別添　1

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療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

令和３年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　森尾　友宏

令和４年（2022）年 5 月

別添　２

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療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

目　　次

Ⅰ．総括研究報告

原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究　----------1
森尾　友宏（東京医科歯科大学発生発達病態学分野）

II．分担研究報告

1.　毛細異形成症のガイドライン作成について----------12
村松　秀城（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

2.　オーメン（Omenn）症候群のガイドライン作成について　----------16
笹原　洋二（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

3.　プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症の診断基準及び治療ガイドライン-----24
小野寺　雅史（国立成育医療研究センター　成育遺伝研究部）

4.　CD８欠損症の診療ガイドラインの作成について----------29
山田　雅文（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室）

5.　「その他の複合免疫不全症」と「32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害」に対する診療ガイドラインの改訂----------33
平家　俊男（京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座）

6.　毛細血管拡張性運動失調症診断・診療ガイドラインの作成----------35
森尾　友宏（東京医科歯科大学発生発達病態学分野）

7.　ナイミーヘン染色体不安定症候群の診療ガイドラインの作成について----------37
村松　秀城（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

別添　２

8.　ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群診療ガイドラインの作成----41
野々山　恵章（防衛医科大学校小児科）

9.　免疫不全を伴う特徴的な症候群（免疫骨形成異常、ビタミン B12・葉酸代謝異常、カルシウムチャネル異常症）の診断基準についての検討----------47
大賀　正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野）

10. 分類不能型免疫不全症（CVID)、高 IgM 症候群、IgG サブクラス欠損症の診療ガイドラインについて----------52
森尾　友宏（東京医科歯科大学発生発達病態学分野）

11. 選択的 IgA 欠損症の診断基準について----------57
大西　秀典（岐阜大学大学院医学系研究科小児科学）

12. X-linked agammaglobulinemia(XLA)を除く B 細胞欠損症の診療ガイドラインの改訂に関する研究　----------59
峯岸　克行（徳島大学　先端酵素学研究所　免疫アレルギー学分野）

13. チェディアック・東症候群の診療ガイドラインの改訂に関する研究----------66
和田　泰三（金沢大学 小児科学講座）

14. X 連鎖リンパ増殖症候群の診療ガイドライン案について----------71
森尾　友宏（東京医科歯科大学発生発達病態学分野）

15. 「その他の複合免疫不全症」と「32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害」に対する診療ガイドラインの改訂　----------74
八角　高裕（京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座）

16. 食細胞機能不全症および欠損症の診療ガイドライン作成について　----------76
岡田　賢（広島大学大学院医系科学研究科小児科学）

17. IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症の診療ガイドラインの改訂----------122
高田　英俊（筑波大学医学医療系小児科）

別添　２

18. 自然免疫異常症の診断基準について----------124
西小森　隆太（久留米大学小児科学講座）

19. CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）診療ガイドライン----------128
堀内　孝彦（九州大学病院別府病院　免疫・血液・代謝内科）

20. 遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema;HAE）診療ガイドライン----------133
堀内　孝彦（九州大学病院別府病院　免疫・血液・代謝内科）

21. 分類不能型免疫不全症の移行支援ガイド----------144
保田　晋助（東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科）

22. 慢性肉芽腫症の移行期ガイドラインの作成----------146
小野寺雅史　（国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター）

○　資料　----------149

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表　----------601

Ⅰ．　総括研究報告

別添３

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

原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

研究代表者　　森尾　友宏　　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科　教授

研究要旨

原発性免疫不全症候群（PID）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、400 種類以上の疾患がある。令和元年度までに策定された 7 再分類 52 疾患の診療ガイドラインについて、見直し、update、CQ の設定・追補の必要性があると考えられた。令和 3 年度は 26 疾患ならびにさまざまなカテゴリーに属する症候群について体系的な追記と改訂を行った。

難病プラットフォームでの登録項目の設定を完了し、令和 2 年度に引き続いて各分担施設において、PIDJ 休止後のデータの整理を開始した。

PID の原因となる全責任遺伝子を体系的に解析できる体制を維持し、診療ガイドラインへの掲載や、細分類・疾患毎の解析遺伝子についての確認を行った。

分類不能型免疫不全症と慢性肉芽腫症の移行医療ガイドラインを小児科、成人診療科が合同で策定した。

令和 3 年に患者会と数回のミーティングを行い、11 月 28 日に医療相談会を行った。

予防接種についてのアンケート調査を取りまとめ、BCG 接種に伴う副反応について報告した。

本研究によりPIDの適切な診療が可能になり、難病診療レベルの向上および難病支援の構築に貢献した。

研究分担者

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
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研究科	准教授
平家　俊男	京都大学大学院医学研究科	名誉教授
西小森　隆太	久留米大学医学部小児科学教室	准教授
高田　英俊	筑波大学医学医療系	教授
小野寺　雅史	国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター	センター長
和田　泰三	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	教授
大西　秀典	岐阜大学大学院医学系研究科	教授
村松　秀城	名古屋大学医学部附属病院小児科	講師
八角　高裕	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	准教授
岡田　賢	広島大学大学院医学系科学研究科	教授
峯岸　克行	徳島大学先端酵素学研究所免疫アレルギー学	教授
大賀　正一	九州大学大学院医学研究院	教授
堀内　孝彦	九州大学病院別府病院内科	教授
保田　晋助	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	教授
藤尾　圭志	東京大学医学部附属病院	教授

A.研究目的

原発性免疫不全症候群のより良い診療体制・移行期医療の構築を目的として、診療ガイドラインの改訂・追補・学会承認、移行医療ガイドラインの策定・学会承認と移行医療の推進、疾患データベースの構築と運用、患者診療体制の構築と維持、患者交流・相談会の開催、予防接種相談体制の確立を本研究の目的とする。

B.研究方法

令和 3 年度は原発性免疫不全症候群 7 細分類 52 疾患の診療ガイドラインのうち 26 疾患ならびにさまざまなカテゴリーに属する症候群について、Minds に準拠して診療ガイドライン案を策定した。

さらに患者データの収集・解析、難病プレっとホームへの格納、診療・連携体制の構築、診断方法・重症化指標の確立、移行医療ガイドライン策定、患者相談体制構築、予防接種相談体制構築を行った。

（倫理面への配慮）

データは匿名化して取り扱った。遺伝子解析等の研究は、東京医科歯科大学ならびに各研究分担者の所属する施設の倫理審査委員会の承認を得て行った。

C．研究結果

1）国際免疫連合（IUIS）2019 分類に基づく診療ガイドラインの改訂と学会承認

診療ガイドライン策定では、Minds に準拠して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。

令和 3 年度は、7 細分類ごとに 26 疾病ならびにさまざまなカテゴリーに属する症候群を選び、診療ガイドラインを改訂した。改訂した 26 疾病とその細分類は以下の通りである。

1） 複合免疫不全症

細網異形成症

Omenn 症候群

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

CD8 欠損症

1 から 9 までに掲げるほかの、複合免疫不全症

2） 免疫不全を伴う特徴的な症候群

毛細血管拡張性運動失調症

ナイミーヘン染色体不安定症候群

ICF 症候群

さまざまなカテゴリーに属する症候群

3） 液性免疫不全を主とする疾患

分類不能型免疫不全症

高 IgM 症候群

IgG サブクラス欠損症

選択的 IgA 欠損症

24 から 30 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

チェディアック・東症候群

X 連鎖リンパ増殖症候群

32 から 34 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

5） 食細胞機能不全症および欠損症

周期性好中球減少症

35 および 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

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

36 から 43 までに掲げるもののほかの、白血球異常症

6) 自然免疫異常

IRAK4 欠損症

MyD88 欠損症

慢性皮膚粘膜カンジダ症

45 から 48 まで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

遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症)

52 および 51 に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

これらの診療ガイドラインについて日本免疫不全・自己炎症学会ならびに臨床免疫学会、小児感染症学会にて学会承認を得る予定としている。

２）患者データの収集・解析と難病プラットフォームへの格納

難病プラットフォームでの登録項目の設定はすでに完了し、令和 2 年度から引き続いて各分担施設において、2016 年度まで稼働していたデータベースである Primary Immunodeficiency Database in Japan（PIDJ）休止後のデータの整理を開始している。また過去データの登録・移行、欠落データの補完の検討を行った。

３）診療・連携体制の構築、診断方法・重症化指標の確立

原発性免疫不全症候群の原因となるすべての責任遺伝子を体系的に解析できる体制を維持し、診療ガイドラインへの掲載や、細分類・疾患毎の解析遺伝子についての確認を行った。この遺伝子解析施設を核にして、全国の原発性免疫不全症候群の診断・診療ネットワークを構築した。また AMED 成育疾患克服等総合研究事業「原発免疫不全症候群に対する新生児マススクリーニング法の開発」（代表者　今井耕輔）との連携（スクリーニング陽性後の診断体制）について協議を行った。

４）移行医療ガイドライン策定

分類不能型免疫不全症と慢性肉芽腫症の移行医療ガイドラインを小児科と成人診療科が合同で策定した。

５）患者相談体制の構築

令和 3 年に患者会（NPO 法人 PID つばさの会）理事と数回のミーティングを開催し、11 月 28 日には医療相談会（患者向け勉強会、交流会の開催）を行った。令和 4 年 2 月の班会議においても患者会と交流を行った。

６）予防接種相談体制構築

ワーキンググループ（グループ長　高田英俊）が中心となり、令和 2 年度にアンケート調査を取りまとめた。成果の一部、特に BCG 接種に対する副反応を中心に英文誌（Hosaka S, et al. J Clin Immunol 2022）にて発表した。本調査の結果を踏まえて、予防接種相談体制の構築を行った。

D.考察

原発性免疫不全症候群 7 細分類 52 疾患のうち 26 疾患（ならびにさまざまなカテゴリーに属する症候群について専門家により診断基準、重症度分類案、診断フローチャート案および診療ガイドライン案を作成した。可能な限り Minds に準拠してシステマティックレビューを行った。今回作成した診療ガイドラインは日本免疫不全・自己炎症学

会から認証を得たのちに、難病情報センターや各学会のホームページでの公開、学会講演会、一般医への印刷物の配布などで広く周知する予定である。

原発性免疫不全症候群は稀少疾患であり、エビデンスレベルの高い研究は国際的にみても少ない。これまでの患者登録データ(PIDJ など)を活用するのみならず、従来データに加えて新規データを難病プラットフォームに格納することによりよりエビデンスレベルの高い疫学研究高め、国際協調を推進する。

原発性免疫不全症候群は、稀少疾患であるのみならず非典型例も多く、専門的な医療を必要とし、診断や診療には専門医の関与が欠かせない。専門医への相談体制の構築・維持を行った。また原発性免疫不全症候群の約半数は成人患者でありながら、成人診療科での専門医が極めて少ない。そこで成人患者が多い分類不能型免疫不全症ならびに慢性肉芽腫症における移行医療ガイドラインを作成し、成人診療科でも安心して診療が受けられる体制を作る。

患者会と密な連携を図り、患者が抱える不安を拾い上げ、払拭できるような相談体制を構築する。

一部の予防接種は原発性免疫不全症候群患者に対して禁忌であり、問診での疑い症例や誤接種患者への対応、予防接種に関する相談体制の構築を図る。

E.結論

原発性免疫不全症候群のうち 26 疾患ならびにさまざまなカテゴリーに属する症候群の診療ガイドラインの改訂ならびに策定を行った。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となり、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

1.論文発表：巻末参照

1. Yamaguchi Y, Takasawa K, Irabu H, Hiratoko K, Ichigi Y, Hirata K, Tamura Y, Murakoshi M, Yamashita M, Nakatani H, Shimoda M, Ishii T, Udagawa T, Shimizu M, Kanegane H, Morio T. Infliximab treatment for refractory COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in a Japanese child. *J Infect Chemother.* [Online ahead of print]
2. Manry J, Bastard P, Gervais A, Voyer TL, Rosain J, Philippot Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen L, Shaw E, Morio T, Tanaka J, Dalmau D, Tharaux PL, Sene D, Stepanian A, Mégarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath J, Franco J, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P,

