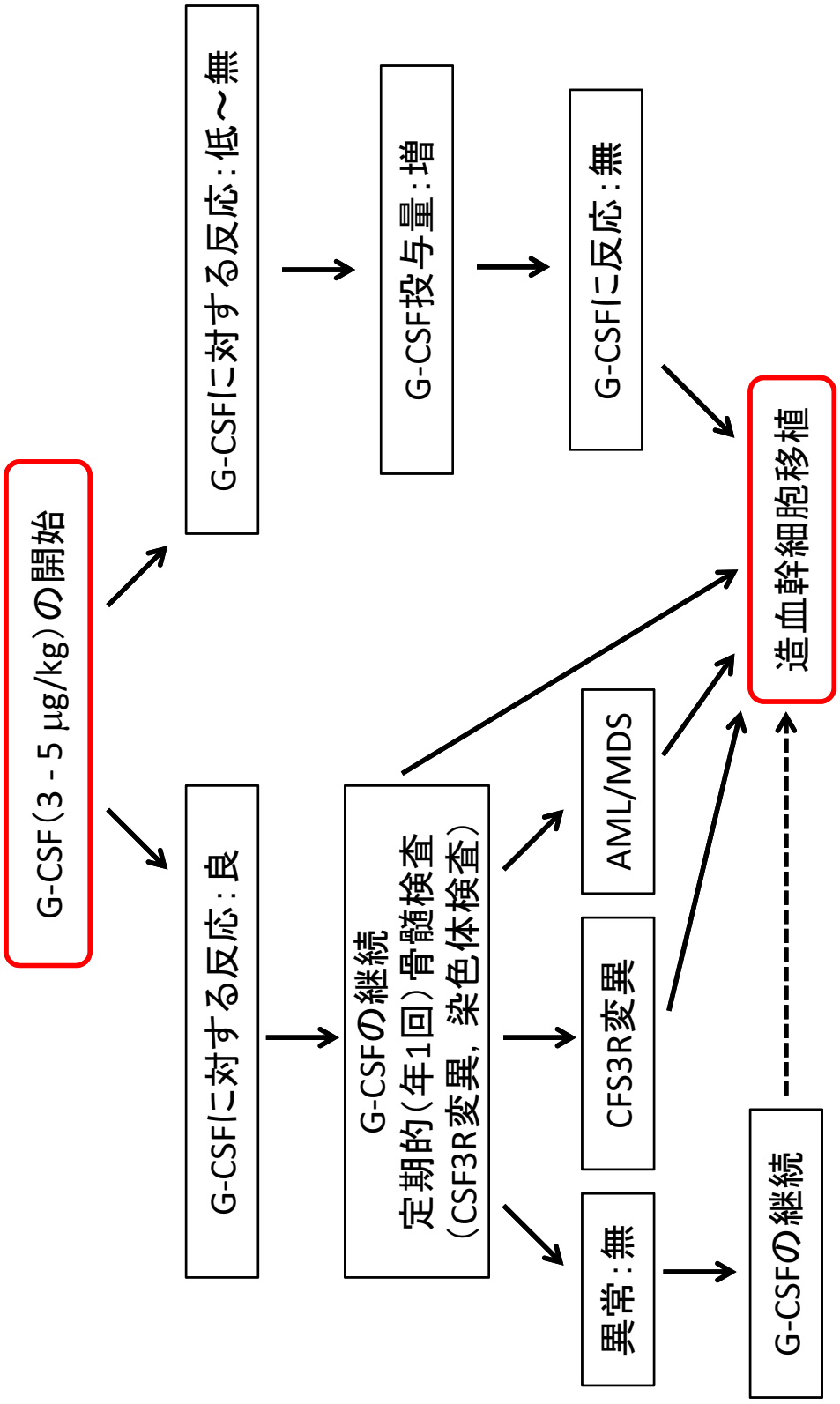


図4. SCNの白血病化モデル



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

図5. G-CSF反応性に基づいた
重症先天性好中球減少症治療アルゴリズム



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

OMIM 番号
1） #306400 - CYBB 欠損型、gp91^{phox} 欠損型、X 染色体劣性遺伝
2） #233690 - CYBA 欠損型、p22^{phox} 欠損型、常染色体劣性遺伝
3） #233700 - NCF1 欠損型、p47^{phox} 欠損型、常染色体劣性遺伝
4） #233710 - NCF2 欠損型、p67^{phox} 欠損型、常染色体劣性遺伝
5） #613960 - NCF4 欠損型、p40^{phox} 欠損型、常染色体劣性遺伝

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

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

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

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

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

＜診断のフローチャート＞

添付資料

＜重症度分類＞

・重症（全症例の 90%）

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

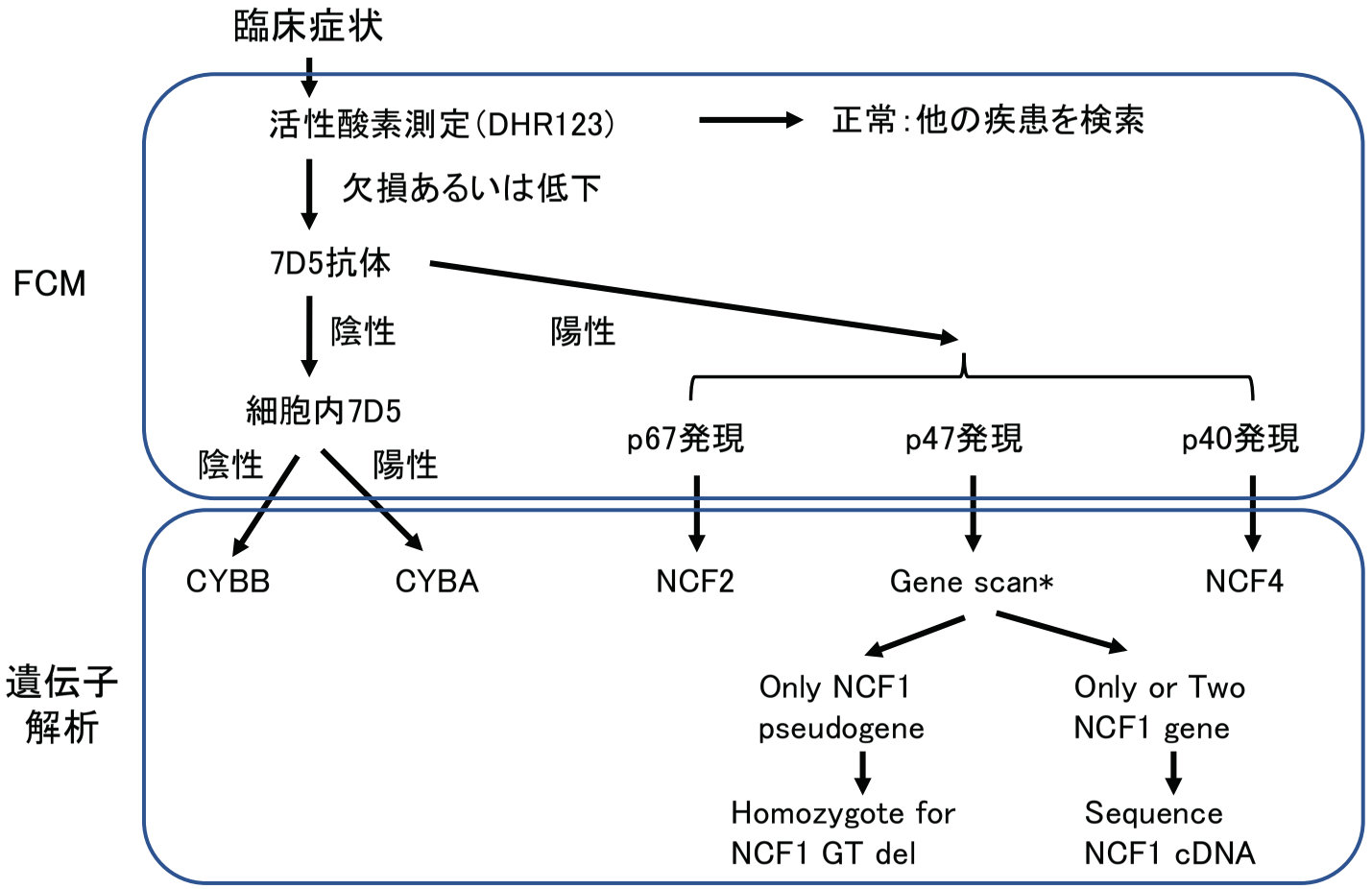
・中等度（全症例の 10%）

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

・軽症（なし）

上記、感染予防も不要な症例

CGD診断のフローチャート



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

Clinical Questions

1. 疫学、ワクチン、修学・就職

1) 日本における CGD の病型とその割合は？

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

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

2) ワクチン接種は可能か？

・BCG は禁忌

・その他のワクチンは積極的に接種する

3) 修学・就職は可能か？

・可能

・但し、極力、粉じんのないきれいな環境での仕事が望ましい

2. 診断

1) まず行うべき検査とは？

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

2) 検査会社が行う DCFH 法の問題点とは？

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

3. 治療

1) IFN-γの有効性は？

・CGD 患者の約 1/3 で重症感染症の発症を抑制できるとの報告あり

・日本では患者の約 3-4 割に投与され、スプライス異常からの mRNA 是正により活性

酸素が産生させるとの報告がある

2) PPARγの有効性は？

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

3) 造血幹細胞移植

・血縁、非血縁の HLA 一致ドナーが望ましい

・小児の場合、BU の血中濃度に個人差があるため試験投与により合計 AUC が 45～65mg/Lxh となるように調整する方法が行われている

・移植後大量 Cyclophosphamide 療法（Post-CY）による HLA 半合致移植も行われている

4) 遺伝子治療

・gp91-phox による CGD に対して行われている

・レトロウイルスベクターによる遺伝子治療にて造血系腫瘍が複数発生している

・myeloid-specific promoter による CYBB 発現レンチウイルスベクターによる造血幹細胞が行われている

Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン

１章　疾患の解説

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

疾患背景

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

原因・病態

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

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

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

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

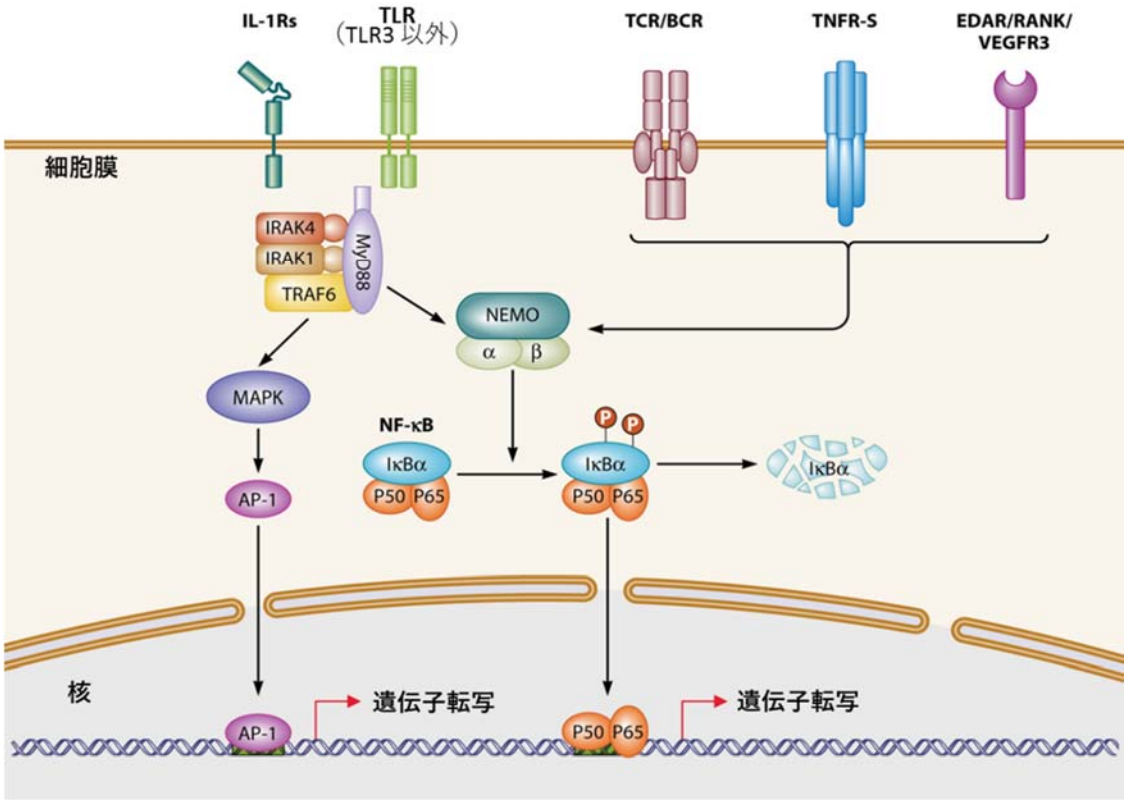


図 1. NF-κB の様々な機能

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

臨床像

1. 外胚葉形成異常

皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の 3 つのうち少なくとも 2 つの形成異常を認める場合を外胚葉形成不全という。ただし、歯牙の放出や毛髪の発達が不十分である乳児期早期には外胚葉形成不全の判定は難しい。

皮膚は、汗腺の無形性はたは低形成によって乾燥し、皺が多く色素が少ない。アトピー性皮膚炎の合併頻度が高い。まれに色素失調症様の色素沈着が認められる事がある。毛髪は粗で細かく色素が少ない。眉毛や睫毛、体毛は薄いか欠損する。歯牙の異常としては、完全無歯症または歯牙萌出遅延を伴う部分欠損、円錐状歯が認められる。顔貌の特徴は、眼上部の隆起を伴う前頭部の突出、頬部の平坦化、低い鼻梁、厚く外にめくれた唇、眼周囲のしわと色素過剰、突出した耳、耳介低位である。唾液や涙の分泌量は少なく、食道胃逆流現象の頻度が多いことが知られている。

2. 免疫不全

細菌、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス）、真菌・ニューモシスチス・イロベチイ、抗酸菌などの感染症がおこりやすい。特に、莢膜多糖体に対する抗体産生不全のため、肺炎球菌感染症やインフルエンザ菌感染症がおこりやすく重症化しやすい。BCG 感染症がおこりやすいことも特徴である。易感染性が強い例では、一般ウイルスを含めた重症感染症がおこり、早期の造血幹細胞移植を要する場合がある。

3. 検査所見

本疾患は重症例を除くと、他の複合型免疫不全症や抗体産生不全と異なり、一般的な免疫学的検査では所見に乏しい。液性免疫の異常としては、血清 IgG 低値、高 IgM・IgA・IgD 血症を呈することが多く、特異抗体産生能の低下、肺炎球菌特異的 IgG 産生能の低下を認める場合がある。*IKBKG* 遺伝子異常では NK 活性が低下することが多い。

IKBKG 遺伝子異常では、臨床像・検査所見に関して以下の表に示すような報告があり [3]、実際の臨床像が多彩であることがうかがえる。

症状	%
外胚葉形成不全	77
大理石病	8
リンパ浮腫	8
Small for Gestational Age	14
自己免疫疾患・自己炎症性疾患	23
死亡	36
易感染性	98
細菌	86
抗酸菌	44
ニューモシスティス肺炎	8
DNA ウイルス	21
髄膜炎	21
肺炎	31
敗血症／菌血症	33
膿瘍	30

検査異常	%
高 IgM 血症	15
低ガンマグロブリン血症	59
高 IgA 血症	37
高 IgD 血症	40
特異抗体産生不全	64
肺炎球菌抗体産生不全	81
B 細胞シグナル伝達異常	94
TNF-α に対する反応低下	82
IL-1 に対する反応低下	86
TLR に対する反応低下	64
NK 活性低下	100

診断

外胚葉形成異常があり、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの細菌、真菌／ニューモシスチス・イロベチイ、ヘルペスウイルス科ウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス）、抗酸菌（BCG を含む）、などによる感染症を繰り返したり、重症化した場合、あるいは、低ガンマグロブリン血症や NK 活性低下が見られた場合に、この疾患を疑う。軽症から重症まで多彩な臨床像を呈することに注意が必要である。特に乳幼児期は外胚葉形成異常が明確に出現していないため、診断が困難な場合がある。

1. 鑑別診断

外胚葉形成不全症は、ectodysplasin をコードする *ED1* 遺伝子や ectodysplasin 受容体遺伝子（*DL* 遺伝子）異常によってもおこるので鑑別する必要がある。これらの場合には免疫不全は呈さない。極めてまれな疾患ではあるが、*ORAI1* あるいは *STIM1* 遺伝子異常でも類似の臨床像を呈するため遺伝子検査などによる鑑別が必要である [7]。NF-κB 経路の異常として、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症や、HOIL-1 欠損症、HOIP 欠損症、IKBKB 欠損症などが鑑別診断として重要である。乳幼児期に炎症性腸疾患を発症しやすい点からは、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、IL-10 欠損症、IL-10 受容体欠損症、XIAP 欠損症などを鑑別する必要がある。

2. 診断基準

①あるいは②のいずれかを満たした場合、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症と確定診断する。

① 皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の 3 つのうち、少なくとも 2 つの形成異常に由来する症状を認め、NF-κB 経路のシグナル伝達障害が機能検査によって確認された場合。

なお NF-κB 経路のシグナル伝達障害の有無については、以下の方法がある。

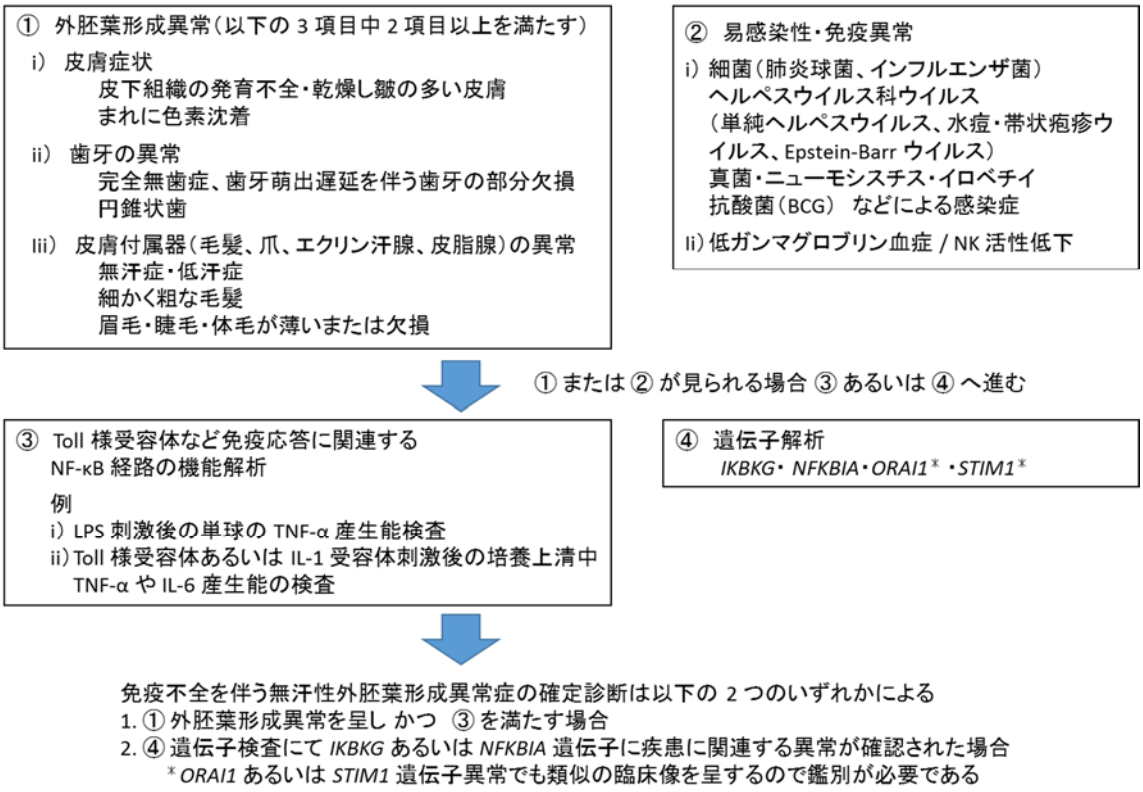
i) LPS 刺激後の単球の TNF-α 産生をフローサイトメーターで解析する（細胞内サイトカイン産生）。

ii) Toll 様受容体や IL-1 受容体を in vitro で刺激し、培養上清中の TNF-α や IL-6 の産生を ELISA 法などで解析する。

② 外胚葉形成不全および易感染性の症状の有無に関わらず、NF-κB 経路のシグナル伝達障害につながる *IKBKG* 遺伝子あるいは *NFKBIA* 遺伝子の異常を認める場合。

なお、*IKBKG* 遺伝子検査においては、pseudogene が検査結果に影響するため注意が必要である。

3. 診断フローチャート



3. 重症度分類

重症

難治性・重症感染症を起こす場合、ガンマグロブリンの定期的補充が必要な場合や炎症性腸疾患、自己免疫疾患、大理石病、リンパ浮腫などの合併症がある場合などを含め、感染予防などの継続した予防法や治療を行う場合。

軽症

症状が軽微であり継続した治療や予防法を要しない場合。

治療

この疾患は、軽症から重症まで臨床像が多彩であるので、臨床像に応じて治療方針を立てる必要がある。細菌感染症とくに侵襲性細菌感染症が急速に悪化することがあるので、可能性がある場合には迅速に抗菌薬の経静脈的投与による治療を開始すること必須である。また、ほとんどの患者で特異抗体産生不全がみられることから、ガンマグロブリンの定期的補充は重要であると考えられる。易感染性が強い場合、抗真菌剤や ST 合剤による感染予防が必要になる。

免疫不全が重症である場合、造血幹細胞移植の適応となる。大理石病やリンパ浮腫を合併している場合には易感染性が強いことが知られており [4]、造血幹細胞移植の適応となること

が多い[1]。炎症性腸疾患に対する造血幹細胞移植の効果は明確ではない。炎症性腸疾患に対して TNF 阻害薬が有効であるとの報告があるが[8]、易感染性を増悪させてしまう可能性を考慮して慎重に行う必要がある。

長期予後

症例数が少なく長期予後は明らかではない。

予防接種

生ワクチンの接種は禁忌である。

BCG を既に接種している場合には、接種後早期に BCG 感染症を発症する場合もあるが、数か月から数年後に BCG 感染症を発症する可能性もある。接種部位や所属リンパ節の状態を定期的に評価し、胸部や骨単純 X 線などによる精査を定期的に行う。BCG 接種をしたことのみによって抗結核剤を使用すべきかどうかについては症例ごとの判断が必要である。

1. Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Allergol Int.* 2012;61(2):207-217.
2. Lei K, Zhang Y, Dong Z, Sun Y, Yi Z, Chen Z. A novel 1-bp deletion mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation causing severe X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in a Chinese girl. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(1):60-62.
3. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
4. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IkappaBalpha deficiency. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):490-497.
5. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature.* 2007;446(7135):557-561.
6. Doffinger R, Smahi A, Bessia C, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet.* 2001;27(3):277-285.
7. Lian J, Cuk M, Kahlfuss S, et al. ORAI1 mutations abolishing store-operated Ca(2+) entry cause anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
8. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):39-49.

CQ

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

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

この疾患では液性免疫、細胞性免疫、自然免疫のいずれも障害がみられ細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染の予防は重要な課題である[1]。

科学的根拠

この疾患における ST 合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態でのニューモシスチス・イロベチイ感染症予防における ST 合剤の有効性は確立しており[2,3,4,5]、慢性肉芽腫症や IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症などの他の原発性免疫不全症でも細菌感染予防に対する有効であると考えられている[5,6]。

解説

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられている。実際に自然免疫不全症である IRAK4 欠損症や MyDD88 欠損症、抗体産生不全症や好中球減少症・慢性肉芽腫症における感染予防に用いられており、重症感染症が予防できていると考えられている。この疾患では肺炎球菌やインフルエンザ菌、ブドウ球菌などによる侵襲性細菌感染症が重症化しやすいため、感染予防のために推奨される。

1. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
3. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983;99(5):657-674.
6. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(6):403-425.

2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

本疾患におけるイトラコナゾールなどの抗真菌剤予防内服の効果は確認されていないが、同様に真菌感染症を起こしやすい慢性肉芽腫症では、イトラコナゾールの予防内服の効果が確認されている[1]。

解説

この疾患では易感染性の程度が様々である。易感染性の強い場合にはイトラコナゾールの投与が推奨される。

1. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2416-2422.

3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

この疾患では、特異抗体産生不全がみられる事が多い。また低ガンマグロブリン血症を呈する場合もある。低ガンマグロブリン血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的ガンマグロブリン投与が推奨される。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では、自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれも、ある程度以上の障害が見られる。液性免疫では、特異抗体産生不全が高頻度でみられる。低ガンマグロブリン血症を呈する場合もあり、易感染性に大きな影響を与える。

科学的根拠

この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある[1,2]。

解説

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

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210-212.
2. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immun.* 2017;139(3):S1-S46.

4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

推奨

この疾患で重症の易感染性を呈し、感染症のコントロールが困難である場合に、造血幹細胞移植が適応となる。症例数が少なく、その安全性や有効性については明確ではない。

根拠の確かさ C

背景

この疾患では、易感染性の程度が様々であり、いろいろな感染予防対策を行っていても、感染症のコントロールが困難な場合ある。特にリンパ浮腫や大理石病を合併している場合には易感染性が強く、多くの場合造血幹細胞移植が必要である。

科学的根拠

造血幹細胞移植による免疫能の回復が報告されている[1,2]。他方この疾患に対する造血幹細胞移植では、生着不全などの合併症が多い事が知られている。腸管病変の改善のためには造血幹細胞移植は有効ではないとされている[2-4]。移植後の全生存率は 70%台であると報告されており、移植前に抗酸菌感染症や炎症性腸疾患がある場合には移植成績が低下すると報告されている[2]。

解説

易感染性が強い場合には造血幹細胞移植の適応である。造血幹細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標はないが、移植合併症が多い点などに留意して慎重に適応を考える必要がある。

1. Abbott JK, Quinones RR, de la Morena MT, Gelfand EW. Successful hematopoietic cell transplantation in patients with unique NF-kappaB essential modulator (NEMO) mutations. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(11):1446-1447.
2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017;130(12):1456-1467.
3. Pai SY, Levy O, Jabara HH, et al. Allogeneic transplantation successfully corrects immune defects, but not susceptibility to colitis, in a patient with nuclear factor-kappaB essential modulator deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1113-1118 e1111.
4. Klemann C, Pannicke U, Morris-Rosendahl DJ, et al. Transplantation from a symptomatic carrier sister restores host defenses but does not prevent colitis in NEMO deficiency. *Clin Immunol.* 2016;164:52-56.

5. 合併症としての炎症性腸疾患に対する抗 TNF 阻害薬療法は適応となるか

推奨

TNF-αは、この疾患における炎症性腸疾患の病態に密接に関連しており、炎症性腸疾患の治療に、TNF 阻害薬は有効であると報告されている。炎症性腸疾患のコントロールが困難である場合には、免疫不全状態に注意しながら TNF 阻害薬による治療を行うことは、患者の QOL 向上のためにも考慮すべきである。

根拠の確かさ C

背景

患者の 20%程度に炎症性腸疾患がみられ、難治性であり、ステロイドや免疫抑制剤による治療の効果が高くないことが多い[1]。小児期に起こりやすく体重増加不良を来すなど患者の長期的管理上、大きな問題である。また、造血幹細胞移植の成績にも影響すると報告されている[2]。

科学的根拠

クローン病などの炎症性腸疾患では、TNF-αが病態に強く関連しており、TNF 阻害薬が有効である。腸管上皮において NEMO を欠損するマウスでは、炎症性腸疾患を起こすことが報告され TNF-αによって腸管上皮の細胞死や炎症が誘導されることが示されている[3]。また実際に、重症の炎症性腸疾患を合併した患者に TNF 阻害薬が有効であったことが報告されている[4]。免疫抑制状態をさらに増悪させる可能性もあり、TNF 阻害薬の使用は、コントロール困難な重症炎症性腸疾患に限定される。

解説

一般的に、TNF 阻害薬は、炎症性腸疾患の治療として用いられている。この疾患に合併する炎症性腸疾患も、TNF-αが病態の基盤になっていることが知られている。この疾患自体、免疫不全状態を基本病態としており、TNF 阻害薬は、免疫不全状態を増悪させる可能性がある。従って、TNF 阻害薬の使用は、コントロール困難な炎症性腸疾患に限定されるべきであると考える。

1. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1169-1177 e1116.
2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017;130(12):1456-1467.
3. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature.* 2007;446(7135):557-561.
4. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):39-49.

診療ガイドライン

細網異形成症

1. 疾患背景

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

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

2. 病因・病態

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

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

3. 臨床像

(1) 臨床症状

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

(2) 検査所見

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

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

4. 診断

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

（1）鑑別診断

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

（2）診断基準

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

①臨床症状

・生後数週間以内に重症感染症（特に細菌感染症）または日和見感染症を発症する

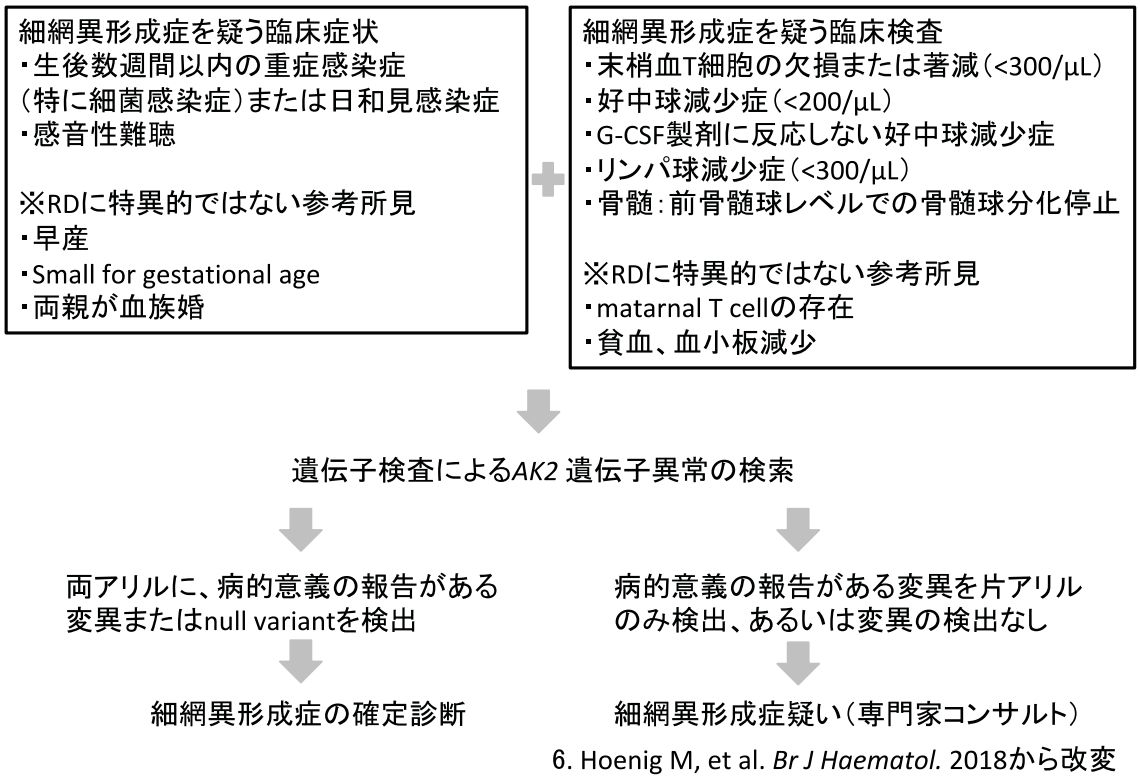
②臨床検査

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

③遺伝子検査

・AK2 遺伝子異常

（3）診断フローチャート



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

5. 重症度分類

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

重症

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

中等症 上記治療が継続的には必要で無い場合。

軽症 上記治療が不要な場合。

6. 治療

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

7. 長期予後

感音性難聴を高率に合併する[7]。

Table1. RD が疑われる臨床症状と検査所見

RD を疑うべき兆候:
・生後数週間以内の細菌感染症
・好中球数低値
・G-CSF 製剤不応性の好中球数低下
・リンパ球数低値
・骨髄所見:前骨髄球レベルでの骨髄球分化停止
・感音性難聴/聴力障害

付加的所見(RD に特異的ではない):
・母由来の血球生着(maternal T cell の検出)
・早期産児
・Small for gestational age
・貧血、血小板減少
・血族婚の両親

参考文献

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

CQ

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

1. ST 合剤は感染予防に使用すべきか

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

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

科学的根拠
この疾患における ST 合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態でのニューモシスチス・イロベチイ感染予防における ST 合剤の有効性は確立している[2-5]。また、慢性肉芽腫症などの免疫不全症において、細菌感染予防に対して有効であると考えられている[5]。

解説
一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が用いられている。この疾患では、黄色ぶどう球菌などの菌血症や膿炎といった細菌感染症で発症することが多く[6]、細菌感染予防に ST 合剤を使用することは推奨される。

1. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
3. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983;99(5):657-674.
6. Hoenig H, Pannicke U, Gasper HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. *Br J Haematol.* 2018;180(5):644-653

2. 抗真菌薬は感染予防に使用するべきか

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

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

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

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

3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

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

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

科学的根拠
　この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある[1,2]。

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

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210-212.
2. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immun.* 2017;139(3):S1-S46.

4. 造血幹細胞移植には骨髄破壊的前処置を用いるべきか

推奨

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

根拠の確かさ　B

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

1. Hoenig H, Pannicke U, Gasper HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. *Br J Haematol*. 2018;180(5):644-653

2. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood*. 2017;129(21):2928-2938.

診療ガイドライン

オーメン（Omenn）症候群

疾患背景

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

原因・病態

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

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

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

臨床像

1. 皮膚症状

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

2. リンパ節腫脹

著明なリンパ節腫脹がみられる。細胞浸潤に伴う症状である。

3. 肝脾腫

細胞浸潤に伴う症状である。

4. 易感染性

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

症を発症する。慢性下痢、肺炎、体重増加不良などを呈する。

検査所見

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

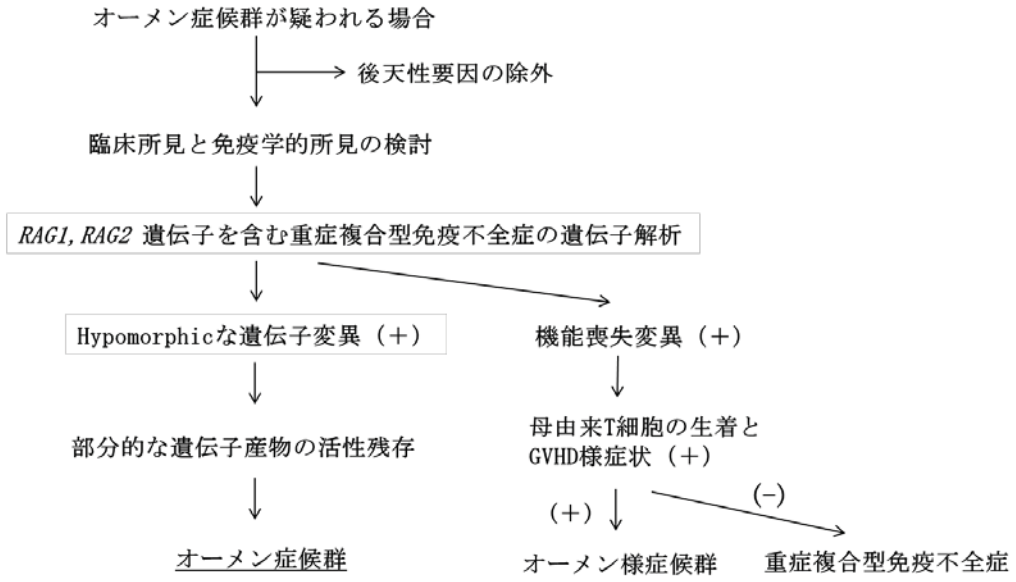
補助条項

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

診断とフローチャート

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

＜オーメン症候群の診断フローチャート＞



診断基準

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

候群と診断する。

重症度分類

重症

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

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

治療

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

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

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

長期予後

症例数が少なく長期予後は明らかではない。

予防接種

生ワクチンの接種は禁忌である。

文献

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

3291-3299.

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

CQ

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

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

この疾患における ST 合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態での重症細菌感染およびニューモシスチス感染症予防における ST 合剤の有効性は確立しており[4-5]、オーメン症候群でも重症細菌感染やニューモシスチス感染予防として有効であると考えられる。

解説

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられており、重症感染症の予防に有用である。また、ニューモシスチス感染の感染予防のためにも推奨される。

文献

1. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. Blood 2001; 97: 81-88.
2. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. Pediatrics 2010; 126: e1248-1252.
3. Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. Clin Exp Immunol 2000; 119: 148-155.
4. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
5. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.

2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

1. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. Blood 2001; 97: 81-88.
2. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. Pediatrics 2010; 126: e1248-1252.
3. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2416-2422.

3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性おｙび続発性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある[4-5]。

解説

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

文献

1. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. Blood 2001; 97: 81-88.
2. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. Pediatrics 2010; 126: e1248-1252.
3. Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. Clin Exp Immunol 2000; 119: 148-155.
4. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210-212.
5. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immun.* 2017;139(3):S1-S46.