Castagnoli R, Delmonte O, Zhang Y, Snow A, Holland S, Biggs C, Moncada-Vélez M, Arias A, Lorenzo L, Boucherit S, Anglicheau D, Planas A, Haerynck F, Duvlis S, Nussbaum R, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha A, Bakkouri JE, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarstrom Q, Hammarstrom L, Dupont A, Kurolap A, Metz C, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros L, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D, Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye S, Burrel S, Duffy D, Quintana-Murci L, Klocperk A, Kann N, Shcherbina A, Lau YL, Leung D, Coulongeat M, Marlet J, Koning R, Reyes L, Chauvineau-Grenier A, Venet F, Monneret G, Nussenzweig M, Arrestier R, Boudhabhay I, Baris-Feldman H, Hagin D, Wauters J, Meyts I, Dyer A, Kennelly S, Bourke N, Halwani R, Sharif-Askari F, Dorgham K, Sallette J, Mehlal-Sedkaoui S, AlKhater S, Rigo-Bonnin R, Morandeira F, Roussel L, Vinh D, Erikstrup C, Condino-Neto A, Prando C, Bondarenko A, Spaan A, Gilardin L, Fellay J, Lyonnet S, Bilguvar K, Lifton R, Mane S, Anderson M, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Andreakos E, Hermine O, Pujol A, Peterson P, Mogensen TH, Rowen L, Mond J, Debette S, deLamballerie X, Burdet C, Bouadma L, Zins M, Soler-Palacin P, Colobran R, Gorochov G, Solanich X, Susen S, Martinez-Picado J, Raoult D, Vasse M, Gregersen P, Rodríguez-Gallego C, Piemonti L, Notarangelo L, Su H, Kisand K, Okada S, Puel A, Jouanguy E, Rice C, Tiberghien P, Zhang Q, Casanova JL, Abel L, Cobat A. The risk of COVID-19 death is much greater and age-dependent with type I IFN autoantibodies. ***Res Sq.*** [Epub ahead of print]

3. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, **Morio T**. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. ***J Clin Immunol.*** [Epub ahead of print]
4. Tomomasa D, Tanita K, Higashi S, Tasaka Y, Shimamura T, Sakurai U, Matsubara T, Okada S, **Morio T**, Kanegane H. Early diagnosis of partial interferon-γ receptor 1 deficiency prevents the development of Bacille de Calmette et Guérin osteomyelitis. ***Clin Immunol.*** **235**:108933, 2022.
5. Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, Rojas-Restrepo J, Maccari ME, Schwab C, Gabrysch A, Warnatz K, Goldacker S, Patiño V, Wolff D, Okada S, Hayakawa

S, Shikama Y, Kanda K, Imai K, Sotomatsu M, Kuwashima M, Kamiya T, **Morio T**, Matsumoto K, Mori T, Yoshimoto Y, Dybedal I, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzelkova L, Lorenz HM, Sullivan KE, Heimall J, Moutschen M, Litzman J, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Schmid JP, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Snapper S, Giulino-Roth L, Svaton M, Platt CD, Hambleton S, Neth O, Gosse G, Reinsch S, Holzinger D, Kim YJ, Bakhtiar S, Atschekzei F, Schmidt R, Sogkas G, Chandrakasan S, Rae W, Derfalvi B, Marquart HV, Ozen A, Kiykim A, Karakoc-Aydiner E, Králíčková P, de Bree G, Kiritsi D, Seidel MG, Kobbe R, Dantzer J, Alsina L, Armangue T, Lougaris V, Agyeman P, Nyström S, Buchbinder D, Arkwright PD, Grimbacher B. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. ***J Allergy Clin Immunol***. **149:**736-746, 2022.

6. Tomomasa D, Sato T, Hasegawa T, **Morio T**, Kanegane H. Cartilage-hair hypoplasia with T-cell dysfunction. ***Pediatr Int.*** **64:**e15080, 2022.
7. Toyofuku E, Takeshita K, Ohnishi H, Kiridoshi Y, Masuoka H, Kadowaki T, Nishikomori R, Nishimura K, Kobayashi C, Ebato T, Shigemura T, Inoue Y, Suda W, Hattori M, **Morio T**, Honda K, Kanegane H. Dysregulation of the intestinal microbiome in patients with haploinsufficiency of A20. ***Front Cell Infect Microbiol.*** **11:**787667, 2022.
8. Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, **Morio T**, Nonoyama S, Takada H. Vaccination for patients with Inborn errors of immunity: a nationwide survey in Japan. ***J Clin Immunol.*** **42:**183-194, 2022.
9. Hoshino A, Toyofuku E, Mitsuiki N, Yamashita M, Okamoto K, Yamamoto M, Kanda K, Yamato G, Keino D, Yoshimoto-Suzuki Y, Kamizono J, Onoe Y, Ichimura T, Nagao M, Yoshimura M, Tsugawa K, Igarashi T, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Doi T, Yasumi T, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, **Morio T**, Latour S, Kanegane H. Clinical courses of IKAROS and CTLA4 deficiencies: A systematic literature review and Rretrospective longitudinal study. ***Front Immunol.*** **12:**784901,2021.
10. Kuehn HS, Chang J, Yamashita M, Niemela JE, Zou C, Okuyama K, Harada J, Stoddard JL, Nunes-Santos CJ, Boast B, Baxter RM, Hsieh EWY, Garofalo M, Fleisher TA, **Morio T**, Taniuchi I, Dutmer CM, Rosenzweig SD. T and B cell abnormalities, pneumocystis pneumonia, and chronic lymphocytic leukemia associated with an AIOLOS defect in patients. ***J Exp Med.*** **218:**e20211118, 2021.
11. Takasawa K, Kanegane H, Kashimada K, **Morio T**. Endocrinopathies in inborn errors of immunity. ***Front Immunol.***

12:786241, 2021.

12. Toyohara M, Kajiho Y, Toyofuku E, Takahashi C, Owada K, Kanda S, Harita Y, Ohnishi H, Wada T, Imai K, Kanegane H, **Morio T**, Oka A. An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with Pneumocystis pneumonia: A case report. ***Clin Case Rep.*** **9:**e05093, 2021.
13. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, **Morio T**. Hematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency patients: a Japanese retrospective study. ***J Clin Immunol.*** **41:**1865-1877, 2021.
14. Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kato M, Kamiya T, Hoshino A, Yanagimachi M, Arai K, Takeuchi I, Toita N, Imamura T, Sasahara Y, Sugita J, Hamamoto K, Takeuchi M, Saito S, Onuma M, Tsujimoto H, Yasui M, Taga T, Arakawa Y, Mitani Y, Yamamoto N, Imai K, Suda W, Hattori M, Ohara O, **Morio T,** Honda K, Kanegane H. Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency. ***J Allergy Clin Immunol Pract.*** **9:**3767-3780, 2021.
15. Okmoto K, **Morio T**.: Inborn errors of immunity with eosinophilia. ***Allergol Int.*** **70:**415-420. 2021.
16. Yamashita M, **Morio T**. Another exciting Data-HCT successfully cured patients with DADA2: a commentary on "Hematopoietic cell transplantation cures adenosine deaminase 2 deficiency: report on 30 patients" by Hashem H et al. ***J Clin Immunol.*** **41:**1443-1445, 2021.
17. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, Zhang P, Meertens L, Bolze A, Materna M, Korniotis S, Gervais A, Talouarn E, Bigio B, Seeleuthner Y, Bilguvar K, Zhang Y, Neehus AL, Ogishi M, Pelham SJ, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Soler-Palacín P, Colobran R, Martin-Nalda A, Rivière JG, Tandjaoui-Lambiotte Y, Chaïbi K, Shahrooei M, Darazam IA, Olyaei NA, Mansouri D, Hatipoğlu N, Palabiyik F, Ozcelik T, Novelli G, Novelli A, Casari G, Aiuti A, Carrera P, Bondesan S, Barzaghi F, Rovere-Querini P, Tresoldi C, Franco JL, Rojas J, Reyes LF, Bustos IG, Arias AA, Morelle G, Christèle K, Troya J, Planas-Serra L, Schlüter A, Gut M, Pujol A, Allende LM, Rodriguez-Gallego C, Flores C, Cabrera-Marante O, Pleguezuelo DE, de Diego RP, Keles S, Aytekin G, Akcan OM, Bryceson YT, Bergman P, Brodin P, Smole D, Smith CIE, Norlin AC, Campbell TM, Covill LE, Hammarström L, Pan-

Hammarström Q, Abolhassani H, Mane S, Marr N, Ata M, Al Ali F, Khan T, Spaan AN, Dalgard CL, Bonfanti P, Biondi A, Tubiana S, Burdet C, Nussbaum R, Kahn-Kirby A, Snow AL; COVID Human Genetic Effort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-; Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group, Bustamante J, Puel A, Boisson-Dupuis S, Zhang SY, Béziat V, Lifton RP, Bastard P, Notarangelo LD, Abel L, Su HC, Jouanguy E, Amara A, Soumelis V, Cobat A, Zhang Q, Casanova JL. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. ***Sci Immunol.*** **6:**eabl4348, 2021.

18. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen LB, Shaw E, **Morio T**, Tanaka J, Dalmau D, Tharaux PL, Sene D, Stepanian A, Megarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath JR, Franco JL, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P, Castagnoli R, Delmonte OM, Zhang Y, Snow AL, Holland SM, Biggs C, Moncada-Vélez M, Arias AA, Lorenzo L, Boucherit S, Coulibaly B, Anglicheau D, Planas AM, Haerynck F, Duvlis S, Nussbaum RL, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha AA, El Bakkouri J, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Dupont A, Kurolap A, Metz CN, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros LA, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D, Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye SG, Burrel S, Duffy D, Quintana-Murci L, Klocperk A, Kann NY, Shcherbina A, Lau YL, Leung D, Coulongeat M, Marlet J, Koning R, Reyes LF, Chauvineau-Grenier A, Venet F, Monneret G, Nussenzweig MC, Arrestier R, Boudhabhay I, Baris-Feldman H, Hagin D, Wauters J, Meyts I, Dyer AH, Kennelly SP, Bourke NM, Halwani R, Sharif-Askari NS, Dorgham K, Sallette J, Sedkaoui SM, AlKhater S, Rigo-Bonnin R, Morandeira F, Roussel L, Vinh DC, Ostrowski SR, Condino-Neto A, Prando C, Bonradenko A, Spaan AN, Gilardin L, Fellay J, Lyonnet S, Bilguvar K, Lifton RP, Mane S; HGID Lab; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; NIAID Immune

Response to COVID Group; NH-COVAIR Study Group; Danish CHGE; Danish Blood Donor Study; St. James's Hospital; SARS CoV2 Interest group; French COVID Cohort Study Group; Imagine COVID-Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19; Biobank Investigators; COVID Human Genetic Effort; CONSTANCES cohort; 3C-Dijon Study; Cerba Health-Care; Etablissement du Sang study group, Anderson MS, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Vandreakos E, Hermine O, Pujol A, Peterson P, Mogensen TH, Rowen L, Mond J, Debette S, de Lamballerie X, Duval X, Mentré F, Zins M, Soler-Palacin P, Colobran R, Gorochov G, Solanich X, Susen S, Martinez-Picado J, Raoult D, Vasse M, Gregersen PK, Piemonti L, Rodríguez-Gallego C, Notarangelo LD, Su HC, Kisand K, Okada S, Puel A, Jouanguy E, Rice CM, Tiberghien P, Zhang Q, Cobat A, Abel L, Casanova JL. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~ 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~ 20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol.* **6:**eabl4340, 2021.

19. Kato T, Tamura Y, Matsumoto H, Kobayashi O, Ishiguro H, Ogawa M, Tsujikawa K, Hasegawa Y, Sakamoto M, Konagaya M, Houzen H, Takagi M, Imai K, **Morio T**, Yokoseki A, Onodera O, Nonoyama S. Immunological abnormalities in patients with early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia. *Clin Immunol.* **229:**108776, 2021.
20. Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, **Morio T**, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol.* **148:**550-562, 2021.
21. Imanaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, **Morio T**, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K, Kobayashi M, Okada S. Inherited CARD9 deficiency in a child with invasive disease due to exophiala dermatitidis and two older but asymptomatic siblings. *J Clin Immunol.* **41:**975-986, 2021.
22. Nishimura A, Aoki Y, Ishiwata Y, Ichimura T, Ueyama J, Kawahara Y, Tomoda T, Inoue M, Matsumoto K, Inoue K, Hiroki H, Ono S, Yamashita M, Okano T, Tanaka-Kubota M, Ashiarai M, Miyamoto S, Miyawaki R, Yamagishi C, Tezuka M, Okawa T, Hoshino A, Endo A, Yasuhara M, Kamiya T, Mitsuiki N, Ono T, Isoda T, Yanagimachi M, Tomizawa D, Nagasawa M, Mizutani S, Kajiwara M, Takagi M, Kanegane H, Imai K, **Morio T**. Hematopoietic cell transplantation

with reduced intensity conditioning using Fludarabine/Busulfan or Fludarabine/Melphalan for primary immunodeficiency diseases. ***J Clin Immunol. J Clin Immunol.*** **41:**944-957, 2021.