4. 造血幹細胞移植は根治療法として適応となるか

推奨

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

根拠の確かさ B

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

文献

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

診療ガイドライン

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)欠損症

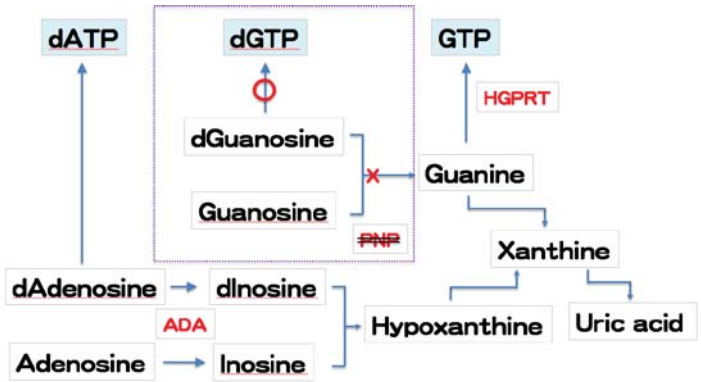
疾患背景

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

原因・病態

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

図 1　プリン代謝酵素系と PNP 欠損症



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

臨床症状

1. 臨床症状

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

2. 神経症状

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

3. 自己免疫性疾患

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

4. 悪性腫瘍

・ リンパ腫等の悪性腫瘍の発症が多い [6)]

検査

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

診断

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

治療

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

予後

- 造血幹細胞移植を行わなければ感染症により 10〜20 歳台で死亡する。

【診断手順フローチャート】

1. 易感染性、成長障害より T 細胞不全症（SCID）を疑う

リンパ球数、免疫グロブリン値、リンパ球機能解析、フローサイトメトリ、TREC/KREC

2. 神経症状、自己免疫性疾患、血漿・尿中の尿酸値低値より PNP 欠損症を疑う

TMS による purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides、PNP 活性の測定

3. PNP 欠損症の確定診断

PNP 遺伝子解析

【治療手順フローチャート】

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

推奨

1. 重症型（SCID）を呈する症例に輸血療法は推奨される。

根拠の確かさ　B

6. 造血血幹細胞移植 (HSCT) [8,9]

・ 症例数はこれまで 20 名程度であるが、唯一の根治療法であり、その多くは HLA 一致あるいは一座不一致の移植である。ハプロ一致の移植の成績は不良。

・ フルダラビン、メルファラン、抗胸腺グロブリンによる非破壊的移植が行われている。

推奨

2. 重症型（SCID）を呈する症例での根治療法としての造血幹細胞移植は必須である

根拠の確かさ A

3. 重症型（SCID）を呈さない症例での根治療法としての造血幹細胞移植は推奨される

根拠の確かさ B

4. HLA 一致あるいは一座不一致の血縁ドナーでの造血幹細胞移植は必須である。

根拠の確かさ A

5. 上記ドナーが不在のときの HLA 一致臍帯血移植は推奨される。

根拠の確かさ A

文献

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

診療ガイドライン

CD8 欠損症

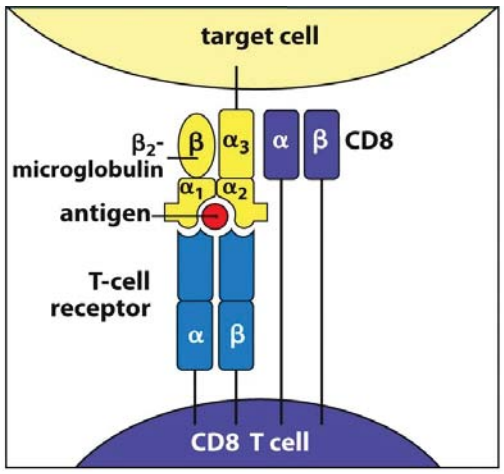
疾患背景

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

原因・病態

- CD8α、CD8β をコードする *CD8A*、*CD8B* 遺伝子は 2p11.2 に位置し、CD8 欠損症は *CD8A* 遺伝子変異により生しる常染色体劣性遺伝形式の疾患である。
- CD8 は α サブユニット 2 つまたは α・β サブユニット各 1 つずつから構成され、細胞表面に発現する。CD8β サブユニットの発現は CD8α サブユニットの発現に依存しており、CD8α サブユニットの異常により、細胞表面の CD8 発現は欠損する。
- *CD8A* 遺伝子欠損マウスの解析から、細胞障害性 T 細胞の機能障害をきたすと考えられるが、 CD8 欠損症患者解析では機能障害は証明されていない。

細胞表面 CD8 発現 [6]



臨床像と重症度分類

臨床像

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

3 家系 3 症例のまとめ

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

重症度分類

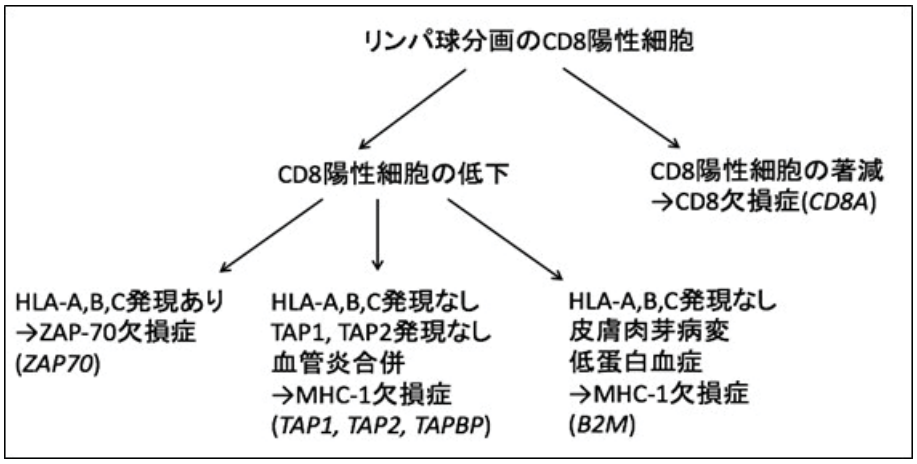
同一変異 p.Gly111Ser をホモで有する 3 症例の報告しかないこと、33 歳で呼吸不全が原因で死亡した 1 例が存在する一方で、同変異をホモで有するものの無症状の同胞が 2 例存在することから、CD8 欠損症例の中での重症度分類は困難である。

診断

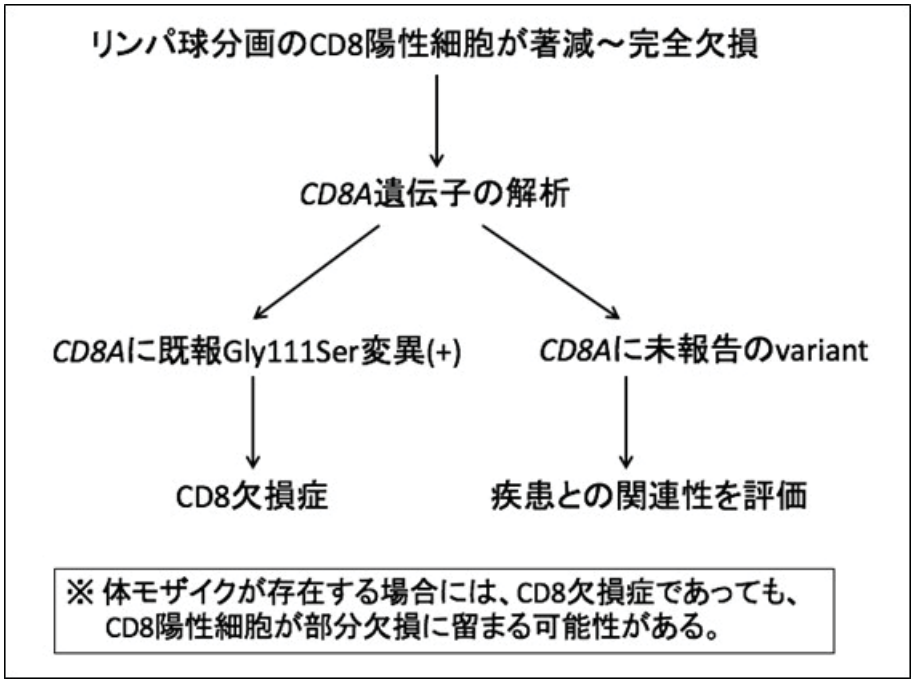
中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎の反復、気管支拡張症の合併がみられる疾患であるが、非特異的なために症状から疑うことは困難である。リンパ球分画で CD8 陽性細胞が完全欠損し、さらに DNαβT 細胞増多がみられる場合に強く疑う。

【診断手順フローチャート】

2015 IUIS 鑑別診断フローチャートの抜粋を下記に示す[7]。



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



CD8 欠損症の治療

- 感染症の予防
    - 予防接種：特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、生ワクチン接種は禁とすべきである。
    - パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防
    - ST 合剤による細菌感染予防
    - ガンマグロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、ガンマグロブリン補充療法を行なった報告がないため、今後の症例の蓄積が必要である。
- 感染症治療
    - 中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎に対しては、抗菌剤などによる適切な治療
    - 耳鼻咽喉科や呼吸器科へのコンサルト
- 根治治療：造血幹細胞移植(HSCT)
    - 重症感染を繰り返す例や肺病変の進行がコントロール困難な場合には、考慮されるべきである。至適な前処置やドナーについては HSCT の報告がないため不明である。

フォローアップ指針

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

予後、成人期の課題

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

社会保障

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症　細分類 6 CD8 欠損症

厚生労働省告示 34

推奨

① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

細菌感染を反復している例においては、予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ　C

背景

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

②パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

RSVを含めたウイルス感染症を反復する疾患であるため、パリビズマブによるRSV感染予防は推奨される。

根拠の確かさ　C

背景

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

③ ガンマグロブリン定期補充は感染予防として必要か。

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

根拠の確かさ C

背景

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

④ 造血幹細胞移植

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

気管支拡張症に反復感染が重なり、呼吸不全で死亡した例が報告されている。

感染の重症化や遷延、肺病変や呼吸機能の増悪がみられる場合には、造血幹細胞移植も検討すべきである。

文献

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 38:96-128, 2018.
2. de la Calle-Martin O, Hernandez M, Ordi J, et al. Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. J Clin Invest. 108: 117-123, 2001
3. Mancebo E, Moreno-Pelayo MA, Mencía A. Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. Mol Immunol. 45: 479-484, 2008
4. Dumontet E, Osman J, Guillemont-Lambert N. Recurrent Respiratory Infections Revealing CD8α Deficiency. J Clin Immunol. 35: 692-695, 2015
5. Fung-Leung WP, Schilham MW, Rahemtulla A, et al. CD8 is needed for development of cytotoxic T cells but not helper T cells. Cell. 65:443-449, 1991
6. Gao GF, Jakobsen BK. Molecular interactions of coreceptor CD8 and MHC class I: the molecular basis for functional coordination with the T-cell receptor. Immunol Today. 21:630-636, 2000
7. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 35:727-738, 2015

診療ガイドライン

毛細血管拡張性運動失調症

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

1. 診断フローチャート

【診断方法】

A. 臨床症状

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

B.検査所見

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

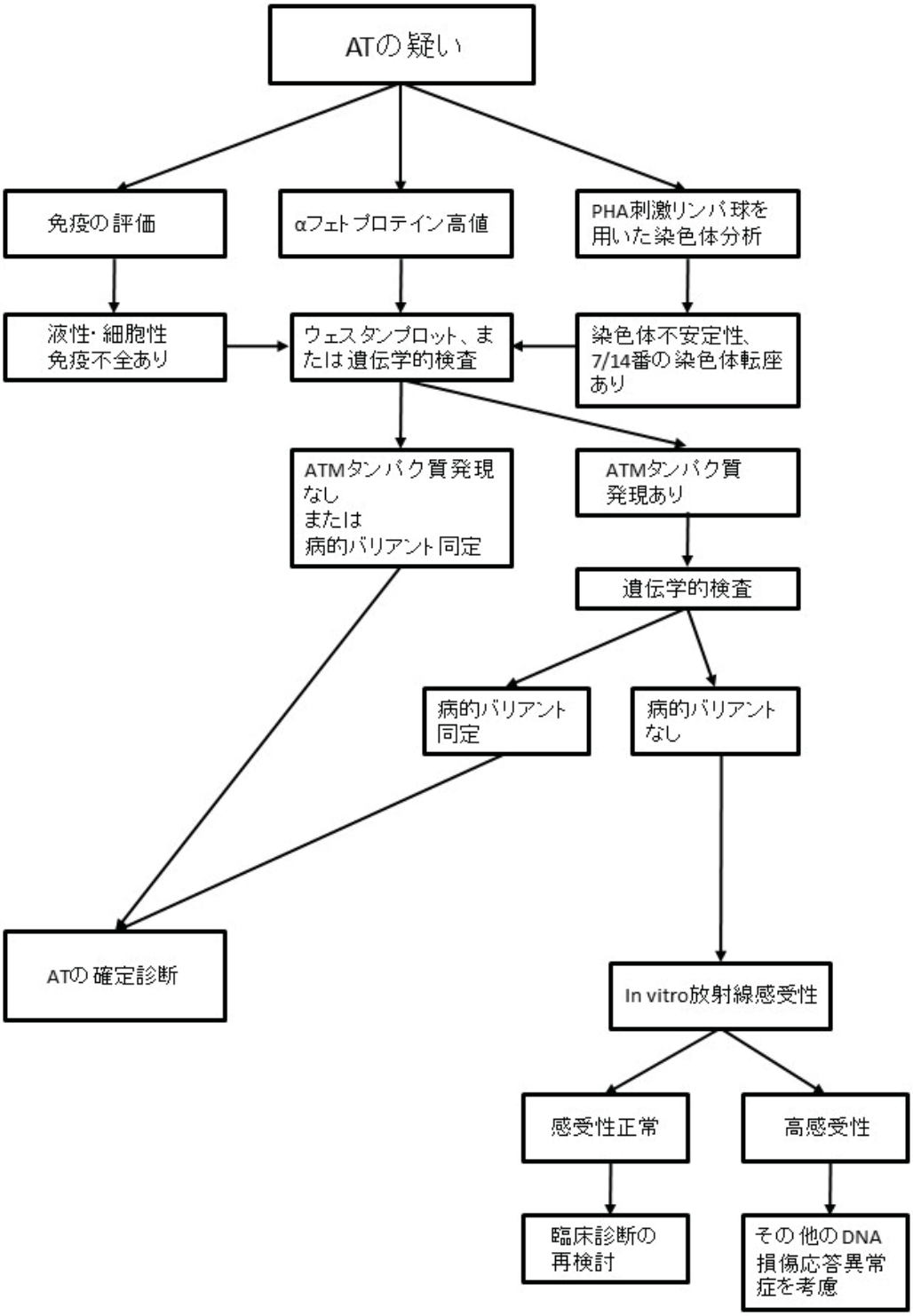
   培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

C. 補助条項

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

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

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


ATの疑い
免疫の評価
αフェトプロテイン高値
PHA刺激リンパ球を用いた染色体分析
液性・細胞性免疫不全あり
ウェスタンブロット、または遺伝学的検査
染色体不安定性、7/14番の染色体転座あり
ATMタンパク質発現なしまたは病的バリアント同定
ATMタンパク質発現あり
遺伝学的検査
病的バリアント同定
病的バリアントなし
ATの確定診断
In vitro放射線感受性
感受性正常
高感受性
臨床診断の再検討
その他のDNA損傷応答異常症を考慮

2. 診断基準

A. 確定診断

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

診断を強く疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち 3 つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張

血清 IgA の正常値からの-2SD 以上の低下

α フェトプロテインの正常値からの-2SD 以上の上昇

培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存率の低下

診断を疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち 1 つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張

血清 IgA の正常値からの-2SD 以上の低下

α フェトプロテインの正常値からの-2SD 以上の上昇

培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

B. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

C 遺伝学的検査

*ATM*遺伝子の病的バリアントの検出、遺伝子の欠失も報告されている。

3. 重症度分類

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

A. 原発性免疫不全症候群全体における重症度分類

原発性免疫不全症候群全体について、中等症以上を対象とする。

重症

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

中等症

上記治療が継続的には必要でない場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

B. 神経症状、全身状態を指標とした重症度分類

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

Modified Rankin Scale（mRS）

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

０．症候なし。

１．時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

２．食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

３．食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

４．補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。

５．全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸（R）

０．症候なし。

１．肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

２．呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

３．呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

４．喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。

５．気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

4. 診療ガイドライン

【治療・療育の手引き】

A. 遺伝カウンセリング

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

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

B. 神経症状

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

C. 免疫

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

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

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

報告はない。

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

D. 呼吸器

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

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

E. 栄養

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

F. 糖尿病・脂質代謝異常

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

G. 悪性腫瘍

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

化学療法における治療薬選択のガイドライン:

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

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

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

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

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

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

6) リツキシマブなど分子標的薬の使用を積極的に考慮する。

がん化学療法時のサポートケア

・ダブルルーメンの中心静脈カテーテルを留置し、安全な薬剤投与、十分な栄養の補給を行う。栄養の管理に十分な配慮を行う。A-T の患者は化学療法による体重減少が著明であり回復が難しい。

・治療の前に脳 MRI の撮影と、小児神経科医による診察を受けるべきである。

・発熱時には好中球減少の有無に関わらず、また発熱がなくても全身状態良好でない場合には、速やかに血液培養を実施し、広域スペクトラムを有する抗菌薬を投与するべきである。

・A-T の患者では、X 線撮影など放射線診断は避けるべきであり、可能な限り MRI や超音波検査で代用すべきである。しかし X 線診断により有用な情報が得られると判断したときは、行うべきである。

・ST 合剤の予防投与を行う

・H2 ブロッカーもしくはプロトンポンプ阻害剤の予防投与を行う。

・免疫グロブリンの補充療法を行う。

・長期臥床による筋力低下、歩行困難が著明に出現してくるので、積極的なリハビリテーションを行う 。

H. 免疫不全症、悪性腫瘍を発症した患者の造血細胞移植

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

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

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

5. クリニカルクエスチョン（推奨度)、根拠となる文献

推奨文草案

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

推奨の強さ決定投票用紙

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

とのリスクを比較し、慎重に検討する。	
推奨 （いずれかに○）	・行うことを強く推奨する ○行うことを弱く推奨する（提案する） ・行わないことを弱く推奨する（提案する） ・行わないことを強く推奨する

推奨提示

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に Pneumocystis jirovecii 肺炎の予防は必要か
推奨：毛細血管拡張性運動失調において Pneumocystis jirovecii 肺炎の sulfamethoxazole trimethoprim 製剤による予防は、sulfamethoxazole trimethoprim 製剤による有害事象発症とのリスクを比較し、慎重に検討する。 エビデンスレベル　5　推奨 C1

推奨の強さ （いずれかに○）	1．（強い） ○２．（弱い）
エビデンスの強さ （いずれかに○）	A(強) B(中) C(弱) ○D(非常に弱い)

推奨作成の経過

ataxia telangiectasia AND pneumocystis carinii
4 件
内 1 件 Eur J Pediatr. 1986 Apr;145(1-2):121-4.おいて剖検でカリニ原虫を証明

2.　ataxia telanigiectasia AND pneumocystis jirovecii
0 件

ataxia telangiectasia AND sulfamethoxazole trimethoprim
１件　関連なし

一般向けサマリ

毛細血管拡張性運動失調に対してカリニ肺炎の予防は、必要性を慎重に検討する

文献

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

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

推奨文草案

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

推奨の強さ決定投票用紙

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

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

推奨提示

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

推奨作成の経過

ataxia telangiectasia AND intravenous immunoglobulin
20 件

ataxia telangiectasia AND IVIG
15 件

内 1 件が ataxia telangiectasia における免疫グロブリン補充療法について論じたものであった。

Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 2004 Apr;144(4):505-11.
本論文中では「呼吸器、副鼻腔感染症があり、IVIG 療法を受けた 13 例においては、IVIG 療法後感染症の頻度は減少した。」と記載がある。

エビデンスレベル　4　推奨 C1

一方で,毛細血管拡張性運動失調症を広義の原発性免疫不全症としてとらえれば、感染予防の観点からガンマグロブリン製剤の投与は有効
エビデンスレベル 2B 推奨 B

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

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

一般向けサマリ

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

文献

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

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

推奨文草案

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

推奨の強さ決定投票用紙

CQ：毛細血管拡張性運動失調症の失調症状にデキサメタゾンは有効か

推奨文 毛細血管拡張性運動失調症の失調症状はデキサメタゾンで短期的に一部改善がみられるが、長期的予後は不明である。一方、デキサメタゾンによる有害事象は必発である。	
推奨 （いずれかに○）	・行うことを強く推奨する ・行うことを弱く推奨する（提案する） ○・行わないことを弱く推奨する（提案する） ・行わないことを強く推奨する

推奨提示

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

推奨作成の経過

ataxia telangiectasia AND dexamethasone
25 件

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

一般向けサマリ

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

文献

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

neurological signs in ataxia-telangiectasia patients. *Eur J Neurol.* 2008;15(3):223-228.

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

推奨文草案

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

推奨の強さ決定投票用紙

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に造血細胞移植は必要か	
推奨文：毛細血管拡張性運動失調症において造血細胞移植が患者の予後を改善するかは明らかになっていない。しかし血液免疫学的な要因が患者の生命予後にかかわる場合、血液免疫学的な予後の改善は期待される。	
推奨 （いずれかに○）	・行うことを強く推奨する ○行うことを弱く推奨する（提案する） ・行わないことを弱く推奨する（提案する） ・行わないことを強く推奨する

推奨提示

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

推奨作成の経過

ataxia telangiectasia AND transplantation
198 件

そのうち造血細胞移植に関連している文献
8 件

そのうち 1 例は 1975 年の造血細胞移植の技術が確立される前の論文であり、対象から除いた。

そのうち 3 件は重複の症例の報告

一般向けサマリ

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

文献

1. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleesing J, Booth C, Buechner J, Buckley RH, Ouachée-Chardin M, Deripapa E, Drabko K, Eapen M, Feuchtinger T, Finocchi A, Gaspar HB, Ghosh S, Gillio A, Gonzalez-Granado LI, Grunebaum E, Güngör T, Heilmann C, Helminen M, Higuchi K, Imai K, Kalwak K, Kanazawa N, Karasu G, Kucuk ZY, Laberko A, Lange A, Mahlaoui N, Meisel R, Moshous D, Muramatsu H, Parikh S, Pasic S, Schmid I, Schuetz C, Schulz A, Schultz KR, Shaw PJ, Slatter MA, Sykora KW, Tamura S, Taskinen M, Wawer A, Wolska-Kuśnierz B, Cowan MJ, Fischer A, Gennery AR; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiencies; Stem Cell Transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE); Center for International Blood and Marrow Transplant Research; Primary Immunodeficiency Treatment Consortium. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan;141(1):322-328.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.036. Epub 2017 Apr 7. PubMed PMID: 28392333; PubMed Central PMCID: PMC5632132.

2. Allogeneic Stem Cell Transplantation after Fanconi Anemia Conditioning in Children with Ataxia-Telangiectasia Results in Stable T Cell Engraftment and Lack of Infections despite Mixed Chimerism. Ussowicz M, Wawrzyniak-Dzierżek E, Mielcarek-Siedziuk M, Salamonowicz M, Frączkiewicz J, Rybka B, Ryczan-Krawczyk R, Kałwak K. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Nov;24(11):2245-2249. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.001. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30454873

3. Pre-emptive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Ataxia Telangiectasia. Bakhtiar S, Woelke S, Huenecke S, Kieslich M, Taylor AM, Schubert R, Zielen S, Bader P. Front Immunol. 2018 Oct 29;9:2495. doi: 10.3389/fimmu.2018.02495.

eCollection 2018.

4. Allogeneic-matched sibling stem cell transplantation in a 13-year-old boy with ataxia telangiectasia and EBV-positive non-Hodgkin lymphoma. Beier R, Sykora KW, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Sauer M, Kreipe HH, Dörk-Bousset T, Kratz C, Lauten M. Bone Marrow Transplant. 2016 Sep;51(9):1271-4. doi: 10.1038/bmt.2016.93. Epub 2016 May 9. No abstract available. PMID: 27159176

5. Ghosh S, Schuster FR, Binder V, Niehues T, Baldus SE, Seiffert P, Laws HJ, Borkhardt A, Meisel R. Fatal outcome despite full lympho-hematopoietic reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in atypical ataxia telangiectasia. J Clin Immunol. 2012 Jun;32(3):438-40. doi: 10.1007/s10875-012-9654-7. Epub 2012 Feb 23. PubMed PMID: 22354567.

6. Bone marrow and thymus transplantation in ataxia-telangiectasia. Buckley RH. Birth Defects Orig Artic Ser. 1975;11(1):421-4.

推奨文草案

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

推奨の強さ決定投票用紙

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

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

推奨提示

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法は投与量を減量すべきか
推奨：毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法においては薬剤の減量、変更などを考慮すべきである。しかし毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍は予後不良であり、経験あるチームにより最適化された治療が提供されることが必要である。 エビデンスレベル　2b　推奨 A

推奨の強さ （いずれかに○）	○1．（強い） 2．（弱い）
エビデンスの強さ （いずれかに○）	A(強) B(中) ○C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

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

一般向けサマリ

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

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

文献

1. Sandlund JT, Hudson MM, Kennedy W, Onciu M, Kastan MB. Pilot study of modified LMB-based therapy for children with ataxia-telangiectasia and advanced stage high grade mature B-cell malignancies. Pediatr Blood Cancer. 2014 Feb;61(2):360-2. doi: 10.1002/pbc.24696. Epub 2013 Jul 30. PubMed PMID: 23900766; PubMed Central PMCID: PMC4254821.

2. Sandoval C, Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia-telangiectasia. Med Pediatr Oncol. 1998 Dec;31(6):491-7. PubMed PMID:9835901.

推奨文草案

<table>
<tr><td colspan="3">CQ：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよいか</td></tr>
<tr><td colspan="3">推奨草案：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよい。ただし十分な有効性が得られない可能性もある。</td></tr>
<tr><td colspan="3">作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み
これまでの多数の症例報告に基づく経験を優先した。</td></tr>
<tr><td colspan="3">CQ に対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)

A(強) B(中) ○C(弱) D(非常に弱い)</td></tr>
<tr><td colspan="3">推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）</td></tr>
<tr><td>推奨の強さの決定に影響する要因</td><td>判定</td><td>説明</td></tr>
<tr><td>アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い</td><td>☑はい
□いいえ</td><td>100 名の後方視的な研究から生ワクチンでの有害事象は報告されなかった。また一定の有効性が報告されている。</td></tr>
<tr><td>益と害のバランスが確実（コストは含まず）</td><td>□はい
☑いいえ</td><td>肺炎球菌ワクチンに対する免疫能の獲得が報告されている。一方で免疫能を獲得しない例も 43%～71%と多く、免疫を獲得したのは 17.2%との報告もある。破傷風トキソイドに対しては 62.1%が抗体を獲得した。ジフテリア、破傷風、百日咳、麻疹、インフルエンザ、ムンプス、風疹、ポリオ、水痘ワクチンに対する抗体の獲得は報告されている。

100 名の後方視的な研究から生ワクチンでの有害事象は報告されなかった。一方、</td></tr>
</table>

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

推奨の強さ決定投票用紙

CQ：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよいか	
推奨文：毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよい。ただし十分な有効性が得られない可能性もある。しかし、有害事象の発症の報告が少ないことから、免疫機能強化といった観点からはワクチン接種を行うことを推奨する。	
推奨 （いずれかに○）	・行うことを強く推奨する ○・行うことを弱く推奨する（提案する） ・行わないことを弱く推奨する（提案する） ・行わないことを強く推奨する

推奨提示

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

推奨作成の経過

ataxia telangiectasia AND vaccine
32 件
そのうち毛細血拡張性運動失調症とワクチンの有用性、有害事象に関する論文
12 件

ataxia telangiectasia AND vaccination
4 件
そのうち毛細血拡張性運動失調症とワクチンの有用性、有害事象に関する論文
3 件

すべて後ろ向き症例研究

一般向けサマリ

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

文献

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

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

3: Davies EG. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. Expert Rev Clin Immunol. 2009 Sep;5(5):565-75. doi: 10.1586/eci.09.35. PubMed PMID: 20477642.

4: Guerra-Maranhão MC, Costa-Carvalho BT, Nudelman V, Barros-Nunes P, Carneiro-Sampaio MM, Arslanian C, Nagao-Dias AT, Solé D. Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia. J Pediatr (Rio J). 2006 Mar-Apr;82(2):132-6. PubMed PMID: 16614768.

5: Stray-Pedersen A, Aaberge IS, Früh A, Abrahamsen TG. Pneumococcal conjugate vaccine followed by pneumococcal polysaccharide vaccine; immunogenicity in patients with ataxia-telangiectasia. Clin Exp Immunol. 2005 Jun;140(3):507-16. PubMed PMID: 15932512; PubMed Central PMCID: PMC1809395.

6: Sanal O, Ozbaş-Gerçeker F, Yel L, Ersoy F, Tezcan I, Berkel AI, Metin A, Gatti RA. Defective anti-polysaccharide antibody response in patients with ataxia-telangiectasia. Turk J Pediatr. 2004 Jul-Sep;46(3):208-13. PubMed PMID: 15503472.

7: Sanal O, Ersoy F, Tezcan I, Metin A, Turul T, Gariboglu S, Yel L. Antibody response to a seven-valent pneumococcal conjugated vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. J Clin Immunol. 2004 Jul;24(4):411-7. PubMed PMID: 15163897.

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

9: Schubert R, Reichenbach J, Rose M, Zielen S. Immunogenicity of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. Pediatr Infect Dis J. 2004 Mar;23(3):269-70. PubMed PMID: 15014308.

10: Sanal O, Ersoy F, Yel L, Tezcan I, Metin A, Ozyürek H, Gariboglu S, Fikrig S,

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

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

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

診療ガイドライン

ナイミーヘン染色体不安定症候群

疾患背景

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

原因・病態

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

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

疫学

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

臨床像

(1) 臨床症状

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

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

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

(2) 検査所見

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

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

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

診断

(1) 鑑別診断

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

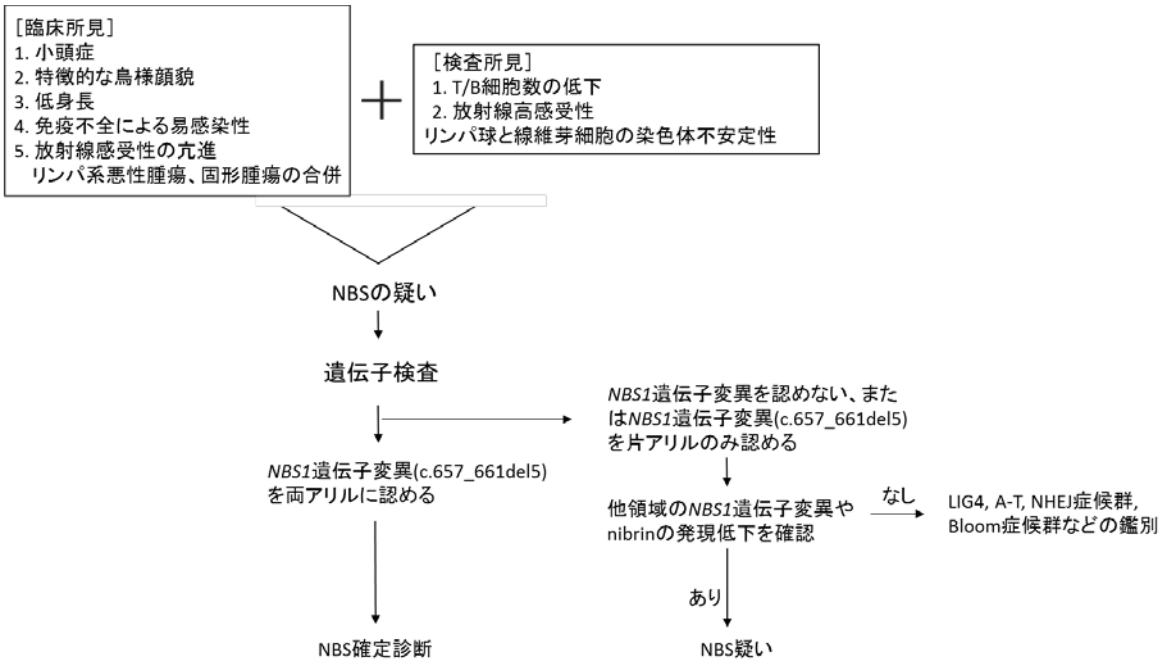
によって発症する NHEJ1 症候群が鑑別となる。*NBS1* 遺伝子変異を認めない場合には、*NHEJ1* 遺伝子変異の検索が望ましい[6]。また、*ATM* 遺伝子の変異が原因で発症する A-T や DNA ヘリカーゼをコードする *BLM* 遺伝子が原因で発症する Bloom 症候群も本疾患と同様の表現型を呈するため、鑑別には遺伝子検査が必要である。

(2) 診断基準

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

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

(3) 診断フローチャート



重症度分類

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

治療

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

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

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

長期的予後

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

診療上注意すべき点

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

表 1. 臨床症状

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

表 2. 検査所見

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

参考文献

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

CQ

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

1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられている。本疾患では、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎などの気道感染を繰り返し、気管支拡張を呈す場合もあり、易感染性を認める場合に細菌感染の予防に ST 合剤の使用は推奨される。

1. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977;297(26):1419-1426.
3. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1627-1632.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983;99(5):657-674.

2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

3. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

本疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防の効果については、明確なエビデンスがある[1,2]。

解説

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

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210-212.
2. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immun.* 2017;139(3):S1-S46.

4. 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

診療ガイドライン

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群

1. 疾患背景

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

2. 原因・病態

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

3. 臨床像

1） 臨床症状

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

栄養吸収不全、特に難治性の下痢が遷延する例も知られており成長障害の原因となる。

知的障害を伴う例も報告されており、ICF1 では半数程度と報告されているのに対し、ICF2 では多くの例で知的障害が認められている[14]。

自己炎症/自己免疫症状が一部の例で報告されている[3][5][15]。

性腺機能低下例の報告が一部の症例である[5][16]。

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

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

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

2） 身体所見

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

3） 検査所見

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

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

値である[14]。
T 細胞増殖能(PHA, Con A)は一部の例で低下を示す[5]。
末梢血中の T 細胞は減少あるいは正常、B 細胞は存在するが記憶 B 細胞（$CD27^+CD19^+$ or $CD27^+CD20^+$）の減少が報告されている[2)3)]。
TREC/KREC は多くの例で正常であるが、一部の例で TREC が低下を示す[5]。

4. 診断

1） 診断基準

① 細菌感染に対する易感染性

② 低ガンマグロブリン血症（IgG 低値を示し、IgM か IgA、あるいは両者が低値を示すこと（年齢を考慮し-2SD 以下））

かつ

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

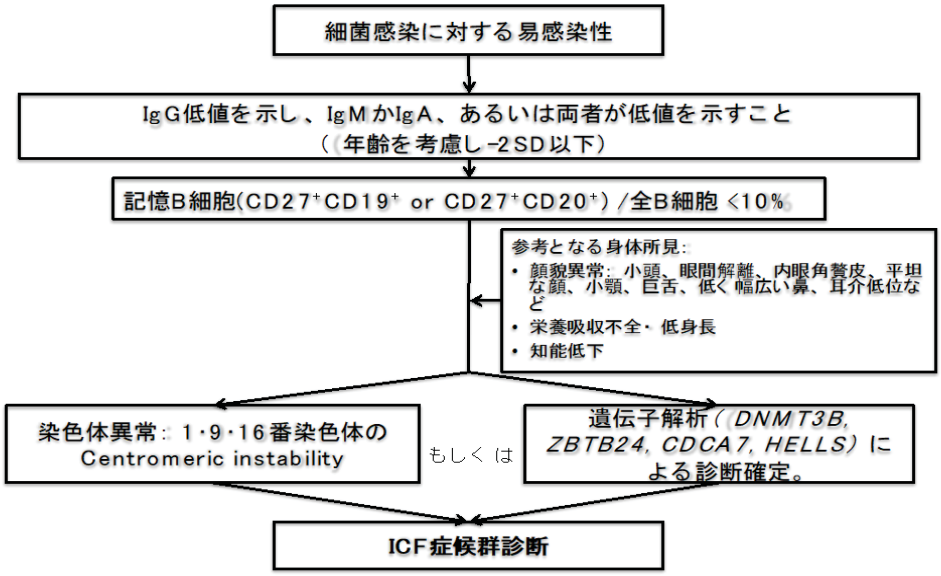
または

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

参考所見

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

2） 診断フローチャート（案）



5. 治療

1) 免疫グロブリン補充療法

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

2) 感染予防

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

3) 各種感染症罹患時の治療

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

4) 免疫抑制療法

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

5) 造血幹細胞移植療法

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

6. 参考文献

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

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

CQ

CQ１：「ICF 症候群の診断」において、「免疫不全」、「染色体脆弱性」、「顔貌異常」のどの所見が有用か？

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

根拠の確かさ：B

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

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

CQ2：「ICF 症候群の診断」において、「染色体検査」は有用であるか？

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

根拠の確かさ：B

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

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

CQ3：ICF 症候群において造血幹細胞移植は有用か？

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

根拠の確かさ：C

解説：

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

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

診療ガイドライン

分類不能型免疫不全症

1章　疾患の解説

a）疾患概要

Common variable immunodeficiency (CVID)は、1970 年代に発生数が多く（Common）多彩な臨床症状を取る(Variable)、分類不能な疾患であるために暫定的につけられた名称がそのまま持続しているものであり、分類不能型免疫不全症と翻訳されている。近年、CVID の病態は徐々に明らかになってきており、一部では原因遺伝子も判明している。一方、CVID と暫定的に診断されている中に、複合免疫不全症(CID)、Ｂ細胞欠損症、免疫グロブリンクラススイッチ異常症（高 IgM 症候群）、などの疾患が含まれやすいため、注意が必要である。「分類不能型」の暫定診断のために正確な診断と適切な治療が妨げられている可能性があるため、疾患の正確な理解が必要である。
現時点での定義は、欧州免疫不全症学会（ESID）が 2014 年に発表したもの（http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria）と、それをもとにした小児慢性特定疾病診断の手引きによるものが（http://www.shouman.jp/instructions/10_3_24/０）参考になる。基本的には、「成熟Ｂリンパ球、特に記憶Ｂ細胞、および抗体産生細胞である形質細胞への分化障害による低ガンマグロブリン血症のため、易感染性を呈する原発性免疫不全症候群である」と考えられている[1]。

b）疫学

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

c）診断方法

<u>診断基準</u>

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

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

参考基準

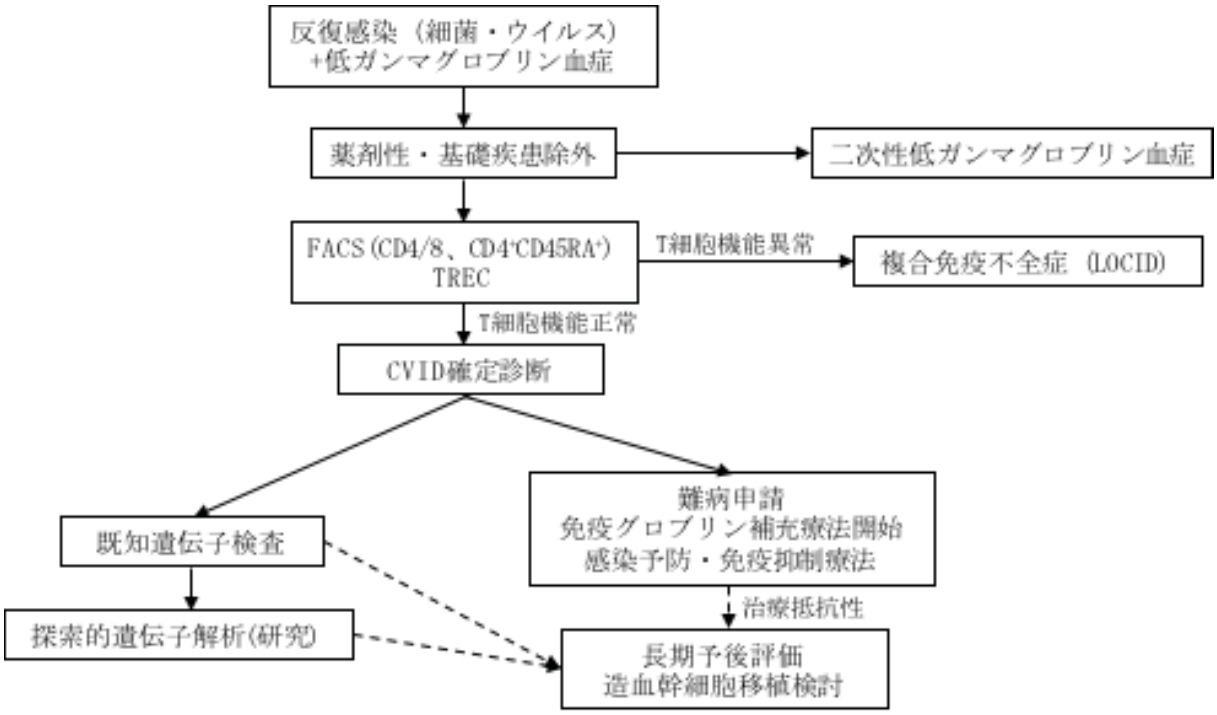
1. CVIDの原因遺伝子として以下のものが知られている。
(1) CD19複合体分子異常: CD19, CD21, CD81
(2) 副刺激分子異常: ICOS, TACI, BAFF-R, TWEAK
(3) サイトカイン異常: IL-21
(4) NFκB異常: NFκB1, NFκB2
(5) PI3K異常: PIK3CD, PIK3R1, PTEN
(6) 転写因子異常: Ikaros (IKZF1), TCF3(E2A,E47)
(7) その他: MSN, MOGS, TRNT1, TTC37など

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

3. CVIDと鑑別が必要な免疫不全症として以下の遺伝子の異常がある。
(1) 複合免疫不全症 (SCIDを含む)
IL2RG, RAG1, RAG2, Artemis, ADA, CD25, STAT5b, ITK, DOCK8, LIG4 NHEJ1, RMRP, など
(2) B細胞欠損症
BTK, μ heavy chain, Igα, Igβ, λ5, BLNKなど
(3) 免疫グロブリンクラススイッチ異常症 (高IgM症候群)
CD40LG, CD40, AID, UNG, PMS2, RNF168, NEMO, IKBα, PIK3CD, PIK3R1, PTEN、など
(4)リンパ増殖性疾患
SAP, XIAP, ITK, CD27, CD70
(5) 自己免疫性リンパ増殖性疾患: PRKCD, CTLA4, LRBA
(6) ICF症候群
DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS
(7) 胸腺腫を伴う免疫不全症
(8) その他
VODI, WHIMなど

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

診断フローチャート



d）合併症

1. 自己免疫性溶血性貧血、血小板減少、乾癬、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、関節炎、などの自己免疫疾患・自己炎症性疾患、肝脾腫、リンパ節腫脹、扁桃腫大などのリンパ増殖性疾患を 30-50%で合併する。

2. 10-20%で悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を合併する。

3. 気道感染症を繰り返す例では、気管支拡張症を呈することも多い。

e）重症度分類

該当なし

f）管理方法（フォローアップ指針）、治療

A. 免疫グロブリン補充療法

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

B. 感染予防

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

C. 各種感染症罹患時の治療

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

D. 免疫抑制療法

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

E. 造血幹細胞移植療法

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

g) 予後、成人期の課題

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

h) 診療上注意すべき点

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

2章　　推奨

CQ1　CVID 診断時に重要な鑑別診断及びそのために必要な検査はなにか？

推奨

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

根拠の確かさ B

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

根拠の確かさ B

解説

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

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

推奨

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

根拠の確かさ B

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

根拠の確かさ B

解説

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

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

CQ3　CVID 患者に対し、造血幹細胞移植は推奨されるか？

推奨

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

根拠の確かさ　C

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

根拠の確かさ　C

解説

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

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

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

1. Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. “A rose is a rose is a rose,” but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? Adv Immunol 2011;111:47-107.

2. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;135:988-997.e6.

3. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008;112:277-86.

4. Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, et al. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision circles. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1437-1440.e5.

5. Salzer U, Warnatz K, and Peter HH. Common variable immunodeficiency: an update. Arthritis Res Ther 2012 24;14:223.

6. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. Clin Infect Dis 2009 1;49:1329-38.

7. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, and Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol 2008 122:210-2.

8. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, and Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010 137:21-30.

9. Rizzi M, Neumann C, Fielding AK, Marks R, Goldacker S, Thaventhiran J, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2011 128:1371-1374.

10. Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC, Neven B, Fischer A, Suarez F, et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. J Allergy Clin Immunol 2017 139:1046-1049.

11. Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Yoshida K, Kamae C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. J Allergy Clin Immunol 2018 pii: S0091-6749(18)30707-3.[Epub ahead of print]

12. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient

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

13. Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. J Allergy Clin Immunol 2018 141:704-717.e5.

14. Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleesing J, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. J Allergy Clin Immunol 2018 141:322-328.e10.

診療ガイドライン

高 IgM 症候群（Hyper IgM syndrome: HIGM）

a）疾患背景

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

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

b）疫学

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

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

c）病因・病態

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

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

d) 診断方法

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

１． 血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴う

２． 血清 IgM は正常または高値

３． HIGM1 はしばしば好中球減少を伴う

４． *CD40L, AICDA, CD40, UNG* 遺伝子変異を有することがある

５． *In vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常がある

(参考所見)

６． 各責任遺伝子の蛋白発現解析（FACS、ウェスタンブロット）

C. 鑑別診断

１． *PMS2*、*MSH6*、*INO80*、*NEMO*、*ATM*、*XLF*、*NBN* などの遺伝子変異でも高 IgM 血症を呈することがある

２． *PIK3CD* の機能獲得型変異及び *PIK3R1* の機能喪失性変異による activated PI3K-delta syndrome (APDS1/2)も高 IgM 血症を呈することがある

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

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

E. 診断基準

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

e) 合併症

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

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

f) 重症度分類

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

g) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

A. 免疫グロブリン補充療法

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

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

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

B. 感染予防

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

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

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

C. 各種感染症罹患時の治療

細菌感染症罹患時は適切な抗菌薬による早期治療介入が必要である。

D. 造血幹細胞移植療法

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

h）予後、成人期の課題

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

i）診療上注意すべき点

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

図　クラススイッチに必要な刺激とその障害による HIGM の分類

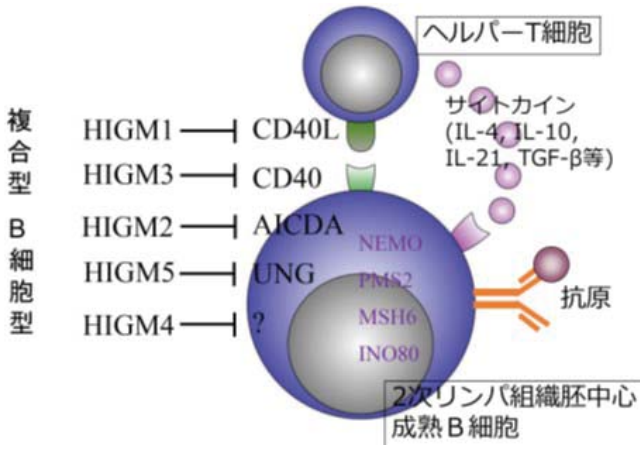
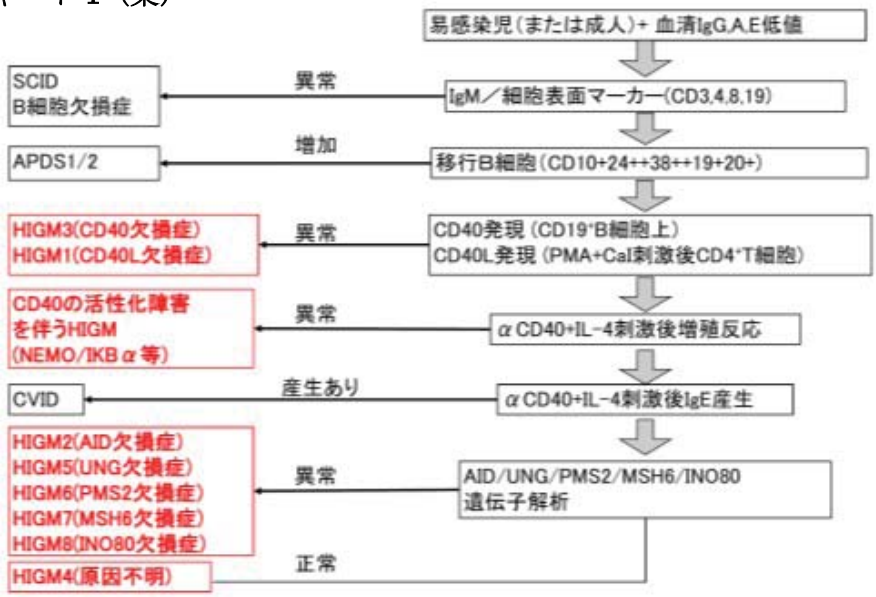


表　高 IgM 症候群の病型 [15]

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

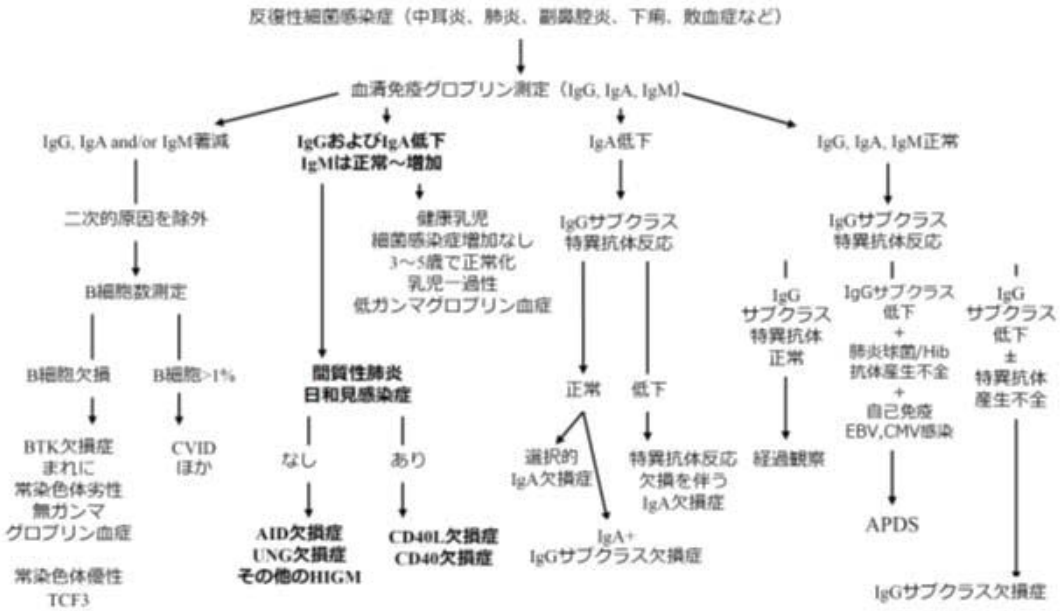
*: OMIM=online mendelian inheritence in man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM)
**: CD40+IL-4刺激後
***: SmuDSB=IgMスイッチ領域のDNA double strand breaks (DNA二重鎖断裂)
****: SHMの変異塩基にはバイアス(偏移)がある

フローチャート１（案）



フローチャート２（案）

文献 16 改変



参考文献

1) F.S. Rosen, et al. Recurrent bacterial infections and dysgamma-globulinemia: deficiency of 7S gamma-globulins in the presence of elevated 19S gamma-globulins. Report of two cases. Pediatrics 28: 182-95, 1961.
2) Allen, R. C., et al. CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. Science 259: 990-993, 1993.
3) Aruffo, A., et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. Cell 72: 291-300, 1993.
4) Revy, P., et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2). Cell 102: 565-575, 2000.
5) Ferrari, S., et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. Proc. Nat. Acad. Sci. 98: 12614-12619, 2001.
6) Imai, K., et al. Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. Nature Immun. 4: 1023-1028, 2003.
7) Imai, K., et al. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte-intrinsic selective deficiency in Ig class-switch recombination. J. Clin. Invest. 112: 136-142, 2003.
8) Imai K, et al. Analysis of class switch recombination and somatic hypermutation in patients affected with autosomal dominant hyper-IgM syndrome type 2. Clin Immunol. 115: 277-85, 2005.
9) Yazdani R, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. Clin Immunol. 198: 19-30, 2018.
10) Cooper, M. D., et al. Meeting report of the second international workshop on primary immunodeficiency diseases in man. Clin. Immun. Immunopath. 2: 416-445, 1974.
11) Picard C, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 38: 96-128, 2018.
12) Tsujita Y, et al. A Severe Anaphylactic Reaction Associated with IgM-Class Anti-Human IgG Antibodies in a Hyper-IgM Syndrome Type 2 Patient. J Clin Immunol. 38: 144-148, 2018.
13) 足洗美穂ら. 低または無ガンマグロブリン血症 50 例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入. 日児誌. 120: 1772-1781, 2016.
14) Mitsui-Sekinaka K, et al. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. J Allergy Clin Immunol. 136: 1018-24, 2015.
15) 関中佳奈子、今井耕輔: 高 IgM 症候群（HIGM）. 日本免疫不全症研究会（編）: 原発性免疫不全症候群診療の手引き. 診断と治療社. 東京. pp65-68, 2017.
16) Bousfiha A, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 38: 129-143, 2018.

CQ1. IgM が低い症例では、高 IgM 症候群を否定して良いか

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

根拠の確かさ：B

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

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

CQ2. 高 IgM 症候群の治療として、造血幹細胞移植を施行すべきか

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

根拠の確かさ：B

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

1) Mitsui-Sekinaka K, et al. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. J Allergy Clin Immunol. 136: 1018-24, 2015.

2) de la Morena MT, et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. J Allergy Clin Immunol. 139: 1282-1292, 2017.

3) Gennery AR, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2002. Blood. 103: 1152-7, 2004.

診療ガイドライン

IgG サブクラス欠損症

疾患概要

ヒト免疫グロブリンには IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の 5 種類のアイソタイプが存在しているが、液性免疫を主に担当しているのは IgG、IgA および IgM である。IgG はさらに 4 種類のサブクラス、すなわち IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 に分けられる。これらのうち 1 つないしは複数のサブクラスが欠損し、総 IgG の低下がないものを IgG サブクラス欠損症という。単独の IgG サブクラス欠損症は IgG1~IgG4 のすべてについて報告されているが、IgG2 欠損症は IgG4 欠損症、さらには IgA 欠損症を伴っていることがある。IgG1 欠損の場合は免疫グロブリンが全て減少して CVID となることが多いが、単独欠損の報告も大多数が成人である[1]。IgG2 欠損症は小児で多く、IgG3 欠損症は成人で多い[2]。IgG4 は健常人でも少なく無症候の場合も多いと考えられているが易感染性を呈した報告もある[3,4]。

疫学

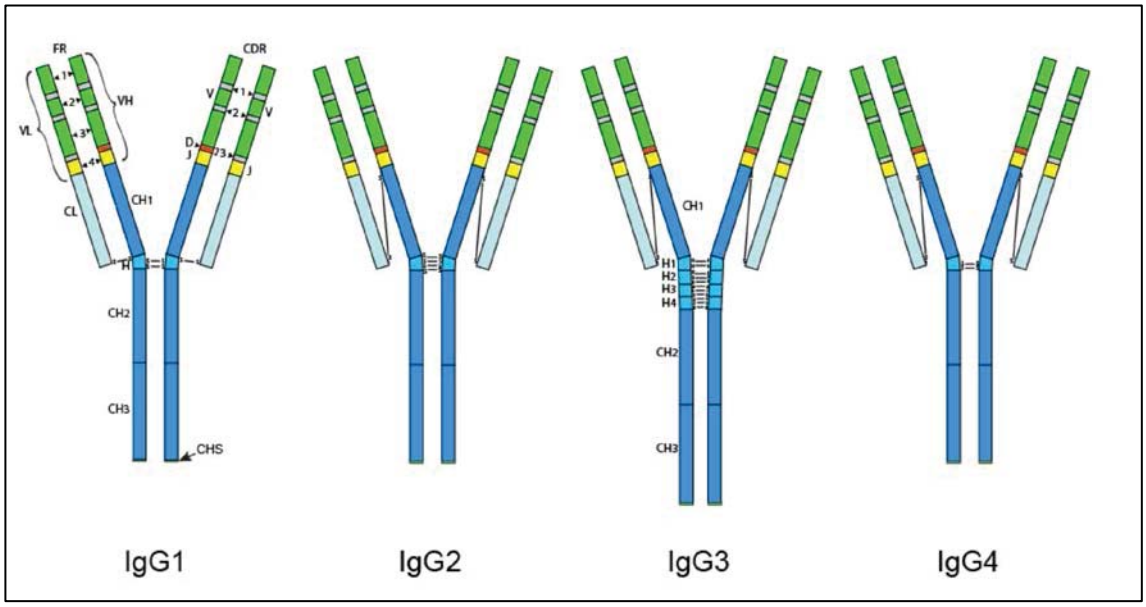
2011 年に発表されたわが国の原発性免疫不全症の疫学調査では IgG サブクラス欠損症は 66 例報告され、抗体産生不全症では X 連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia: XLA）の 182 例、分類不能型免疫不全症の 136 例に次いで多かった[5]。無症状のものも存在するので、潜在的にはもっと多くの患者が存在すると思われる。トルコからは 59 例の小児 IgG サブクラス欠損症例のうち IgG3 欠損症が 77%、IgG2 欠損症が 9%、IgG2+IgG3 欠損症が 14%と報告されている[6]。小児では男女比 3:1 と男児に多く、16 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

原因・病態

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

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

図 1



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

臨床像

1. 易感染性

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

表 1

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

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

表 2

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

一部の小児は 2 つ以上の症状を呈した。

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

2. アレルギー疾患

気管支喘息やアレルギー性鼻炎が高頻度に見られる[89]。

3. 慢性閉塞性肺疾患

成人では気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患が高頻度に見られる[1112]。

4. 自己免疫疾患

筋骨格系、内分泌系の自己免疫疾患や腸炎を併発することが報告されている[10]。

5. 他疾患との関連

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

6. 合併症

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

検査所見

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

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

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

表 3　各年齢における免疫グロブリン値[6]

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

基準値は平均±標準偏差をあらわし、単位はすべて mg/dL。

表 4　各年齢における IgG サブクラス値 [16]

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

単位はすべて mg/dL。
測定法：ELISA 法

診断

1. 鑑別診断

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

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

Phosphatidyl inositol-3-kinase（PI3K）の p110δサブユニットをコードする *PIK3CD* 遺伝子の機能獲得変異による新たな原発性免疫不全症 activated PI3Kδ syndrome（APDS）が報告された [18]。APDS ではしばしば高 IgM 血症に加えて IgG サブクラス欠損症を伴う。PI3K の制御因子である p85αサブユニットをコードする *PIK3R1* 遺伝子変異によっても同様の病態を呈し、前者を APDS1、後者を APDS2 と称する [19]。APDS1/2 は常染色体優性遺伝形式であり、孤発例も多く、わが国において

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

2. 診断基準

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

3. 重症度分類

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

治療

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

長期予後や成人期の課題

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

診療上注意すべき点

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

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

Immunoglobulin G subclass deficiencies. Int Arch Allergy Appl Immunol 1987;82(3-4):476-80.

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

The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. Lab Med 2017;48(4):314-25.

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

CQ1. IgG2 欠損症において、免疫グロブリン補充療法は有用か.

推奨：IgG2 欠損症において免疫グロブリン補充療法は推奨される。

推奨の強さ：弱い
エビデンスの確実性：低

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

1. Sakiyama Y, Komiyama A, Shiraki K, et al. [Intravenous immunoglobulin (GB-0998) for prophylaxis of recurrent acute otitis media and lower respiratory tract infection in infancy with IgG 2 deficiency]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 1998;21(2):70-9.
2. Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, Narra M, Hester JD, Halsey JF. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. Int Arch Allergy Immunol 2009;149(3):267-74.
3. Olinder-Nielsen A-M, Granert C, Forsberg P, Friman V, Vietorisz A, Bjorkander J. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. Scand J Infect Dis 2007;39(1):44-50.
4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol 2017;139(3S):S1-46.

CQ2. IgG3 欠損症において、免疫グロブリン補充療法は有用か.

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

推奨の強さ：強い
エビデンスの確実性：低

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

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

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

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

推奨の強さ：弱い
エビデンスの確実性：非常に低い

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

診療ガイドライン

選択的 IgA 欠損症

疾患背景

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

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

原因・病態

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

群のJ遺伝子下流に μ―δ―γ3―γ1―pseudo ε―α1―pseudo γ―γ2―γ4―ε―α2という並び順)に依存して、IgA1-IgG2-IgG4 の領域の連続した欠損により、IgG サブクラス欠損症(特にIgG2 及びIgG4)にIgA 欠損が伴う例が報告されている[5]。Ataxia-Telangiectasia や慢性皮膚粘膜カンジダ症で血清 IgA 値の低下がみられるのは有名な所見である。近年、PIK3CD の機能獲得型変異によって高 IgM 症候群が引き起こされることが報告された。PIK3CD の機能獲得型変異では、同じ遺伝子変異を有していてもその表現型は個体ごとに多様であり、中にはIgG サブクラス欠損や IgA 欠損のパターンを示す症例も報告されている[9,10]。複合免疫不全症の責任遺伝子であるRAG1 のhypomorphic 変異により選択的IgA 欠損症の表現型を示した症例も報告されている[11]。染色体異常に伴う IgA 欠損にも注意が必要である。4p 欠失症候群や18q 欠失症候群などで、選択的IgA 欠損症の表現型を示す例が報告されている[12]。

臨床像

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

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

診断

1. 鑑別診断

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

2. 診断基準

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

① 臨床症状

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

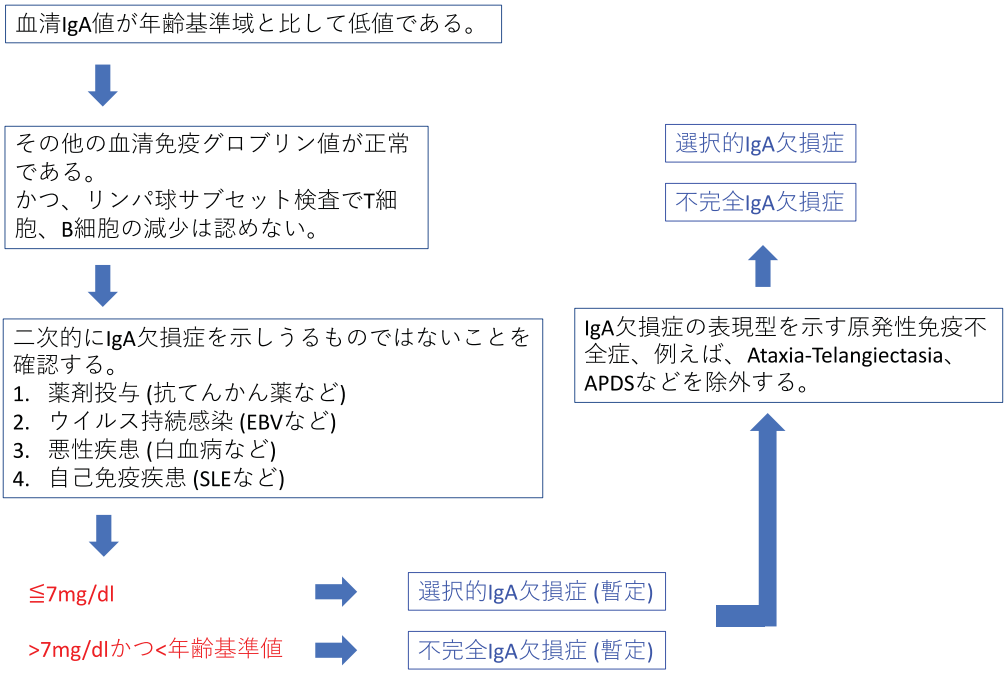
② 検査所見

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

③ 補助条項

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

3. 診断フローチャート



4. 重症度分類

重症

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

中等症

継続した治療や予防法を行う場合。

軽症

症状が軽微であり継続した治療や予防法を要しない場合。

治療

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

長期予後

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

予防接種

予防接種の制限事項は特にない。

1. 玉井裕也, 金子英雄. IgA と IgG サブクラスの欠損症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.36 免疫症候群(第二版), 2016, 428-430.
2. 森田秀行, 金子英雄. 選択的 IgA 欠損症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.36 免疫症候群(第二版), 2016, 433-435.
3. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):96-128.
4. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. Nat Rev Immunol. 2013 Jul;13(7):519-33.
5. Terada T, Kaneko H, Li AL, et al. Analysis of Ig subclass deficiency: First reported case of IgG2, IgG4, and IgA deficiency caused by deletion of C alpha 1, psi C gamma, C gamma 2, C gamma 4, and C epsilon in a Mongoloid patient. J Allergy Clin Immunol. 2001 Oct;108(4):602-6.
6. Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, et al. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. Allergol Int. 2009 Mar;58(1):111-7.
7. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. Nat Genet. 2005 Aug;37(8):829-34.
8. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Hammarström L. Monogenic mutations associated with IgA

deficiency. Expert Rev Clin Immunol. 2016 Dec;12(12):1321-1335.

9. Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. Science. 2013 Nov 15;342(6160):866-71.

10. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. Nat Immunol. 2014 Jan;15(1):88-97.

11. Kato T, Crestani E, Kamae C, et al. RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2015 Apr;35(3):280-8.

13. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. Scand J Immunol. 2017 Jan;85(1):3-12.

14. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K,et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. J Clin Immunol. 2008 May;28 Suppl 1:S56-61.

CQ

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

1. ガンマグロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

選択的 IgA 欠損症に対するガンマグロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが複数例での使用実績の報告があり [3]、また他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対するガンマグロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある [4,5]。

解説

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

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

partial or absolute IgA deficiency in children. Eur J Pediatr. 2018 Sep 29.
3. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. J Allergy Clin Immunol. 2012 Mar;129(3):628-34.
4. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jul;122(1):210-2.
5. Perez EE, Orange JS, Bonilla F,et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S):S1-S46.
6. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. Scand J Immunol. 2017 Jan;85(1):3-12.
7. Horn J, Thon V, Bartonkova D,et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. Clin Immunol. 2007 Feb;122(2):156-62.
8. Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2010 Jan;30(1):10-6.

2. 新鮮凍結血漿の投与や輸血は可能か

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

3. 抗菌薬は感染予防に使用するべきか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

診療ガイドライン

チェディアック・東症候群

（Chédiak-Higashi syndrome; CHS）

疾患背景

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

原因・病態

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

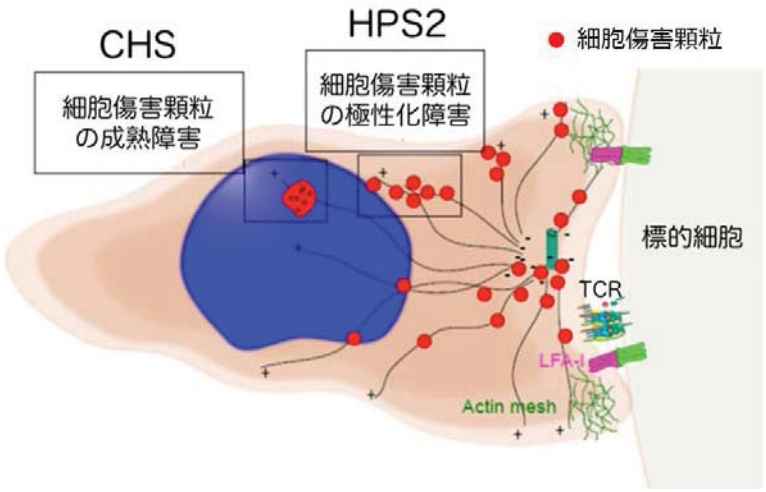


図 1. CHS における NK 細胞機能異常

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

臨床像

1. 皮膚、毛髪、眼における部分的白皮症

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

2. 一般化膿菌に対する易感染性

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

3. 知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常（進行性）

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

4. 出血傾向

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

5. 血球貪食性リンパ組織球症（HLH）の合併

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

診断

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

1. 身体所見

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

2. 検査所見

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

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

b. NK 細胞、細胞傷害性 T 細胞の機能障害

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

c. 毛髪の顕微鏡所見

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

d. *CHS1/LYST* 遺伝子変異

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

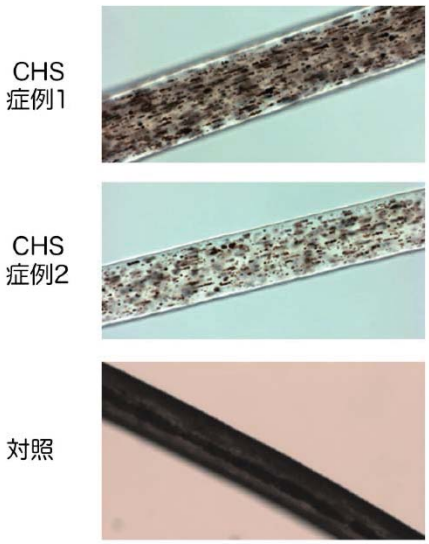


図 2. CHS における毛髪のメラニン凝集
顕微鏡下で観察すると、CHS 患者の毛髪はメラニン色素の減少とともに、特徴的な凝集（pigment clumping）が観察される。[5]

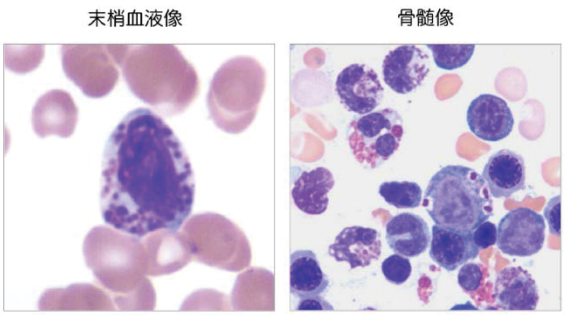


図 3. 巨大細胞内顆粒（封入体）
CHS 患者では末梢血、骨髄のいずれにおいても、巨大な細胞内顆粒（封入体）が認められ、診断の根拠となる。
ASH Image Bank™ より引用

3. 鑑別診断

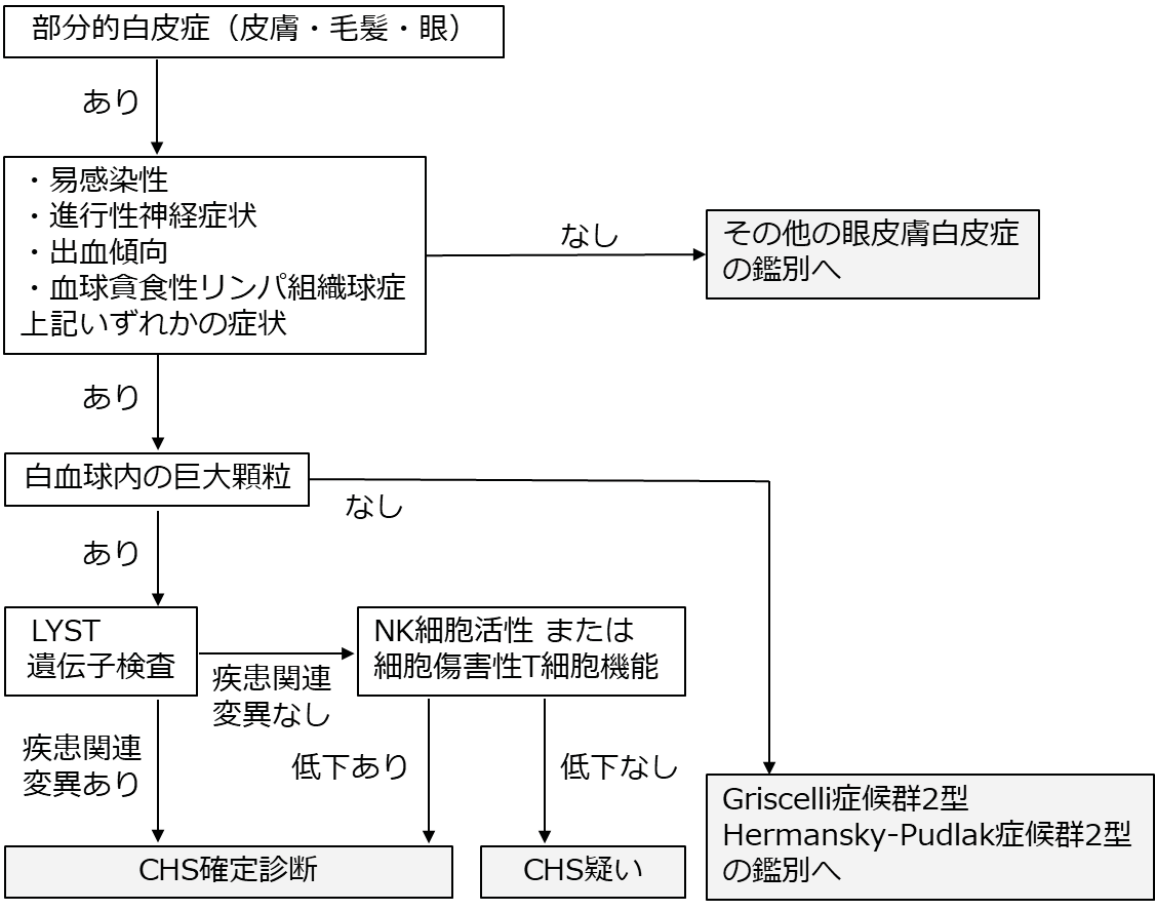
鑑別疾患として Hermansky-Pudlak 症候群 2 型（HPS2）、Griscelli 症候群 2 型（GS2）があげられる（表 1）[11]。いずれも部分的白皮症を特徴とし、NK 細胞機能の低下を伴う疾患である。HPS2 は部分的白皮症や出血傾向に加えて、好中球減少、くりかえす細菌感染症、発達障害・失調症状などの神経症状をともなうことから、臨床像が最も CHS に類似する。末梢血白血球内に特徴的な巨大顆粒を認める場合、CHS である可能性が高く、さらに病的な *CHS1/LYST* 遺伝子変異が認められれば確定診断される。GS において血小板機能は正常であり、出血傾向は認められない。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

部分的白皮症を伴う症候群

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

表 1. 部分的白皮症を伴う症候群 [11]

4. 診断フローチャート



5. 重症度分類

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

治療

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

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

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

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

長期予後

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

予防接種

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

1. Karim MA, Suzuki K, Fukai K, et al. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak Higashi syndrome. *Am J Med Genet 2002; 108: 16-22.*
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol. 2018;38:96-128.*
3. Nagai K, Ochi F, Terui K, et al. Clinical characteristics and outcomes of Chediak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer. 2013;60:1582-1586.*
4. Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, et al. Familial hemophagocytic lymnphohistiocytosis: when disease shed light on immune system functioning. *Front Immunol 2014; 5: 1-19.*

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

第2章 Clinical Question

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

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

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

2. 造血細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

推奨

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

根拠の確かさ C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

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

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

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

診療ガイドライン

X 連鎖リンパ増殖症候群

疾患背景

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

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

病因・病態

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

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

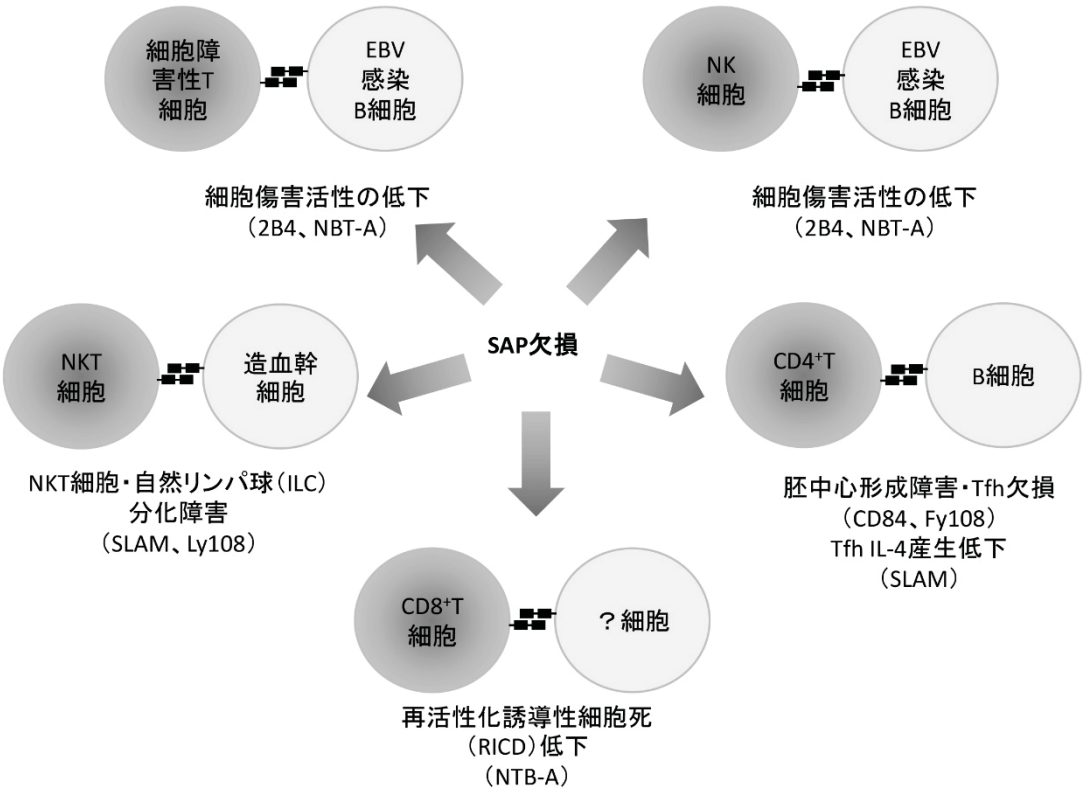


図 1　SLAM レセプターファミリーによる細胞間相互作用

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

臨床像と重症度分類

1） 臨床症状

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

表 1　XLP1 と XLP2 の症状

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

2) 身体所見

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

3) 検査所見

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

4) 鑑別診断

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

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

表 2　遺伝性 EBV 関連リンパ増殖症

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

XL, X-linked; AR, autosomal recessive; APDS, activated PI3Kδ syndrome; AD, autosomal dominant; ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome.

5) 重症度分類

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

診断

1)　診断基準

A. 臨床症状　　1. EB ウイルスによる致死的伝染性単核症

2. 血球貪食性リンパ組織球症
3. 低ガンマグロブリン血症
4. XLP1 では悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
5. XLP2 では脾腫、出血性腸炎

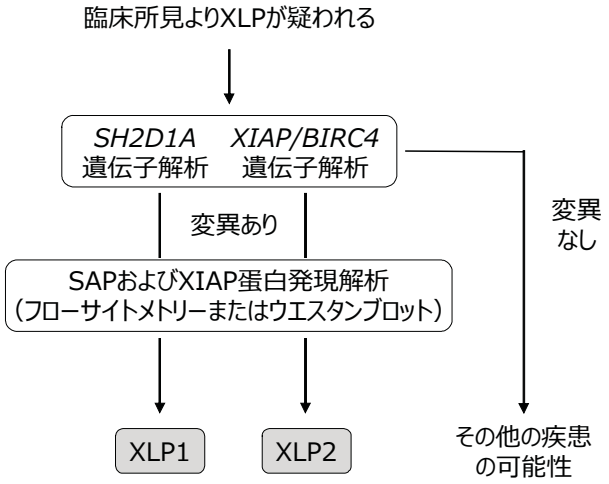
B. 検査所見
1. *SH2D1A* または *XIAP* 遺伝子の変異
2. リンパ球における SAP または XIAP 蛋白発現の低下[16, 17]
3. インバリアント NKT 細胞の低下（特に XLP1）

C. 補助事項
XLP2 では NOD2 刺激系での TNF-α などのサイトカイン産生低下[18]

D. 診断の進め方
原則として男児に発症する。重症の EB ウイルス感染症を発症または血球貪食性リンパ組織球症を繰り返す場合には本症を疑う。臨床症状ならびに検査所見を調べ、*SH2D1A* または *XIAP* 遺伝子に変異があれば確定診断できる。

E. 診断基準
SH2D1A または *XIAP* 遺伝子に変異がある場合に XLP と診断する。

2)　診断フローチャート（案）



治療

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

ともまれではない。

唯一の根治療法は造血細胞移植である。

フォローアップ指針

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

注意すべき点

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

予後、成人期の課題

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

社会保障

- 小児慢性特定疾患

  10　免疫疾患　大分類 4　免疫調節障害　細分類 32
- 指定難病

  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

2章　推奨

CQ1　XLP 患者における HLH に対し，リツキシマブは有効か？

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

CQ2　どのような XLP 患者に対し，造血細胞移植が適応となるか？

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

CQ3　XLP 患者に対し造血幹細胞移植を行う際，適切な前処置は何か？

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

CQ4　XLP 患者に対する予防接種はどうするか？

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

文献

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

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

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

診療ガイドライン

周期性好中球減少症

疾患背景

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

病因・病態

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

疫学

発症頻度：

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

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

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

・診断の手引き：

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

・臨床症状，身体所見：

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

・検査所見：

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

・特殊検査：

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

・鑑別診断：

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

察することが重要である。

4. 合併症

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

5. 重症度分類

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

表　重症度

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

6. 管理方法（フォローアップ指針），治療

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

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

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

7. 長期予後（成人期の課題）

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

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

8. 診療上注意すべき点

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

予防接種

予防接種の禁忌はないので定期接種を怠らないことが重要である

文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

図1 SCN1と周期性好中球減少症の*ELANE*変異(新表記)

SCN

下線
MDS/AMLが
認められた変異

太字
SCN, CyN両方で
認められた変異

新表記は旧表記の
アミノ酸+29とし表記

c.-9A>G

M1V
M1R
M1I

A25V L59P
I30M I60M
P42L I60T
F43L I60_A61delins
M44R A61G
V45M **A61V**
V45Q P62_A69del
S46C V65D
S46F V65F
L47F V65del
L47P M66_H70del
L47R M66R
L49P S67W
H53L S67P
H53Y A68_A69del
C55S C71F
C55Y C71R
C55R C71S
G56R C71Y
G56_A57ins
A57T
A57V
A57S

V72G R103L
V72E R103P
V77_R78delins I104N
R78H I118N
A79_R81del **I120F**
A79del I120N
A79fs I120S
V80G L121F
R81_82del L121H
R81P L121P
V82M
V83D
L84P
G85E
G85R
H87del
Q97-V101del
V98M
V98L
V98_Q102del
V101M
V101L
Q102P

IVS3-8 C>A
g.4475_4476dupAC
g.4485G>C
IVS3+2100 C>T

Q122_L123ins
L123H W156R
L123F W156C
N124I G164R
S126L A166T
S126W E170P
S126P L172P
A127P V174-C181del
A127D C181fs
T128I R182fs
T128del V186I
I129del C187ter
A131T **V190-F199del**
A132H V190fs
A136D R191S
P139L R193Q
P139R **Q194ter**
R143C G196fs
C151F V197fs
C151W F199fs
C151S
C151Y
L152P
A153P
M154R
W156G

IVS4 -1 G>T
IVS4 +1 G>A
IVS4 +1 G>T
IVS4 +1 G>C
IVS4 +3 A>T
IVS4 +5 G>A
IVS4 +5 G>T
IVS4+6 3bp ins
g.4480_4481delAG

D201fs C223fs
S202fs C223ter
G203R S225ter
G203D G226R
G203C G226W
S204fs G226ter
P205R **Y228ter**
P205fs P229fs
L206fs D230fs
L206S F232fs
V207D A233fs
C208G A233P
C208R V235fs
C208ter V235G
G210V V235E
G210W Q237fs
H213P Q237ter
G214E N240del
G214V **W241G**
G214R W241R
G214ter **W241ter**
G214fs I242N
S217fs I242F
V219I Q237ter
R220Q E250K
R220fs A251Y
G221ter **P262L**
G221fs<

5'UTR	Exon1	Exon2	Exon3	Intron III	Exon4	Intron IV	Exon5

CyN

c. -3A>T

P43L
V45L
F43L
S46F
H53Q
A57V
A61V

R81P
V82M
Q97L
Q97P
V101M
I104N
D117V
I120F

IVS3-2 A>C

S126L D174ins
S126W V186_F199del
T128I V186_D201del
P139L **V190_F199del**
R143H **Q194ter**

IVS4 +1G>A
IVS4 +1 G>C
IVS4 +3 A>T
IVS4 +5 G>A
IVS4 +5 G>T
G200fs

G203C **W241G**
L206F W241L
N209I W241C
G214ter **W241ter**
V219I P262S
R220Q **P262L**
Y228ter

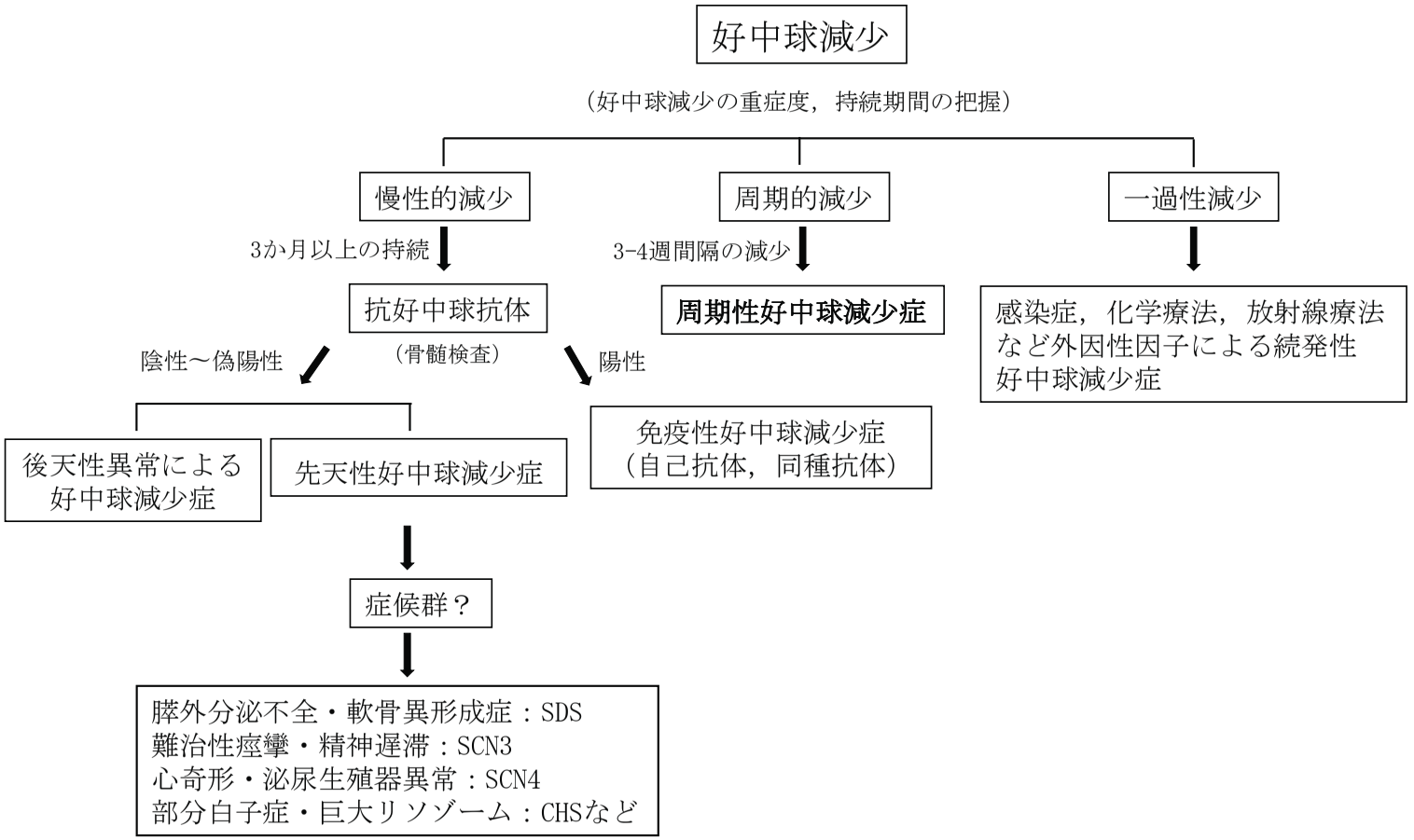


図2　好中球減少症の診断のためのアルゴリズム

ＣＱ

1. ST合剤は感染予防に使用するべきか

2. G-CSFの定期的投与は感染症予防に有効か

3. 定期的歯科健診（口腔ケア）は必要か

ＣＱ

1. ST合剤は感染予防に使用するべきか

不明

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

根拠の確かさ Ｃ～Ｄ

背景

好中球減少時における細菌感染予防は重要な課題である。

科学的根拠

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

解説

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

2. G-CSFの定期的投与は感染症予防に有効か

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

根拠の確かさ　B

背景

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

科学的根拠と解説

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

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

3. 定期的歯科健診（口腔ケア）は必要か

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

根拠の確かさ　B

背景

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

科学的根拠と解説

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

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

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

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

診療ガイドライン

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

疾患概要

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

疫学

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

診断基準

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

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

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

ii) 難治性・反復性の BCG 感染症、NTM 感染症をきたす。

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

診断のための検査と鑑別疾患

1) 検査所見

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

2) 特殊検査

1. 遺伝子検査にて未知の変異が同定された場合、FACS による IFN-γR1 の発現低下（AD *IFNGR1* 部分欠損症では IFN-γR1 発現亢進）、IL-12Rβ1 の発現低下、IFN-γ 刺激に対する STAT1 のリン酸化低下などの機能検査による変異の質的評価が診断確定に有用である [6,10]。

3) 鑑別診断

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

診断フローシート

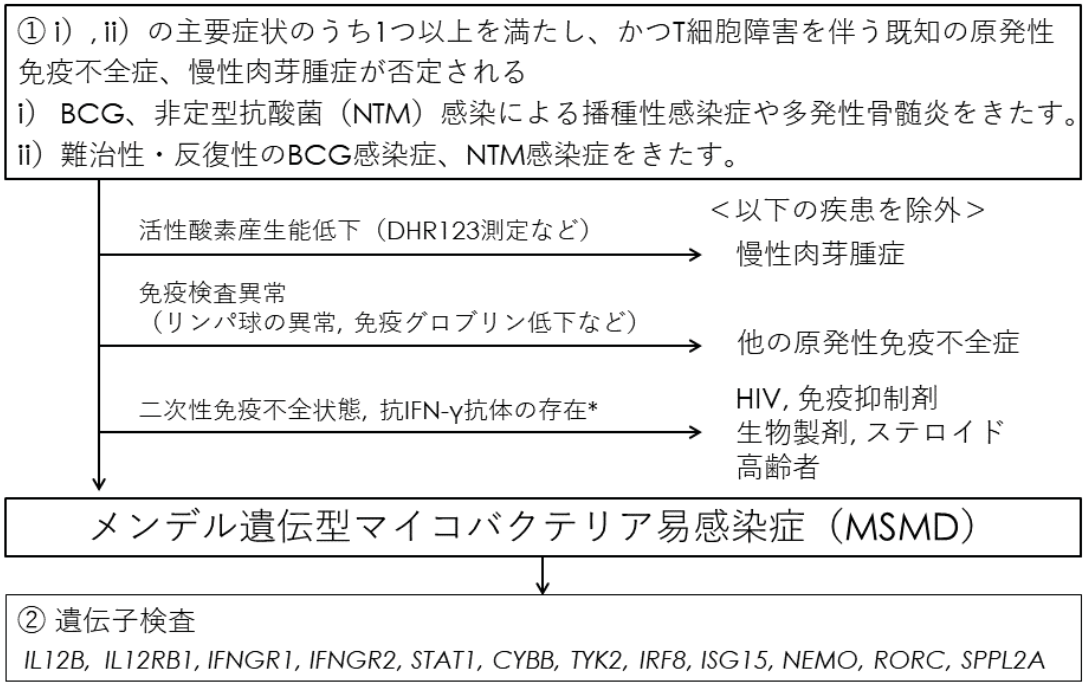


図 1：MSMD 診断のフローチャート

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

合併症

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

重症度分類

i) 重症

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

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

ii) 中等症

BCG、NTM による感染症に対して継続した治療や予防法を行う場合

iii) 軽症

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

治療

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

予後

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

診療上注意すべき点

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

予防接種

MSMD の診断がついている患者では、BCG の接種は回避する。

文献

1) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. Semin Immunol 2014; 26: 454-470.