23. Yamashita M, Kuehn HS, Okuyama K, Okada S, Inoue Y, Mitsuiki N, Imai K, Takagi M, Kanegane H, Takeuchi M, Shimojo N, Tsumura M, Padhi AK, Zhang KYJ, Boisson B, Casanova JL, Ohara O, Rosenzweig SD, Taniuchi I, **Morio T**. A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. ***Nat Immunol.*** **22:**893-903, 2021.
24. Magg T, Okano T, Koenig LM, Boehmer DFR, Schwartz SL, Inoue K, Heimall J, Licciardi F, Ley-Zaporozhan J, Ferdman RM, Caballero-Oteyza A, Park EN, Calderon BM, Dey D, Kanegane H, Cho K, Montin D, Reiter K, Griese M, Albert MH, Rohlfs M, Gray P, Walz C, Conn GL, Sullivan KE, Klein C, **Morio T**, Hauck F. Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency. ***Sci Immunol.*** **6**:eabf9564, 2021.
25. Nishimura A, Naruto T, Miyamoto S, Grigg A, Bosco JJ, Hoshino A, Amano K, Iwamoto S, Hirayama M, Migita M, Ohara O, Takagi M, **Morio T**, van Zelm MC, Kanegane H. Genomics analysis of leukaemia predisposition in X-linked agammaglobulinaemia. ***Br J Haematol.*** **193**:1277-1281, 2021.
26. **Morio T**, Gotoh K, Imagawa T, Morita K, Ohnishi H, Yasui K, Hofmann J, Lawo JP, Shebl A, Rojavin MA. Safety and tolerability of IgPro10 in Japanese primary immunodeficiency patients: a registrational study. ***Int J Hematol.*** **113:**921-929, 2021.
27. Tanita K, Sakura F, Nambu R, Tsumura M, Imanaka Y, Ohnishi H, Kato Z, Pan J, Hoshino A, Suzuki K, Yasutomi M, Umetsu S, Okada C, Takagi M, Imai K, Ohara O, Muise AM, Okada S, **Morio T**, Kanegane H. Marked Clinical and immunological heterogeneity in Japanese patients with Gain-of-Function variants in STAT3. ***J Clin Immunol.*** **41:**780-790, 2021.
28. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, **Morio T**, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The Ever-Increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS committee. ***J Clin Immunol.*** **41:**666-679, 2021.
29. Inoue M, Isoda T, Yamashita M, Tomoda T, Inoue K, Okano T, Ohkawa T, Endo A, Mitsuiki N, Kamiya T, Yanagimachi M, Yamamoto K, Inaba Y, Sasaki T, Takagi M, Kanegane H, Imai K, **Morio T**. Cytomegalovirus laryngitis in primary combined immunodeficiency diseases. ***J Clin Immunol.*** **41:**243-247, 2021.

2.学会発表

１．**森尾友宏**：稀少疾患と再生医療(Rare Diseases and Regenerative Medicine) **第**

別添 3

20 回再生医療学会総会　Web　2021 年 3 月
12 日

H．知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

Ⅱ．　分担研究報告

別添 4

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

毛細異形成症の診療ガイドライン作成について

研究分担者　村松秀城　名古屋大学大学院医学系研究科小児科学　講師
研究協力者　津村悠介　名古屋大学大学院医学系研究科小児科学　医員

研究要旨　原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり、細網異形成症を担当した。細網異形成症はAK2欠損により発症し、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の1つである。診断基準作成にあたっては、これまでの文献知見をまとめた上で、欧州免疫不全症学会(ESID)における診断基準等を参考にした。

A．研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、細網異形成症の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

B．研究方法

細網異形成症に関してこれまでに得られている臨床知見に基づいて、診断基準を策定し、推奨される移植前処置について言及した。

C．研究結果

●診断基準

主要症状として、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。検査所見では、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を疑う臨床症状および検査所見について表1にまとめた。遺伝子検査で*AK2*に病的意義の報告がある変異またはnull variantを両アリルに検出する場合は、本疾患と確定診断する。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。本疾患の診断のフローチャートを図1に示す。

●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。

●移植前処置

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が、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。

D．考察

典型的な好中球減少を伴う重症複合免疫不全症では本疾患を疑うことが可能である。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。これらの疾患との鑑別および治療方針決定に遺伝子検査が必要である。本疾患は、免疫能を再構築出来なければ致死的であり、現時点では可及的速やかな造血幹細胞移植を施行することが望まれる。前処置なし、および強度減弱前処置を用いた造血幹細胞移植においては、生着不全や好中球減少再燃の頻度が高いと報告されている。リンパ球生着だけでなく、骨髄球の生着も確保するため、骨髄破壊的前処置を推奨する。推奨前処置レジメンは移植症例がまだ少ないため定まっ

ていないが、ブスルファンを用いた骨髄破壊的前処置は有望な候補のひとつである。今後の症例蓄積が望まれる。

E．結論

細網異形成症の診断基準を作成した。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. Bone Marrow Transplant. 2021 May;56(5):1013-1020.

2) Takafuji S, Mori T, Nishimura N, Yamamoto N, Uemura S, Nozu K, Terui K, Toki T, Ito E, Muramatsu H, Takahashi Y, Matsuo M, Yamamura T, Iijima K. Usefulness of functional splicing analysis to confirm precise disease pathogenesis in Diamond-Blackfan anemia caused by intronic variants in RPS19. Pediatr Hematol Oncol. 2021 Sep;38(6):515-527.

3) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug;148(2):639-644.

4) Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, Imaya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Narita K, Kitazawa H, Ichikawa D, Taniguchi R, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y. Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. Haematologica. 2021 Sep 1;106(9):2511-2515.

5) Urata T, Imamura T, Osone S, Muramatsu H, Takahashi Y, Hosoi H. Genetic Study of Fanconi Anemia in Infancy Revealed FANCI Mutations and Defective ALDH2 Variant: A Case Report. J Pediatr Hematol Oncol. 2022 Mar 1;44(2):e438-e441.

6) Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsuiki N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H. Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. Front Immunol. 2022 Feb 23;13:786375.

2. 学会発表

1) 村松秀城, 愛知県における重症複合免疫不全症新生児オプショナルスクリーニングの取り組み. 第85回東海小児血液懇話会. 2021/6/22, 口演, Web.

2) 片岡伸介, 川島 希, 村松秀城, 佐治木大知, 津村悠介, 前村 遼, 今屋雅之, 若松学, 濱田太立, 谷口理恵子, 西川英里, 成田 敦, 西尾信博, 小島勢二, 大西秀典, 高橋義行. PSMB9遺伝子変異による新規 I 型インターフェロン異常症の1例. 第12回東海信州免疫不全症研究会, 2021/7/31, 口演, Web.

3) 川島 希, 片岡伸介, 村松秀城, 大西秀典, 奥野友介, 今屋雅之, 山森彩子, 若松 学, 濱田太立, 西川英里, 成田 敦, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. プロテアソーム・サブユニット異常がプロテアソーム機能の喪失と過剰なインターフ ェロン経路活性化をきたす. 第83回日本血液学会学術集会, 2021/9/23-25, 口演, 仙台（ハイブリッド）.

4) 村松秀城. Genetic diagnosis process for inherited bone marrow failure syndrome. 第83回日本血液学会学術集会（シンポジ

ウム）, 2021/9/23-25, 口演, 仙台（ハイブリッド）.

5) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura T, Sakai Y, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC新生児マススクリーニングで同定したFOXN1-SCIDの一例. 第63回日本小児血液・がん学会, 2021/11/25-27, 口演, Web.

6) Tsumura Y, Wakamatsu M, Muramatsu H, Okuno Y, Nakajima Y, Ito T, Nakamura T, Sakai Y, Kojima S, Takahashi Y. Cartilage-hair hypoplasia diagnosed after positive newborn optional screening for SCID. 第63回日本小児血液・がん学会, 2021/11/25-27, 口演, Web.

7) 山下大紀, 若松 学, 村松秀城, 小島大英, 片岡伸介, 奥野友介, 中村富美子, 酒井好美, 伊藤哲哉, 高橋義行. 愛知県原発性免疫不全症新生児マススクリーニングで見つかった重症複合免疫不全症の一例. 第63回日本小児血液・がん学会, 2021/11/25-27, 口演, Web.

G．知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得
なし

2.実用新案登録
なし

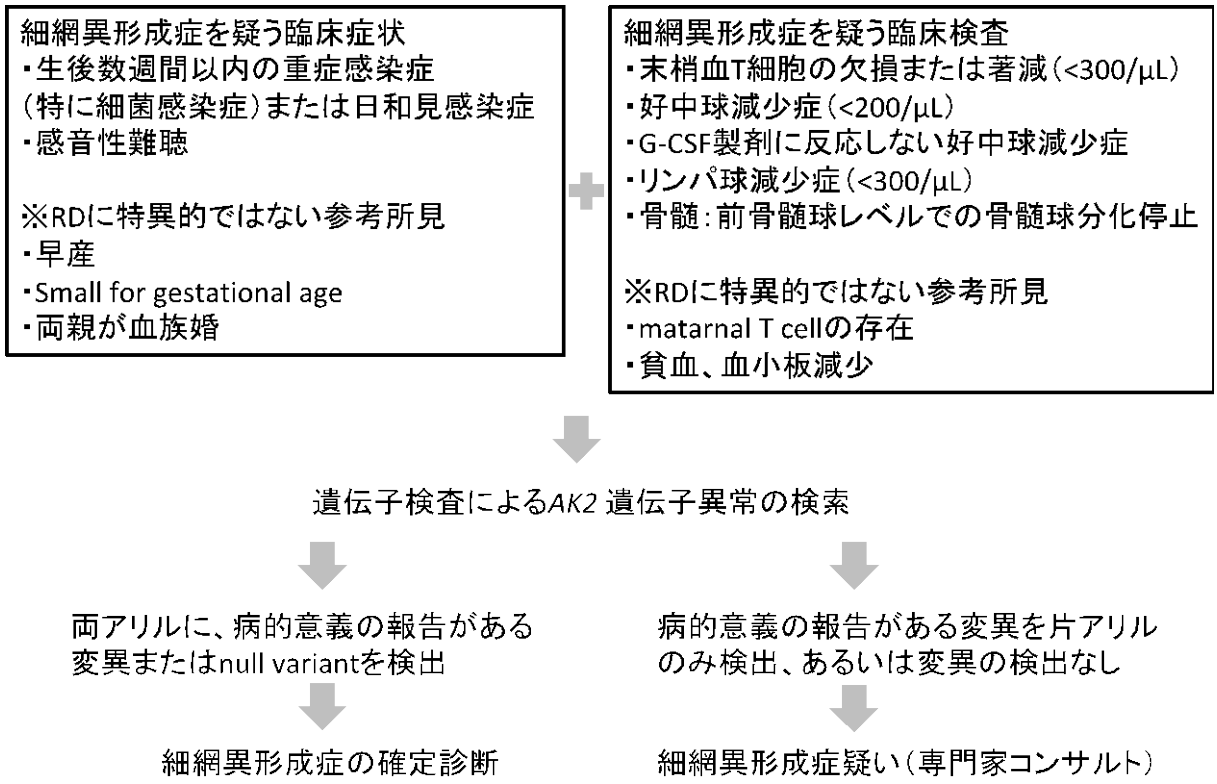
3.その他
なし

表1. 臨床症状と検査所見
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

図１．診断フローチャート

別添 4


細網異形成症を疑う臨床症状
・生後数週間以内の重症感染症
（特に細菌感染症）または日和見感染症
・感音性難聴
※RDに特異的ではない参考所見
・早産
・Small for gestational age
・両親が血族婚
細網異形成症を疑う臨床検査
・末梢血T細胞の欠損または著減（<300/μL）
・好中球減少症（<200/μL）
・G-CSF製剤に反応しない好中球減少症
・リンパ球減少症（<300/μL）
・骨髄：前骨髄球レベルでの骨髄球分化停止
※RDに特異的ではない参考所見
・matarnal T cellの存在
・貧血、血小板減少
遺伝子検査による*AK2* 遺伝子異常の検索
両アリルに、病的意義の報告がある
変異またはnull variantを検出
病的意義の報告がある変異を片アリル
のみ検出、あるいは変異の検出なし
細網異形成症の確定診断
細網異形成症疑い（専門家コンサルト）