2) Okada S, Markle JG, Deenick EK, et al. IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. Science 2015; 349: 606-613.

3) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. J Clin Immunol 2011; 31: 309-314.

4) Okada S, Ishikawa N, Shirao K, et al. The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-gamma receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-gamma signal transduction. J Med Genet 2007; 44: 485-491.

5) Tsumura M, Okada S, Sakai H, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. Hum Mutat 2012; 33: 1377-1387.

6) Hirata O, Okada S, Tsumura M, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. Haematologica 2013; 98: 1641-1649.

7) Imamura M, Kawai T, Okada S, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. J Clin Immunol 2011; 31: 802-810.

8) Ueki M, Yamada M, Ito K, et al. A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. Clin Immunol 2017; 174: 24-31.

9) de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. Medicine (Baltimore) 2010; 89: 381-402.

10) Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. Nat Genet 1999; 21: 370-378.

11) Edgar JD, Smyth AE, Pritchard J, et al. Interferon-gamma receptor deficiency mimicking Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr 2001; 139: 600-603.

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

診療ガイドライン

Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 欠損症

MyD88 欠損症

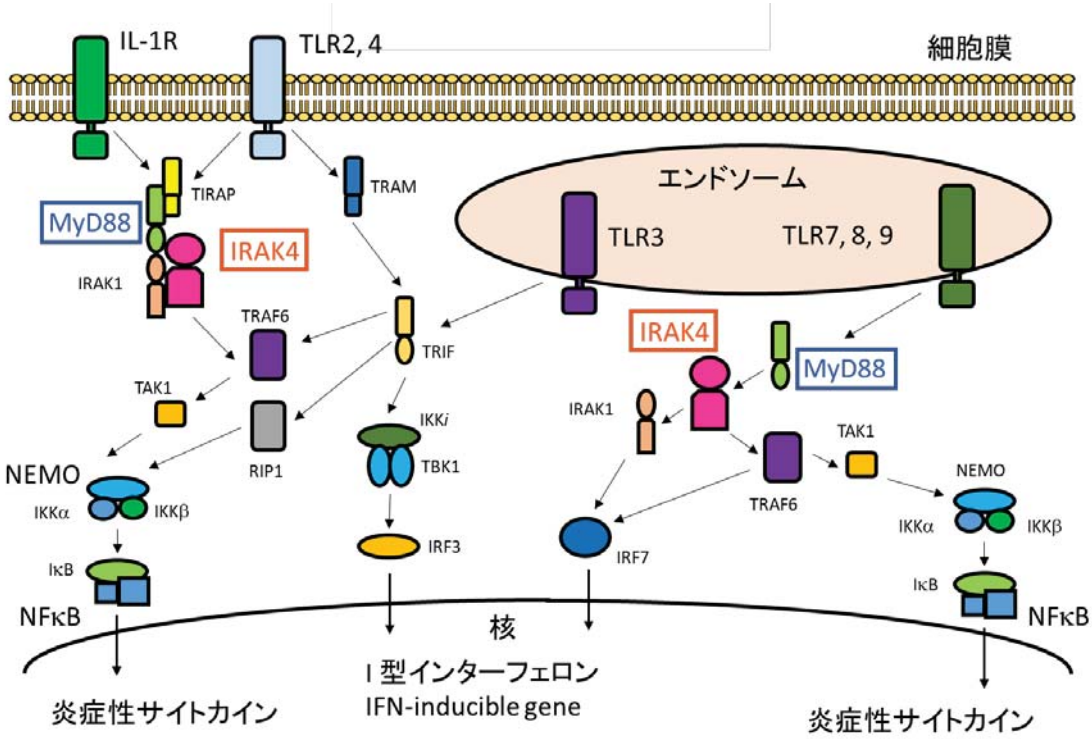
疾患背景

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

原因・病態

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

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



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

臨床像

1. 臨床症状・臨床経過

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

表 1. IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症における感染症の特徴

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

文献 3 より改変

表 2. 国内の IRAK4 欠損症患者の臨床像

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

GBS: B 群溶血性連鎖球菌。文献 4 より改変。

2. 検査所見

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

3. 特殊検査

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

診断

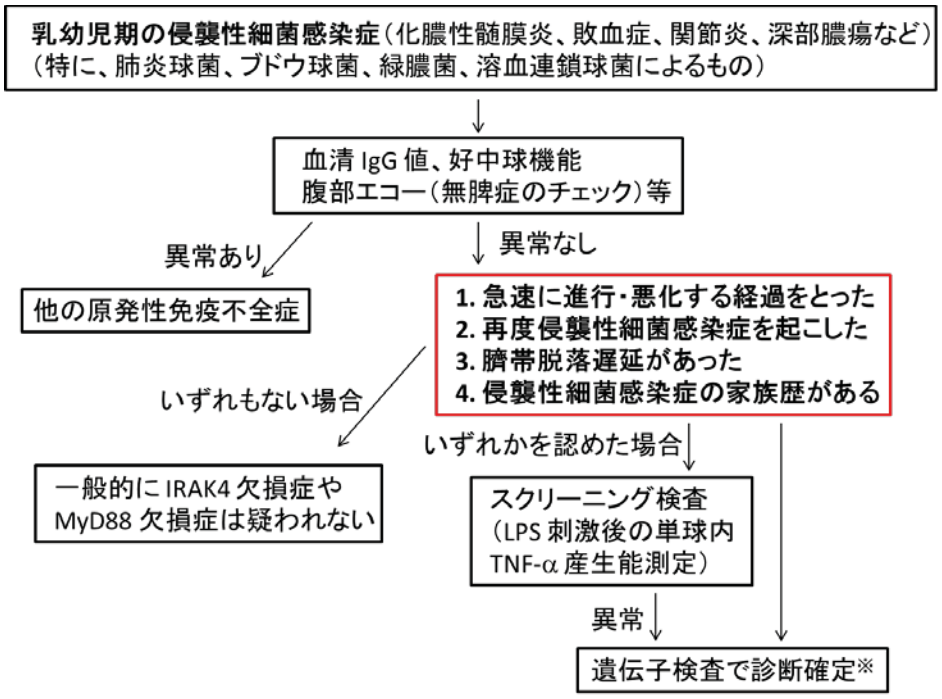
1. 鑑別診断

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

2. 診断基準

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

3. 診断フローチャート



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

4. 重症度分類

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

治療

管理方法（フォローアップ指針）、治療

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

予後

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

予防接種

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

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

Clinical Question

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

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

推奨

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

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

根拠の確かさ　C

背景

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

解説

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

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

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

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

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

解説

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

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

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

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

診療ガイドライン

慢性皮膚粘膜カンジダ症

疾患背景

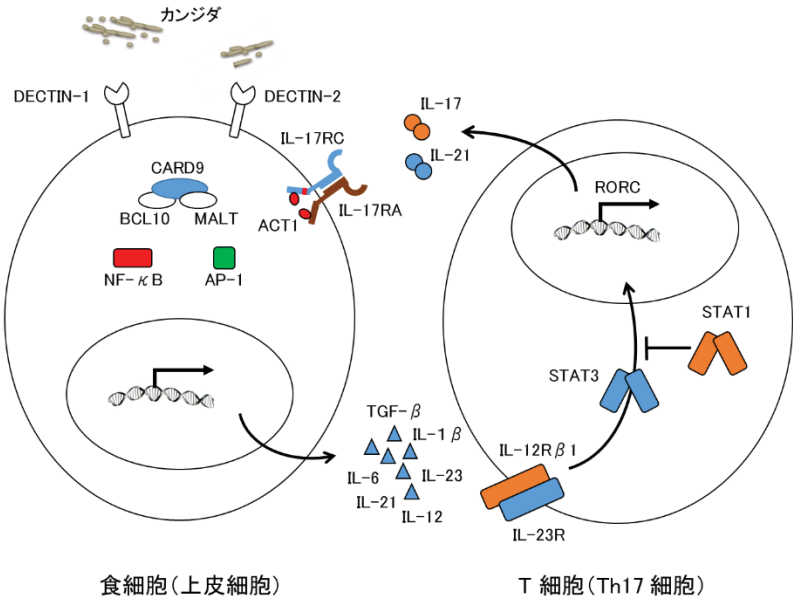
皮膚、爪、口腔粘膜、外陰部などの表在性の慢性、難治性カンジダ感染を基本的な臨床像とし、他の病原体には通常易感染性を呈さない原発性免疫不全症候群である[1]。近年、慢性皮膚粘膜症の原因が解明されたことにより、その臨床像も明確になってきた。2018 年の国際分類[2]によると、Predisposition to mucocutaneous candidiasis として IL-17F 欠損症[3]、IL-17RA 欠損症[3]、IL-17RC 欠損症[4]、STAT1 機能獲得型変異[5,6]、ACT1 欠損症[7]の 5 疾患が記載されており、これらが慢性皮膚粘膜カンジダ症に該当する。IL-17F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

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

原因・病態

表在性真菌感染に対する生体防御には、上皮による物理的バリア、好中球、T 細胞（特に Th17 細胞）が重要な役割を果たしている。高度に好中球や T 細胞機能が障害されている場合、侵襲性真菌感染症を起こしやすい。表在性真菌感染症では、特にカンジダ感染の頻度が高く、Th17 細胞が産生する IL-17 や IL-21 が感染防御に重要な役割を果たす。これらのサイトカインは、粘膜上皮細胞に作用し、抗菌ペプチド（βディフェンシンなど）の産生を促進する。また、炎症性サイトカインの産生を介して、好中球の活性化、感染局所への好中球の遊走を誘導する。慢性皮膚粘膜カンジダ症の責任遺伝子として、IL17F[3]、IL17RA[3]、IL17RC[4]、STAT1[5,6]、ACT1[7]が同定されているが、いずれも Th17 細胞の機能に関連する分子である。慢性皮膚粘膜カンジダ症は原因が同定されていないものもある。

図 1. Th17 細胞の分化と Th17 細胞の抗真菌作用



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

臨床像

1. 臨床症状・臨床経過

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

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

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

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

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

2. 検査所見

$CD4^{+}$T 細胞、メモリーB 細胞、IgG_2、IgG_4 が低下することがあるが特異的な所見ではない。

3. 特殊検査

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

診断

1. 鑑別診断

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

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

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

2. CARD9 欠損症

深部臓器の真菌感染症をおこしやすい。*CARD9* 遺伝子異常が原因である。

3. STAT3 遺伝子による高 IgE 症候群

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

4. IL-12p40 欠損症および IL-12 受容体β1 欠損症

抗酸菌やサルモネラに対する易感染性を主な臨床像とする。

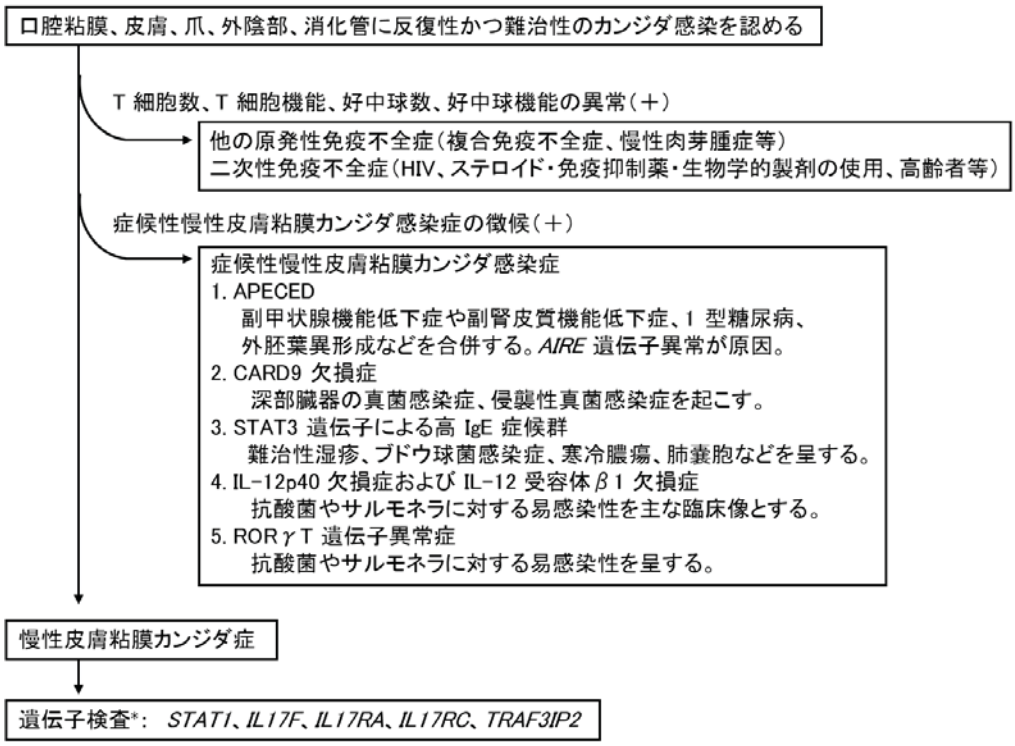
5. RORγT 異常症

抗酸菌やサルモネラに対する易感染性を呈する。

2. 診断基準

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

3. 診断フローチャート



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

4. 重症度分類

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

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

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

治療

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

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

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

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

予後

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

予防接種

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

1. Puel A, Cypowyj S, Marodi L, Abel L, Picard C, Casanova JL. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):616-622.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96-128.
3. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science.* 2011;332(6025):65-68.
4. Ling Y, Cypowyj S, Aytekin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 2015;212(5):619-631.
5. Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 2011;208(8):1635-1648.
6. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med.* 2011;365(1):54-61.
7. Boisson B, Wang C, Pedergnana V, et al. An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunity.* 2013;39(4):676-686.
8. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood.* 2016;127(25):3154-3164.
9. Leiding JW, Okada S, Hagin D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):704-717 e705.

Clinical Question

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

CQ1. 皮膚粘膜や爪、食道などの病変に対して抗真菌薬を使用するべきか。

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

解説

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

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

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

CQ2. 造血幹細胞移植は適応になるか。

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

解説

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

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

診療ガイドライン

遺伝性血管浮腫

疾患・背景

はじめに

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

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

原因・病態

名前のとおり遺伝性、つまり遺伝子の異常によって生じる先天的な疾患である。最初に HAE を報告したのは米国の有名な内科医オスラーである。オスラーは今からさかのぼること 130 年前、5 世代にわたって血管性浮腫を呈した 1 家系を発表している 5)。もちろん当時はどんな分子の異常が原因であるかわからなかったが、1963 年になって補体 C1 インヒビター（C1-INH）の機能低下によることが明らかにされた 6)。C1-INH は、C1 インアクチベーター、C1 エステラーゼインヒビターとも呼ばれる。名前の通り、補体 C1 の活性化を抑制する機能を有する補体制御分子である。一見なんら関係ないように見える HAE と補体であるが、C1-INH という補体制御分子を介して密接に関連しているのである。近年、C1-INH に異常を認めない HAE が報告されている（HAE with normal C1-INH） 7) 8)。C1-INH の異常を伴う HAE（HAE-C1-INH）よりもさらにまれな病態で、凝固 XII 因子など複数の遺伝子異常が報告されている 9)。なお HAEI 型、II 型、III 型という分類があるが、HAEI 型は C1-INH たんぱく質量が低下し（もちろん機能も低下）、HAEII 型は C1-INH タンパク質量は正常で機能のみ低下

している。C1-INH が原因ではない HAE を HAEIII 型と呼んでいたが、最近では HAE の原因が詳細にわかってくるにつれて原因遺伝子を HAE の後につける呼び方が広まってきている。すなわち HAEI 型、HAEII 型は HAE-C1-INH となる。

１．HAE Ⅰ型・II 型 (HAE-C1-INH) C1-INH 遺伝子の異常と浮腫

C1-INH 遺伝子の異常によって、C1-INH たんぱく質が減少したり十分に機能しなくなってしまうのがこの疾患の原因である。ではなぜ C1-INH の機能異常が浮腫を起こすのであろうか？ 上述したように C1-INH は補体 C1r、C1s の機能を抑制する作用があるが、それ以外のたくさんのセリンプロテアーゼを抑制する。C1-INH は補体だけでなく凝固・線溶系、キニン系の活性化にかかわるセリンプロテアーゼもたくさん抑制する。C1-INH の機能障害により過剰な補体の活性化が進み、C3a、C5a などの強力な炎症作用を有する補体分解産物が形成される。これらの補体分解産物が血管からの水分の漏出と浮腫の出現に関与している可能性がある。補体活性化の結果、補体 C4 が消費されて低下するため、補体 C4 測定は簡便な HAE 診断法となっている。しかし HAE の浮腫形成にもっとも大きな役割を果たしているのはブラジキニンである 12)。ブラジキニンは、C1-INH による抑制が十分でないためにキニン系が過剰に活性化されて生じる強力な炎症メディエーターである。ブラジキニンは血管内皮細胞にある受容体に働いて血管内皮細胞を収縮させて内皮細胞間の隙間を広げるために水分が血管外に漏出して浮腫を起こす。

遺伝形式

常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。両親の片方が患っていた場合にその子供たちに遺伝する確率は理論上 50%になる。患者の 75%は家族歴があるが、残りの 25%は家族に同じ症状を持つ患者がいない。したがって家族歴がない場合でも HAE の可能性に留意が必要である。100%に家族歴があるということにならない理由として、ほかの家族が C1-INH に異常を持っていても症状が軽くて見逃されている場合や、その患者から新たに遺伝子異常が始まった de novo mutation の場合などが考えられる。

疫学

まれな疾患である。頻度は 5 万人に 1 人という報告が多く人種差はないと考えられている。わが国では 2500 人患者さんがいる計算になるが、実際には 400 名あまりしか診断されていない。まだまだ患者にも医療従事者にも認知度が低い疾患と言える。大澤らの全国アンケート調査でも、医師の認知度は低く 13)、患者が発症から診断されるまで 14 年近くかかっていることが明らかになった 14)。これは論文、学会発表で報告された症例でも同じであった。私たちは 1969 年のわが国最初の HAE 報告から 2012 年までの全ての英文・和文論文、学会報告をまとめたが、やはり発症から診断まで平均 19 年かかっていた 15)。

臨床症状

浮腫はからだのさまざまな場所に起こりうる。24 時間で最大になり数日で自然に消褪する発作を繰り返す。多くは 10 歳代から 20 歳代に初発する。浮腫がもっともわかりやすいのは皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。

1）皮膚の症状

まぶたや口唇、手、足、腕、脚などのはれが突然生じる。はれる前に皮膚の表面がピリピリすることもある。皮膚の深いところ、真皮深層の浮腫なので、境界の不明瞭な浮腫となるし、指で押しても普通の浮腫のように圧痕を残すことはない。発疹やかゆみをともなう蕁麻疹とは異なる。

2）消化管の症状

消化管に浮腫が生じると、腹部膨満感、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢などの症状を起こす。腹痛はしばしば激烈で、急性腹症としての鑑別が必要になることがある。腹部 CT や超音波検査が有用で、腸管の限局性の浮腫を認める。女性の場合、生理痛や子宮内膜症の症状として長い間誤診されていることが多々あり、これも診断の遅れの原因のひとつと思われる。

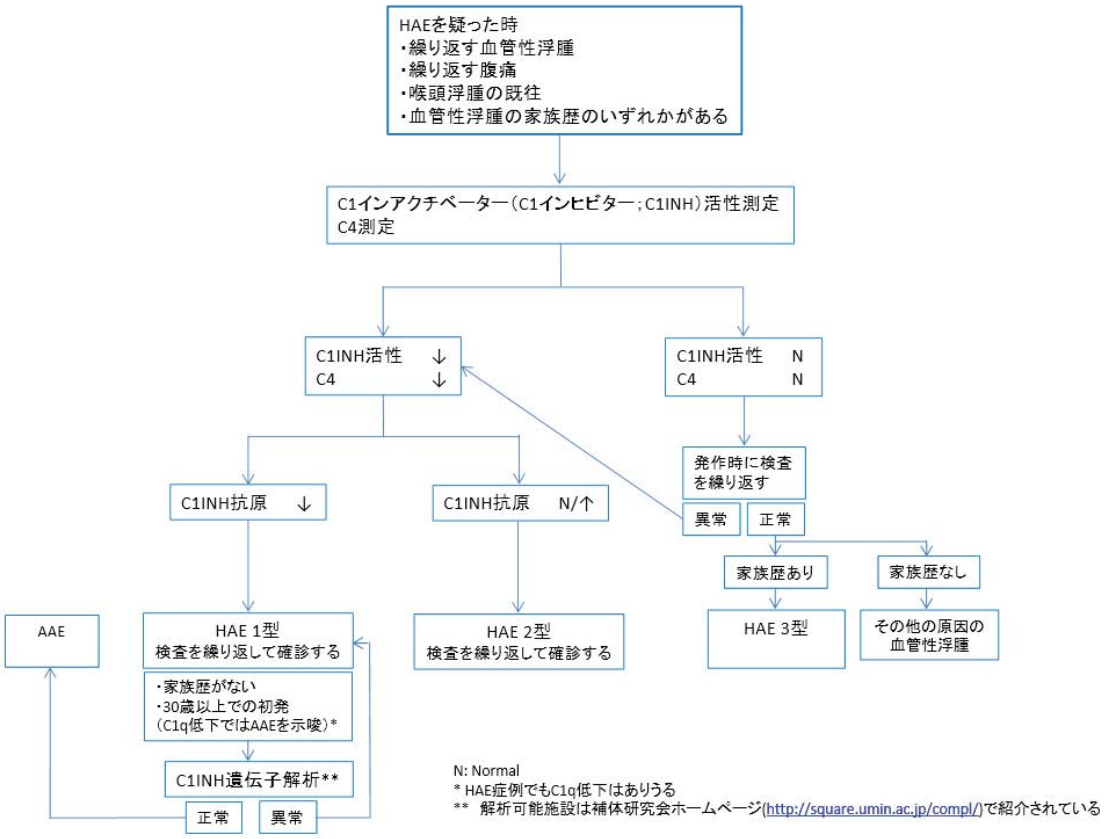
3）喉頭の症状

喉頭の粘膜に浮腫が生じると窒息の危険がある。喉頭浮腫による窒息死が稀ならず報告されており注意が必要である。窒息に至らなくても、嚥下困難、絞扼感、声が変わる、声がかすれる、発声しづらくなる、呼吸困難感や息苦しくなるなどの様々な症状を呈する。HAE 患者の 50%は一生のうち一度は喉頭浮腫を経験するとされている 16)。喉頭浮腫が万一起きた場合には後述するような迅速な対処が必要となる。

4）併用が禁忌の薬剤として ACE 阻害薬がある。ACE はブラジキニンの分解作用を持った酵素であるため ACE 阻害により HAE が重症化する可能性があるためである 17)。

診断

診断の手順ならびにフローチャート（図）を示す。



図は文献 18 より抜粋

HAE の疑いがある全患者(即ち、原因不明の再発性血管性浮腫がある患者)は、血液中の C4、C1-INH 濃度、および C1-INH 活性を定量し、これらの検査で異常に低値である場合は、再検査を行って診断を確定するべきである。一方、家族歴はあり、臨床症状も HAE 1 型, 2 型と区別がつかないが、C1-INH (蛋白量、活性), C4, は正常の場合には、HAE3 型と診断する。

診断基準 18)

1．突発性の浮腫

2．補体 C4 の低下、C1-INH 活性の低下 (<50%)

3．家族歴 (同一家系内に 1, 2 を有する者が本人以外にいる)

以上の 3 つがあれば HAE- C1-INH と診断できる。家族歴がない場合に HAE-C1-INH の孤発例か後天性血管性浮腫と考えられる。後天性血管性浮腫とは C1-INH 遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗 C1-INH 抗体などにより C1-INH が消費されて血管性浮腫を発症した後天的疾患である。血清補体 C1q たんぱく質定量 (保険適用外) が低値であれば後天性血管性浮腫とされるが、HAE- C1-INH の場合でも低値を示すことがあるため鑑別には十分ではない。確定診断のためには C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) 異常の同定が望ましい。

検査の注意点

・HAE を疑った場合にはまず補体 C4 濃度を測定する。HAE であれば発作時には 100%、発作がないときでも 98%の確率で基準値を下回る。日常診療ではもっとも簡便な方法である。
・HAE であれば C1-INH 活性は発作時であるか否かにはかかわらず 50%未満になるので診断には最も有用である。保険適用があるが、検査結果が得られるまで数日かかる。
・C1-INH タンパク質定量は HAEI 型、II 型を区別するために施行するが、治療に当たっては必須とはいえない。保険適用外である。
・HAE-C1-INH では C1-INH 遺伝子（*SERPING1*）のヘテロ変異を認める。
・C1-INH に異常がない HAE（HAEIII 型とも呼ばれる）を診断できるバイオマーカーはない。確定診断には遺伝子検査が必要になる。
・HAE の遺伝子検査については一般社団法人日本補体学会
（http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html）までお問い合わせいただきたい。

治療 1)

発作出現時の治療と発作の予防の 2 つに分けられる。

１）発作時の治療

世界的には C1-INH 製剤、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬、カリクレイン阻害薬の 3 系統が存在するが、わが国では 2018 年 12 月現在、ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤であるベリナート P®静注とブラジキニン B2 受容体拮抗薬（イカチバント ®）に保険適用がある。顔面、頸部、喉頭、腹部の発作には積極的に投与する。イカチバントは HAE における浮腫形成の主たるメディエーターであるブラジキニンを競合的に阻害する。

２）発作の予防

① 短期予防

あらかじめ処置や手術がわかっている時の発作予防である。ベリナート P®が 1990 年にわが国で承認されて以来、効能・効果は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら侵襲を伴う処置に対する発作予防の必要性が認められ、2017 年 3 月ベリナート P®の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加された。抜歯などの歯科治療や侵襲を伴う手術前の 6 時間以内に C1-INH 製剤の予防的投与を検討する。

② 長期予防

1 か月に 1 回以上あるいは 1 か月に 5 日以上の発作がある場合、または喉頭浮腫の既往がある場合には、トラネキサム酸（トランサミン ®）、タンパク同化ホルモン（ダナゾール ®）の投与が検討される。トラネキサム酸の効果は限定的である。タンパク同化ホルモンは有効であることも稀ではないが、副作用が多く、肝障害、高血糖、多毛、

男性化などがある。保険適用がない点にも注意が必要である。欧米ではヒト血漿由来のC1-INH製剤（シンライズ®）の予防投与（週2回、静注）が認められているが、わが国では未承認である。

２．HAE III型　(HAE with normal C1-INH)

Borkらは2000年にC1-INHの異常を伴わないHAEとしてC1-INHが正常なHAE（HAE with normal C1-INH）の詳細な報告をおこなった７)。この疾患はHAEIII型とも呼ばれている。この報告では、それぞれ独立した10家系の10名の女性患者が皮膚、消化管、気道に浮腫が繰り返し生じC1-INH異常によるHAEI型、II型と同様な症状を呈するがC1-INHに異常はない。重要なことは、これら10名の女性患者はすべて同様の症状を呈する血縁のある家族がおり、その数は26名、すべて女性であった。Binkleyらも2000年に妊娠あるいはエストロゲン内服にともなって同様の症状を呈する1家系、7名の女性患者を報告している８)。この家系もHAEIII型と考えられる。その後、同様の報告が相次いでなされ、HAEI型、II型と異なる疾患であることが明確になってきた（表１）９）１０)。その頻度は10万人に１人と考えられ､そのうちの約25%に凝固第XII因子の機能亢進を伴う変異が報告されているが、残りについては原因遺伝子は不明であった。2018年、アンギオポイエチン１の遺伝子異常とプラスミノーゲン遺伝子異常が報告された。とくにプラスミノーゲン遺伝子異常は凝固XII因子、アンギオポイエチン１と異なり、欧米だけでなくアジア人のHAEIII患者の一部でも存在することを私どもは報告した19)。この報告により欧米で報告されてきたHAEIII型がアジア人にもあること、遺伝子異常の背景は欧米と異なる可能性も示された。強力な増悪因子はエストロゲン製剤、妊娠であり、ホルモン環境が重要であるが、外傷、抜歯、ストレスなども増悪因子になりうるのはHAEI型、II型と同じである。HAEIII型において浮腫が生じる病態は不明であるが､臨床症状や増悪因子､有効な治療法など多くの点がHAEI型、II型と共通していることから、ブラジキニンの生成に関与する経路の複数の遺伝子異常の関与が推測されている20)。

重症度

遺伝性血管浮腫の診断確定した患者であれば、発作の既往の有無を問わず重症と判断する。

予後

おおむね良好である。診断がついていなくても発作を呈さないこともある。発作を併発した場合には早期診断と早期治療が重要である。喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必要である。

社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに遺伝性血管浮腫が含まれており、指定難病として申請が可能である。

まとめ

HAE は繰り返す浮腫発作が体の様々な部位に生じる遺伝性疾患である。発作の部位によっては激しい腹痛で救急を受診する可能性があり、さらに注意すべきは喉頭浮腫による窒息死が生じうることである。根治的な治療はできないものの、発作に対して有効な治療薬があるので早期診断、早期治療は重要である。

HAE のような希少疾患ではひとりでも多くの患者の情報を正確に収集し、病態の把握や診断基準の作成に役立てる必要がある。欧米ですでにいくつかの登録システムが稼働しているように、わが国においても患者レジストリーの構築が不可欠である。現在、一般社団法人日本補体学会の主導のもとに HAE レジストリー構築が進められている。地道な患者情報の蓄積とその成果の積極的な発信によって、疾患の認知度を改善することが可能になっていくと思われる。

本疾患の関連資料・リンク

コンサルト先として一般社団法人日本補体学会（http://square.umin.ac.jp/compl/）が存在する。

文献）

1）堀内孝彦、大澤勲、岡田秀親、他. 遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン改訂 2014 年版. 補体 51(2)：24-30, 2014
(http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html)

2）Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol. Int.* 61(4):559-562, 2012

3）堀内孝彦. 突発性浮腫への対応 ～遺伝性血管性浮腫（HAE）の鑑別診断と治療～. 週刊「日本医事新報」No.4545： 73-79, 2011

4）Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1: 129-31, 1882

5）Osler, W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95(2)：513-26, 1888

6）Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am. J. Med.* 35:

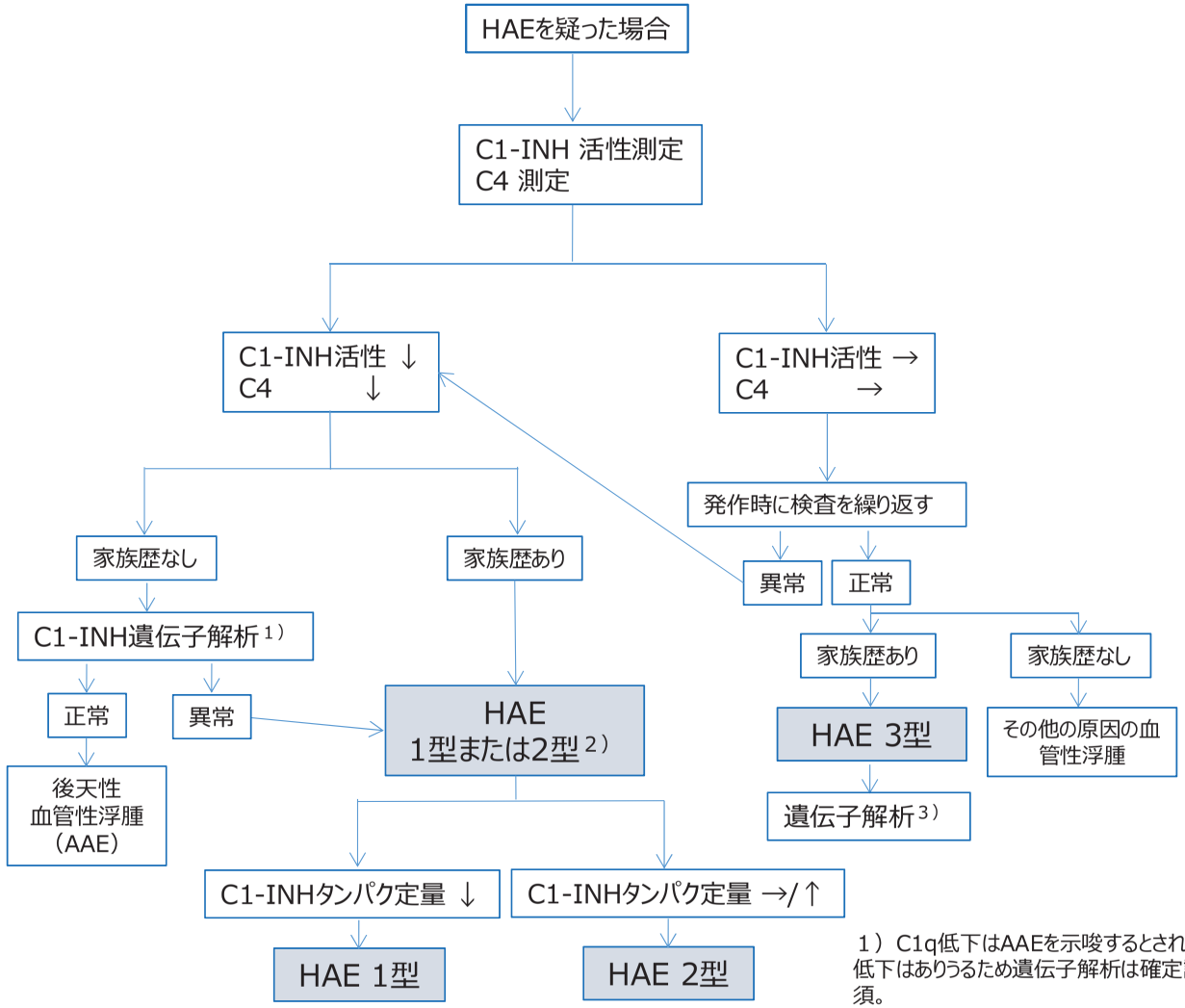
37, 1963
7) Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 356: 213-217, 2000
8) Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 546-550, 2000
9) Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343:1286-1289, 2006
10) 堀内孝彦、山本哲郎. C1インヒビター欠損と遺伝性血管性浮腫 (HAE). In; 補体への招待 (大井洋之、木下タロウ、松下操編)、メジカルビュー社、東京、2011、p139-147.
11) Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 51(2): 170-182, 2016
12) Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J. Clin. Invest.* 109(8): 1057-1063, 2002
13) 大澤勲、長町誠嗣、草場岳ほか：遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE) ―疾患概要と疾患認知度全国調査―. *Pharma Medica* 29: 109-118, 2011.
14) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 114(6): 492-8, 2015
15) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al: Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343: 210-214, 2012.
16) Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann. Intern. Med.* 163(10): 1229-1235, 2003
17) Horiuchi T. The ABC of angioedema: Ace inhibitor, Bradykinin, and C1-inhibitor are critical players. *Intern. Med.* 54(20): 2535-2536, 2015
18) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫 (HAE). In: 日本免疫不全研究会編：原発性免疫不全症候群診療の手引き. pp.130-135、診断と治療社、東京、2017
19) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. Allergy 73(11):2244-2247, 2018
20) Horiuchi T: Hereditary angioedema from 1888 to 2018 -Progress and Problems. Intern. Med. 57: 3065-3066, 2018

表１　HAE1型/2型と3型の特徴

特徴	HAE　1型／2型 （HAE-C1-INH）	HAE　3型 （HAEnCI）
発症年齢	10歳代に多い	20歳代以降が多い HAE-F12はやや若い（平均20.3歳）
男女比	やや女性に多い（４：6程度）	多くは女性 とくにHAE-F12は99%（68/69）女性＊
頻度	5万人に1人	10万人に1人
浮腫の部位	四肢＞顔面	HAE-F12　皮膚（含む顔面）・腹部が多い HAE-ANGPT1　皮膚・腹部が多い HAE-PLG 舌が多い
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性（浸透率低い）
原因遺伝子	すべてC1-INH	25%はFactor XIIの異常 ANGPT1異常が1家系報告 PLG異常も複数家系で報告
増悪因子	外傷、抜歯、ストレス、感染、妊娠、ACE阻害薬	妊娠、エストロゲン製剤の関与が大きい（とくにHAE-F12）＊
治療	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 C1-INH製剤、ブラジキニン受容体阻害薬、カリクレイン阻害薬など	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 HAE1型、2型の治療薬が有効な場合がある

＊Bork et al. Allergy 2015
堀内孝彦　医学のあゆみ　2016改変

図１　HAE診断フローチャート



１）C1q低下はAAEを示唆するとされるがHAEでもC1q低下はありうるため遺伝子解析は確定診断のためには必須。
２）遺伝子解析は必須ではない。
３）凝固XII因子、アンギオポイエチン１、プラスミノーゲン遺伝子異常を解析する

推奨

CQ1	遺伝性血管浮腫患者の発作時の治療は必要か？
推奨文	1.型、2 型、3 型において、発作は部位によらず可能な限り早期に治療することを推奨する。特に上気道に生じている発作は、挿管または気道への外科的介入を早期に検討しつつ、迅速に対応する。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを推奨する

コメント	顔面、上気道の発作は窒息に至る可能性がある。腹部の発作は疼痛を伴い患者を衰弱させる。手足などの末梢性の発作は機能障害をきたす。 これらの HAE 発作がもたらすすべての影響は、治療により最小化することができる。HAE 発作の臨床経過は予測不能であり、喉頭浮腫による死亡の可能性もあるため、細心の注意を払うことが重要である。 C1-INH 製剤（ベリナートなど）、カリクレイン阻害剤（エカランチド）またはブラジキニン受容体アンタゴニスト（イカチバント）による早期治療は、発作の重症度を問わず症状消失までの時間を短縮し、総発作期間も短縮する。

CQ1-1	遺伝性血管浮腫患者(1 型、2 型)の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	発作に対しては 2018 年 12 月現在、1 種類の C1-INH 製剤【商品名：ベリナート（CSL Behring）】もしくはブラジキニン受容体アンタゴニスト 【一般名：イカチバント，商品名：フィラジル（シャイアー・ジャパン)】での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A（とても強い）
推奨の強さ	強い:実施することを提案する

コメント	HAE　1 型/2 型の発作時治療には、日本において、現在 2 種類の製剤が使用可能である C1-INH 製剤 ベリナート：ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤である。平均血漿半減期は 30 時間より長い。わが国では 1990 年から発売されている。安全性および忍容性は良好であり、ウイルス感染やプリオン病などの重篤な有害事象は 1 例も報告されていない。C1-INH 濃縮物を用いた前処置による予防について、利点があるにもかかわらず、有効性についての証拠は乏しい。症例報告およびシリーズでは、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低

	下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。通常の発作では1000単位（2バイアル）または20単位/ kgの用量のベリナートを使用する。 ブラジキニン受容体アンタゴニスト イカチバント：ブラジキニンは、ブラジキニンB2受容体に結合してこれを刺激することにより血管拡張および毛細血管透過性を亢進させる. イカチバントは10アミノ酸合成ペプチドであり、ブラジキニンがブラジキニン B2 受容体に結合することを特異的選択的に競合阻害する。 イカチバントは、大人（18 歳以上）におけるあらゆるタイプのHAE発作への投与が可能であり、発作時の自己注射が認められている。皮下注射製剤であり、1〜2時間の血漿半減期を有する。一過性の局所注射部位反応（紅斑、喘息、掻痒、および灼熱感）が起こるが、イカチバントの安全性および忍容性は良好である。アレルギー反応は報告されていない。成人には通常プレフィルド・シリンジ1本（イカチバント30 mg/3mL）を皮下注射する。 【我が国における留意点】 ・2018年11月現在、ベリナートの投与方法は点滴静脈注射のみである ・日本では2018年11月にイカチバントが発売され、自己注射が可能となった。
【引用文献】	Bork K, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Arch Intern Med. 163(10):1229-1235, 2003 Craig TJ, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol 124: 801-808, 2009 秀　道広他. 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性, 薬物動態および安全性評価のための第III相非盲検試験. アレルギー67：139-147, 2018 Aberer W, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. Allergy 69: 305-314,2014

CQ1-2	遺伝性血管浮腫患者(3型)の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	基本的に対症療法ではあるが、個々の症例に応じてC1-INH製剤もしくはブラジキニン受容体アンタゴニストを使用してもよい
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い；実施することを推奨する

コメント	C1-INH製剤 HAE3型の患者ではC1-INHの欠損はないが、C1-INHによる治療は多くの場合有効であるようである。ただし HAE1/2 型患者よりも効果は様々である。 カリクレイン阻害剤　ブラジキニン受容体アンタゴニスト 海外では、カリクレイン阻害剤（エカランタイド)、ブラジキニン受容体アンタゴニスト（イカチバント）についてはいくつか有効であったとする報告もある。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） HAE3型の発作に対するオンデマンド治療としての使用は勧めない。
【引用文献】	Bork K, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). Allergy 72:320-324,2016 Bouillet L, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. Immunity, Inflammation and Disease 5:29-36,2017

CQ2	遺伝性血管浮腫患者の短期予防的治療は？
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。 【短期予防について：短期補充】 発作を誘発する可能性のある侵襲的処置の前に、短期的な予防を行うことを推奨する。
エビデンスの強さ	C（弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する

コメント	【短期予防に関して】 外科手術による侵襲、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道胃十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。日本では 2017 年 3 月にベリナートの予防的投与が承認されている。

CQ2-1	1 型、2 型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	C1-INH 製剤による前処置による予防は、上部の気道・消化管への機械的衝撃に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。 発作に対しては 2018 年 12 月現在、C1-INH 製剤【ベリナート（CSL Behring）】での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A（とても強い）
推奨の強さ	強い:実施することを提案する

コメント	外科手術による外傷、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道胃十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。歯の抜去後、処置前による予防を受けていない患者の 3 分の 1 以上が局所的な血管浮腫を発症し、その 50%が 10 時間以内に発生し、75%が 24 時間以内に発症する。前処置による予防は、上述の処置後の血管浮腫のリスクを低減する。前処置による予防的を行ってもなお、突発的な発作が起こる可能性があるため、患者を続けて経過観察すべきであり、オンデマンド治療が可能な状態である必要がある。 C1-INH 製剤 侵襲を伴う処置に対する C1-INH 製剤を用いた発作予防について、有効性についての証拠は認められる。症例報告では、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。従って、C1-INH 製剤による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。C1-INH 製剤は、処置の開始にできるだけ近い時間に、発作予

	防のために使用すべきである。侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に1000～1500 単位を投与する。 カリクレイン阻害剤　ブラジキニン受容体アンタゴニスト 有効な報告はない 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） トラネキサム酸（TA）は、侵襲後の発作の予防に用いられてきた。効果があるとする報告もあるが、エビデンスは乏しい。
【引用文献】	Bork K, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.; 112 (1) : 58-64,2011 Farkas H, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. Allergy ;67 :1586-1593,2012 Horiuchi T, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- a systematic review. J Cutan Immunol Allergy 2018 in press

CQ2-2	3 型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	現時点で強く推奨できる治療はなく、個々の症例に対し 侵襲的処置時にはC1-INH 製剤【ベリナート（CSL Behring）】での治療をしてもよい。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する

コメント	HAE1/2 型では、医療や外科手術中に発作を予防するために用いられているような短期予防が、HAE3 型では、体系的に分析されていない。HAE1/2 型と同様に、HAE3 型の発作は、歯科処置を含めた機械的外傷によって引き起こされる可能性がある。 しかし、HAE3 型における医療処置によって引き起こされる発作の誘発頻度に関するデータはなく、C1-INH 製剤の前処理が効果的かどうか、またはその手順によって発作が誘発されなかったかどうかは、推測にとどまる。今のところ、HAE3 型患者にどの短期予防が推奨されるべきかは不明である。
【引用文献】	Pinero-Saavedra M, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: clinical features and enzyme polymorphisms in 9 southwestern Spanish families. Ann Allergy Asthma Immunol 117:520-526,2016 Yu SK,et al. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. J Clin Anesth.35:488-491,2016

CQ3	遺伝性血管浮腫患者の長期予防的治療は？
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。 【長期予防について：定期補充】 病気の負担と患者の好みを考慮しながら、受診ごとに長期予防の評価を受け、かつ、疾患活動性の悪化に関連する事象に直面している患者（1カ月に1回以上、1カ月に5日以上の発作期間、喉頭浮腫の既往歴がある場合など）には、主治医の裁量により長期的な予防を考慮することを推奨する。
エビデンスの強さ	C（弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する

コメント	【長期予防に関して】 疾患の活動性、発作の頻度、患者の生活の質、医療資源の利用可能性、および適切な管理ができないことなどを考慮して、上記のように頻度が多い場合や喉頭浮腫の既往があるHAE患者すべてにおいて長期予防は考慮されるべきである。これらの判断要因はすべて時間とともに変化する可能性があるため、すべての患者は、少なくとも1年に1回、受診ごとに長期予防についての評価を受けるべきである。 長期予防を受けている患者は、治療の有効性および安全性について定期的に評価されなければならず、投与量および/または治療間隔は臨床的な効果によって検討されるべきである。

CQ3-1	1型、2型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防について　患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。 C1-INH製剤【ベリナート（CSL Behring）】での治療が推奨されるが日本では長期予防については未承認である。 抗線溶剤やアンドロゲン製剤【一般名ダナゾールなど】も考慮されるが、前者は副作用は少ないが効果が弱く、後者は副作用が多くまた未承認である。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する

コメント	C1-INH 製剤 HAE 発作の長期的予防に対して望ましい予防法であり、半減期に基づいて、週に２回投与されるべきであるとされる。 最近の研究によれば、C1-INH 製剤を体重 1kg 当り 40 もしくは 60 単位を、週に２回皮下注射することで、極めて良好にかつ用量依存的に HAE 発作を予防できるという報告がある。皮下投与は、静脈内投与による予防に比べ、簡便であり、C1-INH の血漿濃度をより定常的に保てる。定期的にまたは繰り返しヒト血漿由来の製剤の投与を受ける患者には、一般的に A 型肝炎と B 型肝炎のワクチンを適切に接種することが勘案されるべきである。日常的な C1-INH 製剤による予防は安全かつ効果的であることが示されており、HAE 発作が起こる度に急性期治療を行う場合に比べて患者の QOL を改善する。 カリクレイン阻害剤　ブラジキニン受容体アンタゴニスト 有効な報告はない アンドロゲン製剤 米国では 2008 年に C1-INH 製剤（商品名シンライズ）が長期予防薬として承認されるまで長い間アンドロゲン製剤が唯一の HAE 治療薬であった。小規模の RCT をふくめ多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている。しかしながら、体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用が患者の QOL を障害するため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では未承認。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） 基本的に抗線溶剤は、長期間の予防投与には推奨されない。有効性に関するデータはほとんどないが、一部の患者では有効であるかもしれない。それらは主に、C1-INH 製剤が利用できず、アンドロジェンが禁忌である場合に使用される。使用されるトラネキサム酸（TA）の用量は、1 日 30～50mg / kg（最大 1 日 6g）の範囲である。投与量の用量範囲についての研究や他の予防薬との比較は行われていない。
【引用文献】	Bowen T, et al Internatinal Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. Allergy Athma Clin Immunol 6:24,2010.

	Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol 114:281-288,2015

CQ3-2	3 型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防について　患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。 トラネキサム酸は使われる場合がある。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する

コメント	C1-INH 製剤 一部の報告では HAE3 型のうち FXII 異常を有する患者での長期予防に有効であるとされている。しかしわが国では HAE1 型、2 型での長期予防投与も認められていないため現時点では非現実的である。 カリクレイン阻害剤　ブラジキニン受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない 抗線溶剤（例：トラネキサム酸$^{+}$） HAE3 型患者におけるトラネキサム酸の治療効果は、この治療の信頼性が低い HAE1 型/2 型患者よりも優れているようである。数人の研究者は、HAE3 型患者の大部分の患者において、1 日に 1.5～4g のトラネキサム酸に対する良好な反応を報告している。例えば、Vitrat-Hincky らは、HAE3 型患者 26 人のフランスのコホートにおける発作頻度または重症度の 50%以上の低下を報告している。 Bork らは、HAE-FXII を有する 4 人の女性において、平均 98.3%の発作頻度の減少を示した。Deroux らは、トラネキサム酸での長期予防を用いた HAE3 型で FXII 異常を有する患者 10 人では、予防的治療を開始する前の発作の数と比較して、発作の頻度が 64%減少していることを報告し、Firinu らは 6 名の患者における発作数の 50%の減少を示した。他の研究者らは、患者集団の一部においてトラネキサム酸によ

	る長期予防の失敗を報告している。日本人 HAE3 型患者においてもプラスミノーゲン変異のある 1 例についてトラネキサム酸が著効したとの報告がある。 アンドロゲン製剤 HAE3 型に対する有効性については不明である。
	Deroux A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. Clin Exp Immunol.185:332-337,2016 Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII).Allergy 72:320-324,2016 Yakushiji H, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. Allergy 73: 2244-2247, 2018

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。

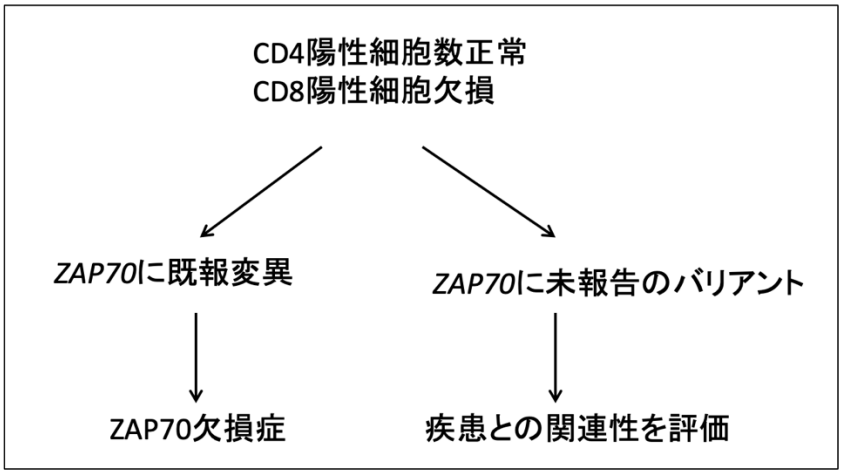
検査所見

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

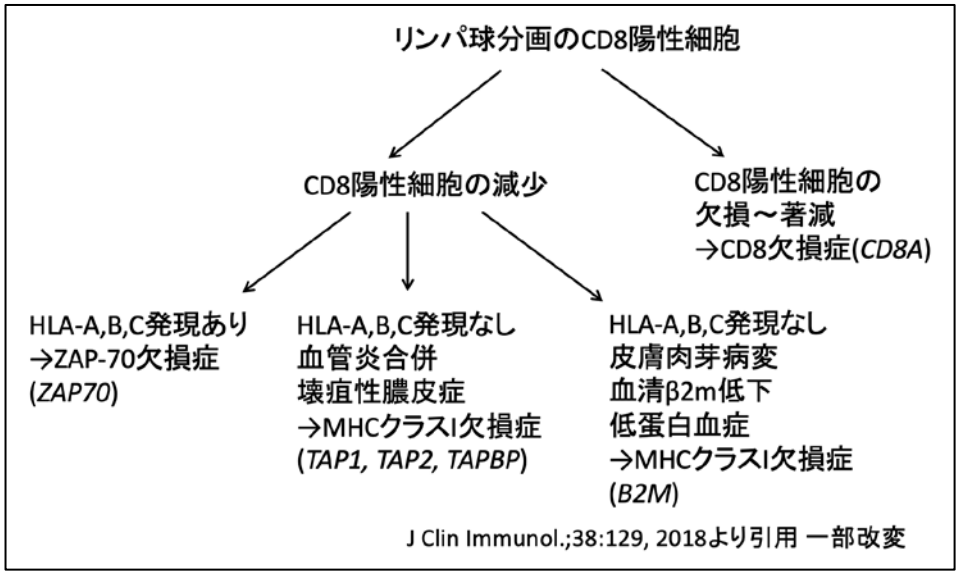
MHC クラスⅠ欠損症の多くは TAP1 [3)]または TAP2 [2)]遺伝子の異常に起因する。乳児期を通して無症状で、その後、呼吸器系に限局した細菌感染を反復するようになり、慢性肺疾患や気管支拡張症をきたすことが多い。その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum)や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合があり、血管炎の関与が示唆されている。TAP1,TAP2 遺伝子異常に起因するものでは、無症状で経過している例がある。TAPBP (tapasin) 遺伝子異常に起因するのは 1 例のみであり、遅発性の糸球体腎炎を発症しているが、TAP 遺伝子異常でみられる症状はみられていない[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

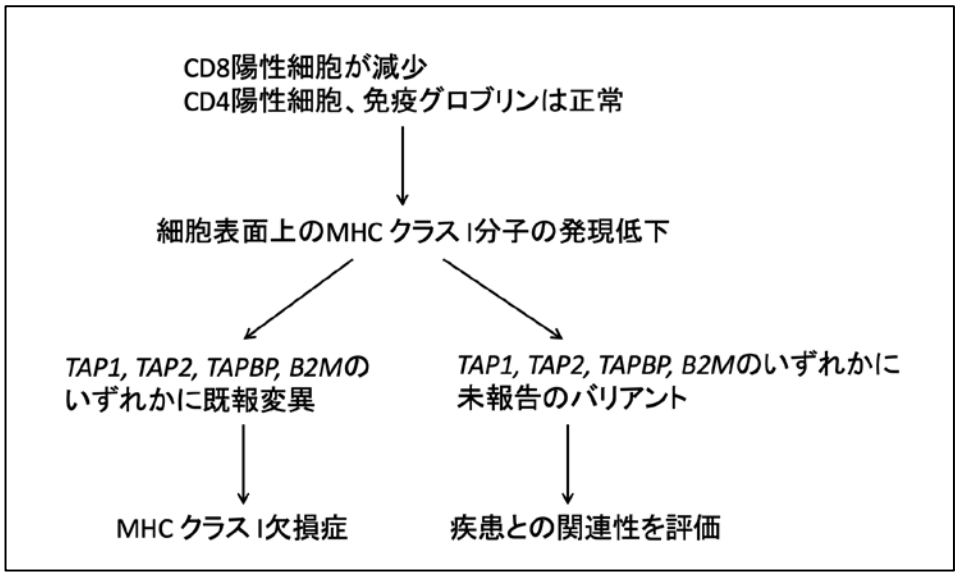
1. CD8 陽性細胞の欠損または著減
2. CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値は正常
3. 細胞膜表面上の MHC クラス Ⅰ分子の低下
4. B2M 遺伝子異常では、血清β2-microglobulin(β2m)低値

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*）

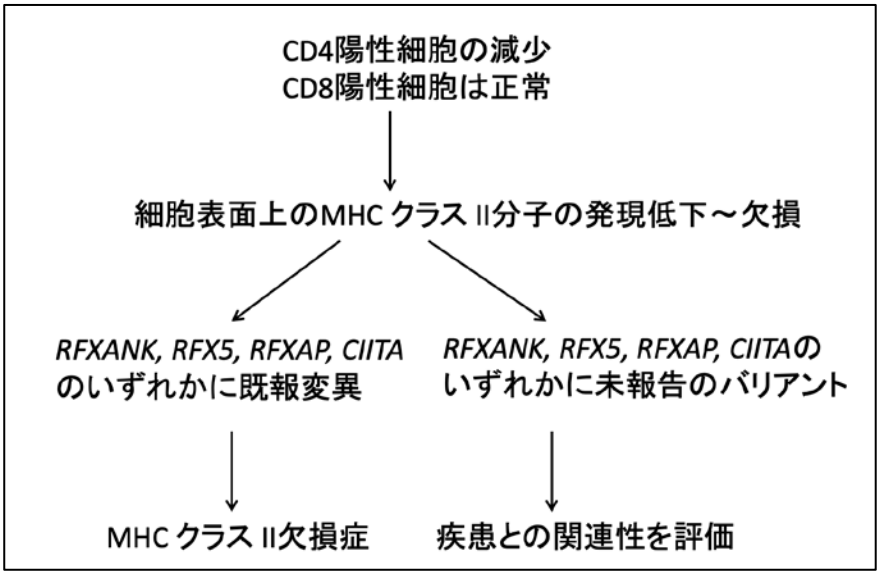
ウィルス、細菌、真菌、原虫に対して易感染性を示す。重篤な経過をたどることが多く、造血幹細胞移植(HSCT)を行わないと平均 4 歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったと報告されている[5]。まれに軽症な患者が存在する。種々の細菌感染、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎、皮膚粘膜カンジダ感染、*Cryptosporidium* による難治性下痢症などをしばしば認める。*Cryptosporidium* による胆道炎、サイトメガロウィルスなどによる肝炎、ウィルス性脳炎の報告がある。血液検査では CD4 陽性 T 細胞数の減少を示し、ほとんどの患者で全ての免疫グロブリ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

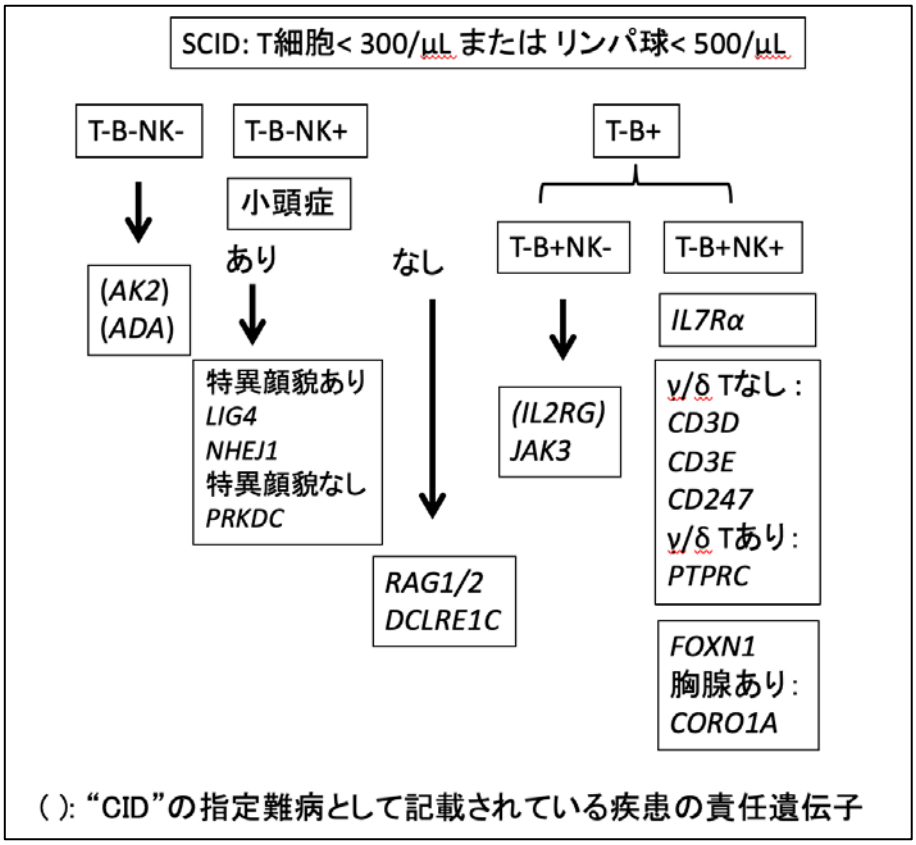
1 歳未満で発症し、本人由来 CD3+ T リンパ球数が< 300/ mm^3 かつ PHA によるリンパ球幼若化反応がコントロールの 10%未満の時、または血中に母由来リンパ球が存在するときは、SCID と臨床診断する.

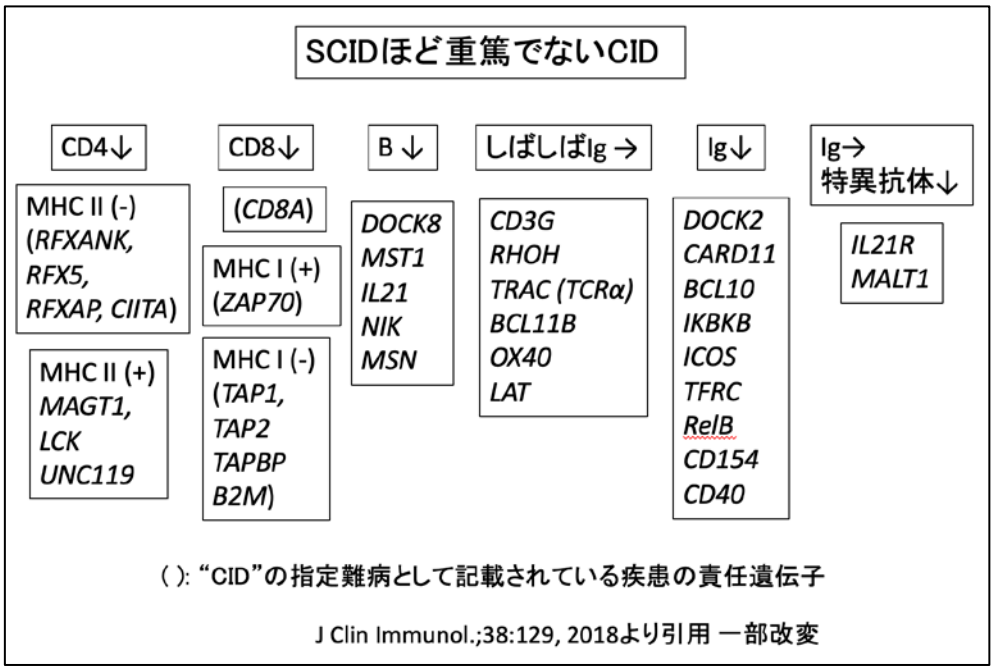
HIV 感染による免疫不全が否定される。

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、カフェオレ斑があり、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. カフェオレ斑
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

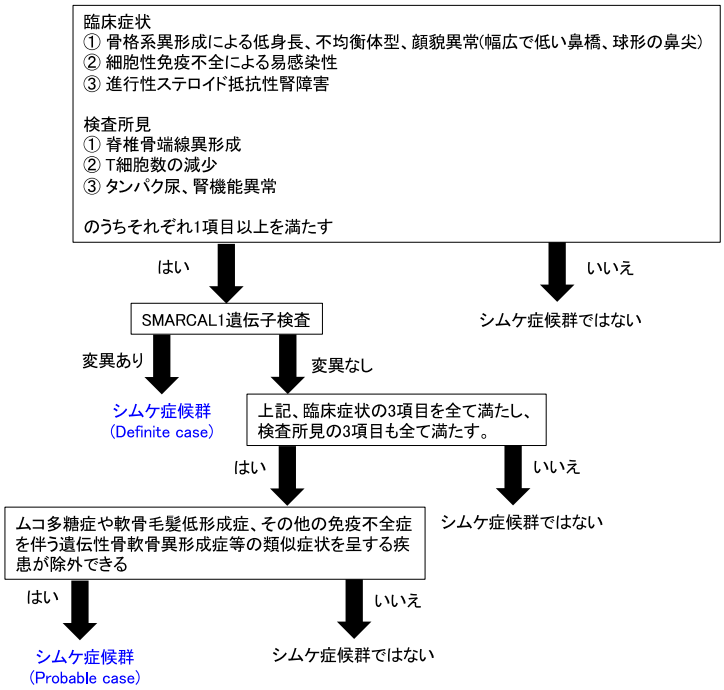
SMARCAL1 遺伝子変異

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

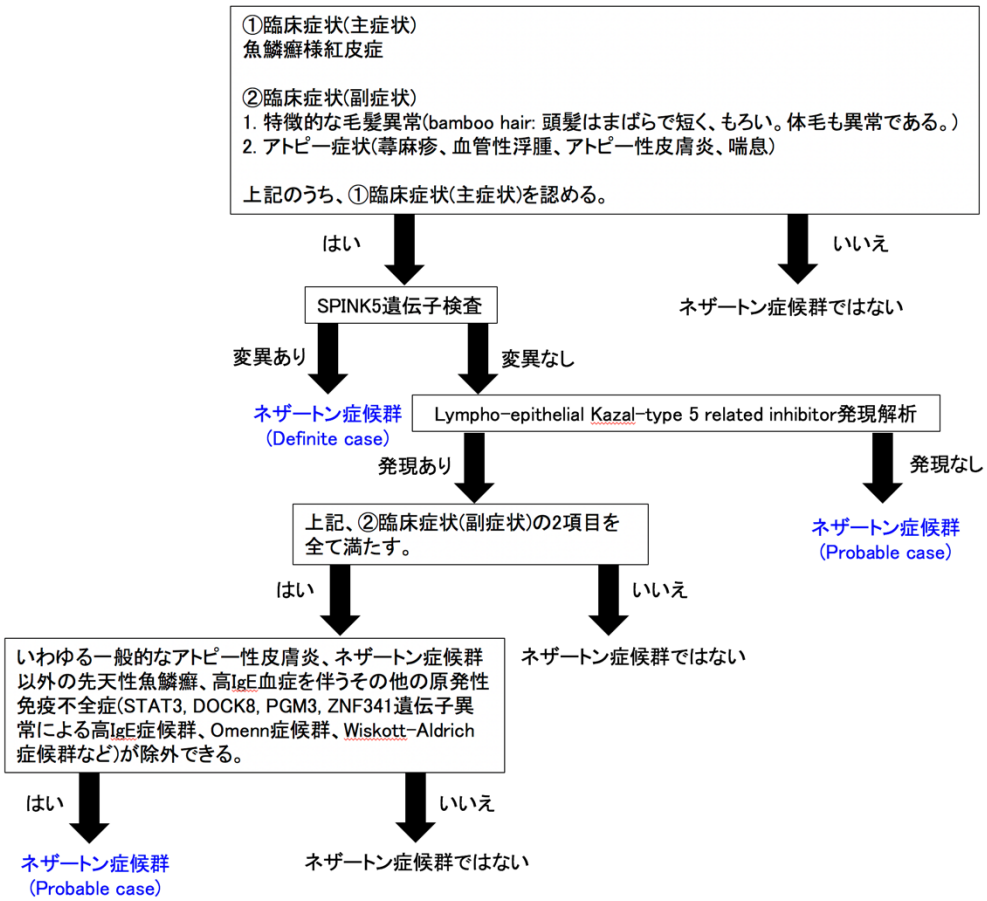
LEKTI 発現欠損

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

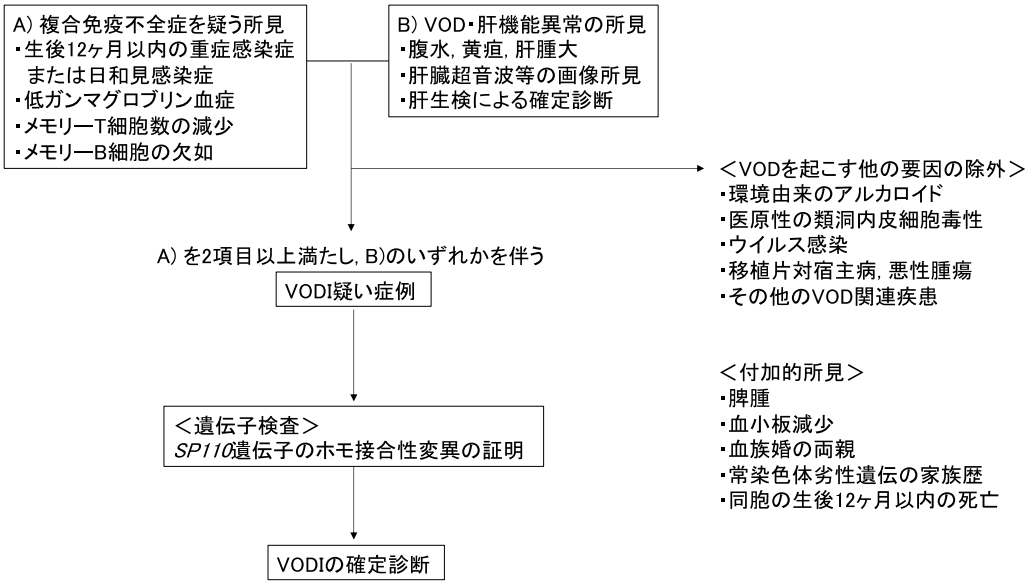
・常染色体劣性遺伝と一致する家族歴

・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

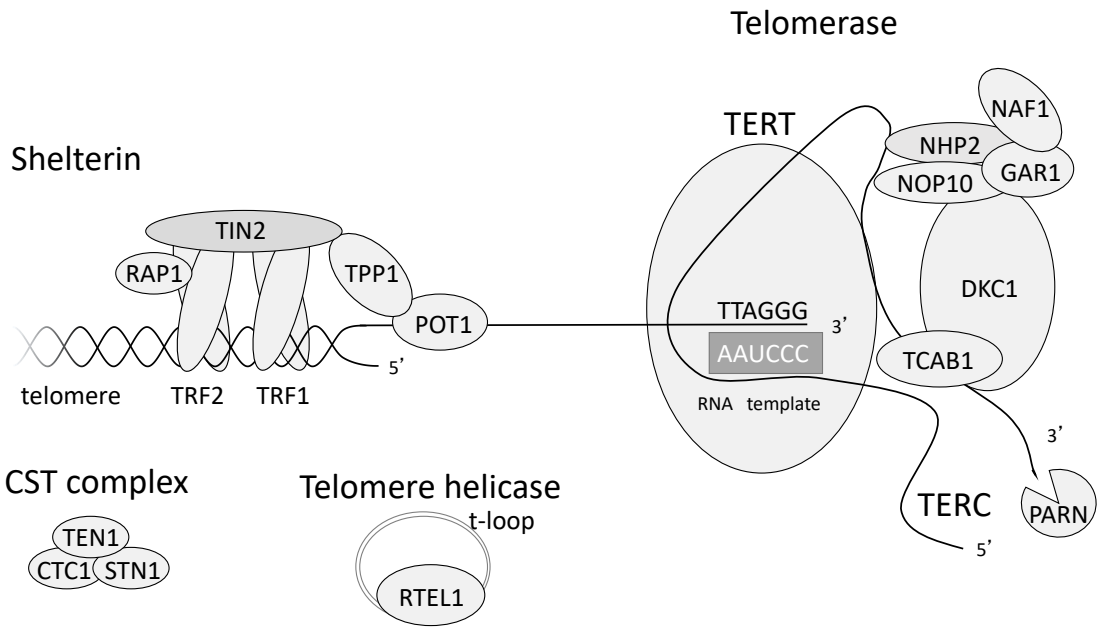


図 2. Flow-FISH 法によるテロメア長の測定

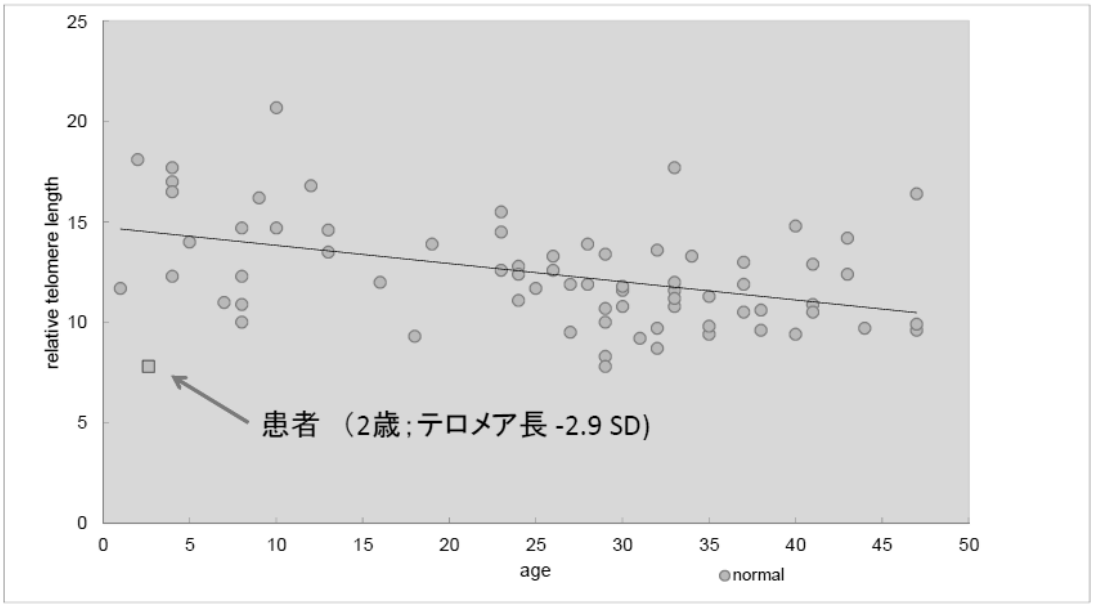
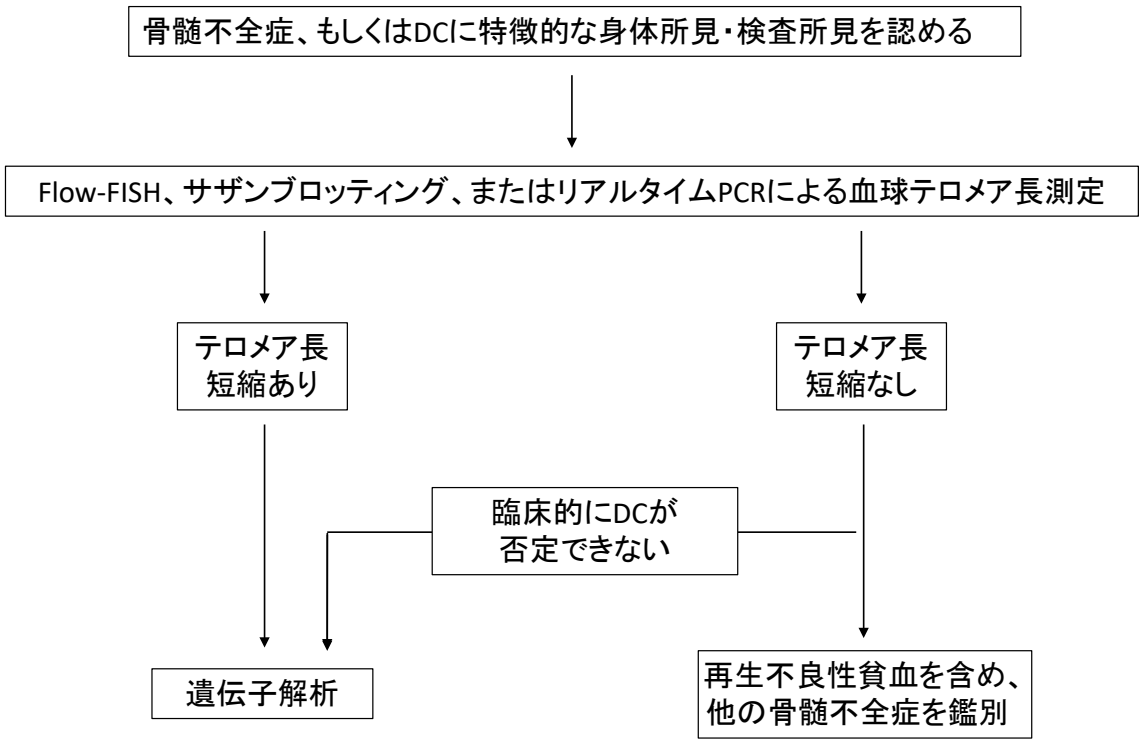


図 3. 診断のフローチャート



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。

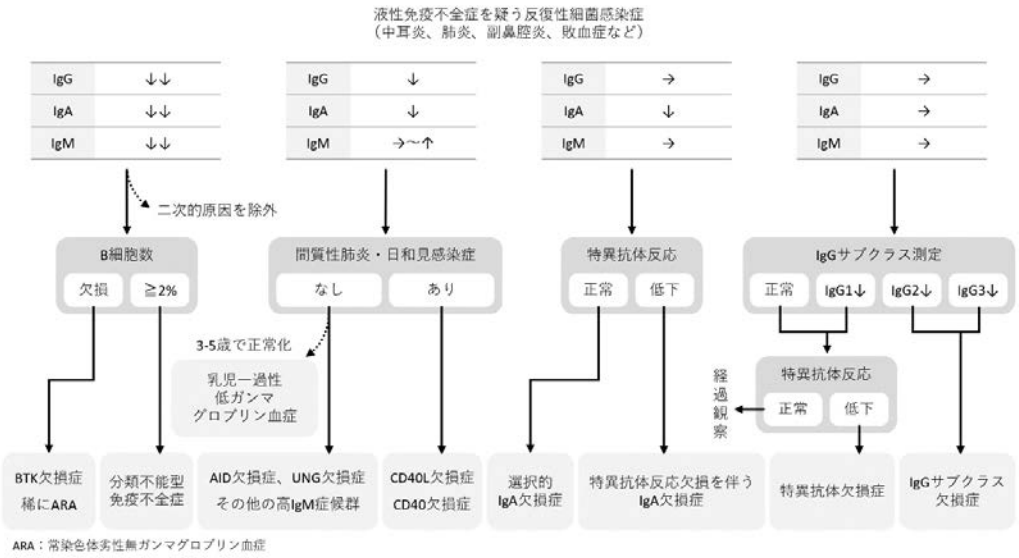


図 1　液性免疫不全症における診断フローチャート
文献[2]から引用、一部改変。

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

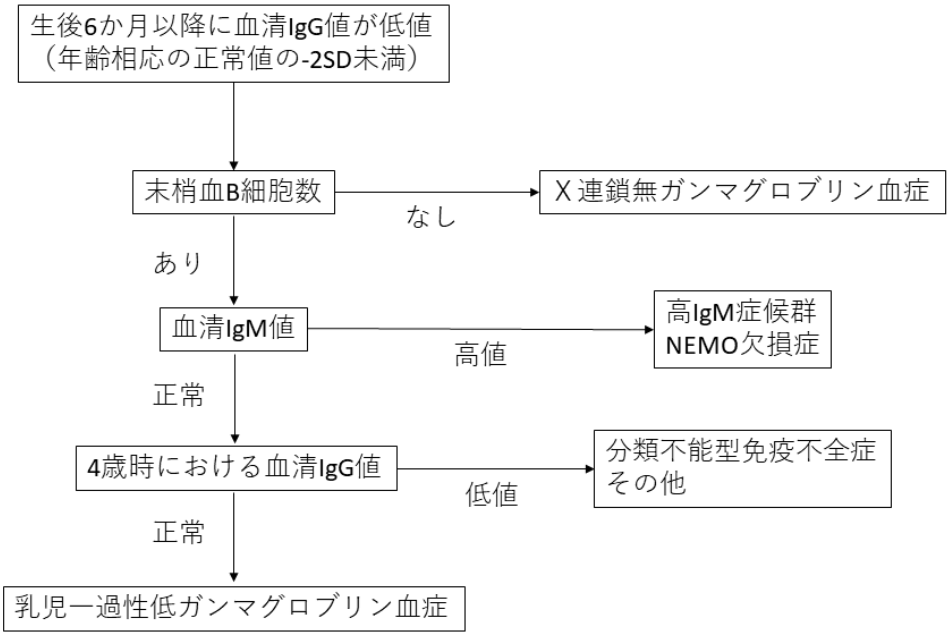
数字は-2SD から+2SD の範囲を表し、単位はすべて mg/dL。
文献[13]より引用、一部改変。

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。

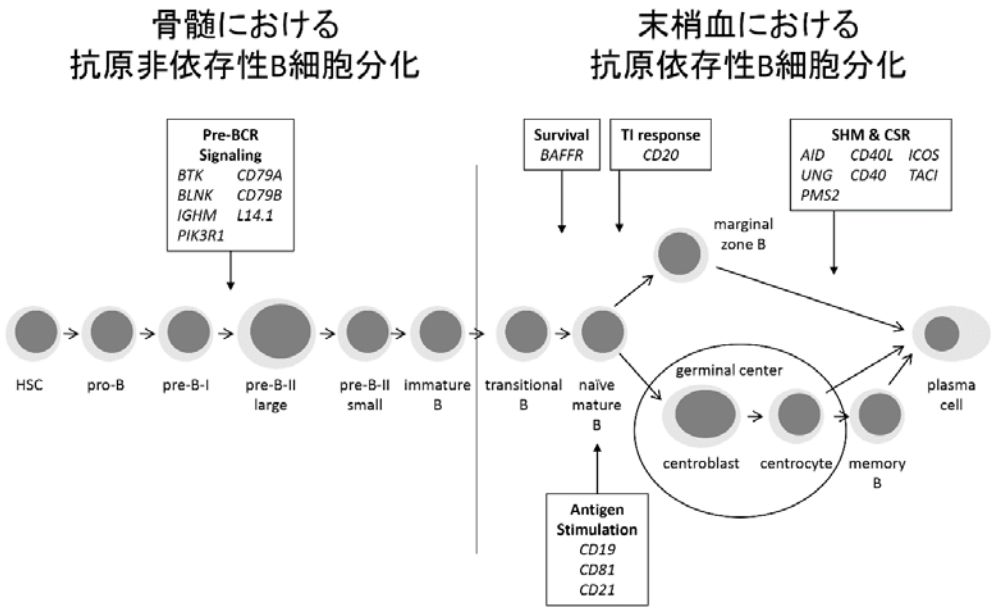


図 1　B 細胞分化と B 細胞不全症
文献[1]から引用、一部改変。

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。

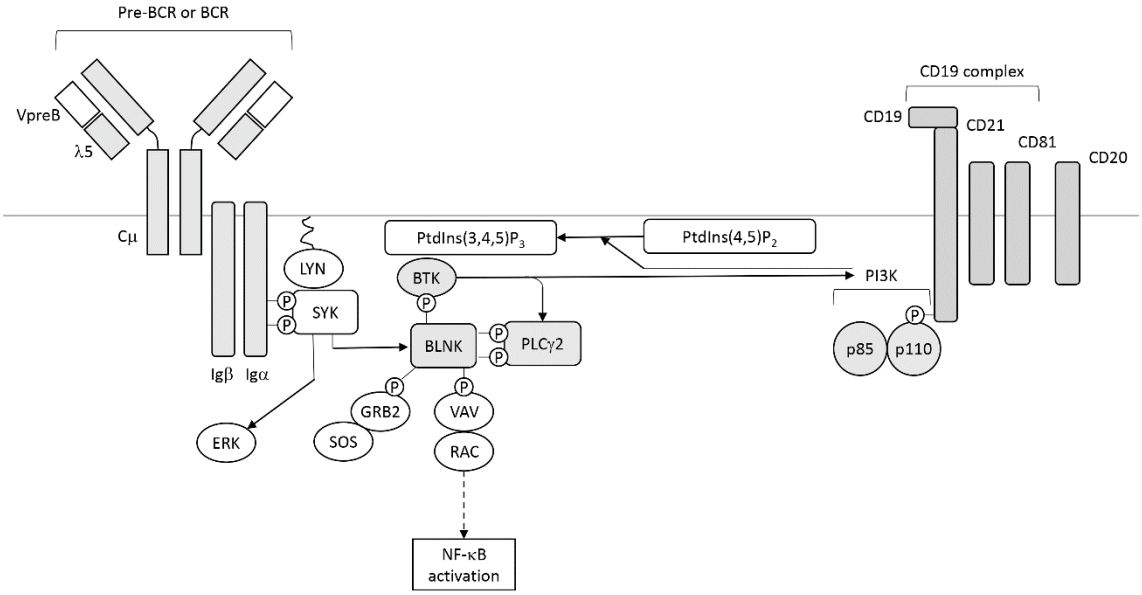


図 2　プレ BCR および BCR シグナル経路
文献[2]から引用、一部改変。

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

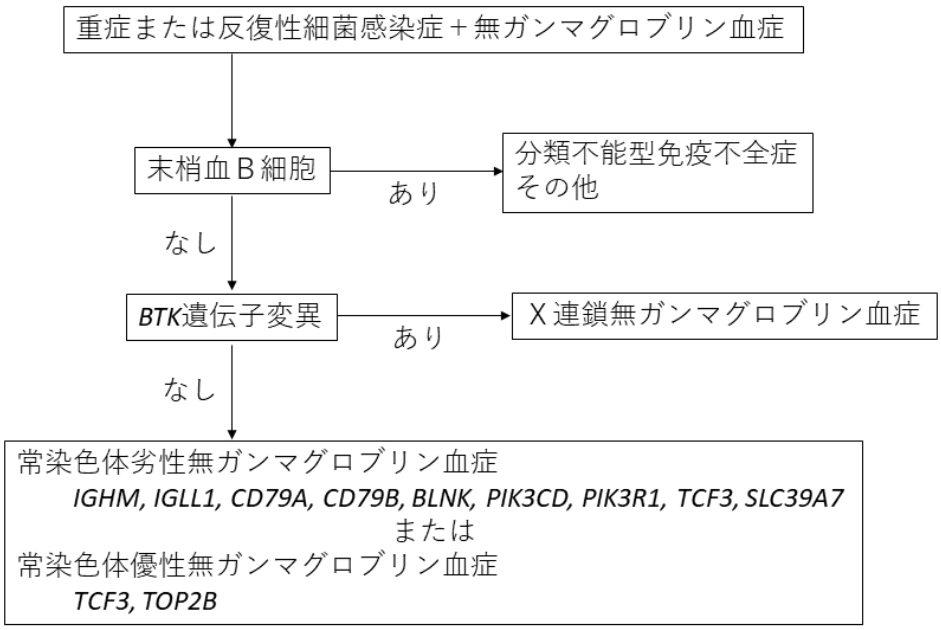
B 細胞欠損を伴った無ガンマグロブリン血症では XLA の他にさまざまな疾患があり、これらを鑑別する。