別添 4

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

オーメン（Omenn）症候群のガイドライン作成について

研究分担者　　笹原　洋二　東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・准教授

研究要旨

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疾患であり、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。RAG1、RAG2、Artemis、IL2RG、IL7RA、ADA、DNA ligase Ⅳ、RMRP、AK2 の hypomorphic 変異によるが、原因の特定できない症例もある。

本研究分担では、オーメン症候群の診療ガイドラインを改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後などをまとめた。また、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの改訂を行うことにより、診療ガイドライン案を改訂した。

A．研究目的

オーメン症候群の診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を作成することを目的とする。

B．研究方法

これまでの同症候群において作成した診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を改訂した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成した。

C．研究結果

以下に改訂した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを示す。

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潜性（劣性）遺伝形式あるいは X 連鎖遺伝形式をとる。

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 Ⅳ、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存在する[4-9]。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体潜性（劣性）遺伝形式あるいは X 連鎖遺伝形式をとる。

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 細胞の分化障害も含み、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。

臨床像と重症度分類

1)臨床症状

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。脱毛を伴うことが多い。細胞浸潤に伴う症状である。

2. リンパ節腫大

著明なリンパ節腫大がみられる。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

通常生後数か月以内に T 細胞機能不全の症状として、日和見感染を含むさまざま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。

2)身体所見

上記臨床症状に伴い、重症アトピー性皮膚炎や紅皮症を呈する皮膚所見、リンパ節腫脹、肝脾腫を呈することが多い。

3)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. 末梢血好酸球数は増加し、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。

4)鑑別診断

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

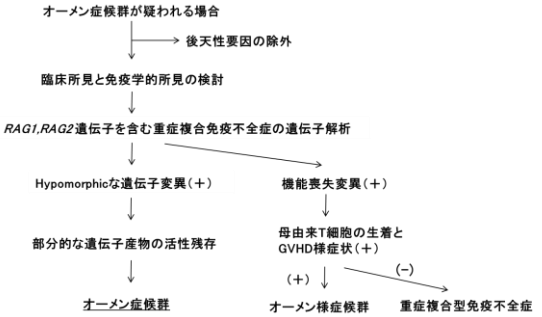


図 1　オーメン症候群（Omenn 症候群）における診断のフローチャート

5)重症度分類

重症

通常生後数か月以内に日和見感染を含むさまざまな重症感染症を発症するため、継続的な感染症およ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。

診断

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免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic な遺伝子変異と残存活性を認める場合にオーメン症候群と診断する。

治療

日和見感染を含むさまざま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菌薬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。

フォローアップ指針

診断後から同種造血幹細胞移植前までは、さまざまな感染症や皮膚症状を合併しやすいため、十分な感染予防策と対症療法を行うことが

重要である。臨床経過は変異を伴う原因遺伝子の種類や残存活性によって異なってくるため、個々の症例の病態に応じて定期的なフォローアップを行うことが必須である。

同種造血幹細胞移植後は、免疫学的再構築のモニタリングを行い、再構築が完成するまでは十分な感染対策が必要である。移植後合併症の有無を評価し、移植後長期フォローアップを行うことが重要である。

診療上注意すべき点

T細胞機能不全にともなうSCID様の病態と特徴的な皮膚所見から本症候群が疑われれる場合は、積極的に免疫学的検査と遺伝子診断を進めることが必要である。

造血幹細胞移植前は、生ワクチンの接種は禁忌である。

予後、成人期の課題

症例数が少なく長期予後は明らかではない。

同種造血幹細胞移植後は長期的フォローアップを行い、移植後合併症のモニタリングとその対応を行うことが重要である。

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 4

指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

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。

エビデンスの強さ: Grade B
推奨の強さ: 推奨 1

要約

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。

解説

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[1-3]、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。

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。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. “Omenn syndrome" AND “chemoprophylaxis” 18 件
2. “immunodeficiency" AND “chemoprophylaxis”1,629 件
3. “RAG" AND “immunodeficiency”445 件

参考文献

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ことがあるため、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。

エビデンスの強さ: Grade B
推奨の強さ: 推奨 1

要約

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、真菌感染予防は重要である。

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[1, 2]。

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]。

検索式
PubMedで2021年12月15日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる3件を参考文献とした。
1. “Omenn syndrome" AND “chemoprophylaxis”18件
2. “immunodeficiency" AND “chemoprophylaxis”1,629件
3. “RAG" AND “immunodeficiency” 445件

参考文献
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 clinicalpresentations. 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的抗体産生不全がみられることが多い。易感染性が強い場合には、定期的免疫グロブリン製剤投与が推奨される。
エビデンスの強さ: Grade B
推奨の強さ: 推奨 1

要約
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ため、定期的免疫グロブリン製剤投与による感染予防は重要である。

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[1-3]。
この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性および続発性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある[4, 5]。

検索式
PubMedで2021年12月15日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる5件を参考文献とした。
1. “Omenn syndrome" AND “chemoprophylaxis” 18件
2. “immunodeficiency" AND “immunoglobulin replacement 1,478件
3. “RAG" AND “immunoglobulin replacement” 53件

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

4.造血幹細胞移植は根治療法として適応となるか
推奨
この疾患では、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や、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、同種造血幹細胞移植が適応となる。
エビデンスの強さ: Grade B
推奨の強さ: 推奨 1

要約
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、根治療法として同種造血幹細胞移植が必要となる症例が多い。

解説

同種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]。

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同種造血幹細胞移植の適応である。同種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。

検索式

PubMedで2021年12月15日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる5件を参考文献とした。

1.“Omenn syndrome" AND “transplantation” 3,374件
2. “RAG" AND “transplantation 775件

参考文献

1) Schönberger S, Ott H, Gudowius S, et al. Saving the red baby: successful allogeneic cord blood transplantation in Omenn syndrome. Clin Immunol 2009; 130 (3):259-263.
2) Gozdzik J, Czogala W, Skoczen S, et al. Rapid full engraftment and successfu limmune reconstitution after allogeneic h ematopoietic stem cell transplantation wi th reduced intensity conditioning in Om enn syndrome. Pediatr Transplant 2009; 13(6):760-765.
3) Nahum A, Reid B, Grunebaum E, Roifman CM. Matched unrelated bone marrow transplantation for Omenn syndrome. Immunol Res 2009;44(1-3): 25-34.
4) Mellouli F, Torjmen L, Ksouri H, et al.Bone marrow transplantation without conditioning regimen in Omenn syndro me: a casereport. Pediatr Transplant 200 7; 11(8):922-966.
5) Fernades JF, Rocha V, Labopin M, et a l.Transplantation in patients with SCI D: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? Blood 2012; 119(12):2949-2955.

D．考察

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

E．結論

オーメン症候群の診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後などをまとめた。また、診療上注意すべき点およびクリニカルクエスチョンの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を改訂した。

F．研究発表

1. 論文発表

1)Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H,Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T.
Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation.
J Allergy Clin Immunol, in press.
2)Terui H, Yamasaki K, Hagiwara-Takita A, Shimada-Omori R, Tsuchiyama K, Takeuchi I, Saito-Nanjyo Y, Rikiishi T, Sasahara Y, Aiba S.
Pediatric psoriasis induced by a transplantation of HLA-B46-Cw1 haplotype: a retrospective study of psoriasis onsets after 378 hematopoietic stem cell transplantation.
J Dermatol, in press.
3)Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kato M, Kamiya T, Hoshino A, Yanagimachi M, Arai K, Takeuchi I, Toita N, Imamura T, Sasahara Y, Sugita J, Hamamoto K, Takeuchi M, Saito S, Onuma M, Tshujimoto H, Yasui M, Taga T, Arakawa Y, Mitani Y, Yamamoto N, Imai K,
Suda W, Hattori M, Ohara O, Morio T, Honda K, Kanegane H.
Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency.
J Allergy Clin Immunol in practice, in press.
4)Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ichimura

M,
Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y,
Iguchi A, Koike T, Takahashi Y,
Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H,
Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T.
Hematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency patients: A Japanese retrospective study.
J Clin Immunol, in press.

5)Sato D, Moriya K, Nakano T, Katayama S, Niizuma H, Sasahara Y, Kure S.
Ataxia telangiectasia with refractory diffuse large B cell lymphoma caused by novel compound heterozygous ATM variants.
Int J Hematol, in press.

6)Hagiwara M, Niizuma H, Kazama T, Sasahara Y, Kure S.
Catecholamine-induced paralytic ileus with a giant differentiating neuroblastoma controlled by phentolamine.
Pediatr Blood Cancer, in press.

7)Kitazawa J, Nakadate H, Matsubara K, Takahashi Y, Ishiguro A, Inoue E, Sasahara Y, Fujisawa K, Maeda N, Oka T, Ishii E, Imaizumi M, Platelet Committee of
the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology.
Favorable prognosis of vaccine-associated immune thrombocytopenia in children is correlated with young age at vaccination: Retrospective survey of nation-wide disease registration.
Int J Hematol, in press.

8)Sasahara Y, Uchida T, Suzuki T, Abukawa D.
Primary immunodeficiencies associated with inflammatory bowel disease in Southeast and East Asia.
Front Immunol, 12: Article 786538, 2022.

9)Fukui R, Hidaka T, Terui H, Rikiishi T, Sasahara Y, Yamasaki K, Aiba S.
Chronological changes of skin eruptions toward cold abscess formation in hyper-immunoglobulin E syndrome.
J Dermatol, 48(7), e316-317, 2021.

10)Irie M, Nakano T, Katayama S, Suzuki T, Moriya M, Watanabe Y, Suzuki N, Saitoh-Nanjyo Y, Onuma M, Rikiishi T, Niizuma H, Sasahara S, Kure S.
Clofarabine monotherapy in two patients with refractory Langerhans cell histiocytosis.
Cancer Rep, e1579, 2021.

11)Kuroda K, Moriya K, Nakano T, Saito R, Sato D, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, Watanuki M, Uematsu M, Sasahara Y, Kure S.
A pediatric case of osteosarcoma and tuberous sclerosis complex with a novel germline mutation in the TSC2 gene accompanied by a somatic mutation in the TP53 gene.
Pediatr Blood Cancer, 68(6), e28960, 2021.

12)Totsune E, Nakano T, Moriya K, Sato D, Suzuki D, Miura A, Katayama S, Niizuma H,
Kanno J, van Zelm MC, Imai K, Kanegane H,
Sasahara Y, Kure S.
Infantile-onset fulminant type 1 diabetes mellitus caused by novel compound heterozygous LRBA variants.
Front Immunol, 12, 677572, 2021.