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]。

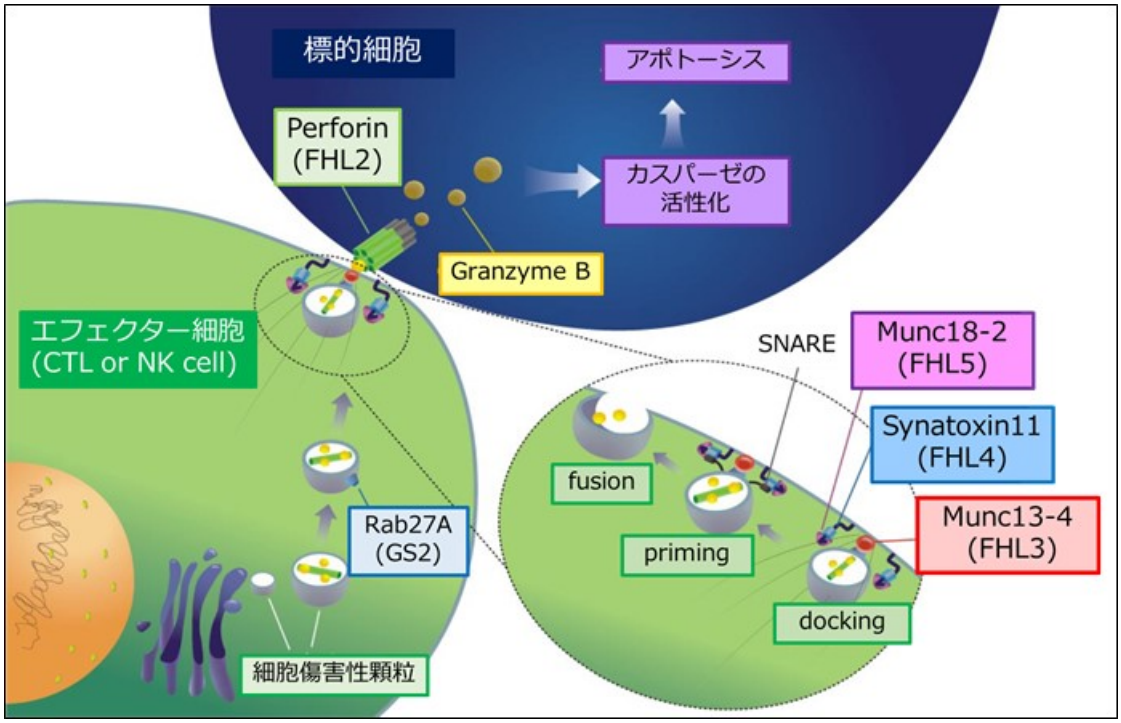


図 1. FHL にかかわる細胞傷害機能のメカニズム（文献 5 より引用）

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。

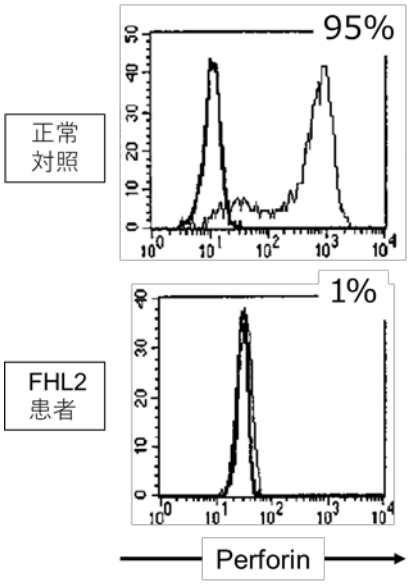


図 2. FCM を用いた NK 細胞における
Perforin 発現解析（文献 8 から引用）

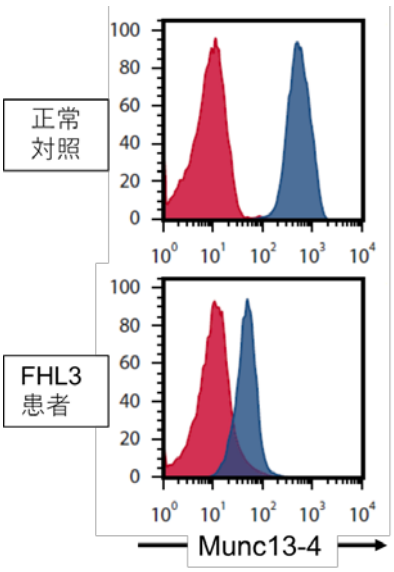
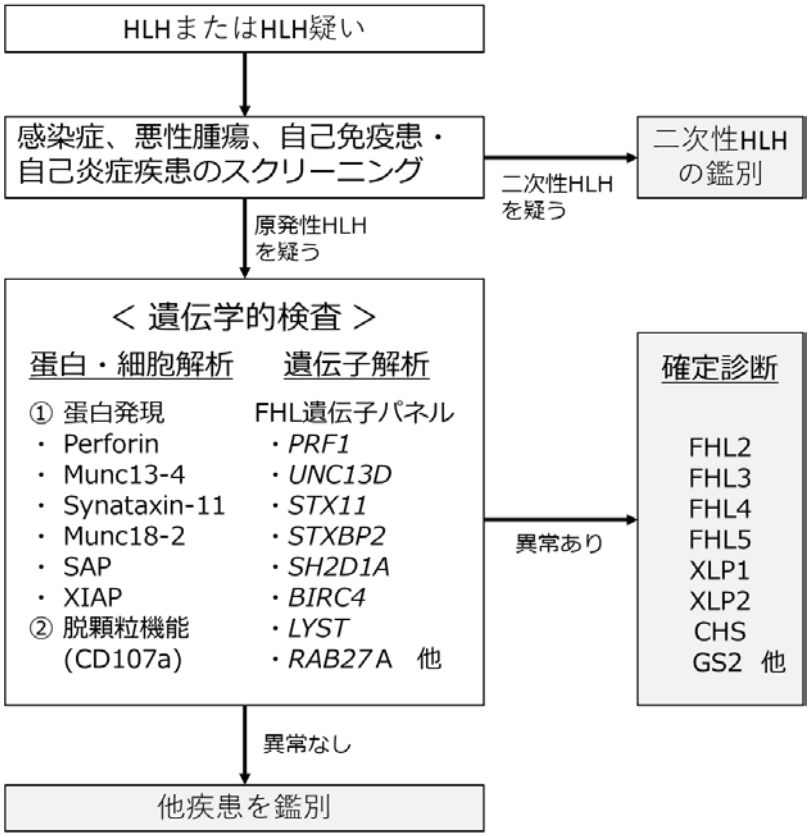


図 3. FCM を用いた血小板における
Munc13-4 発現解析（文献 9 から引用）

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]。

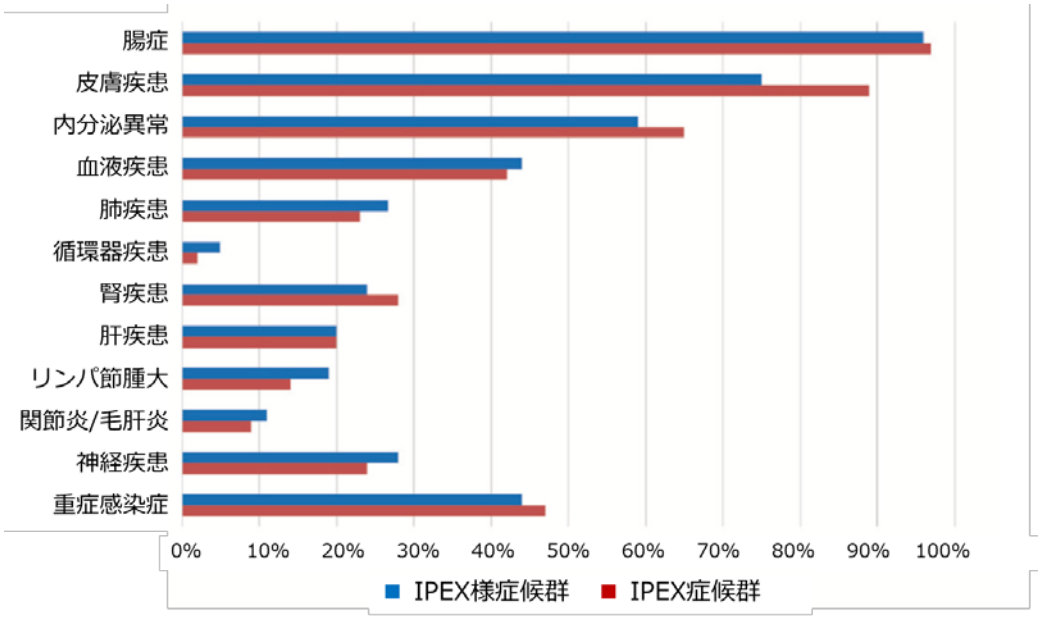


図 4. IPEX 様症候群と IPEX 症候群の臨床症状（文献 17 より引用）

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。

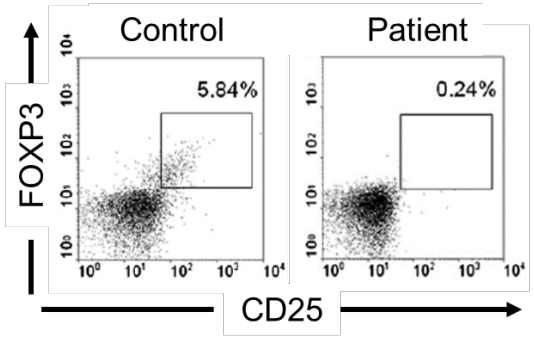
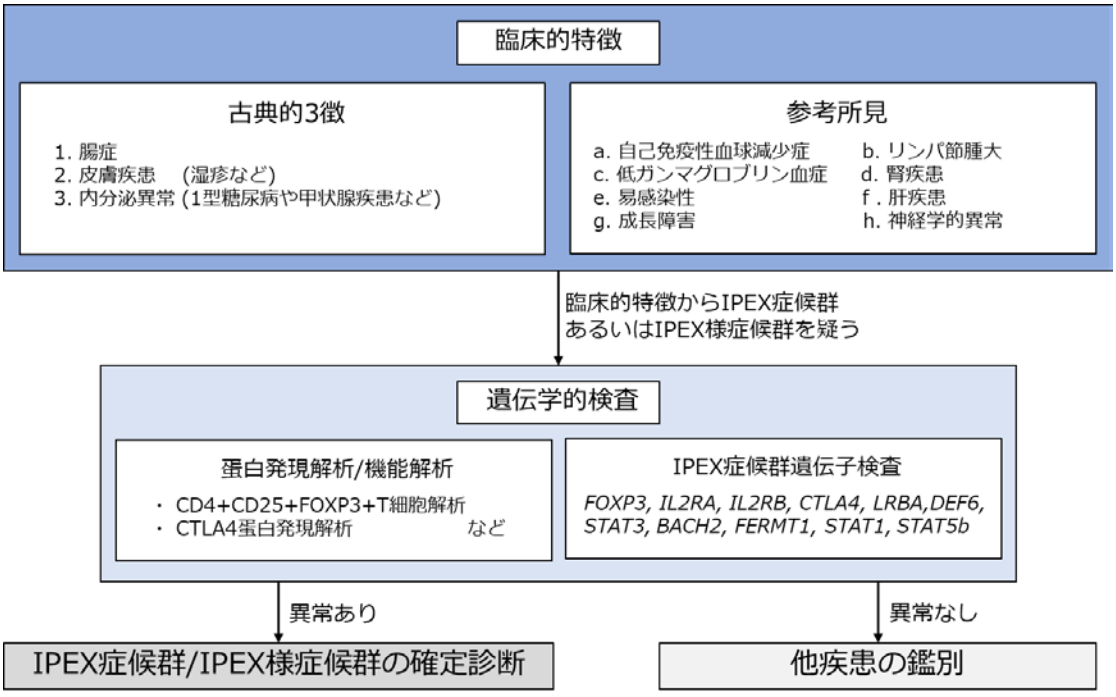


図 5. IPEX 患者における FCM を用いた $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ T 細胞解析
（文献 20 より引用、一部改変）

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]。

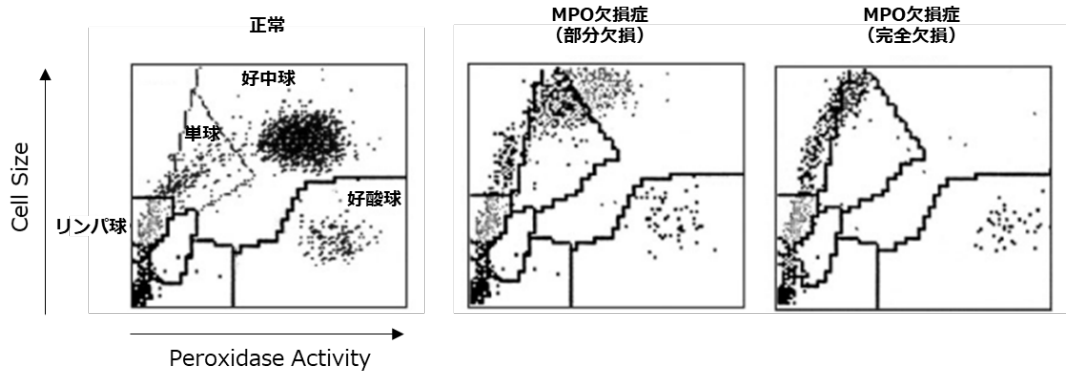
【臨床像】

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

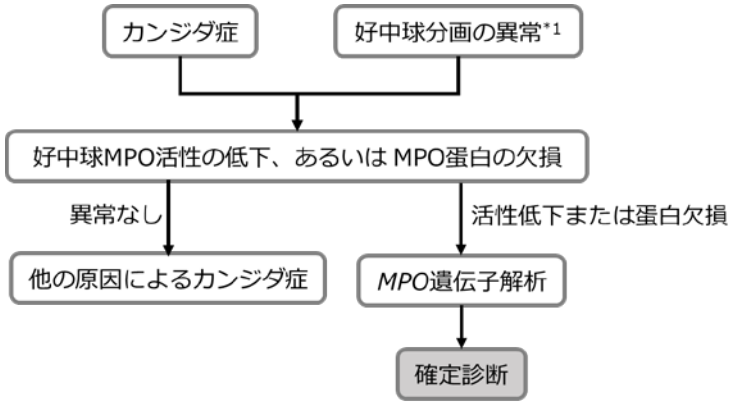
2. 鑑別診断

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]。

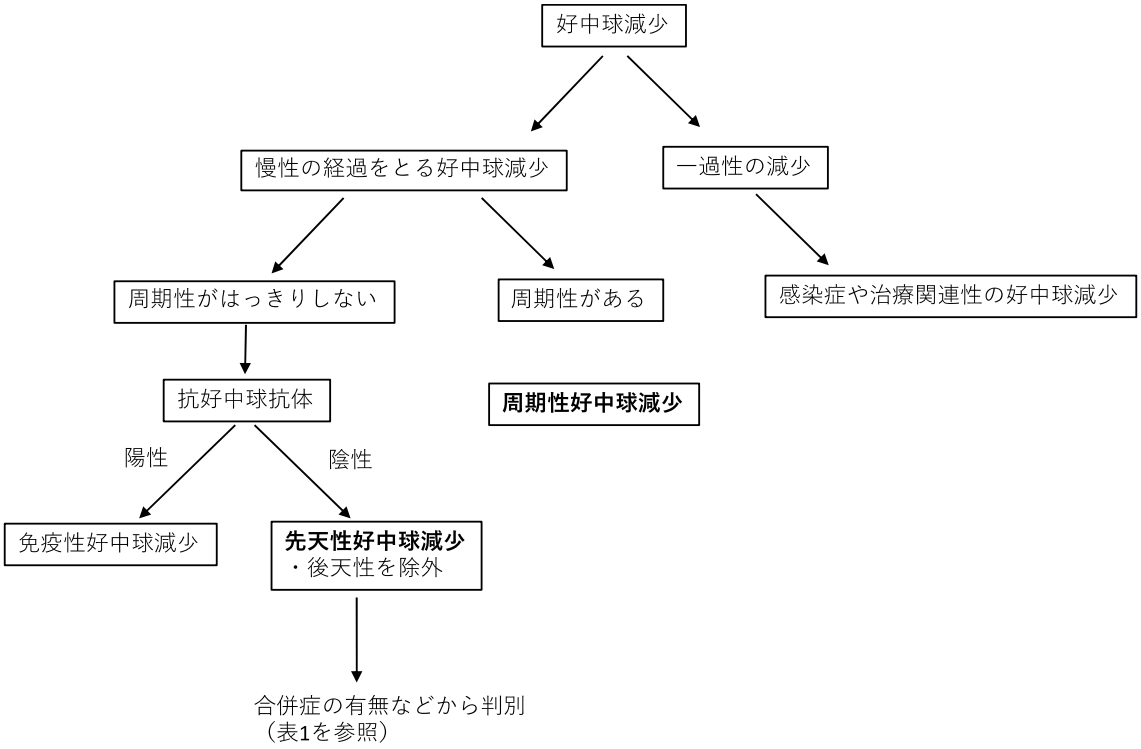
（１１） HYOU1 欠損症：HYOU 1 は小胞体やミトコンドリアに存在するシャペロンであり、小胞体ストレスに対する反応に関与している。HYOU 1 遺伝子の異常によって、好中球減少や B 細胞、樹状細胞の低下を示す。気道や皮膚、粘膜などでの重症感染のほか、ストレス時の低血糖症が特徴である。常染色体劣性遺伝形式を示す[12]。

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

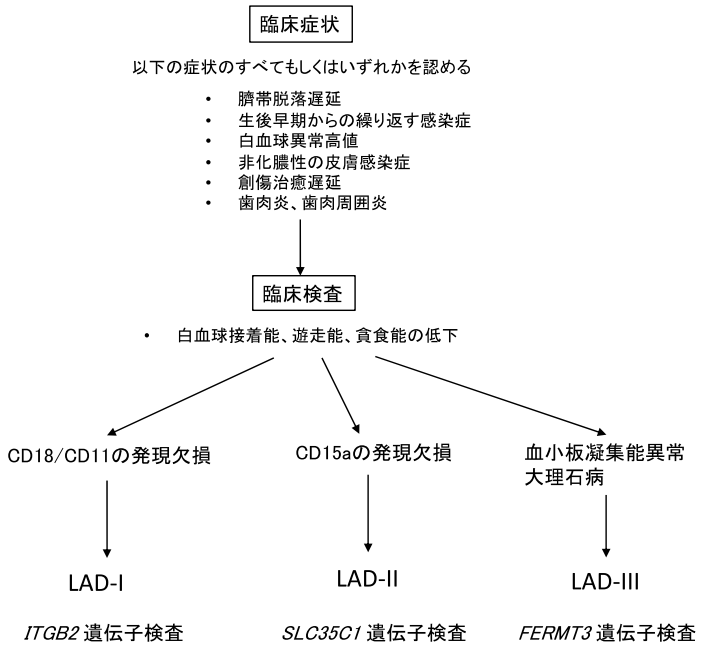
上記の臨床症状と検査所見に加え、下記の検査所見があれば、各々のtypeを考え遺伝子検査を行う。

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

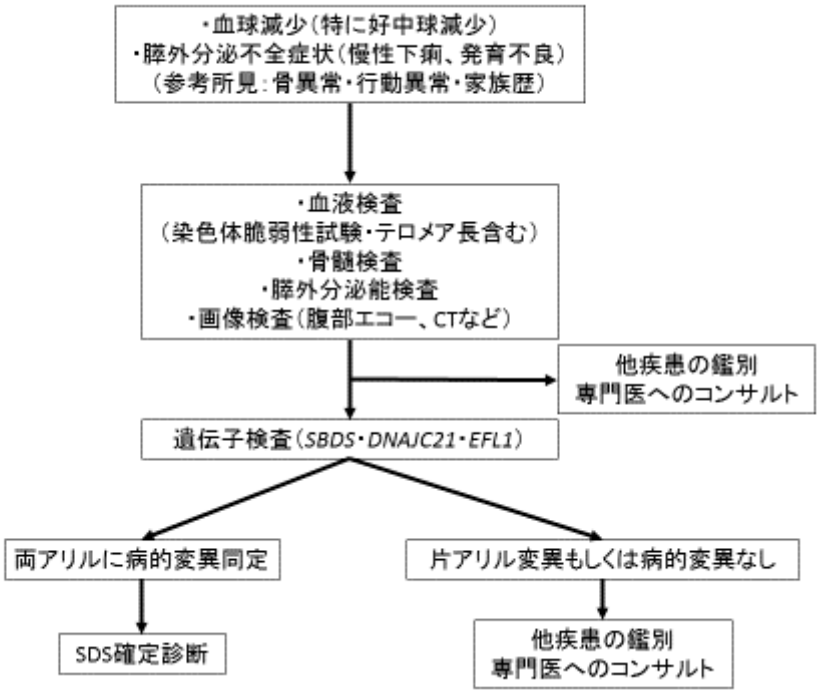
b.行動異常

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

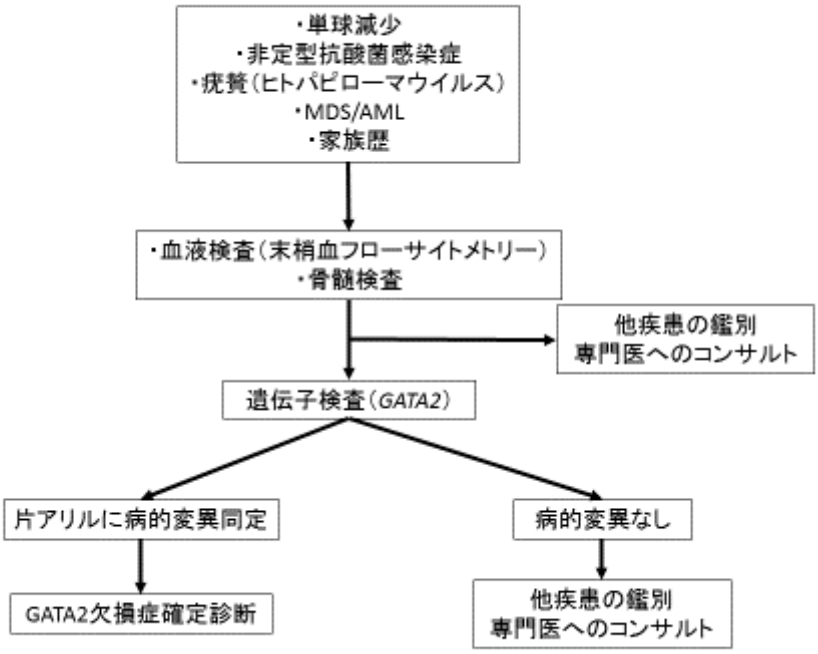
2. 一般検査
・血算：単球減少（平均 10 / μ L）
・リンパ球分画：B 細胞ならびに NK 細胞欠損
・正常免疫グロブリン値
・骨髄所見：巨核球系の異形成（100%）
骨髄正または低形成（89%）
骨髄線維化（73%）
3. その他の所見
・血液検査：樹状細胞完全欠損
Flt-3 ligand 上昇（10-100 倍）
末梢血制御性 T 細胞欠損
・骨髄：骨髄 CD34 陽性細胞中の MLP 細胞分画欠損、GMP 細胞分画の減少
骨髄由来マクロファージ正常
$CD56^{+}$形質細胞を認める。
・肺：肺胞蛋白症（GM-CSF 抗体陰性）
Ⅱ. 遺伝子診断：*GATA2* 遺伝子の病的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。

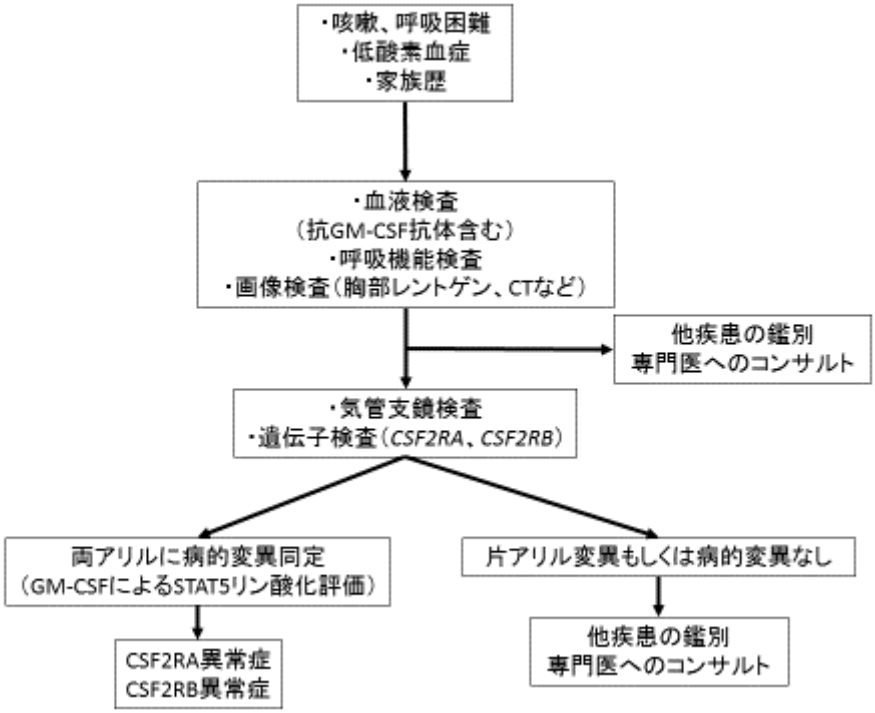
Ⅰ. 臨床診断
1. 病歴
・咳嗽、呼吸困難
・低酸素血症
・成長障害
・同疾患の家族歴
2. 一般検査
・呼吸機能検査：拘束性パターン
・抗 GM-CSF 抗体陰性
・胸部 CT 所見：すりガラス影、crazy-paving appearance
・気管支肺胞洗浄液：米のとぎ汁様の白濁（milky appearance）
PAS 染色陽性の沈着物
3. その他の所見
・血液検査：末梢血単核球の GM-SCF 刺激に対する STAT5 リン酸化の低下
4. その他の肺胞蛋白症をきたす疾患の除外
Ⅱ. 遺伝子診断：*CSF2RA* もしくは *CSF2RB* 遺伝子の病的変異を両アリルに認める。

（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

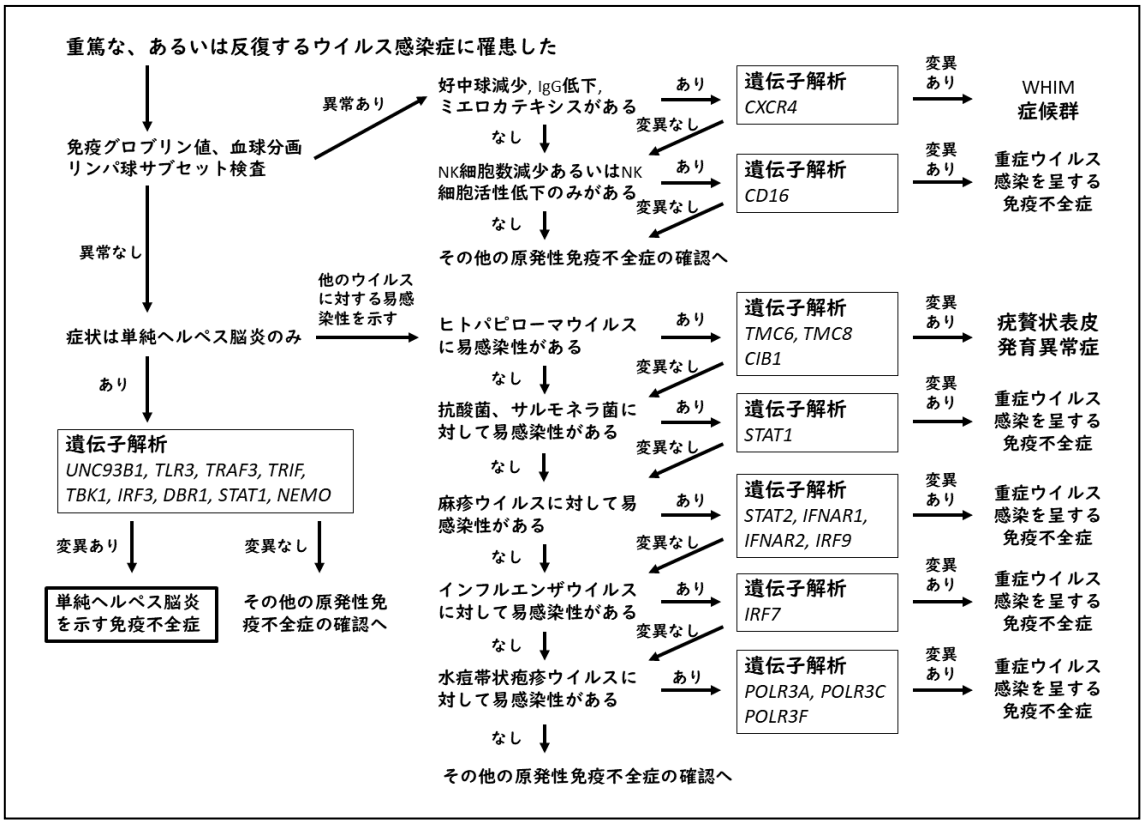
特記すべき事項なし

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。

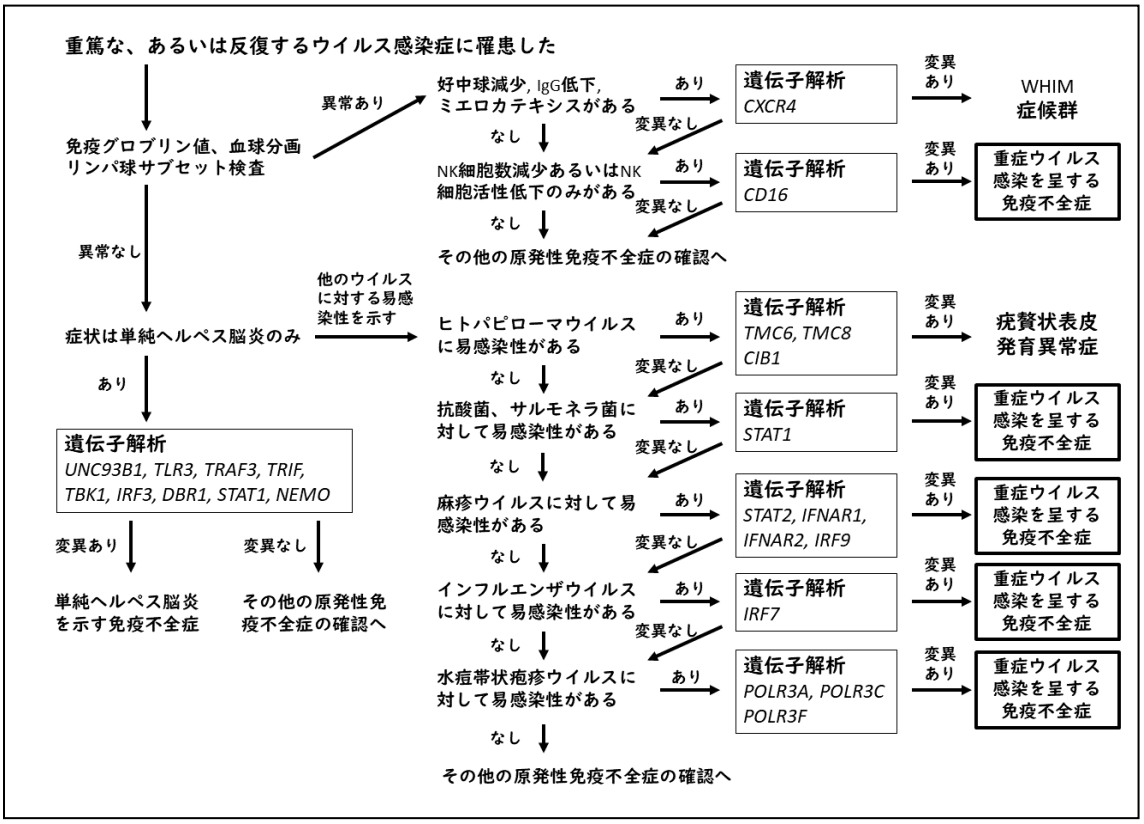
C. 補助条項

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

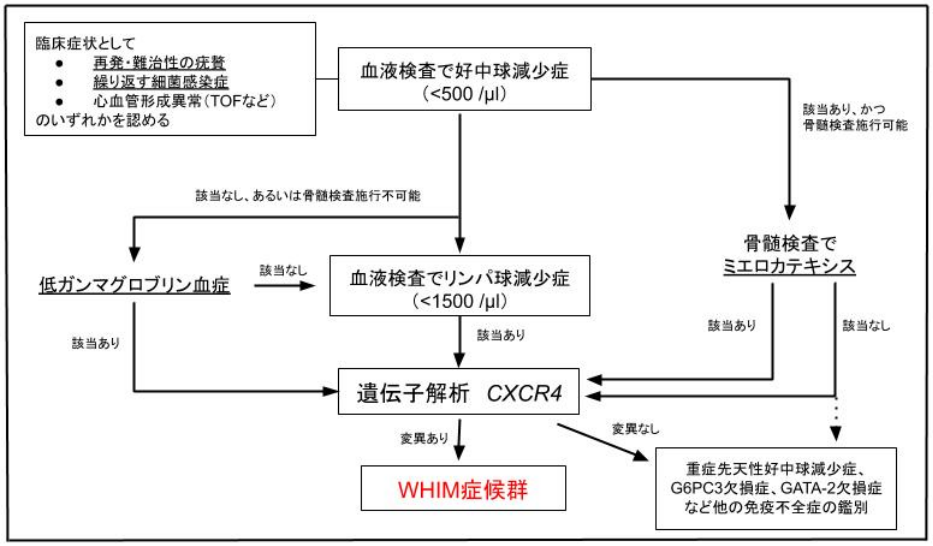
1. 疣贅の好発部位は手足だが、時に四肢全体に及び、顔にも出現する。好発年齢は 10-20 歳だが、疣贅を認めない例もある。
2. 感染症急性期は反応性に好中球増加を認める事が多いので注意が必要である。
3. 細菌感染症は多くの場合経口抗菌薬で治療可能であり侵襲性感染症の頻度は少ないが、頻回再発による難聴や気管支拡張症の合併を認める事もある。
4. 約 10%の患者に心血管形成異常を認める（特にファロー四徴症の報告が多い）。

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。

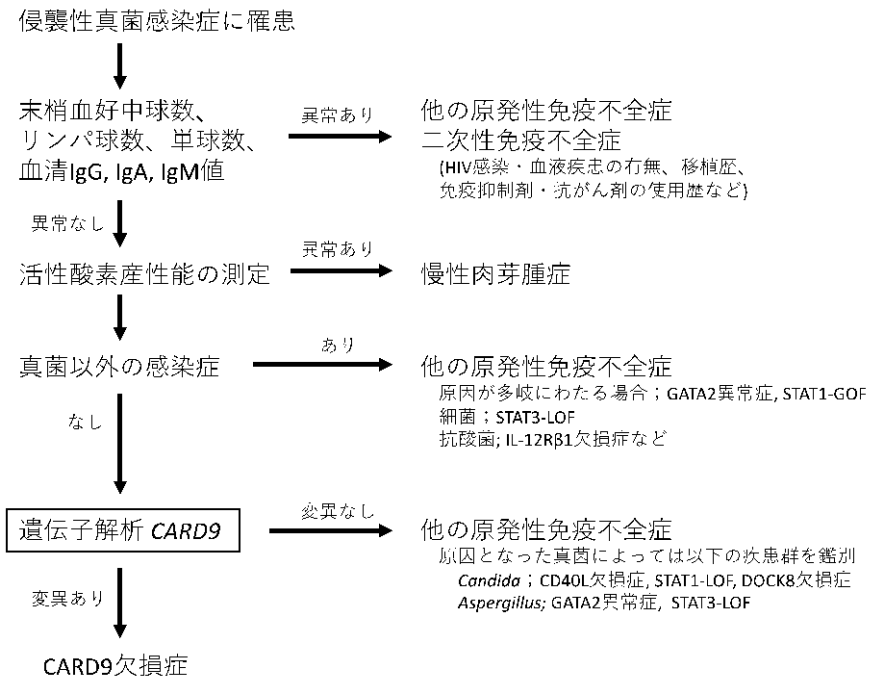
C. 補助条項

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

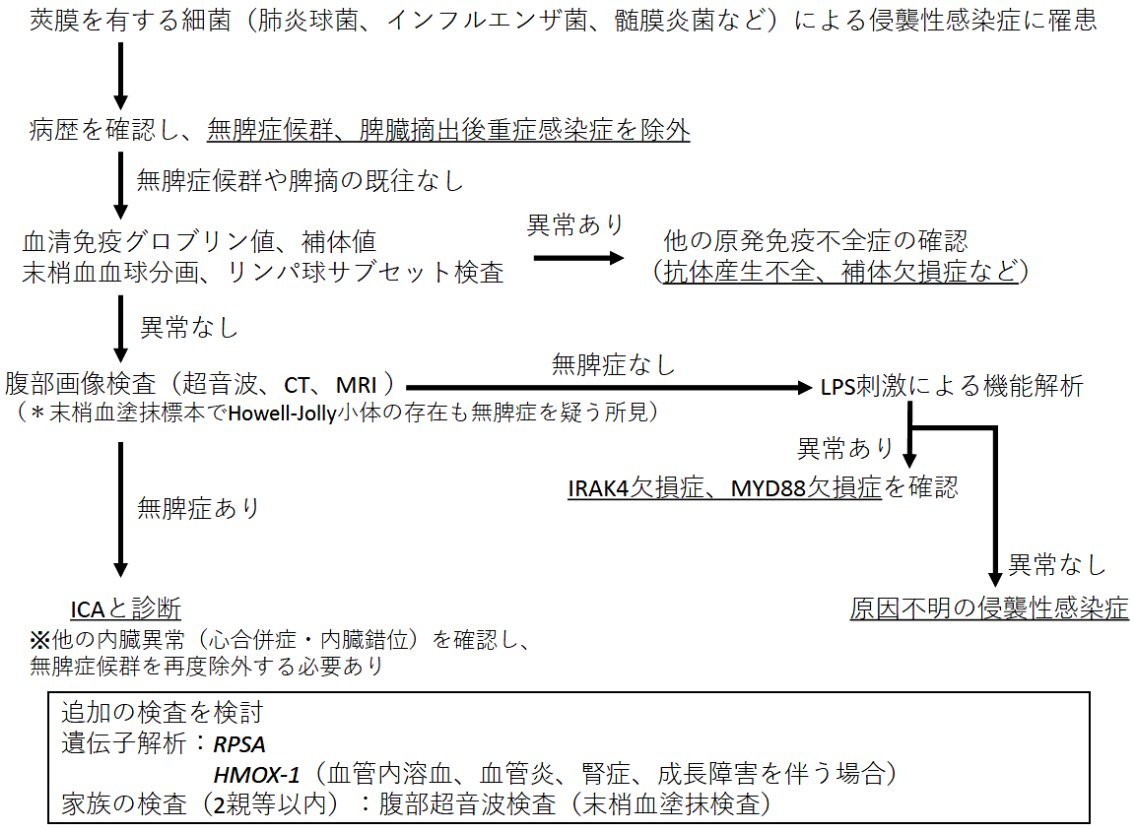
1. *RPSA* 遺伝子検査にて責任遺伝子変異を認めない症例も存在するため、遺伝子検査は必須ではない。
2. 外科的処置にて脾臓を摘出した症例は除外する。

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]。

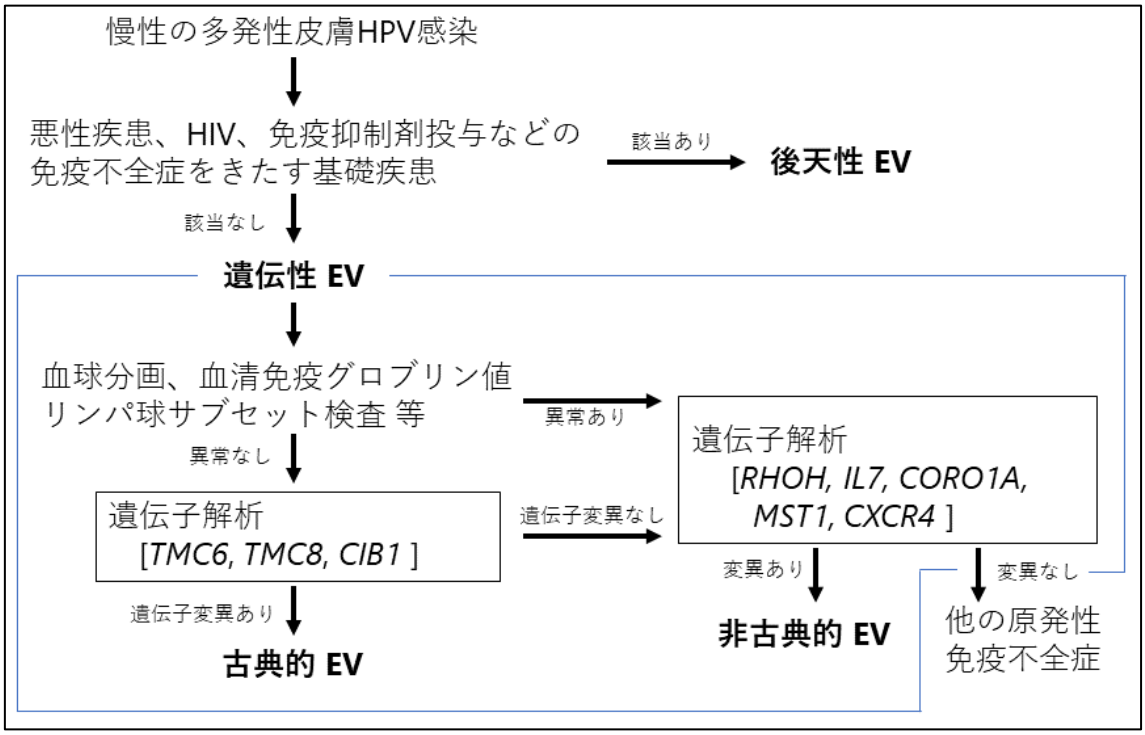
C. 補助条項

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、膵炎、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。

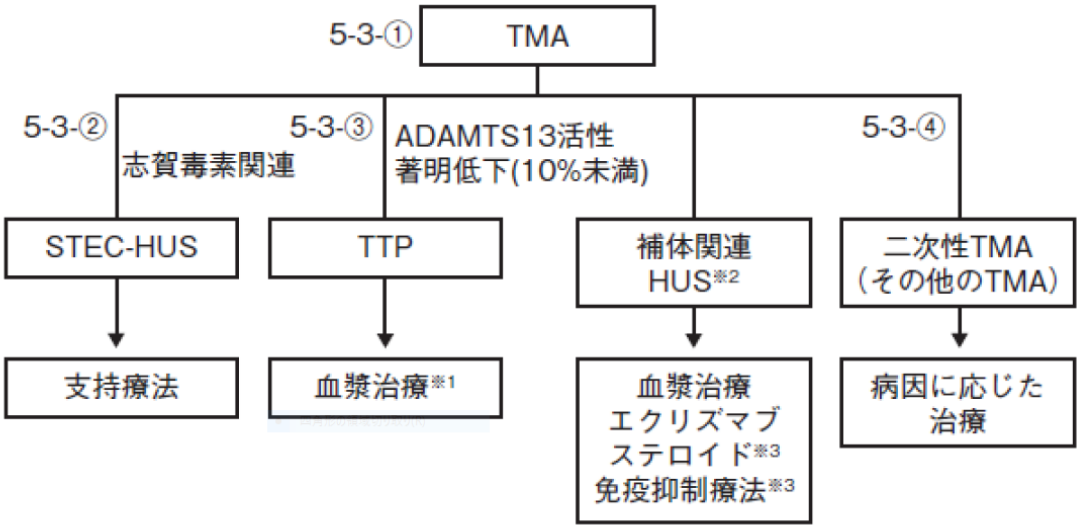
２）血小板減少；血小板 15 万/μL 未満

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

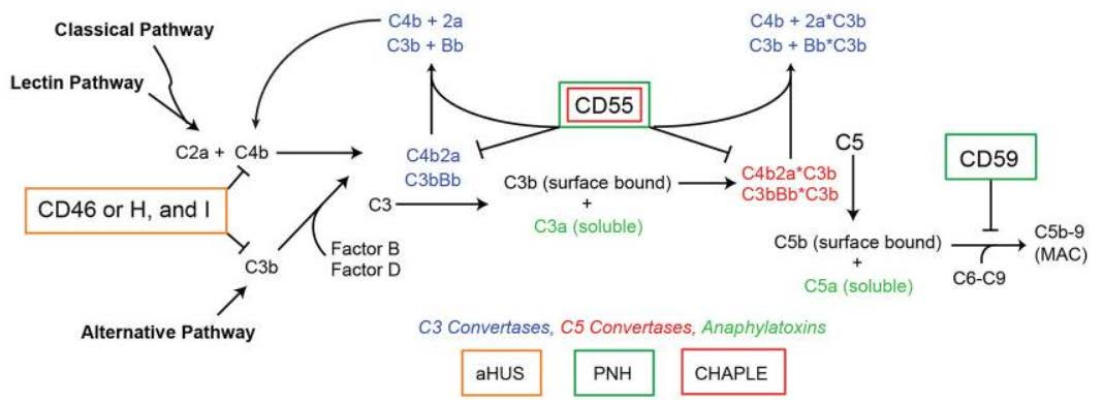
3. 上記臨床所見、検査所見より PNH を疑い、以下の検査所見により診断を確定する。
   1) 直接クームス試験が陰性
   2) グリコシルホスファチヂルイノシトール（GPI）アンカー型膜蛋白の欠損血球（PNH タイプ赤血球）の検出と定量

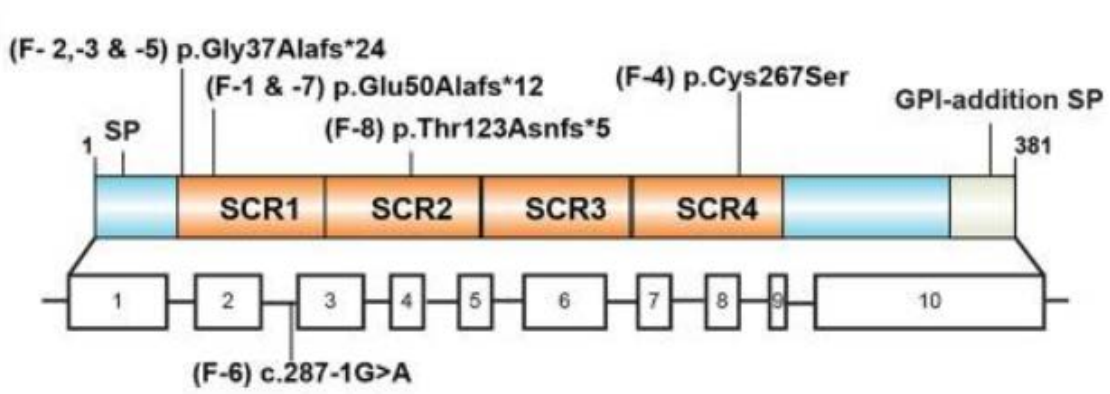
4. 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。
   1) 臨床的 PNH(溶血所見がみられる)
      (1)古典的 PNH
      (2)骨髄不全型 PNH
      (3)混合型 PNH
   2) 溶血所見が明らかでない PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症（臨床的 PNH とは区別する）

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 (78.8-370)	NA	24 (71-235)	38 (52-297)	45 (38-240)
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.

遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema：HAE）

診療ガイドライン　改訂2019年版

責任者

堀内孝彦　（九州大学病院別府病院院長／免疫・血液・代謝内科）

一般社団法人日本補体学会

大澤勲　（埼友会草加病院院長／腎臓内科）
今井優樹　（名古屋市立大学免疫学）
大谷克城　（酪農学園大学臨床栄養学）
関根英治　（福島県立医科大学免疫学）
塚本浩　（国家公務員共済新小倉病院院長／内科）
中尾実樹　（九州大学大学院農学研究院）
西村純一　（大阪大学血液・腫瘍内科）
水野正司　（名古屋大学腎不全システム治療学）
村上良子　（大阪大学微生物病研究所）
山本哲郎　（熊本総合医療リハビリテーション学院）
木下タロウ　（大阪大学微生物病研究所）
大井洋之　（名誉会員）
井上徳光　（和歌山県立医科大学分子遺伝学）
若宮伸隆　（日本補体学会理事長）（酪農学園大学医学・生理学）

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班

野々山恵章　（研究代表者）（防衛医科大学小児科）

本ガイドラインの目的

一般社団法人補体学会では前身の補体研究会の時代から、遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema: HAE) の的確な診断と治療に役立てていただくことを目的に、広く一般の臨床医を対象に 2010 年に最初の診療ガイドライン 1)、2014 年に改訂版 2)を作成してきた。今回、厚労省「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班と協力して改訂 2019 年版を作成した。最近の HAE に関する進歩を反映するために 5 年ぶりの改訂となった。本ガイドラインは厚労省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した形で作成されている。

背景

近年、HAE をめぐって病態解明と治療のそれぞれの分野において大きな進歩が見られた。

病態解明の進歩は HAE3 型という新しい疾患概念が確立されたことである。HAE3 型は補体 C1 インヒビター (C1-INH) 遺伝子に異常はないにもかかわらず C1-INH 遺伝子異常を有する HAE1 型/2 型と同様に血管性浮腫を呈する疾患である 3)4)。C1-INH の蛋白質量低下をきたす場合には HAE1 型、C1-INH の蛋白質量は正常であるが機能異常を呈する場合に HAE2 型と従来呼ばれてきた。HAE は近年その原因となる遺伝子異常によって分類される傾向にあり、HAE1 型/2 型はまとめて HAE-C1-INH と呼ばれることが多い。一方、HAE3 型は HAE with normal C1-INH (HAEnCI)と同義である。

治療における進歩は、従来の C1-INH 製剤に加えてブラジキニン B2 受容体拮抗薬（イカチバント）が 2018 年 11 月にわが国でも承認されたことである。また C1-INH 製剤についても 2017 年 3 月に侵襲を伴う処置の前に予防投与が可能になった。これら HAE 診療をめぐる近年のめざましい進歩によって HAE の新たな診療指針が必要となった 5)。

Minds 診療ガイドラインとは、厚労省の委託を受けた公益財団法人日本医療評価機構が推進しているものであり、診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示するものである。我々は Minds による「診療ガイドライン作成の手引き」6)に準拠し、HAE の疾患トピックの基本的特徴の整理（臨床的、疫学的特徴、診療の全体的な流れの確認、診療アルゴリズム）を行い、重要な臨床課題の検討、Clinical Question(CQ)の設定を行った。またそれらに対し、最新情報のスコープ検索（Randomized Controlled Trial;RCT 論文、システマティックレビュー論文、海外の診療ガイドライン）を行い、ガイドライン作成グループによる討議を行ったうえで、推奨作成を行った。HAE の診断と治療方針についての合意（コンセンサス）を得るとともに、同意事項に関するエビデンスのグレード分け、エビデンスの強さ、および分類を行った。コンセンサスはエビデンスグレードに基づいて形成されており本文書はガイドラインとしての基準を満たすと考えられる。

HAE は稀な疾患であるため、医師や他の医療従事者に的確な診断と適切な治療法が周知されていない。このガイドラインの目標は HAE 患者の診断と治療を改善し、すべての HAE 患者が、その所在に関係なく、同様の対応と治療を受けることができるようにすることである。

疾患背景

血管性浮腫は、突発的に起こる皮下組織・真皮深層（皮下の深い組織）に発生する浮腫で、いくつかの原因で起こることが知られている。血管性浮腫は HAE 以外にも薬剤性、アレルギー性、物理的な刺激などいくつかの原因で起きるが、原因がわからないことも多く原因不明の場合にはクインケ浮腫とも呼ばれる。血管性浮腫を最初に報告したとされるドイツの医師クインケにちなんでいる 7)。遺伝性で生じる血管性浮腫は HAE（エイチ・エイ・イー）と呼ばれる。遺伝性であれその他の原因であれ血管性浮腫では血管から水分が漏れ出て浮腫が生じる。HAE は稀な疾患であり 5 万人に 1 人との報告が多い。厚労省特定難病に指定されている。

原因・病態

名前のとおり遺伝性、つまり遺伝子の異常によって生じる先天的な疾患である。最初に HAE を報告したのは米国の有名な内科医オスラーである。オスラーは今からさかのぼること 130 年前、5 世代にわたって血管性浮腫を呈した 1 家系を発表している 8）。当時は原因がわからなかったが、1963 年になって補体 C1-INH の機能低下によることが明らかにされた 9）。C1-INH は、C1 インアクチベーター、C1 エステラーゼインヒビターとも呼ばれ、補体 C1 の活性化を抑制する補体制御分子である。一見なんら関係ないように見える HAE と補体であるが、C1-INH という補体制御分子を介して密接に関連しているのである。近年、C1-INH に異常を認めない HAE が報告されている（HAE with normal C1-INH; HAEnCI）。C1-INH の異常を伴う HAE（HAE-C1-INH）よりもさらに稀な病態で複数の遺伝子異常が報告されている。HAE-C1-INH は常染色体優性の遺伝形式をとる。欧米から 2006 年凝固 XII 因子（F12）10）、2018 年アンギオポエチン 1 （ANGPT1） 11）、2018 年プラスミノーゲン（PLG） 12）、2019 年キニノーゲン 1 （KNG1） 13）の 4 遺伝子の異常が報告されており、それぞれ HAE-F12、HAE-ANGPT1、HAE-PLG、HAE-KNG1 と呼ばれる。これらも基本的には常染色体優性遺伝形式であるが浸透率が低い。残りの原因不明（Unknown）については HAE-UNK とされる。すなわち HAEnCI は少なくともこれら 5 つの疾患にサブグループ化できることになる。欧米では HAEnCI の 25%程度が HAE-F12 と考えられている 14）。我々のグループは 2018 年、アジアでは初めて HAE-PLG 患者の 2 家系を同定した 15）。HAEnCI においてはバイオマーカーがないため診断は難しいが、遺伝子解析の結果わが国にも HAEnCI という疾患が存在することが明確になった。HAE をめぐる病態解明の進歩、わが国における治療の進歩の概要は図 1 を参照いただきたい。

HAE-C1-INH と HAEnCI の臨床症状、所見の特徴を表 1 に示す。この二つの疾患の症状は概

ね類似しており発作性の浮腫が顔面や四肢の皮膚、消化管や喉頭に反復する。相違点としてHAEnCI は女性に多く顔面・舌に症状が出現する頻度が比較的高い 16)。

HAE の病態を図 2 に示す。HAE-C1-INH の場合には C1-INH 低下の結果ブラジキニンや C3a、C5a の産生が亢進するが、この中でもブラジキニンが浮腫を惹起する主たるメディエーターであることが証明されている 17)。HAEnCI において浮腫が生じる病態はいまだ不明な点が多いが、臨床症状や増悪因子、有効な治療法など多くの点が HAE-C1-INH と類似することから、主たるメディエーターもブラジキニンであると推測されている。事実、凝固 XII 因子を含めて既知の 4 遺伝子の異常はそれぞれブラジキニンの産生亢進あるいは機能亢進に関連することが示唆されている。HAE-UNK の中にはさらなる未知の遺伝子異常が隠れていると考えられる。

診断

発作性の浮腫が全身に反復して生じる。通常 24 時間で最大となり数日で自然に跡形もなく消える。浮腫がもっともわかりやすいのは皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさが生じ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。こうした症状を本人あるいは家族が有している場合に HAE を疑う。HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 3 に示す。

血液中の補体 C4 蛋白質量は HAE1 型/2 型であれば発作時にはほぼ 100%の症例で低下し、発作がない時でも 98%の症例で低下している 18) ためスクリーニング検査として有用である。C1-INH がより原因特異的な検査であり HAE1 型/2 型であれば 50%以下となる 19)。発作のない場合でも 25%以下となることが多い。

診断基準

1. 血管性浮腫による症状
2. C1-INH 活性の低下（<50%）
3. 家族歴（同一家系内に 1 と 2 を有する者が本人以外にもいる）

＊以上の 3 つが揃えば HAE-C1-INH（HAE1 型あるいは 2 型）と診断できる。

＊1 と 2 はあるが 3 の家族歴がない場合に HAE-C1-INH の孤発例か後天性血管性浮腫と考えられる。後天性血管性浮腫とは C1-INH 遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗 C1-INH 抗体などにより C1-INH が消費されて血管性浮腫を発症する後天的疾患である。血清補体 C1q 蛋白質定量（保険適用外）が低値であれば後天性血管性浮腫とされるが、HAE-C1-INH の場合でも低値を示すことがあるため鑑別には十分ではない 20)。確定診断のためには C1-INH 遺伝子（*SERPING1*）異常の同定が望ましい。HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認める。

＊1 と 3 はあるが 2 の C1-INH 活性が正常の場合には、アレルギー・蕁麻疹が本人になく、

かつ抗ヒスタミン薬やステロイドが発作に無効な場合にHAEnCI（HAE3型）と診断する。

C1-INH蛋白質定量はHAE1型、2型を区別するために施行する。しかし本検査は保険適用外であること、治療方針はHAE1型、2型とも同じであることを考えると、臨床の現場では必ずしも必須の検査とはいえない。

治療

HAE-C1-INHについては治療法が確立している。HAEnCIについては病態の解明が遅れており明確な指針はない。

HAE-C1-INHの治療は発作出現時の治療と発作の予防の2つに分けられる。

１）発作出現時の治療

世界的にはC1-INH製剤、ブラジキニンB2受容体拮抗薬、カリクレイン阻害薬の3系統が存在するが、わが国では2019年3月現在、ヒト血漿由来濃縮C1-INH製剤であるベリナートP®静注とブラジキニンB2受容体拮抗薬（イカチバント；商品名フィラジル®）に保険適用がある。イカチバントはHAEにおける浮腫形成の主たるメディエーターであるブラジキニンを競合的に阻害する。

２）発作の予防

・短期予防

あらかじめ処置や手術がわかっている時の発作予防である。ベリナートP®が1990年にわが国で承認されて以来、効能・効果は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら侵襲を伴う処置に対する発作予防の必要性が認められ、2017年3月ベリナートP®の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加された。抜歯などの歯科治療や侵襲を伴う手術前の6時間以内にC1-INH製剤の予防的投与を検討する。

・長期予防

1か月に1回以上あるいは1か月に5日以上の発作がある場合、または喉頭浮腫の既往がある場合には、トラネキサム酸（トランサミン®）、蛋白同化ホルモン（ダナゾール®）の投与が検討される。トラネキサム酸の効果は限定的である21)。蛋白同化ホルモンは有効であることも稀ではないが、副作用が多く、肝障害、高血糖、多毛、男性化などがある。保険適用がない点にも注意が必要である。欧米ではヒト血漿由来のC1-INH製剤（シンライズ®）の予防投与（週2回、静注）が認められているが、わが国では未承認である。

重症度

HAEの診断が確定した患者については、発作のない症例は中等症、発作のある症例を重症例とする。軽症がない理由は、発作がいつ起こるか予測が困難で、発作が起これば重篤

であるためである。発作の起こる場所や重症度は症例によってある程度の傾向はあるものの、軽度の発作を繰り返していた症例が突然重篤な発作を起こすことも知られている22）。

予後

おおむね良好であるが、喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必須である。

診断がついていても発作を呈さないこともある。発作を併発した場合には早期診断と早期治療が重要である。

社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病65）の一つにHAEが含まれており、指定難病として申請が可能である。

本疾患の関連資料・リンク

コンサルト先として一般社団法人日本補体学会（http://square.umin.ac.jp/compl/）が存在する。

代表的な海外のHAEガイドラインとしてWAO/EAACI(World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology)が作成したものがあるが、HAE-C1-INHのみ扱っており、HAEnCI(HAE3型)については記載がない23)。

参考文献）

1) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol Int.* 61: 559-562 (2012) *http://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuideline2010.pdf*

2）堀内孝彦、大澤勲、岡田秀親、他．遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン改訂 2014 年版. 補体 51：24-30（2014）*http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html*

3) Bork K, Bamstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 356: 213-217 (2000)

4) Binkley KE, DAVIS A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 106: 546-550 (2000)

5)Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018 -progress and problems. *Intern Med.* 57: 3065-3066 (2018)

6) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル *https://minds.jcqhc.or.jp/s/developer_manual*

7)Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1: 129-131 (1882)

8)Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 513-526 (1888)

9)Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C'l-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37-44 (1963)

10) Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 343: 1286-1289 (2006)

11) Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M,et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 141:1009-1017 (2018)

12) Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L,et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 73: 442-450 (2018)

13) Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 74: 2479–2481 (2019)

14) Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: four types and counting. *J Allergy Clin Immunol* 141: 884-885 (2018)

15)Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 73: 2244- 2247

(2018)
16) Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc* 33: S145-156 (2012)
17) Zuraw BL. The pathophysiology of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 3: S25-28 (2010)
18) Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 6: 24 (2010)
19) 堀内孝彦．遺伝性血管性浮腫（HAE）．In：日本免疫不全症研究会編．”原発性免疫不全症候群診療の手引き”．東京、診断と治療社、130−135（2017）
20) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al. Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am J Med Sci.* 343: 210-214 (2012)
21) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- a systematic review. *J Cutan Immunol Allergy* 1: 126-138 (2018)
22) Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 130: 692-697 (2012)
23) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EACCI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 73: 1575-1596 (2018)

図表

表１．HAE の病型

特徴	HAE 1型／2型 （HAE-C1-INH）	HAE 3型 （HAEnCI）
発症年齢	10歳代に多い	20歳代以降が多い HAE-F12はやや若い（平均20.3歳）
男女比	やや女性に多い（4：6程度）	多くは女性 とくにHAE-F12では99%女性
頻度	5万人に1人	10万人に1人
浮腫の部位	四肢＞顔面	HAE-F12 皮膚（含む顔面）・腹部が多い HAE-ANGPT1 皮膚・腹部が多い HAE-PLG 舌が多い
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性（浸透率低い） HAE-UNKについては不明
原因遺伝子	すべてC1-INH	25%はFactor XIIの異常 ANGPT1異常、KNG1異常は1家系 PLG異常は複数家系で報告
増悪因子	外傷、抜歯、ストレス、感染、妊娠、ACE阻害薬	妊娠、エストロゲン製剤の関与が大きい（とくにHAE-F12）
治療	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 C1-INH製剤、ブラジキニン受容体阻害薬、カリクレイン阻害薬など	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 HAE1型、2型の治療薬が有効な場合がある

図１．HAE の病態解明（青字）とわが国での治療薬登場（赤字）の歴史

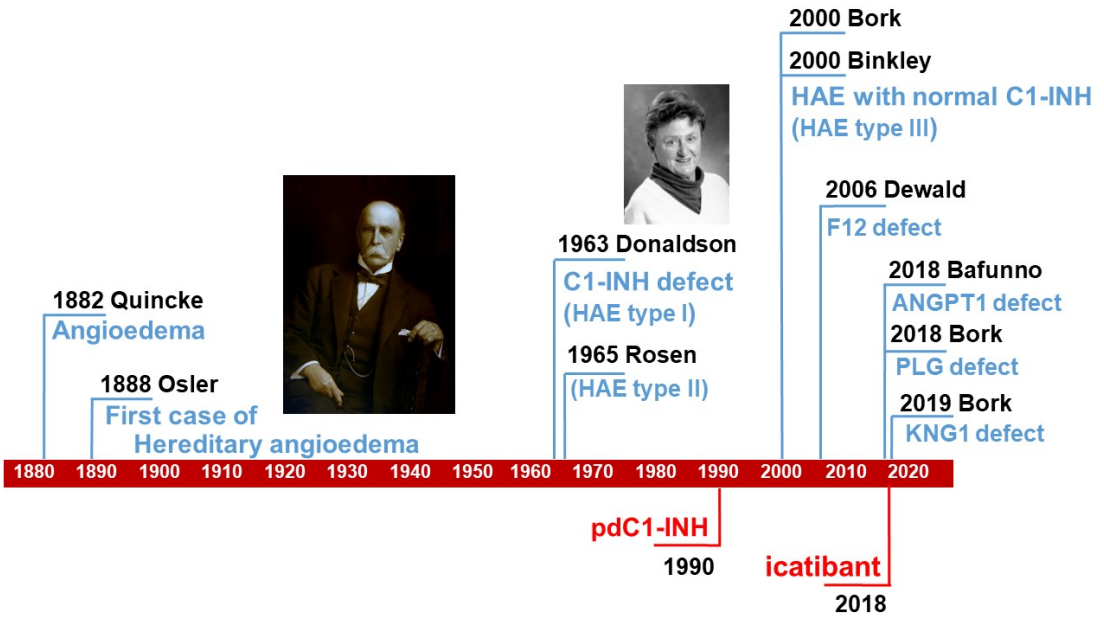
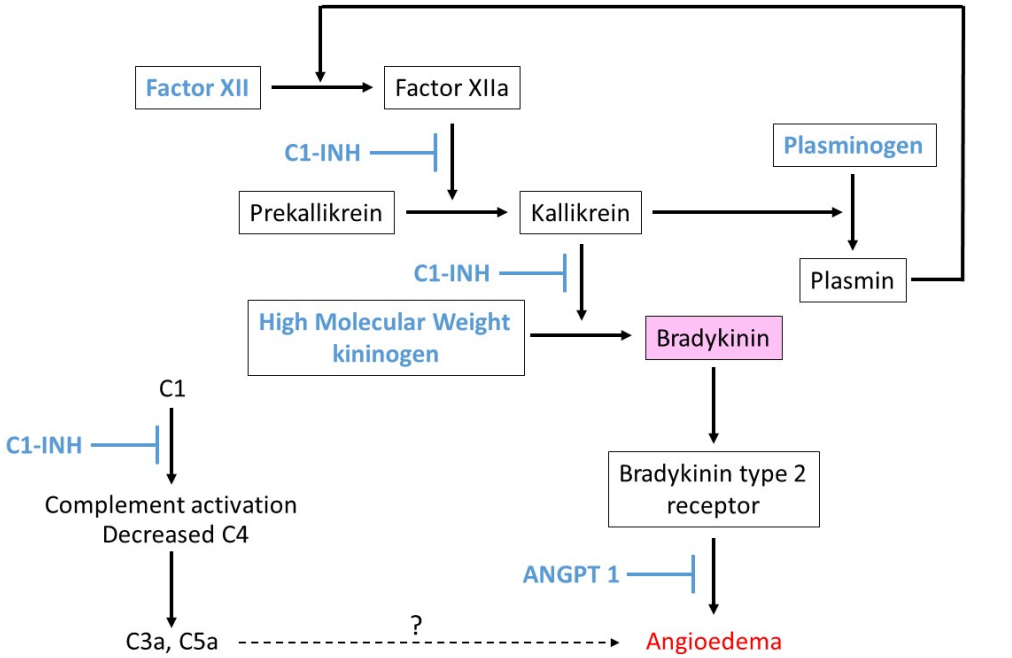


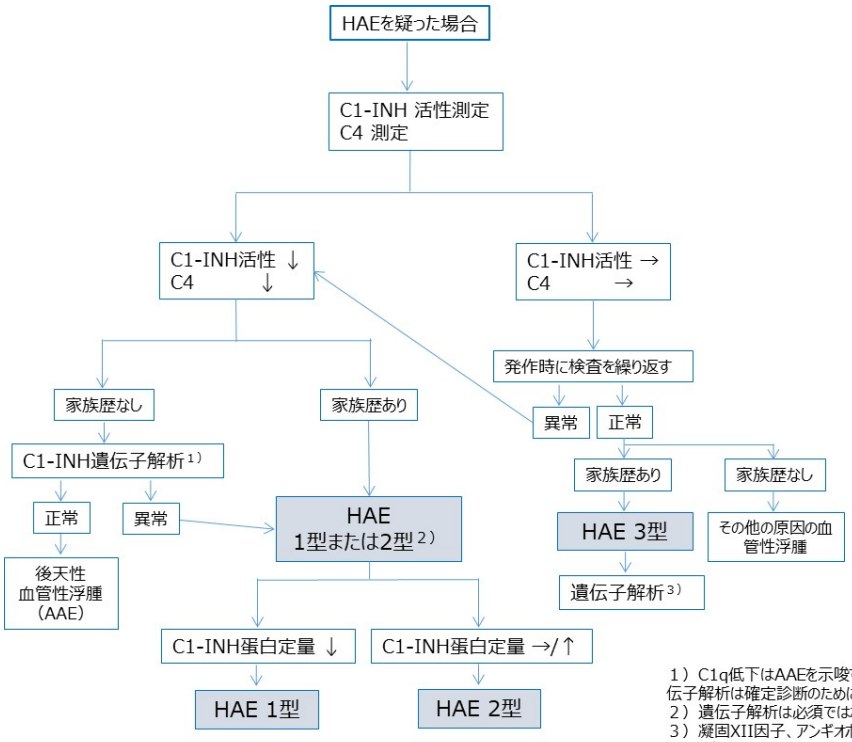
図２．HAE の病態

青字の分子の変異が、最終的に Bradykinin の産生を亢進させると考えられている。
High Molecular Weight Kininogen は *KNG1* によってコードされている。



＊青字はHAEで異常が報告されている分子

図３．HAE 診断アルゴリズム



1）C1q低下はAAEを示唆するとされるがHAEでもC1q低下はありうるため遺伝子解析は確定診断のためには必須
2）遺伝子解析は必須ではない
3）凝固XII因子、アンギオポエチン１、プラスミノーゲン、キニノーゲン1遺伝子異常を解析する

推奨

CQ1

CQ1	遺伝性血管性浮腫患者の発作時の治療は必要か？
推奨文	1 型、2 型、3 型において、発作は部位によらず可能な限り早期に治療することを推奨する。特に上気道に生じている発作は、挿管または気道への外科的介入を早期に検討しつつ、迅速に対応する。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを推奨する。

コメント	顔面、上気道の発作は窒息に至る可能性がある。腹部の発作は疼痛を伴い患者を衰弱させる。手足などの末梢性の発作は機能障害をきたす。 これらの HAE 発作がもたらすすべての影響は、治療により最小化することができる。HAE 発作の臨床経過は予測不能であり、喉頭浮腫による死亡の可能性もあるため、細心の注意を払うことが重要である。 ヒト血漿由来 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P など）、カリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド）またはブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント）による早期治療は、発作の重症度を問わず症状消失までの時間を短縮し、総発作期間も短縮する。

CQ1-1	遺伝性血管性浮腫患者(1 型、2 型)の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	発作に対しては 2019 年 12 月現在、1 種類の C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P [CSL Behring 社]）もしくはブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント，商品名：フィラジル[武田薬品工業株式会社]）での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A（とても強い）
推奨の強さ	強い；　実施することを提案する。

コメント	HAE1 型、2 型の発作時治療には、日本において、現在 2 種類の製剤が使用可能で

	ある C1-INH 製剤 ベリナート P®：ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤である。平均血漿半減期は 30 時間より長い。わが国では 1990 年から発売されている。安全性および忍容性は良好であり、ウイルス感染やプリオン病などの重篤な有害事象は 1 例も報告されていない。C1-INH 濃縮物を用いた前処置による予防について、利点があるにもかかわらず、有効性についての証拠は乏しい。症例報告およびシリーズでは、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。通常の発作では 1000 単位（2 バイアル）または 20 単位/ kg の用量のベリナート P®を使用する。 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト イカチバント：ブラジキニンは、ブラジキニン B2 受容体に結合してこれを刺激することにより血管拡張および毛細血管透過性を亢進させる。イカチバントは 10 アミノ酸合成ペプチドであり、ブラジキニンがブラジキニン B2 受容体に結合することを特異的選択的に競合阻害する。イカチバントは、大人（18 歳以上）におけるあらゆるタイプの HAE 発作への投与が可能であり、発作時の自己注射が認められている。皮下注射製剤であり、1〜2 時間の血漿半減期を有する。一過性の局所注射部位反応（紅斑、喘息、掻痒、および灼熱感）が起こるが、イカチバントの安全性および忍容性は良好である。アレルギー反応は報告されていない。成人には通常プレフィルド・シリンジ 1 本（イカチバント 30 ㎎/3mL）を皮下注射する。 【我が国における留意点】 ・2019 年 12 月現在、ベリナート P®の投与方法は点滴静脈注射のみである ・日本では 2018 年 11 月にフィラジル ®（一般名:イカチバント）が発売され、自己注射が可能となった。
【引用文献】	Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 163:1229-1235 (2003) Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase

	inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 124: 801-808 (2009) 秀　道広他．遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性，薬物動態および安全性評価のための第 III 相非盲検試験．アレルギー67：139-147 (2018) Aberer W, Maurer M, Reshef A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy* 69: 305-314 (2014)

CQ1-2	**遺伝性血管性浮腫患者(3 型)の発作時の治療は何を使用すべきか？**
推奨文	基本的に対症療法ではあるが、個々の症例に応じて C1-INH 製剤もしくはブラジキニン受容体アンタゴニストを使用してもよい
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い；実施することを推奨する。

コメント	C1-INH 製剤 HAE3 型の患者では C1-INH の欠損はないが、C1-INH 製剤による治療は多くの場合有効であるようである。ただし HAE1 型、2 型患者に対する高い有効性に比べて効果は様々である。 カリクレイン阻害剤　ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト 海外では、カリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド)、ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント）については有効であったとする報告もある。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） HAE3 型の発作に対するオンデマンド治療としての使用は勧めない。
【引用文献】	Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy* 72: 320-324 (2016)

	Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immun Inflamm Dis*. 5: 29-36 (2017)

CQ2

CQ2	**遺伝性血管性浮腫患者の短期予防的治療は？**
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。 【短期予防について：短期補充】 発作を誘発する可能性のある侵襲的処置の前に、短期的な予防を行うことを推奨する。
エビデンスの強さ	C（弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する。

コメント	【短期予防に関して】 外科手術による侵襲、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。日本では 2017 年 3 月にベリナート P®の予防的投与が承認されている。

CQ2-1	**1 型、2 型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？**
推奨文	C1-INH 製剤による前処置による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。 発作に対しては 2019 年 12 月現在、C1-INH 製剤（ベリナート P®[CSL Behring 社]）での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A（とても強い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する。

コメント	外科手術による外傷、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、

	気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。歯の抜去後、処置前による予防を受けていない患者の 3 分の 1 以上が局所的な血管浮腫を発症し、その 50%が 10 時間以内に発生し、75%が 24 時間以内に発症する。前処置による予防は、上述の処置後の血管性浮腫のリスクを低減する。前処置による予防的を行ってもなお、突発的な発作が起こる可能性があるため、患者を続けて経過観察すべきであり、オンデマンド治療が可能な状態である必要がある。 C1-INH 製剤 侵襲を伴う処置に対する C1-INH 製剤を用いた発作予防について、有効性についての証拠は認められる。症例報告では、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。従って、C1-INH 製剤による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。C1-INH 製剤は、処置の開始にできるだけ近い時間に発作予防のために使用すべきである。侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に 1000～1500 単位を投与する。 カリクレイン阻害剤　ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） トラネキサム酸は、侵襲後の発作の予防に用いられてきた。効果があるとする報告もあるが、エビデンスは乏しい。
【引用文献】	Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 112: 58-64 (2011) Farkas H, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. *Allergy* 67: 1586–1593

	(2012) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema – a systematic review. *J Cutan Immunol Allergy* 1: 126-138 (2018)

CQ2-2	3 型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	現時点で強く推奨できる治療はなく、個々の症例に対し侵襲的処置時には C1-INH 製剤（ベリナート P®[CSL Behring 社]）での治療をしてもよい。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い；実施することを提案する。

コメント	HAE1 型、2 型では、医療や外科手術中に発作を予防するために用いられているような短期予防が、HAE3 型では、体系的に分析されていない。HAE1 型、2 型と同様に、HAE3 型の発作は歯科処置を含めた機械的外傷によって引き起こされる可能性がある。 しかし、HAE3 型における医療処置によって引き起こされる発作の誘発頻度に関するデータはなく、C1-INH 製剤の前処理が効果的かどうか、またはその手順によって発作が誘発されなかったかどうかは、推測にとどまる。今のところ、HAE3 型患者にどの短期予防が推奨されるべきかは不明である。
【引用文献】	Pinero-Saavedra M, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 southwestern Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 117: 520–526 (2016) Yu SK, Callum J, Alam A. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. *J Clin Anesth.* 35: 488–491 (2016)

CQ3

CQ3	遺伝性血管性浮腫患者の長期予防的治療は？
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。

	【長期予防について：定期補充】 病気の負担と患者の好みを考慮しながら、受診ごとに長期予防の評価を受け、かつ、疾患活動性の悪化に関連する事象に直面している患者（1 カ月に 1 回以上、1 カ月に 5 日以上の発作期間、喉頭浮腫の既往歴がある場合など）には、主治医の裁量により長期的な予防を考慮することを推奨する。
エビデンスの強さ	C（弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する。

コメント	【長期予防に関して】 疾患の活動性、発作の頻度、患者の生活の質、医療資源の利用可能性、および適切な管理ができないことなどを考慮して、上記のように頻度が多い場合や喉頭浮腫の既往がある HAE 患者すべてにおいて長期予防は考慮されるべきである。これらの判断要因はすべて時間とともに変化する可能性があるため、すべての患者は、少なくとも 1 年に 1 回、受診ごとに長期予防についての評価を受けるべきである。 長期予防を受けている患者は、治療の有効性および安全性について定期的に評価されなければならず、投与量および/または治療間隔は臨床的な効果によって検討されるべきである。

CQ3-1	1 型、2 型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防については患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。 C1-INH 製剤（ベリナート P®［CSL Behring 社］）での治療が推奨されるが日本では長期予防については未承認である。 抗線溶剤やアンドロゲン製剤（一般名：ダナゾールなど）も考慮されるが、前者は副作用は少ないが効果が弱く、後者は副作用が多くまた未承認である。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する。

コメント	C1-INH 製剤 HAE 発作の長期的予防に対して望ましい予防法であり、半減期に基づいて、週に 2 回投与されるべきであるとされる。 最近の研究によれば、C1-INH 製剤を体重 1kg 当り 40 もしくは 60 単位を、週に 2 回皮下注射することで、極めて良好にかつ用量依存的に HAE 発作を予防できるという報告がある。皮下投与は、静脈内投与による予防に比べ、簡便であり、C1-INH の血漿濃度をより定常的に保てる。定期的にまたは繰り返しヒト血漿由来の製剤の投与を受ける患者には、一般的に A 型肝炎と B 型肝炎のワクチンを適切に接種することが勘案されるべきである。日常的な C1-INH 製剤による予防は安全かつ効果的であることが示されており、HAE 発作が起こる度に急性期治療を行う場合に比べて患者の QOL を改善する。 カリクレイン阻害剤　ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない。 アンドロゲン製剤 米国では 2008 年に C1-INH 製剤（商品名：シンライズ）が長期予防薬として承認されるまで長い間アンドロゲン製剤が唯一の HAE 治療薬であった。小規模の RCT をふくめ多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている。しかしながら、体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用が患者の QOL を障害するため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では未承認である。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） 基本的に抗線溶剤は、長期間の予防投与には推奨されない。有効性に関するデータはほとんどないが、一部の患者では有効であるかもしれない。それらは主に、C1-INH 製剤が利用できず、アンドロゲンが禁忌である場合に使用される。使用されるトラネキサム酸の用量は、1 日 30～50mg/kg（最大 1 日 6g）の範囲である。投与量の用量範囲についての研究や他の予防薬との比較は行われていない。
【引用文献】	Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 Internatinal consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *Allergy Athma Clin Immunol*. 6: 24 (2010) Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a

	systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 114: 281-288 (2015) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema – a systematic review. *J Cutan Immunol Allergy* 1: 126-138 (2018)

CQ3-2	3 型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防については患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。 トラネキサム酸は使われる場合がある。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する。

コメント	C1-INH 製剤 一部の報告では HAE3 型のうち凝固 XII 因子異常を有する患者での長期予防に有効であるとされている。しかしわが国では HAE1 型、2 型での長期予防投与に対しても認められていないため現時点では非現実的である。 カリクレイン阻害剤　ブラジキニン受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない 抗線溶剤（例：トラネキサム酸$^{+}$） HAE3 型患者におけるトラネキサム酸の治療効果は、この治療の信頼性が低い HAE1 型、2 型患者よりも優れているようである。HAE3 型患者の患者に対して、1 日に 1.5～4g のトラネキサム酸が有効であったとする報告が複数ある。例えば、Vitrat-Hincky らは、HAE3 型患者 26 人のフランスのコホートにおける発作頻度または重症度の 50%以上の低下を報告している。Bork らは、HAE-F12 と診断された 4 人の女性患者において、平均 98.3%の発作頻度の減少を示した。Deroux らは、トラネキサム酸での長期予防を試みた HAE-F12 患者 10 人では、予防的治療を開始する前の発作の数と比較して、発作の頻度が 64%減少していることを報告し、Firinu らは 6 名の患者における発作数の 50%の減少を示した。Horiuchi らのグループは、日本人 HAE-PLG についてトラネキサム酸の著効

	例を報告している。 しかし他の研究者らは、患者集団の一部においてトラネキサム酸による長期予防の失敗を報告している。 アンドロゲン製剤 HAE3 型に対する有効性については不明である。
【引用文献】	Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, et al. Type III hereditary angio-oedema: Clinical and biological features in a French cohort. Allergy 65: 1331-1336 (2010) Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol.* 185: 332-337 (2016) Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: the importance of F12 gene screening. *Clin Immunol.* 157: 239-248 (2015) Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy* 72: 320-324 (2016) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 73: 2244-2247 (2018)