13) 笹原洋二
小児疾患診療のための病態生理2
改訂第6版　小児内科
複合免疫不全症
p695–701　53巻(2021年)　増刊号
東京医学社

2.　学会発表

1 笹原洋二
特別講演　原発性免疫不全症と脊髄性筋萎縮症に対する新生児マススクリーニング－国内外の現況と宮城県における取組み－
第 134 回日本小児科学会福島地方会
福島県立医科大学講堂、福島市
令和 3 年 6 月 6 日

2)笹原洋二
教育講演　先天性血小板減少症・異常症
第 83 回日本血液学会学術集会
仙台国際センター、仙台市
令和 3 年 9 月 23-25 日

3) 笹原洋二
共催セミナー:原発性免疫不全症の診断と治療における最近の話題
第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会
令和 4 年 2 月 11-12 日
御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター、東京

別添 4

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

別添 4

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

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症の診断基準及び治療ガイドライン

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

研究要旨
プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）の約 4%を占める。PNP が欠損することで細胞内に deoxy-guanosine triphosphate (dGTP)が蓄積しリンパ球に障害をもたらす。乳児期より SCID の症状を呈する患者の他、成人期に発症する患者もおり、また神経症状などの免疫以外の症状も患者毎に異なっている。唯一の根治治療は造血幹細胞移植であり免疫系の再構築による感染症状の消失が期待できる。一方で、神経症状への効果などは不明である。このように本疾患は多彩な症状を呈することから、症状の変化に合わせた適切な治療が必要となる。

A．研究目的

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）の約 4%を占める[1-3]。PNP が欠損することで細胞内に deoxy-guanosine triphosphate (dGTP)が蓄積しリンパ球に障害をもたらす。臨床症状の程度は様々であり、乳児期より典型的な SCID の様相を示す患者の他、年長児から成人にかけて複合免疫不全や自己免疫、好中球減少、pure red cell aplasia などで発症する症例も多い。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。2014 年の段階で 80 名の登録があり[1,4-8]、国内ではこれまで数例のみ報告されるにすぎない[9]。このように、本疾患は患者頻度の低さに加えて、臨床症状も多彩であることから、他の SCID に比べて発見や診断が困難である。このような背景から、本研究では PNP 欠損症に対する適切な診療を目的としたガイドラインの作成を目的とする。

B．研究方法

１．原因と病態

PNP はプリン代謝・サルベージ経路に重要な酵素であり、inosine, deoxy inosine から hypoxianthine へ、guanosine, deoxy guanosine から guanine への変換を触媒する[10]。これらの代謝物は、さらに尿酸まで分解されるか、またはヌクレオチドの合成に再利用される。PNP が欠損することで、これらの PNP の基質が毒性代謝産物へと変換される。Deoxyguanosine は deoxyguanosine triphosphate (dGTP)へと変換され、その蓄積はリンパ球の成熟や、T 細胞の機能を強く障害する。dGTP による ribonucleotide reductase の抑制は DNA の合成を阻害し[11]、また T 細胞のミトコンドリアにおける dGTP の蓄積は、ミトコンドリア膜電位の破壊を引き起こし、ミトコンドリア DNA の複製に障害を与える。これらの機序によって、胸腺内のダブルポジティブ（DP）胸腺細胞に活性化誘導アポトーシスを引き起こす[12]。中枢神経系においては、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おり、患者で見られる神経障害は、毒性代謝物の蓄積のほか、GTP の濃度低下が原因と考えられている。PNP の完全欠損（または重度の欠損）症例では、DNA の合成障害から骨髄およびリンパ球の高い放射線感受性を示す[13]。

２．臨床症状

１）免疫

遺伝子型と表現型の関係は明確にはなっていないが、残存する酵素量により、臨床症状や発症時期が異なるとされる。酵素活性が欠損

（または重度の低下）する場合では、SCID および CID の病型となり、一方で、酵素活性が残存する変異では、軽症の病型をとる。T 細胞の低下により、日和見感染による反復性の上気道、下気道感染症や、肝膿瘍、リンパ節炎を伴う[1-3]。また、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[5]。

２）神経症状

約２／３の患者で神経症状を発症し、これらは感染症や自己免疫などの免疫系の異常に先行する場合もある[14]。神経症状は進行性であり、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などのほか、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。また、脳血管障害や感音性難聴も認める[15]。

３）自己免疫疾患その他

約１／３の患者で、自己免疫による症状（溶血性貧血、血小板減少、好中球減少、pure red cell aplasia、甲状腺炎、SLE、脳血管炎、硬化性胆管炎等）を呈する[1,16] 。またEBウイルスに関連したリンパ増殖症やリンパ腫の発症も報告される[17]。

C．研究結果

１．検査所見

赤血球や白血球、線維芽細胞における PNP 活性の低下（＜5%）が認められる。また、血漿および尿における尿酸値は低下する[10,18]。T 細胞（CD3, CD4. CD8）は減少する一方で、B 細胞（CD19）は数、機能とも正常である場合が多い。PHA や ConA などのマイトジェンに対する反応は、早期には正常である場合も経過とともに低下する。ガンマグロブリンの値は上昇から低下まで様々である。

２．重症度分類

残存する酵素活性の違いにより様々な病型をとる。酵素活性が欠損および重度の低下の場合、免疫系では T 細胞の欠損から SCID の病型をとり、また神経症状も重度となる。酵素活性が残存する場合には、その程度により重症度は大きく異なり、リンパ球の軽度の低下から異常がない症例、また神経症状を呈さない症例もある。

３．診断フローチャート

易感染性や成長障害、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。重症例では、重度のリンパ球減少およびフローサイトメトリーによる T 細胞（CD3, CD4, CD8）の減少を認める。その他、好中球減少なども認める。遅発型や軽症例では、T 細胞の低下を認めず、TREC 測定では検出できない場合がある[19]。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[10]。確定診断は、赤血球や白血球などにおける PNP 酵素活性および *PNP* 遺伝子解析によって行う。

＜診断フローチャート＞

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

４．鑑別診断

リンパ球系以外の血球系の減少や、代謝性病変を反映し、脳神経障害などが特徴的である。鑑別疾患としては、再生不良性貧血、アデノシン・デアミナーゼ欠損症、その他の SCID、Ataxia-telangiectasia がある。また神経症状が血球系の異常に先行する場合には、無菌性髄膜脳炎なども候補に挙がる。

５．治療と予後

１）治療

アデノシン・デアミナーゼ欠損症とは異なり、酵素補充療法は開発されていない。唯一の根治的治療は造血幹細胞移植であり、免疫系の再構築により感染症の消失が期待できる。移植後の患者における神経症状に関しては不明である。一般的に神経症状に対する有効性はないとされているが、何らかの症状の改善も報告されている[4,17, 20, 21]。

その他、支持療法として、血中トラフ値を 800−1000 mg/dL を目標に、ガンマグロブリン補充療法を実施する。また、ニューモシスチス肺炎および真菌感染の予防として Trimehoprim-sulfamethoxazole（ST 合剤）、抗真菌薬の投与を行う。T 細胞の機能不全から、生ワクチンおよび BCG の接種は避ける。

２）予後

根治的治療である造血幹細胞移植を実施しな

い場合、ウイルス、真菌、細菌感染により10歳までに死亡する症例が多い[1]。部分欠損症例に関しては、成人期まで発症しない症例もあり、その予後ははっきりしていない。

D．考察

PNP 欠損症は発症年齢や臨床症状が多彩であり、その重症度も様々である。ほぼ全ての患者が症状を呈するが、その発症時期は乳児期から 7 歳までの幅広く、神経症状が感染症の発症に先行する場合もある。年齢とともに自己免疫疾患の頻度も上昇するため、リンパ球の減少以外に、自己免疫疾患や神経症状を合併した場合には本症例の可能性も検討する。多彩な症状から、その診断は容易では無いが、血中および尿における尿酸値の低下は診断の一助になる。

PNP の部分欠損では、late-onset（成人期）の症例もあり、加齢と共に臨床症状が大きく変化することから、症状の変化に合わせたフォローが必要である。また、神経および筋症状に対する理学療法、作業療法なども適宜実施することも推奨される。

典型的な SCID の病型を示す患者は、造血幹細胞移植を実施しない場合、多くの患者が感染症により 10 歳までに死亡する。HLA 一致または一座不一致の造血幹細胞移植が多く、90%以上の患者でドナーT 細胞に入れ替わることがわかっている。また、H LA 一致同胞からの移植では、前処置なしでの移植が行われ、split mixed donor chimerism となった報告があるが、T 細胞はほぼドナータイプとなり、免疫に関する症状は完全に消失している。前処置化学療法に関しては、骨髄破壊的および非破壊的と様々であるが、移植合併症の多くは感染症によるものであり、前処置に起因するものはこれまでのところ報告は少ない。

重症型の病型を呈さない患者においても、加齢に伴い、進行性のリンパ球減少による感染症の頻度の増加や、自己免疫疾患、悪性リンパ腫などのリスクがある。造血幹細胞移植による免疫系の再構築により、これらの改善が期待できる。一方で、酵素活性の部分欠損などの症例では、成人期まで感染症の発症がなかったり、また神経症状を呈さない症例も存在する。そのため、患者の年齢、臨床症状、移植に関連する合併症などを踏まえて、移植の適応を決定する。

E．結論

PNP欠損症は、典型的なSCIDの様相を示す患者の他、自己免疫や神経症状を呈する患者など多彩な臨床症状見られる。さらに、その発症時期も乳児期から成人と一定ではなく、他のSCIDに比較して、その診断は容易ではない。リンパ球の減少以外に多彩な臓器症状を認める場合や、尿酸値の低下を示す場合には、本症の可能性も検討する。

参考文献

1) Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodefic Rev*. 1991;3(1):45-81.
2) Somech R, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting as severe combined immune deficiency. *Immunol Res*. 2013;56(1):150-154.
3) Al-Saud B, et al. A novel mutation in purine nucleoside phosphorylase in a child with normal uric acid levels. *Clin Biochem*. 2009;42(16-17):1725-1727.
4) Brodszki N, et al. Novel Genetic Mutations in the First Swedish Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency and Clinical Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation with HLA-Matched Unrelated Donor. *JIMD Rep*. 2015;24:83-89.
5) Aytekin C, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency with fatal course in two sisters. *Eur J Pediatr*. 2010;169(3):311-314
6) Parvaneh N, et al. Novel mutations of NP in two patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Clin Biochem*. 2008;41(4-5):350-352.
7) Ozkinay F, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency in a patient with spastic paraplegia and recurrent infections. *J Child Neurol*. 2007;22(6):741-743
8) Markert ML, et al. Mutations in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Hum Mutat*. 1997;9(2):118-121.
9) Sasaki Y, 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(1):81-85.
10) la Marca G, 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(1):155-159
11) Ullman B, et al. Isolation and characterization of purine-nucleoside

phosphorylase-deficient T-lymphoma cells and secondary mutants with altered ribonucleotide reductase: genetic model for immunodeficiency disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(3):1074-1078.
12) Papinazath T, et al. Effects of purine nucleoside phosphorylase deficiency on thymocyte development. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):854-863 e851
13) Grunebaum E, et al. Partial Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Helps Determine Minimal Activity Required for Immune and Neurological Development. *Front Immunol*. 2020;11:1257.
14) Dehkordy SF, et al. Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations. *J Clin Immunol*. 2012;32(1):1-24.
15) Tabarki B, et al. Familial spastic paraplegia as the presenting manifestation in patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *J Child Neurol*. 2003;18(2):140-141.
16) Al-Saud B, et al. A Case with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Suffering from Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus and Lymphoma. *J Clin Immunol*. 2020;40(6):833-839.
17) Schejter YD, et al. The Broad Clinical Spectrum and Transplant Results of PNP Deficiency. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):123-130.
18) Wilcox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. *J Pediatr*. 1996;128(6):731-741.
19) Kwan A, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729-738.
20) Delicou S, et al. Successful HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation in a patient with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Pediatr Transplant*. 2007;11(7):799-803.
21) Yeates L, et al. 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.

F．研究発表

1. 論文発表

1) Uchiyama T, Sirirat Takahashi S, Nakabayashi K, Okamura K, Edasawa K, Yamada M, Watanabe N, Mochizuki E, Yasuda T, Miura A, Kato K, Tomizawa D, Otsu M, ArigaT , Onodera M. Nonconditioned ADA-SCID gene therapy reveals ADA requirement in the hematopoietic system and clonal dominance of vector-marked clones. Molecular Therapy: Methods & Clinical Development 23: 424, 2021
2) Ishikawa T, Okai M, Mochizuki E, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infections at high frequency in both AR-CGD and X-CGD patients following BCG vaccination. Clin Infect Dis 73: e2538-e2544, 2021.
3) Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector. Genes Cells 2021 Sep 4. doi: 10.1111/gtc.12894.
4) Kataura T, Tashiro E, Nishikawa S, Shibahara K, Muraoka Y, Miura M, Sakai S, Katoh N, Totsuka M, Onodera M, Shin-Ya K, Miyamoto K, Sasazawa Y, Hattori N, Saiki S, Imoto M. A chemical genomics-aggrephagy integrated method studying functional analysis of autophagy inducers. Autophagy 17:1856-1872, 2021.
5) Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy. J Clin Immunol. 41: 967-974, 2021.

6) Nishizawa H, Matsumoto M, Chen G, Ishii Y, Tada K, Onodera M, Kato H, Muto A, Tanaka K, Igarashi K. Lipid peroxidation and the subsequent cell death transmitting from ferroptotic cells to neighboring cells. Cell Death Dis 12: 332. 2021. doi: 10.1038/s41419-021-03613-y.
7) Azami Y, Tsuyama N, Abe Y, Sugai-Takahashi M, Kudo KI, Ota A, Sivasundaram K, Muramatsu M, Shigemura T, Sasatani M, Hashimoto Y, Saji S, Kamiya K, Hanamura I, Ikezoe T, Onodera M, Sakai A. Chromosomal translocation t(11;14) and p53 deletion induced by the CRISPR/Cas9 system in normal B cell-derived iPS cells. Sci Rep 11: 5216, 2021.
8) Uchiyama T, Kawakami S, Masuda H, Yoshida K, Niizeki H, Mochizuki E, Edasawa K, Ishiguro A, Onodera M. A Distinct Feature of T Cell Subpopulations in a Patient with CHARGE Syndrome and Omenn Syndrome. J Clin Immunol 41: 233-237, 2021.

2. 学会発表

1) 小野寺 雅史　稀少疾患治療薬の開発の課題 第 3 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 学術集会 東京 令和 3 年 2 月
2) 小野寺 雅史　原発性免疫不全症に対する新たな診断と治療法の開発 北陸免疫不全症研究会 東京 令和 3 年 3 月
3) 小野寺 雅史　世界の細胞加工品と遺伝子治療の現状 第 4 回 DIA 再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウム 東京 令和 2 年 12 月
4) 小野寺 雅史　カルタヘナ法第一種使用規程の概要と成育医療研究センターでの取り組み 第 42 回 日本臨床薬理学会 学術集会 東京 令和 3 年 12 月
5) Masafumi ONODERA　Current State of cell and gene therapy in the world. 第 6 回 DIA Cell and Gene Therapy Products Symposium in Japan 東京 令和 3 年 12 月
6) Masafumi ONODERA　A fact-finding survey of handing gene therapy products compliance with type I use regulations of the Cartagena law in clinical site 第 6 回 DIA Cell and Gene Therapy Products Symposium in Japan 東京 令和 3 年 12 月

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他

別添 4

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

CD8 欠損症の診療ガイドラインの作成について

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

A. 研究目的

研究要旨　CD8 欠損症は CD8αサブユニットをコードする遺伝子 *CD8A* の異常によって CD8 発現が欠損し、細菌感染やウイルス感染を反復する原発性免疫不全症である。現在までに遺伝子のホモ変異 c.331G>A, p.G111S による 3 家系の報告がみられ、本邦には発症報告例はない。検査上は CD8 陽性細胞の完全欠損、CD4 陽性細胞正常、CD4-CD8-(DN)αβT 細胞増多が本症の特徴である。重症度は成人期に呼吸機能不全で死亡したものから軽症、無症状まで様々であり分類は困難だった。診断基準案として、CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が完全欠損し、CD8A 遺伝子に既報の Gly111Ser 変異がある場合に CD8 欠損症と診断することとし、未報告の CD8A 遺伝子の変異ある場合には疾患との関連性評価が必要とした。CD8 陽性細胞が部分欠損の場合は、CD8 陽性細胞が部分欠損する責任遺伝子も解析することが必要である。また、クリニカルクエスチョンを設定し、感染予防に対する ST 合剤、ガンマグロブリン定期補充、パリビズマブの投与の有用性、根治療法としての造血幹細胞移植の適応、有用性について言及した。

本研究では CD8 欠損症に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

B. 研究方法

文献検索システムを用いて、CD8 欠損症に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

C. 研究結果

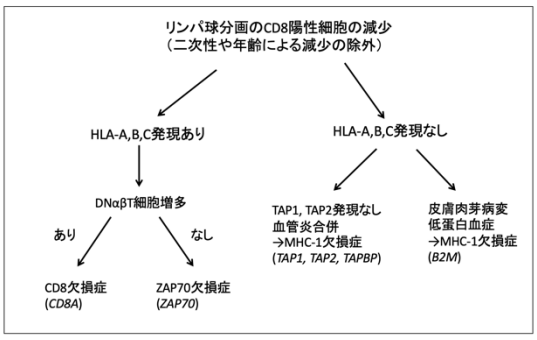
以下のように調査検討結果をまとめた。
疾患名(日本語)： CD8 欠損症
疾患名(英語)：　CD8 deficiency
OMIM 番号: 608957
Gene MIM number: 186910

疾患概要
CD8 欠損症は CD8α サブユニットをコードする遺伝子 *CD8A* の異常によって
CD8 発現が欠損し、主に呼吸器系の細菌感染を反復する原発性免疫不全症である。
常染色体連鎖劣性遺伝形式をとる。

診断方法
1. 臨床症状
小児期から特に呼吸器系の細菌感染を反復するが、易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。報告例では成人期に呼吸機能不全で死亡したものから軽症、無症状まで様々である。本症に特異的な感染症はない。
2. 検査所見
a. CD8 陽性細胞の低下、CD4 陽性細胞数正常
b. CD4-CD8-(DN) αβT 細胞分画増多
c. 抗 CD3 抗体刺激や PHA 刺激に対するリンパ球幼若化反応は正常
d. *CD8A* 遺伝子のホモ変異または複合ヘテロ

変異
3. 補助条項
なし。
4. 診断の進め方（フローチャート参照）
易感染性を呈し、CD8 欠損症を疑った場合、リンパ球の解析を行う。CD4 陽性細胞数が正常で、CD8 陽性細胞の減少を認めた場合、二次性・年齢性減少を除外した上で、HLA 発現を確認する。発現正常で DNαβT 細胞増多がある場合には CD8 欠損症を疑い、*CD8A* に既報の Gly111Ser 変異を両アリルに認めた時に CD8 欠損症と診断する。*CD8A* に未報告の変異を認めた場合は、疾患との関連性を評価する。

リンパ球表面抗原の特徴：
CD8 欠損症：DNαβT 細胞増多、抗 CD3 抗体刺激に正常に反応する。
ZAP70 欠損: CD8+細胞は欠損又は減少し、CD4+が CD3+細胞の大部分を占める。PHA や CD3 抗体刺激に低反応を示す。
TAP 欠損症：CD8+αβT 細胞は減少し、NK 細胞と γδT 細胞が増加する。
β2mg 欠損症：報告例では CD8+αβT 細胞欠損するが、CD8+γδT 細胞が著増するため、CD8+T 細胞の総和は正常である。
＜CD8 欠損症の診断フローチャート＞



5. 診断基準
a.CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が欠損し、両アリルの *CD8A* 遺伝子に既報の Gly111Ser 変異がある場合に CD8 欠損症と診断する。
b.未報告の *CD8A* 遺伝子の変異がある場合には疾患との関連性評価が必要である。
c. hypomorphic 変異や体細胞モザイクの場合には、CD8 陽性細胞が完全欠損しないことが予想される。
6. 重症度分類：報告症例が限られており、その中には呼吸不全が原因で死亡した例が存在する一方で、無症状例も存在するため重症度分類は困難である。
7. 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、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。
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：造血細胞移植(HCT)
・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 HCT の報告がないため不明である。

8. 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. 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。
g. HCT 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。

9. 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。

10. 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

11. 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　免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨
　抗体産生障害はなく、効果は期待できない。
根拠の確かさ　C

背景
血清 IgG, IgA, IgM は 3 症例いずれも正常で、そのうち 1 例は肺炎球菌、Hib 特異抗体産生も陽性であり、免疫グロブリン定期補充の効果は期待できず、必要とはいえない。

③ 造血細胞移植（HCT）

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。

12. 参考文献
1) 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.2001;108:117-123.
2) Mancebo E1, Moreno-Pelayo MA, Mencía A, et al: Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. Mol Immunol.2008;45:479-484.
3) Dumontet E, Osman J, Guillemont-Lambert N, et al: Recurrent Respiratory Infections Revealing CD8α Deficiency. J Clin Immunol.2015;35:692-695.

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

E. 結論
CD8 欠損症について、診療ガイドラインを作成した。

F. 研究発表
論文発表

1) Abdrabou SSMA, Toita N, Ichihara S, Tozawa Y, Takahashi M, Fujiwara SI, Ashida T, Ohara O, Ariga T, Manabe A, Konno M, Yamada M*. Absent XIAP expression in T cell blasts and causal XIAP mutations including non-coding deletion. Pediatr. Int. 2021 doi: 10.1111/ped.14892.

2) Sbihi Z, Tanita K, Shimaa SMAA, Yamada M, Latour S, et al. Identification of germline non-coding deletions in XIAP gene causing XIAP deficiency reveals a key promoter sequence. J. Clin. Immunol. doi: 10.1007/s10875-021-01188-z.

3) Uchiyama T, Takahashi S, Yamada M, et al. Nonconditioned ADA-SCID gene therapy reveals ADA requirement in the hematopoietic system and clonal dominance of vector-marked clones. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 23: 424-433, 2021.

4) Iwami K, Nakamichi K, Yamada M, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid. J. Neurovirol. 2021 doi: 10.1007/s13365-021-01017-4

5) Youh J, Imafuku K, Yamada M, et al: Macrolide/ fluoroquinolone- resistant Campylobacter jejuni-induced cellulitis in a patient with X-linked agammaglobulinaemia successfully treated with carbapenem. Dermatol. Ther. e15176.doi: 10.1111/dth.15176.

学会発表

1. 山田雅文：慢性肉芽腫症における Methylotroph infection. 第 4 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会　共催セミナー　「原発性免疫不全症における治療困難な感染症　～病態と治療～　」 2021.2.6

2. 植木将弘，大畑央樹，竹崎俊一郎，信田大喜子，原和也，寺下友佳代，杉山未奈子 平林真介，長祐子，井口晶裕，真部淳，山田雅文：若年性骨髄単球性白血病様の所見を呈した deep intronic mutation による NEMO deficiency の診断と病態について　第 4 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 2021.2.6 web 開催

3. 大畑央樹，竹崎俊一郎，信田大喜子，植木将弘，藤田祥二，木田毅，山田雅文：低ガンマグロブリン血症と特発性門脈圧亢進症を合併した RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群　第 5 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 2022.2.11 web 開催

4. 戸板成昭, Shimaa Said Abdrabou，渡邊敏史，藤原伸一，高橋美智子，真部淳，山田雅文：XIAP 欠損症における臨床像と移行期医療における問題点　第 5 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 2022.2.11 web 開催

5. 宮村能子，山田雅文，内山徹，小野寺雅史：本邦における Elapegademase 製剤使用中の ADA 欠損症の臨床像 第 5 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 2022.2.12 web 開催

6. 内山徹，山田雅文，宮村能子，小野寺雅史：アデノシンデアミナーゼ欠損症における酵素補充療法による免疫再構築の評価 第 5 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 2022.2.12 web 開催

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

別添 4

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

「その他の複合免疫不全症」と「32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害」に対する診療ガイドラインの改訂

研究分担者　平家 俊男　　京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究分担者　八角 高裕　　京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究協力者　井澤 和司　　京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究協力者　日衛嶋 栄太郎　京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座

研究要旨

原発性免疫不全症（PID）に分類される疾患のうち、比較的軽症の複合免疫不全症（その他の複合免疫不全症)、及び、免疫調節障害をきたす PID のうち、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球症候群・EBV 易感染性とリンパ増殖症・自己免疫性リンパ増殖症候群を除く疾患群について、新規疾患と情報を追加して診療ガイドラインの改訂案を作成した。

A．研究目的

本研究の目的は、原発性免疫不全症（PID）に分類される疾患のうち､比較的軽症の複合免疫不全症（その他の複合免疫不全症)、及び、免疫調節障害をきたす PID のうち色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球症候群・EBV 易感染性とリンパ増殖症・自己免疫性リンパ増殖症候群を除く疾患群の診療ガイドライン改訂である。

B．研究方法

上記に掲げた疾患について、平成29年-令和元年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」に於いて作成された診療ガイドラインを基に､新規疾患と情報を追加して改訂案を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者検体を用いたものではなく、治療介入を伴うものではないため、インフォームドコンセントは不要であり､倫理面の問題は該当しない。