	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

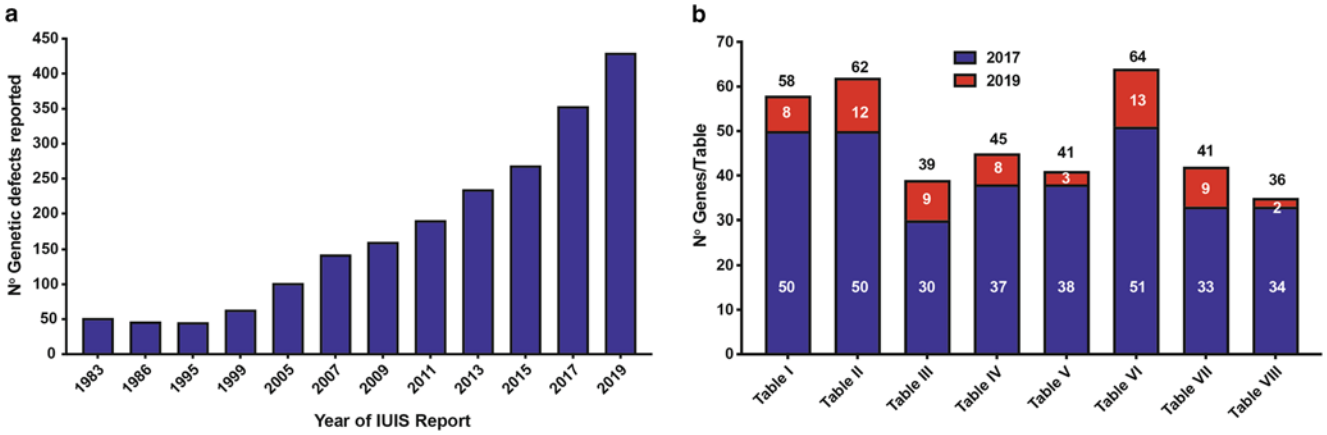


Fig. 1 Rate of discovery of novel inborn errors of immunity: 1983–2019. **a** The number of genetic defects underlying monogenic immune disorders as reported by the IUIS/WHO committee in the indicated year. **b** The number of pathogenic gene variants listed in each table by the IUIS committee. Report 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*	AD	608892	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
	SEMA3E	AD	608166				
	Unknown						
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

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

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*	AR or AD	134371, 600889,	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
	CFHR3		605336,		
	CFHR4		605337,		
	CFHR5		608593		
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

J Clin Immunol (2020) 40:24–64

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

2015年度総会＆医療講演会･相談会

トップへ

2017年度
総会＆特別医療講演会を開催

2017年　5月28日（日）、13:00から、東京医科歯科大学　M&Dタワーにおきまして
2017年度の定期総会と特別医療講演会を開催いたしました。

総会においては下記の議案が報告･審議され、全て承認されました。
特別医療講演会後は、個別医療相談、交流会が行われ、例年のことながら、大盛況のうちに
今年もこの行事を終えました。



第一号議案	2016年度事業報告承認の件
第二号議案	2016年度収支決算承認の件
第三号議案	2017年度事業計画案承認の件
第四号議案	2017年度収支予算案承認の件
第五号議案	役員改選の件

特別医療講演会



ご講演

遺伝子治療はここまで進んでいる
～遺伝子治療の現状と未来～

講　師　：　小野寺　雅史　先生

現在、最も注目されている話題の一つである
遺伝子治療。 現状と、これからのことについて
分かり易くお話くださいましたので、
夢のように思っていた治療法が、身近なものに感じられ
会場の皆さんも一つひとつ頷きながら、
熱心に聞き入っていました。

医学の進歩に期待が膨らみますね！

2018 年 4 月吉日

PID つばさの会会員の皆様へ

NPO 法人 PID つばさの会

PID つばさの会総会・医療講演会・交流会のお知らせ

陽春の候、皆さまにはいかがお過ごしでしょうか。
平素は当会の活動にご理解とご協力を賜り、誠に有り難うございます。
この度、下記の通り 2018 年度総会並びに医療講演会・交流会を開催いたしますので、ご参加の程、よろしくお願い申し上げます。
なお、お手数ですが出欠返信はがきを**5月15日必着**となるよう投函してください。

※ 正会員の方は議決権をお持ちですので、出席予定の方も、欠席される方も、いずれの場合も必ずハガキの委任欄(問②)にもご回答ください。
（準会員の方は議決権をお持ちではありませんので、出欠返信ハガキに委任欄を設けていません。）

※ これまでの個人相談会に替えて、参加者皆さまから様々な疑問や不安を専門医の先生にご質問いただくお時間を設けました。
講演会のテーマに関連した疑問や質問、その他お感じになられること等がありましたら返信ハガキにお書き下さい。
皆で共通させていただき、当日の相談会に提示したいと思います。(お名前は伏せさせていただきます)

記

日時：2018 年 5 月 27 日（日）12:30 開場　13:00 開始

場所：東京医科歯科大学　M&D タワー　共用講義室２（当日、大学構内に道順案内を表示します）

〒113-8519　東京都文京区湯島 1-5-45

≪プログラム≫

・１２：３０～　開　場
・１３：００～１３：３０　総　会
第 1 号議案　2017 年度事業報告承認の件
第 2 号議案　2017 年度収支決算承認の件
第 3 号議案　2018 年度事業計画案承認の件
第 4 号議案　2018 年度収支予算案承認の件
第 5 号議案　新理事選任の件
第 6 号議案　定款変更の件

～～　休　憩　～～

・１３：４０～１４：３０　医療講演会①　**西小森　隆太　先生**（京都大学医学部附属病院小児科）
「自己炎症性疾患の診断と治療のいま」

～～　休　憩　～～

・１４：４０～１５：３０　医療講演会②　**金兼　弘和　先生**（東京医科歯科大学医学部附属病院小児科）
「患者 QOL の向上を目指した免疫グロブリン補充療法」

※ 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。

～～　休　憩　～～

・１５：４０～１７：００　交　流　会
・１７：００　閉　会

※講演会開催の時間はプログラムの進行上、予定より前後する場合があります。ご了承ください。

※非会員の方は、総会の議場にご入場いただけませんが、医療講演会以降にご参加いただけます。
参加料金はお一組 1000 円です。

※患者本人会員の片道交通費補助について
昨年度に引き続き、諸般の事情により補助制度を実施致しません。あしからずご了承ください。

※総会開催業務を北海道の地区委員の方にお手伝いいただいており、ご返送先は札幌局留めとなっております



PIDつばさの会
2018年 第2回
医療講演＆医療相談会

日 時 ｜ 2018年 11月 4日 (日)
13:30～16:00 (受付開始 13:00～)

会 場 ｜ メルパルク京都 4階【研修室3】
(JR京都駅直結)

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

13:45～14:30
「iPS細胞と免疫不全の治療 ～研究開発の最新情報～」
演者：丹羽 明 先生 (京都大学iPS研究所)
座長 ：今井 耕輔 先生 (東京医科歯科大学)
14:30~14:45　質疑応答/医療相談 (個別相談ではありません)

【ﾊﾟﾈﾘｽﾄ(1.2部)】京都大学病院　西小森 隆太 先生
井 澤　和司 先生

●休憩

第二部

15:00～15:45
「自己炎症・家族性地中海熱」
演者：八角 高裕 先生 (京都大学大学院医学研究科)
座長 ：金兼 弘和 先生 (東京医科歯科大学)
15:45~16:00　質疑応答/医療相談 (個別相談ではありません)

●閉会　16:00

◎16:00~17:00 参加者交流会

NPO法人 PIDつばさの会

ご予約 お問い合わせ

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

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)



【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）

・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。



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**

<ご予約・お問合せ>　NPO法人　PIDつばさの会 事務局

NPO法人 PIDつばさの会

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

原発性免疫不全症候群（PID）

患者様の治療及びQOLに係る実態調査

アンケート 調査結果



欧州製薬団体連合会（EFPIA Japan）
バイオロジクス委員会 血液製剤部会

協力：NPO法人PIDつばさの会

〈 はじめに 〉

●EFPIA Japan（欧州製薬団体連合会）について

EFPIA Japanは2002年4月に設立され、日本で事業展開している欧州の革新的製薬企業を代表する団体であり、研究開発志向型の製薬企業25社が加盟しています。革新的な医薬品・ワクチンの早期導入を通じて、日本の医療と患者さんに貢献することをめざしています。6つの委員会（薬価・経済委員会、技術委員会、企業倫理委員会、知的財産・法務委員会、バイオロジクス委員会、広報委員会）を通じてその活動を展開し、製薬産業に関連する諸問題について検討、提案および啓発等を行っています。（ホームページ：http://efpia.jp/）

●血液製剤部会について

血液製剤部会は、ワクチン部会およびバイオ医薬品部会とともに、バイオロジクス委員会に属しています。血液製剤部会は、ヒト血液を原料とした他の医薬品では代替できない医療上必要不可欠な製剤（血漿分画製剤）と、世界の最先端技術で製造された血液関連遺伝子組み換え製剤が、将来にわたって日本の患者さんに安定的に供給できる体制の構築をめざしています。

調査の目的と方法

本調査は、EFPIA Japanの血液製剤部会がNPO法人PIDつばさの会のご協力のもと、原発性免疫不全症（PID）の患者さんの受診状況並びにQOL（生活の質）についてお尋ねし、患者さんをとりまく様々な実態を把握することを目的として、PIDつばさの会の会員様並びに全国のPID患者様有志を対象に実施しました。回答方式はWEB入力、および回答用紙に筆記記入の形をとり、郵送方式による調査用紙配布にあたってはPIDつばさの会から会員様や専門医の先生方、並びに全国のPID治療に係る医療機関に配布のご協力をいただき、多くの回答を得ることにご尽力いただきました。またEFPIA Japanでは血液製剤部会のメンバー企業が協力して医療機関へ調査用紙を直接配る等、総数3000部以上の調査用紙を配付することができました。

アンケートは2017年7月1日～2017年11月31日の期間に実施し、165名の患者さんやご家族の方からご回答を頂きました。調査結果を患者さんやご家族、医療従事者の方々、その他の関係する様々な方にご参照いただければ幸いです。

EFPIA Japanも業界団体としてこの結果を今後の患者会・医療関係者の皆様への活動支援に役立てたいと考えております。

アンケート 調査結果の概要

本アンケートでは回答者の属性を確認した後、「患者さんの受診状況・合併症・日頃の注意点等」、「患者さんの現在の治療内容」、「園・学校生活」、「就労」、「身体障害者手帳」、「患者さんをとりまく社会に対して望むこと」の6つの大項目に分けてお尋ねし、その結果概要は下記の通りでした。

1. 回答はご本人69名、ご家族93名、その他3名の165名から頂きました。（図1、2）
2. 回答者の病型は「液性免疫不全を主とする疾患：81名」と「原発性食細胞機能不全症及び欠損症：42名」で約75%を占めました。（図3）
3. 原発性免疫不全症と診断された年齢は0歳で31.5%、1歳を含めると全体の47.9%を占め乳児期に診断されることが多いようです。しかし、16歳～60歳で初めて確定診断を受けた方も16.4%とおられました。（図4）
4. 患者さんの62.4%が1か月に1度以上の頻度で定期通院しています。（図5） 医療機関では主に小児科を受診しています。（図8） PIDが稀少な難病であることから専門医に受診していることがわかりました。（図9）
5. 通院時間については、43.0%以上の患者さんが1時間以上を費やしており（図6）、更に院内滞在時間は3時間以上6時間未満の患者さんが38.8%、6時間以上の患者さんが9.1%おられ（図7）、医療機関へは1日がかりで受診されていることが分かります。PIDの特性を考えると、病院での長い待ち時間は感染症への罹患や体力の消耗等の点でリスクを高めることから、負担軽減につながる受診システムの向上に期待が寄せられます。

6.それぞれの病型に合った適切な治療を受けていても、感染症を発症し易いPIDの患者さんは頻回に様々な症状を発現することがわかりました。(図11)

7.また、ここ5年以内に罹患した感染症状を尋ねると、健常な人では発症しにくい日和見感染や、反復すると後遺症が残りやすいような疾病にも罹りやすく、気管支炎・肺炎等の呼吸器系感染症に合併する頻度は高く、特に肺炎を発症すれば入院する率が68%と非常に高くなっています。(図12) これらは慢性化するため治療が困難になるだけでなく日常生活に大きな影響を与えると思われます。(図13)

8.多くの患者さんが色々な体調不良と多くの生活制限の中で過ごされていることが分かりました。これらの情報がPIDの患者さんにとって感染予防のさらなる工夫や注意の喚起、さらには患者さんをとりまく社会からの理解につながることに役立つよう期待されます。(図14、15)

9.58.5%の患者さんは感染症の予防に免疫グロブリン製剤の投与を受けており(図16)、自身のIgGトラフ値を知っている患者さんは74.2% (図18)と高く、インフォームドコンセントの向上と多くの患者さんの自身の病状把握に対する意識の高さがうかがえました。

10.しかしながら、前述のように患者さんの各種症状や感染症などの合併率はまだ高く、免疫グロブリン製剤の補充療法を受けている患者さんはトラフ値が最適か、合併症状の軽減につなげられないか等、主治医と相談する必要のある方もいるように思われました。(図19)

11.PIDは国の指定難病とされており合併症を含め医療費の面では国の支援体制があります。しかし、31.4%の患者さんが合併症でも医療費補助を受けられなかった経験があることがわかりました。(図20) 患者さんが医療機関に受診する際には家族の付き添い等が必要なことも多く、そうした経済的な負担も大きいことから、これらが生活を圧迫している状況が考えられます。(図21)

12.PIDが就学にどのような影響を及ぼしているか確認した結果、保育・幼稚園、小学校、中学校、高校共に年間を通じて10～12か月間を通えたのは64.3%～70.4% (図22)で、学校生活中も医師からの指示や感染予防のための生活制限等、厳しい環境下にあることが分かります。(図23、24)

13.これらのことから、病気が成績や進路に影響を及ぼしているという回答が高校でそれぞれ36.1%、31.9%ありました。(図25、26)

14.就労面では、18歳以上の患者さんの就業率は59.0%でした(図27)。これは総務省全国調査の15歳～64歳の一般健常人の就業率75.8%と比べて低値でした。これらのことから、患者さんは就業面でも厳しい環境にあると思われました。就労していない患者さんは41.0% (図27)いましたが、その多くは就労したいと考えています。(図29)

15.就労を阻害しているのは定期通院や感染症予防対策に対する職場の理解不足等で、無理をして働くと体を壊し退職・休職に至り、理解のある職場を探すのはなかなか難しいという状況が浮き彫りになりました。

16.「身体障害者手帳」が取得できれば、医療費や医療機関への交通費で約80%の患者さんが経済的負担が軽減されると考えておられ、また、身体障害者雇用枠での就労についても約80%の患者さんが期待しておられることがわかりました。(図32) 今後の手帳取得に向けた患者会活動に期待する意見は51.5%ありました。(図33)

17.私達は今回の調査で患者さんの頻発する合併症等の結果、医療費だけでなく通院に係る費用が生活を圧迫している現状にあること、更に闘病は就学や就労にも様々な影響を与えており、患者さんは働きたいと思うが働けない状況下にあることが分かりました。患者さんは身体障害者手帳」を取得するために、これらの現状を医療関係者や厚生労働省と共有できることを期待されています。



〈 アンケート 調査結果の詳細〉

1. 回答頂いた患者さんの属性

図1 回答者　回答者165名

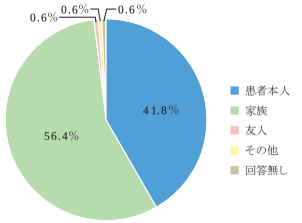
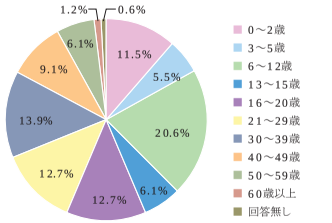
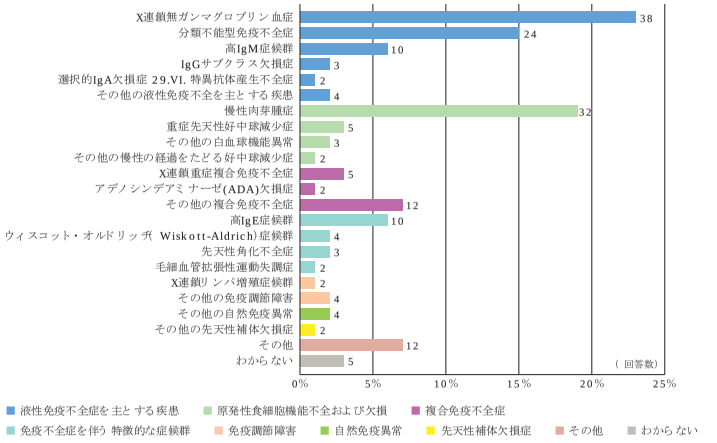


図2 年齢　回答者165名



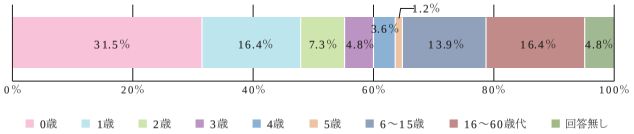
- 合計165名の患者さんから回答を得ました。内訳は患者さんご本人69名 41.8%)、ご家族93名 56.4%)、その他2名 1.2%)、未記入1名 0.6%)
- 年齢は未回答1名を除いて0歳～20歳 93名 56.7%)、20歳以上 71名 43.3%)と幅広い年齢層から回答を頂きました。

図3 患者さんの病型　回答者165名 複数回答 n=190)



回答戴いた患者さんの病型は厚生労働省全国調査結果で報告された頻度の高いPIDと類似した傾向を示しており、「液性免疫不全を主とする疾患:81名 49.1%)」、「原発性食細胞機能不全症および欠損症: 42名 25.5%)」で123名 74.5%)でした。

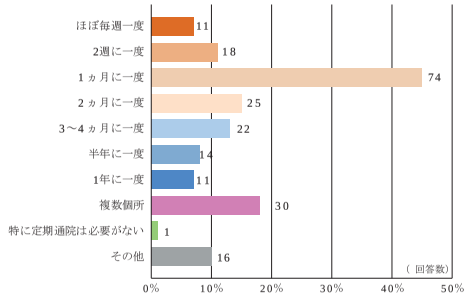
図4 患者さんがPIDと診断された時の年齢　回答者165名



PIDと診断された年齢は0歳が31.5%、1歳を含めると全体の47.9%に達することから、早期診断がかなり普及していることが分かりました。しかし、16歳～60歳という年齢で初めて確定診断を受けた方々も16.4%おられました。これはPIDの中には小児期に病気の症状が強く発現しない症例や、大人になってから発症する病型があるためと考えられます。

2．患者さんの受診状況・合併症について

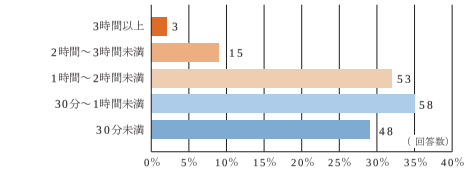
図5 原発性免疫不全症候群のための定期通院の頻度　回答者165名 複数回答n=222）



患者さんの定期通院では、1ヵ月に1度以上が103名（62.4%）と多く、中でも合併症のために頻度が増加したと思われるほぼ毎週から2週に1度と回答された方が29名（17.6%）でした。また、複数の医療機関を定期受診している患者さんは30名（18.2%）でした。

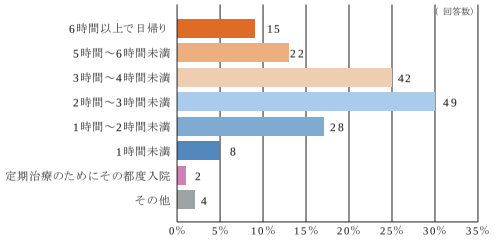


図6 定期通院のための病院受付までの移動時間（片道）　回答者165名 複数回答n=177）



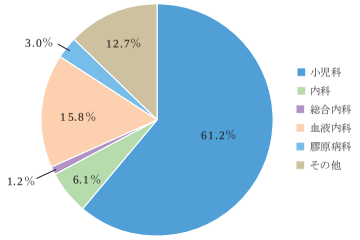
患者さんの多くは1時間未満で病院まで行くことができますが、PIDという希少な難病の治療を受けるために1時間以上かけて通う方も43.0%と少なくなく、中には3時間以上という方もおられました。

図7 1回の定期通院における病院での滞在時間　回答者165名 複数回答n=170）



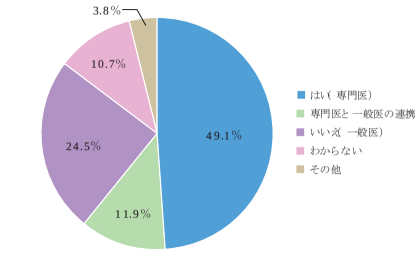
院内での滞在時間は3時間以上6時間未満が38.8%、6時間以上という患者さんが9.1%おられ、医療機関への受診には1日がかりになることが分かります。

図8 PIDの治療のために受診している担当科　回答者165名



本調査での全回答対象者のうち、15歳以下の患者さんは43.7%ですが、全年齢を対象とした受診科は小児科が61.2%と高い結果となりました。15歳以上の患者さんも引き続き小児科を受診したり、成人後にPIDと診断された患者さんも専門医の多くが所属する小児科を受診することが少なくないからであると考えられます。

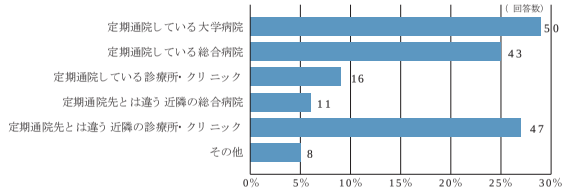
図9 担当の医師はPIDの専門医ですか？　回答者159名



PIDは稀少な難病であり、専門医に受診する割合が大変高いことがわかりました。しかしながら、専門医と一般医に連携して診療してもらっている患者さんが11.9%おられ、この病診連携が進めば大学病院や総合病院（基幹病院）の専門医から近隣医療機関の医師へ、急性症状の応急の処置等に関する情報が共有され適切な治療が可能となるだけでなく、患者さんの通院に係る様々な負担が軽減される可能性があることから、病診連携ができている患者さんの例を研究し情報共有を進めていく必要があります。

図10 発熱などの急性期症状が出た場合は、どのような病院を受診していますか？

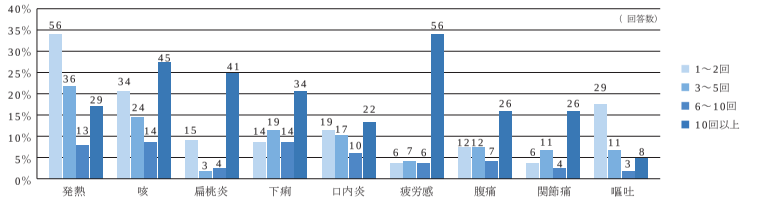
回答者165名 複数回答n=175）



感染症等の急性期症状の合併症で体力の消耗が厳しい状況下で、院内滞在時間が長い定期通院先の大学病院や総合病院に受診しなければならない状況にあることが分かります。

図11 最近1年間でどのような症状に何回くらいかかっているか

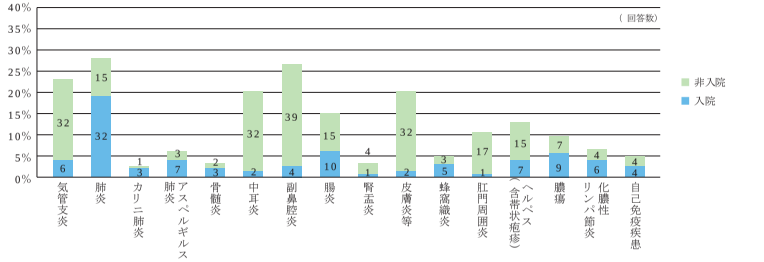
回答者165名



PID患者さんは易感染性のために様々な感染症に日常的に罹る状況にあり、予防のための生活制限を行っていても感染症や多様な症状により生活に支障が生じることがわかります。

図12 過去5年間で感染に罹患した回数と入院回数

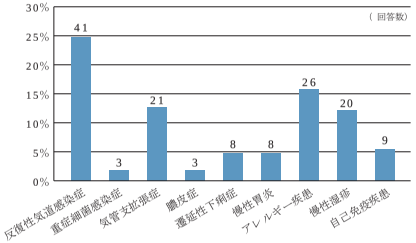
回答者165名 複数回答あり）



この5年間に罹患した合併症では、身体の様々な部位に健常な人では発症しにくい疾患を発現し、特に上気道感染症を含む呼吸器系感染症と腸炎の罹患が多く、重症化するため入院率（入院回数/罹病回数）は肺炎になった場合は68%（32/47）、腸炎は40%（10/25）にも及びます。また発症頻度は高くはありませんが原疾患に関連した皮膚疾患の入院率も高く、これらの状況から患者さんは合併症の感染予防に厳重に努め、適切な治療を受けて服薬管理を受ける必要があることがわかります。また、合併症に罹患した時は早期に治療を受け、重篤化しないようにする必要があります。

図13 慢性的な合併症についてお聞きしました

回答者165名 複数回答あり）



罹患頻度の高い合併症は重篤化したり慢性化するため治療が困難になることで日常生活に大きな影響を及ぼしていると思われます。

＊主な回答項目を示しています。

図14 患者さんの生活上の制限や症状の傾向について

回答者165名 複数回答n＝1,015）

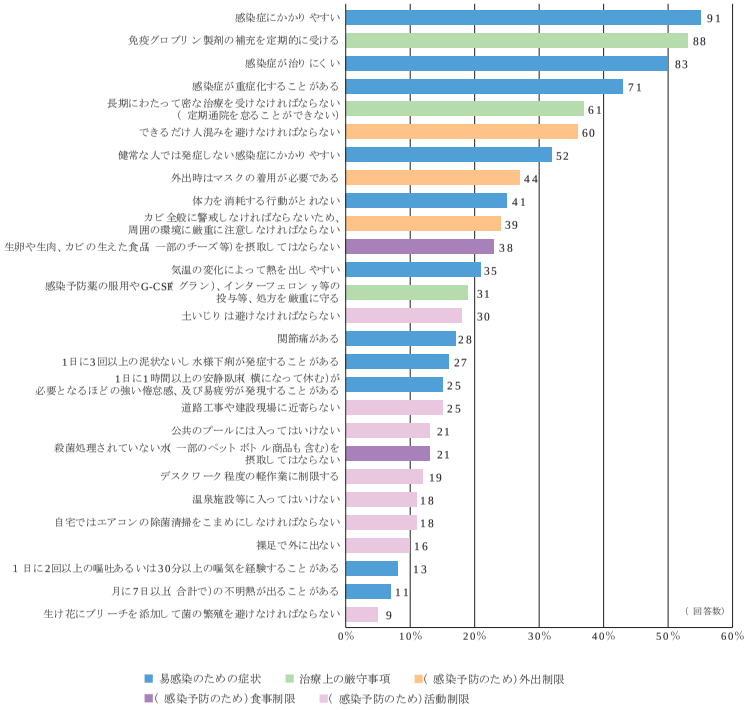
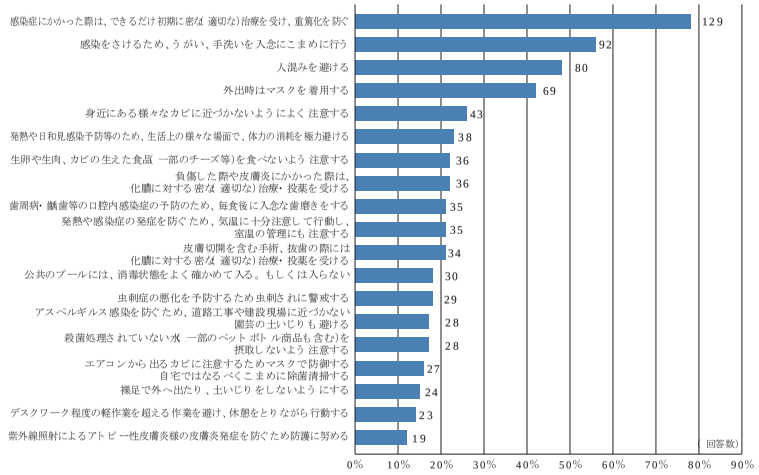


図15 患者さんは日頃、どのような点に注意している、もしくは注意すべきかをお聞きしました（複数回答n＝835）

回答者165名

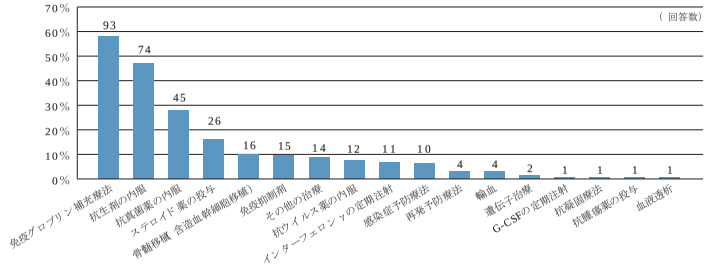


患者さんは原疾患の治療と免疫機能の障害に対するケアを生涯にわたって継続的に受けなければ生命にかかわる状況にあります。それに加えて、普段の生活の中で各病型に合わせて様々な制限を受けており、これらを守りながら社会参加をするには周囲の理解が重要となってきます。

3．患者さんの現在の治療内容

図16 PIDに対してどのような治療を受けているか確認しました

回答者159名 複数回答n＝330）



感染予防を目的として免疫グロブリン製剤の定期補充療法（注射）を受けている患者さんは58.5%で最も多く、その他に抗生剤や抗真菌剤などの内服薬を飲まれていることが分かります。免疫グロブリン製剤の血中半減期は3週間～4週間と言われていますので、少なくとも1か月に1度は医療機関に定期的に受診する必要があることが分かります。

図17 自身の血清IgGトラフ値を測定している

回答者93名

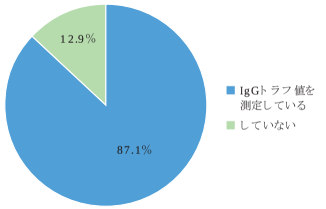
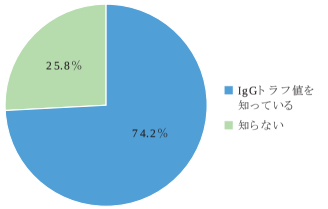


図18 自身の血清IgGトラフ値を知っている

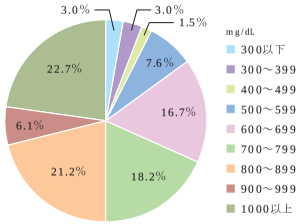
回答者93名



免疫グロブリン製剤（IgG）の定期補充療法をされている患者さんの74.2%が自身のIgGトラフ値を知っており、医師の丁寧なインフォームドコンセントや患者さんご自身の病気への意識の高さが確認できます。一方で「測定していない」と回答した患者さんが12.9%、自分のトラフ値を知らない患者さんが25.8%で、測定しても知らない方もおられました。

図19 患者さんの血清IgGトラフ値

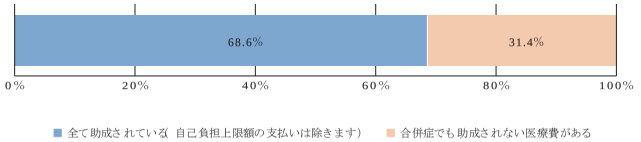
回答者66名



最適なトラフ値は患者さんごとに異なりますが、血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者さんの感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年との報告（IgG製剤添付文書）があります。トラフ値をお答えいただいた66名では500mg/dL以下が7.5%、1000mg/dL以上が22.7%おられます。患者さんのライフスタイルの変化にあった最適なトラフ値を医師と相談しながら確認する必要がありそうです。

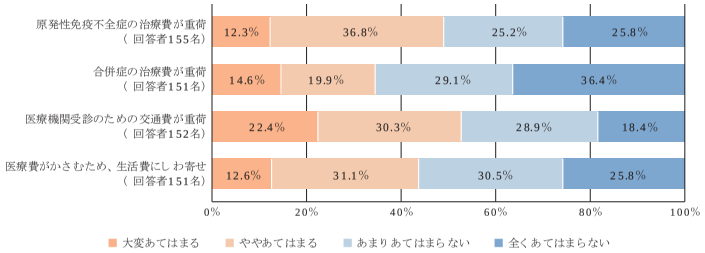
図20 治療に関する医療費助成の状況

回答者137名



PIDは国の指定難病として、合併症を含め医療費の助成を受けることができます。患者さんに合併症の医療費について助成を受けているかを確認した結果、31.4%の患者さんが助成を受けていないことが分かりました。医療機関での制度の理解が進むよう働きかけることが必要と思われました。

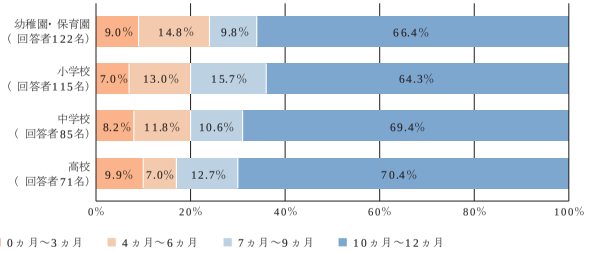
図21　治療に関する経済的負担



前述の通り医療費助成制度がありますが、自己負担上限額までは支払う必要があります。ついては、助成制度を活用しても49.1%「大変あてはまる」と ややあてはまる」の合計)の患者さんが治療費が重荷になっていると回答されています。加えて合併症や急性症状の治療費に対し助成制度とは別に支払いを求められることがあり34.5%(「大変あてはまる」と ややあてはまる」の合計)の患者さんが重荷であると回答しています。更に定期診療と合併症の治療で遠距離の総合病院へ通院しなければならない患者さんが多いため、患者さん家族の交通費も含め、これらが生活費を圧迫していると思われました。

4．園・学校生活について

図22　1年のうち、どれくらい通えましたか?



保育・幼稚園、小、中、高校で1年を通じて10か月～12か月通えている患者さんは64.3%～70.4%でした。これはPIDの定期通院と急性症状や合併症による通院・入院で欠席せざるを得ない状況にあるためと考えられます。高校では一般的に1/3欠席すると留年であるとか、実授業日数の2/5以上が必要等と言われていますので、無理をしてでも出席しなければならないという状況に至るケースもあると思われ、そうした点で辛い思いをされていることが想定できます。

図23　学校生活中も医師からの制限を守る

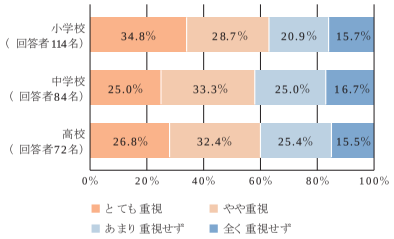
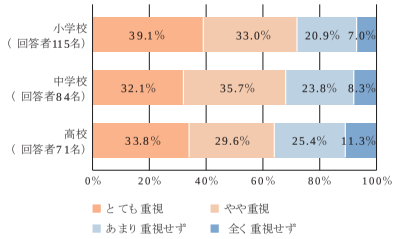


図24　学校生活中、できるだけ感染予防に努める



患者さんは日常生活において多くの制限を受けており、学校生活でも医師の指導を守り感染予防に努めていることが分かります。ご家族の協力があるとしても成長期の子供たちには非常に辛いことであると想像できます。これは前述の通学日数への影響と符合する傾向が見られます。

図25　病気により受けられない科目や授業内容があり成績の評価に影響が出て困った

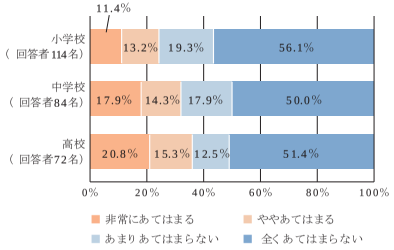
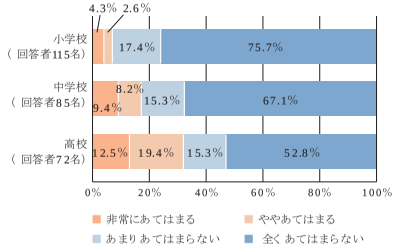


図26　病気のため希望通りの進路を選べなかった



病気が学校の授業や成績に影響があると答えた方が小、中、高校と進むにつれて多くなり、高校では36.1%「非常にあてはまる」と ややあてはまる」の合計)になり、希望する進路への影響は高学年になるほど増加しており、高校では31.9%に及びました。

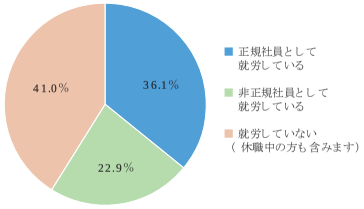
※成人の方も含め、現在卒園・卒業している方も、就学時代の様子をお答え頂いています。



5．就労について ※18歳以上の方の回答を集計しています）

図27 現在の就労状況

回答者 83名

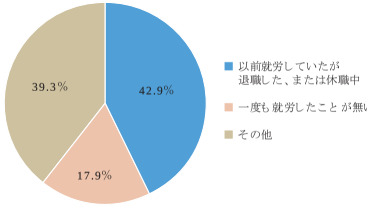


就労状況では、18歳以上の患者さんの就業率が59.0%でした。これは総務省全国調査の15歳～64歳の一般健常人の就業率75.8%*と比べて低値でした。これらのことから、患者さんは就業面でも厳しい環境にあると思われました。

＊総務省統計局労働力調査2017年12月資料より 算出

図28 今就労していない理由

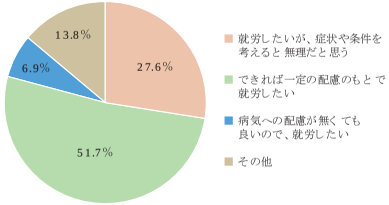
回答者 28名



就労していない理由は28名に回答を頂き、42.9%の方が「以前就労していたが何らかの要因で退職または休職中」と答えられています。ここには示していませんが、その原因を尋ねると、75%の方が「病気が悪化したから」と回答されています。

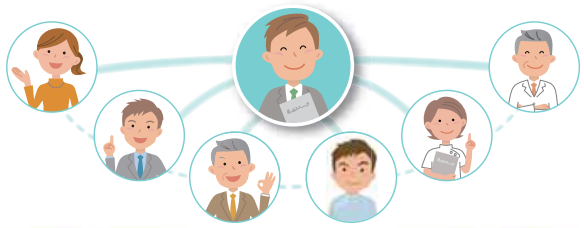
図29 今後の就労についてどのように考えていますか?

回答者 29名



就労していない方の中で集計可能な29名中25名（86.2%）の方が就労意欲を示されています。

生活制限を守り体調を維持しながら就労していくために病気について周りに話せる雰囲気と理解、突然の熱発や体調の悪化に対応して頂ける職場を望んでいます。PIDが身体障害者手帳の交付対象になると社会の理解や援護が進み、就労者が増えることが期待できます。



6．身体障害者手帳について

図30 身体障害者手帳を持っているか確認しました

回答者 165名

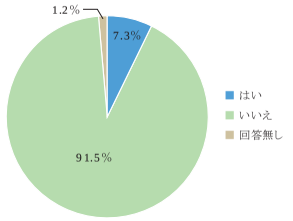
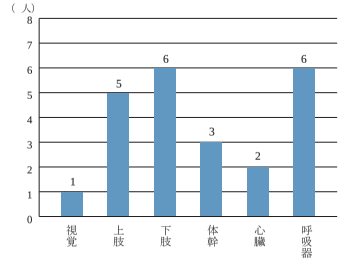


図31 身体障害認定を受けている機能障害についてお聞きしました

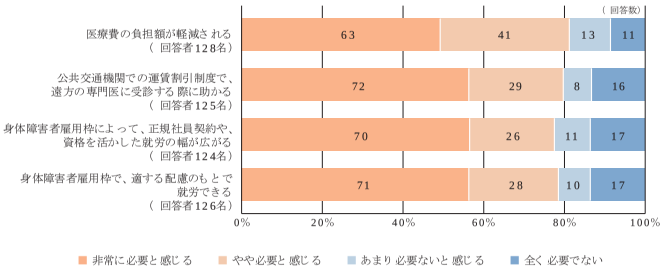
回答者 12名（複数回答あり）



回答者の中で12名（7.3%）の方が身体障害認定を受けていますが、それはPIDによる先天性の免疫機能障害によって認定されたものではありませんでした。

＊図31は、代表的な障害部位のみ記載しています。

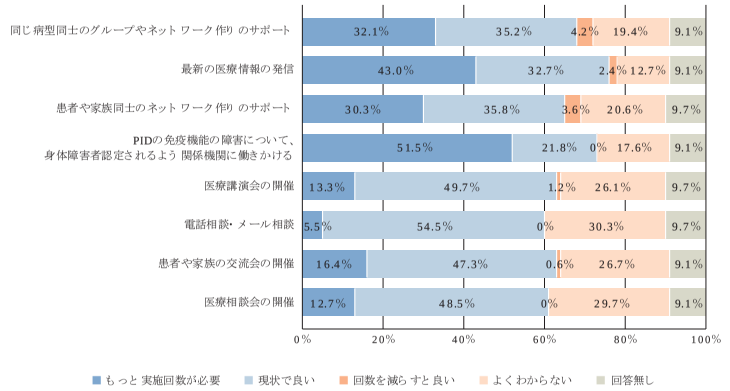
図32 あなた（患者さん）はどのような点で身体障害者手帳を必要と感じますか?



約80%の方が「身体障害者手帳」を取得できれば、医療費や医療機関受診のための交通費の経済的負担が軽減されると考えておられ、また、同様に約80%の方が身体障害者雇用枠での就労ができることに期待しておられ、PID患者さんの免疫機能障害が身体障害認定の対象になることを望んでおられることがわかりました。

7．あなたをとりまく社会に対して望むことを教えてください

図33　NPO法人PIDつばさの会の事業についてご意見をお願いします。　回答者165名



回答者はNPO法人PIDつばさの会の種々の活動に期待をされています。特にPIDが身体障害認定されるよう関係機関へ働きかける取り組みや、最新の医療情報の発信、患者さん同士のネットワーク作りへのサポートに期待が寄せられています。



〈 おわりにあたって 〉

アンケートにご協力いただきました患者様ならびにご家族の皆様に、あらためてお礼申し上げます。
また、NPO法人PIDつばさの会をはじめ、シャイアー・ジャパン株式会社、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社、バイエル薬品株式会社の関係者の皆様には、本アンケート調査の調査用紙の配布、集計に多大なるご協力をいただきましたことに深く感謝申し上げます。

2018年4月

欧州製薬団体連合会（EFPIA-Japan）
バイオロジクス委員会 血液製剤部会

efpia

2018年7月作成

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