C．研究結果

別添の、10）その他の複合免疫不全症の診療ガイドライン案、及び、35）32から34に掲げるもののほかの免疫調節障害の診療ガイドライン、を参照。

D．考察

1．その他の複合免疫不全症（CID）の診療ガイドラインについて：

2019年の国際免疫学会（IUIS）分類に於いては、複合免疫不全症（CID）として58疾患が記載され、その内訳は重症複合免疫不全症（SCID）18遺伝子疾患、SCIDほど重篤でない複合免疫不全症（CID）40遺伝子疾患である。2017年のIUIS分類に比べてSCIDほど重篤でないCIDの分類には、新規責任遺伝子が6つ追加となっており、ITK欠損症がSCIDから移動、BCL11B欠損症が別カテゴリーである症候群を呈するCIDに移動となった。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」に分類しているが、2019年IUIS分類されるCID疾患のうち指定難病に於けるCID9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」に分類される事となる。新規遺伝子変異の追加や分類間での移動のため、指定難病疾患の分類との相違があるため注意を要する。

2．32から34に掲げるもののほかの免疫調節障害の診療ガイドラインについて：

2019年のIUIS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(Chédiak-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。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以外の疾患の診療ガイドラインについて改訂を行った。更に、IL-10受容体異常症については造血細胞移植の適応に関するCQと推奨を作成した。

E．結論

10）その他の複合免疫不全症の診療ガイドライン案、及び、35）32から34に掲げるもののほかの免疫調節障害の診療ガイドライン案を作成した。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別添 4

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

毛細血管拡張性運動失調症診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者　森尾友宏　東京医科歯科大学大学発生発達病態学分野
研究協力者　高木正稔　東京医科歯科大学大学小児科学

研究要旨

毛細血管拡張性運動失調症診断・診療ガイドラインの改訂を行った。診断に関しては遺伝学的検査が保険診療で行うことが可能になったため、大幅な改定を行った。診療ガイドラインに介しては、参考論文の見直しをおこなったが、推奨に関しては変更を行わなかった。

A．研究目的

毛細血管拡張性運動失調症の診療の質の向上を目的として、診断・診療ガイドラインの整備を行い、全国の毛細血管拡張性運動失調症診療にかかわる医師･コメディカルの日常診療の参考になるよう啓蒙する。

B．研究方法

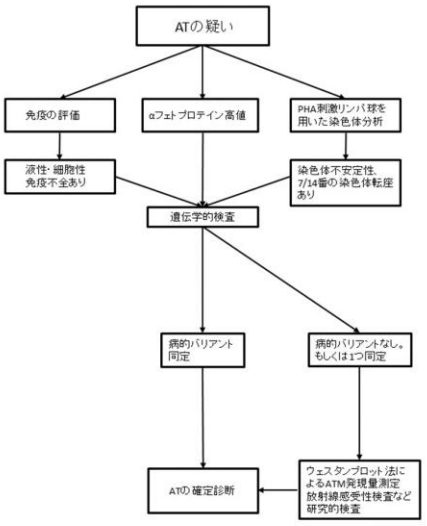
診断ガイドラインに関しては、本邦の保険診療で行える検体検査の現状を踏まえエキスパートオピニオンという形でガイドライン案の策定を行い、班会議でパブリックコメントを集め、必要に応じ反映する形で整備を行った。診療ガイドラインに関してはMINDSに準拠する形で論文検索を行いエビデンスを収取し、素案を作成の後に班会議でパブリックコメントを集め、必要に応じ反映する形で整備を行った。

（倫理面への配慮）

なし

C．研究結果

診断ガイドライン：進行性の運動失調があり、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｡遺伝学的解析で確定診断ができる｡しかしながら現在本邦で行われているエクソン領域を中心としたキャプチャーシークエンスによる方法ではエクソン領域の欠損を検出できないため 1～12%の頻度で､遺伝学的解析で確定診断に至らない可能性がある｡その場合は研究的な検査を加味し確定診断を行う必要性がある｡下記のフローチャートを作成した。



診療ガイドライン
5つのCQを作成し､各々について推奨を作成した。

CQ 1 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

CQ2 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

CQ3 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

CQ4 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

CQ5　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

D．考察

診断ガイドライン：遺伝学的検査が行えるようになり、毛細血管拡張性運動失調症の診断が比較的確実に出来るようになったと考える。一方で本邦では責任遺伝子ATM
の異常はナンセンバリアントだけでなく欠失も1～12%の頻度であり、保険診療で行われる遺伝学的検査のみでは、確定診断が行えない症例も存在すると考える。しかし毛細血管拡張性運動失調症は臨床症状、血清αプロテイン値の上昇などのバイオマーカーから疑うことは比較的容易であり、遺伝学的検査で確定診断が行えなくても、相互的な判断で診断を確定することは可能と考える。
診療ガイドライン：日常診療において有用性の高い5つのCQを設定したが、毛細血管拡張性運動失調症の診療はその臨床症状の多様性から、免疫専門医、血液腫瘍専門医、神経専門医、内分泌代謝専門医などの多職種の連携が必要である。また悪性腫瘍の合併を認めた時は、毛細血管拡張性運動失調症診療の経験のある医師、チームで治療を行うことが重要と考える。

E．結論

毛細血管拡張性運動失調症の診療の質の向上を目的として、診断・診療ガイドラインの整備を行った。

F．研究発表

1.　論文発表
1）　毛細血管拡張性運動失調症、小児感染免疫学、日本小児感染症学会編、朝倉書店、2020年

2.　学会発表
1）　なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

別添 4

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

ナイミーヘン染色体不安定症候群の診療ガイドラインの作成について

研究分担者	村松　秀城	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 講師
研究協力者	若松　学	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 医員
研究協力者	佐治木大知	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 医員

研究要旨

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり、ナイミーヘン染色体不安定症候群を担当した。ナイミーヘン染色体不安定症候群は、染色体不安定性を基盤とした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（特にリンパ系悪性腫瘍や固形腫瘍）を呈する免疫不全症の1つである。診断基準作成にあたっては、これまでの文献知見をまとめた上で、欧州免疫不全症学会(ESID)における診断基準等を参考にした。

A．研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、ナイミーヘン染色体不安定症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

B．研究方法

ナイミーヘン染色体不安定症候群に関してこれまでに得られている臨床知見（表1）に基づいて、診断基準を策定した。

C．研究結果

●診断基準

主要症状として、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、細胞性免疫および液性免疫の低下、および放射線感受性の亢進による高頻度の悪性腫瘍を認め、本疾患が疑われるときは、遺伝子検査によって診断する。遺伝子検査で*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、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変異を検索することが必要である。本疾患の検査所見、および診断のフローチャートをそれぞれ、表2、図1に示す。

●重症度分類

本邦ではこれまで報告がないが、海外の報告では免疫不全症の程度は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次がん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、同種造血細胞移植が適応となるが、その際に放射線感受性の亢進による移植関連合併症や2次がんが問題となる。本疾患に対する同種造血細胞移植に確立された前処置レジメンはないが、ファンコニ貧血に準じたフルダラビンと低用量のアルキル化剤または照射との組み合わせからなる強度減弱前処置が用いられる場合が多い。ただし、症例数が少なく、造血細胞移植に関して、有効性や安全性について明らかではない。

●フォローアップ指針

悪性腫瘍や2次がんの発症に注意して、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。

D．考察

同様の臨床症状を呈する、ほかの染色体不安定症候群として、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。これらの疾患との鑑別診断に遺伝子検査は必要である。治療方法として、悪性腫瘍や重度の免疫不全症を認める場合に、造血幹細胞移植を選択肢として検討する。しかしながら、染色体不安定性を示す本疾患において、悪性腫瘍に対する化学療法や造血幹細胞移植の前処置などについては、前処置関連毒性が強く出現する可能性に留意し、適切な治療方法を議論する必要があると考えられる。

E．結論

ナイミーヘン染色体不安定症候群の診断基準を作成した。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. Bone Marrow Transplant. 2021 May;56(5):1013-1020.

2) Takafuji S, Mori T, Nishimura N, Yamamoto N, Uemura S, Nozu K, Terui K, Toki T, Ito E, Muramatsu H, Takahashi Y, Matsuo M, Yamamura T, Iijima K. Usefulness of functional splicing analysis to confirm precise disease pathogenesis in Diamond-Blackfan anemia caused by intronic variants in RPS19. Pediatr Hematol Oncol. 2021 Sep;38(6):515-527.

3) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug;148(2):639-644.

4) Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, Imaya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Narita K, Kitazawa H, Ichikawa D, Taniguchi R, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y. Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. Haematologica. 2021 Sep 1;106(9):2511-2515.

5) Urata T, Imamura T, Osone S, Muramatsu H, Takahashi Y, Hosoi H. Genetic Study of Fanconi Anemia in Infancy Revealed FANCI Mutations and Defective ALDH2 Variant: A Case Report. J Pediatr Hematol Oncol. 2022 Mar 1;44(2):e438-e441.

6) Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsuiki N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H. Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. Front Immunol. 2022 Feb 23;13:786375.

2. 学会発表

1) 村松秀城, 愛知県における重症複合免疫不全症新生児オプショナルスクリーニングの取り組み. 第85回東海小児血液懇話会. 2021/6/22, 口演, Web.

2) 片岡伸介, 川島 希, 村松秀城, 佐治木大知, 津村悠介, 前村 遼, 今屋雅之, 若松学, 濱田太立, 谷口理恵子, 西川英里, 成田 敦, 西尾信博, 小島勢二, 大西秀典, 高橋義行. PSMB9遺伝子変異による新規Ⅰ型インターフェロン異常症の1例. 第12回東海信州免疫不全症研究会, 2021/7/31, 口演, Web.

3) 川島 希, 片岡伸介, 村松秀城, 大西秀典, 奥野友介, 今屋雅之, 山森彩子, 若松 学,

濱田太立, 西川英里, 成田　敦, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. プロテアソーム・サブユニット異常がプロテアソーム機能の喪失と過剰なインターフ ェロン経路活性化をきたす. 第83回日本血液学会学術集会, 2021/9 nherited bone marrow failure syndrome. 第83回日本血液学会学術集会（シンポジウム）, 2021/9/23-25, 口演, 仙台（ハイブリッド）.

5) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura T, Sakai Y, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC新生児マススクリーニングで同定したFOXN1-SCIDの一例. 第63回日本小児血液・がん学会, 2021/11/25-27, 口演, Web.

6) Tsumura Y, Wakamatsu M, Muramatsu H, Okuno Y, Nakajima Y, Ito T, Nakamura T, Sakai Y, Kojima S, Takahashi Y. Cartilage-hair hypoplasia diagnosed after positive newborn optional screening for SCID. 第63回日本小児血液・がん学 /23-25, 口演, 仙台（ハイブリッド）.

4) 村松秀城. Genetic diagnosis process for i

会, 2021/11/25-27, 口演, Web.

7) 山下大紀, 若松 学, 村松秀城, 小島大英, 片岡伸介, 奥野友介, 中村富美子, 酒井好美, 伊藤哲哉, 高橋義行. 愛知県原発性免疫不全症新生児マススクリーニングで見つかった重症複合免疫不全症の一例. 第63回日本小児血液・がん学会, 2021/11/25-27, 口演, Web.

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
   なし

2. 実用新案登録
   なし

3. その他
   なし

別添 4

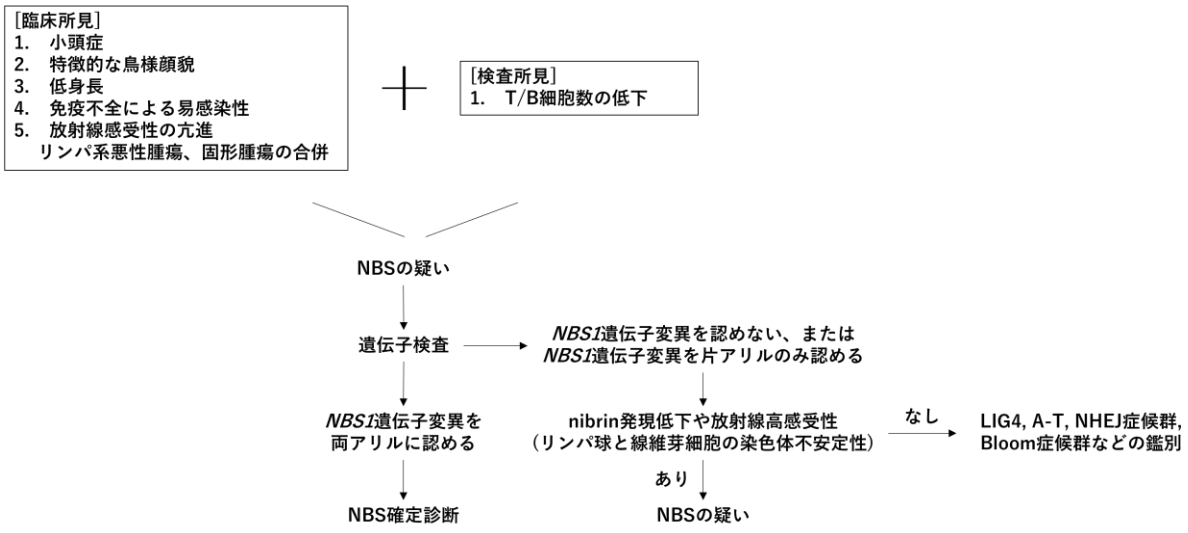
表1. 臨床症状・身体所見

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（特に女児）
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

図1. 診断フローチャート



別添 4

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

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群診療ガイドラインの作成

研究代表者	野々山恵章	防衛医科大学校小児科
研究協力者	今井　耕輔	東京医科歯科大学 茨城県小児・周産期地域医療学
研究協力者	釜江智佳子	自衛隊中央病院小児科 防衛医科大学校小児科

研究要旨

ICF症候群は、1999年に免疫不全（Immunodeficiency）、動原体不安定性(Centromeric instability)、顔貌異常(Facial Anomalies)を三主徴とする稀な常染色体潜性（劣性）遺伝病として報告された。我々は分類不能型免疫不全症と診断された患者の中で、複数のICF症候群を診断してきた。動原体不安定性は、検討する条件により見逃される例が存在し、顔貌異常も軽度な例が存在するためである。従って、潜在的にはさらに多くの患者が存在すると考えられる。原因遺伝子として*DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*が報告されており、共通して記憶B細胞の減少が見られるが、その発症機構は未だ明らかではない。治療として、免疫グロブリン補充療法や感染予防が有効であるが一部の例で造血細胞移植を必要とした例の報告もあり、今後症例の集積が重要と考える。

A．研究目的

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潜性（劣性）遺伝病として報告された。4つの遺伝子が原因として報告されている（*DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*）。免疫不全の原因は、CD27+記憶B細胞の分化異常による低ガンマグロブリン血症に伴う易感染性である。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が、疑って検査に出さないと見逃される。顔貌異常は、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、耳介低位などが報告されているが、いずれも軽度な例が存在するため気づくのは容易ではない。また、合併症として、知能低下、言語発達遅滞も症状として知られている。日本も含む世界でのICF症候群の報告数は約120例である。日本では、従来、分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID)と診断されていた患者の中でICF症候群と診断された例が多く、潜在的にはさらに多くの患者が存在すると考えられる。本研究では、既報告における原因、病態、症状について整理するとともに、診断基準、フローチャートを示し、治療のガイドラインを示すことを目的とする。

B．研究方法

診断指針に関しては欧州免疫不全症学会（European society for immunodeficiency: ESID)のガイドラインをベースに、本邦における現状を加味し作成を行った。治療指針に関してはMINDSに準拠し過去の論文の検索からエビデンスの構築、またエキスパートオピニオンをベースとしたガイドラインを本邦の現状にあわせ作成した。

（倫理面への配慮）

該当なし

C．研究結果

以下に作成した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを示す。MINDSに準拠した、クリニカルクエスチョンを設定し、エビデンスを収集した。

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潜性（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、いずれも常染色体潜性（劣性）遺伝形式であり、極めて稀な疾患である。世界では118例[6]をまとめた報告があり、わが国では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。わが国では、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。

病因・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*遺伝子、*HELLS*遺伝子の異常はそれぞれType3（ICF3）、Type4（ICF4)と呼ばれる[7]。2021年の世界でのICF症候群の報告によると、118例のうちICF1は60%、ICF2は30%、ICF3は4%、ICF4は6%であった[6]。わが国での報告では、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おり[7]、その変異ではペリセントロメア領域の低メチル化のみが見られる。*ZBTB24*遺伝子はB細胞の分化のDNAメチル化に関わると報告されてきたが[9]、近年*CDCA7*遺伝子の転写活性因子であり維持DNAメチル化に関与するとわかってきた[13]。*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きたが、*CDCA7遺伝子*および*HELLS*遺伝子はクロマチンリモデリング複合体を形成し維持DNAメチル化に関与すること、これらの変異ではペリセントロメア領域に加えセントロメア領域の反復配列でも低メチル化をきたすこと[13]、その変異が二本鎖DNA切断の非相同末端結合（non-homologous end joining: NHEJ）型修復異常を引き起こすこと[12]などが報告されている。

臨床像と重症度分類

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。さらに、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[14]、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]。

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[15]。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。

自己炎症/自己免疫症状が一部の例で[3][5][16]、性腺機能低下例の報告が一部の例で[5][17]報告されており、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リンパ腫、骨髄異形成症候群、再生不良貧血、副腎皮質腺腫）[14][15]。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[14][15]。

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[15]。栄養吸収不全に伴う成長障害も一部の例で認める。

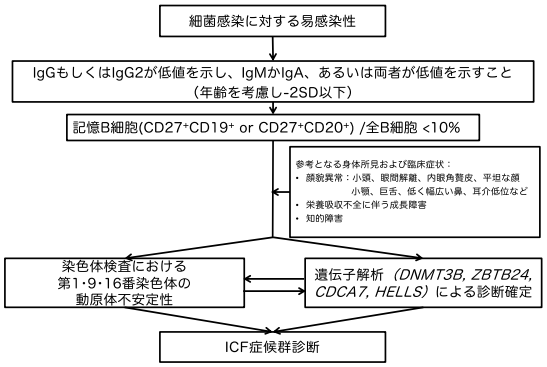
3）検査所見

低ガンマグロブリン血症としてIgGもしくはIgG2は全例で低値（年齢を考慮し-2SD以下）である。IgAも多くで低値であるが、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[15]。末梢血中のB細胞は存在するが全B細胞中の記憶B細胞(CD27$^+$CD19$^+$ or CD27$^+$CD20$^+$）が10%未満と減少が特

徴であり[2)3)]、T細胞は減少あるいは正常である。
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ため[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)]。
T細胞増殖能(PHA, Con A)は一部の例で低下を示す[5)]。新生T細胞のマーカーであるTREC（signal joint TCR recombination excision circles)および新生B細胞のマーカーであるKREC（signal joint kappa-deleting recombination excision circles）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） 鑑別疾患
ICF1およびICF2ではCVIDと診断された患者や低ガンマグロブリン血症を呈した患者の中から診断された例の報告が散見される[5)]。顔貌異常も軽度であり見逃されることも多いため[15)]、潜在的には多くの患者が存在する可能性がある。原因遺伝子が特定されていないCVIDでは本疾患の可能性を考慮する。

診断のフローチャート



5） 重症度分類
通常、免疫グロブリンの定期補充および抗菌薬等の予防投薬等が必要であり、全例重症とする。

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低値を示しかつ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））
3. かつ以下のうちいずれかを認める。
(ア) 染色体異常：第1・9・16番染色体の動原体不安定性
および
(イ) *DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS* 遺伝子いずれかの遺伝子解析

2）参考所見
・末梢血中のB細胞のうち記憶B細胞(CD27+CD19+ or CD27+CD20+) の割合が 10%未満

・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
・栄養吸収不全に伴う成長障害
・知的障害
・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

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炎症/自己免疫症状を合併することは稀であるが、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さらなる検討が必要である[3)]。

5) 造血細胞移植療法
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造血細胞移植が検討され、HLA一致の血縁者がいる場合にはより望ましい。症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である[3)18)19)20)]。

フォローアップ指針
・免疫学的評価：白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセット解析、血清IgG/IgA/IgM、TREC/KRECなど
・呼吸機能評価：下気道感染症の反復による気管支拡張症の合併に留意し、胸部レントゲン、

胸部CT検査も必要に応じて評価する。
・悪性腫瘍のサーベイランス

診療上注意すべき点

遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝であるが、近親婚の明らかではない例の報告もあることに留意する[5)]。

予後、成人期の課題

ICF症候群の予後は不良であり、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不良であると報告されている[14)]。自己炎症/自己免疫症状を合併例の一部では死亡例の報告がある[3)5)16)]。また、T細胞機能不全を一部の例で呈するため、造血細胞移植が検討される場合があり、HLA一致の血縁者がいる場合にはより望ましい[3)18)19)20)]。

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) Kiaee F, Zaki-Dizaji M, Hafezi N, Almasi-Hashiani A, Hamedifar H, Sabzevari A, et al. Clinical, Immunologic and Molecular Spectrum of Patients with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomalies (ICF) Syndrome: A Systematic Review. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021;21(4):664-72.
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) Unoki M, Sharif J, Saito Y, Velasco G, Francastel C, Koseki H, et al. CDCA7 and HELLS suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats. Sci Rep. 2020;10(1):17865.
14) 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.
15) 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.
16) 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.
17) 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.
18) 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.
19) 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;100(7):e35-6.
20) 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.

D．考察

ICF 症候群について、診療ガイドライン、クリニカルクエスチョンの作成を行った。ICF 症候群の原因は 4 つ知られているが、1 型の *DNMT3B* 遺伝子は、*de novo* DNA メチル化酵素であり、出生後の遺伝子のエピジェネティックな制御に関わっており、ペリセントロメア領域の低メチル化に関わる。2 型の *ZBTB24* 遺伝子、3 型の *CDCA7* 遺伝子、4 型の *HELLS* 遺伝子変異患者では、ペリセントロメア領域に加えセントロメア領域の反復配列も低メチル化となり維持メチル化に関わっていることが分かってきた。ICF 症候群で共通してみられる所見は、CD27+記憶 B 細胞の欠損である。記憶 B 細胞の欠損は、CVID でも広く見られる異常であり、その機構は明らかになっていない。ICF 症候群患者において、in vitro で sCD40L+IL4 などで刺激した場合、CD27 陽性の活性化 B 細胞は出現してくるため、CD27 の発現異常は原因ではなく、結果だと考えられる。CD27 は通常 T 細胞に発現している。B 細胞では記憶 B 細胞、すなわち既に抗原刺激を受けたあと、次の抗原刺激を受けるまで待機する細胞、および抗体産生細胞である形質細胞でのみ発現している。リガンドである CD27L(CD70)は活性化 T 細胞・抗原提示細胞で発現する。従って、抗原刺激を受け、クラススイッチ、V 領域の体細胞突然変異による親和性成熟をした記憶 B 細胞になるべき細胞は、CD27 を発現したまま、次に B 細胞受容体を介した抗原刺激をうけるまで、活性化しすぎず、待機していなければならない。この部分に、DNA の de novo メチル化が関わっているのではないかと考えられる。本疾患患者では、この機構に障害があるため、記憶 B 細胞が維持できず、結果的に形質細胞分化も生じることができず、抗体産生不全症に陥るのではないかと考えられる。

ICF 症候群の症例蓄積が進むにつれて、抗体産生不全に伴う気道感染だけではなく、日和見感染症・重症感染症による死亡例も報告されており、自己炎症・自己免疫の合併例も報告されている。自験例では、TREC 低下例は、11 例中 2 例見られ、T 細胞機能不全を呈する予後不良の症例が存在し、造血細胞移植を含めた治療の考慮が症例によっては必要である。CQ3 として、この点について、記載を行った。

CQ1, CQ2 として、3 徴候のうち診断に有用な徴候が免疫不全症であることをあげた。これは、染色体脆弱性の診断が検査会社によってまちまちであること、顔貌異常が軽微な症例が少なくないことからである。診断の確定には有用であるが、本症候群を疑うのに利用するのは困難であると考えられるため、フローチャートにおいても症例の入口は CVID と同様であり、参考となる身体所見があった場合に染色体検査および遺伝子解析に進むこととしている。現在、日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）を介したパネル遺伝子検査が保険適用となっており、CVID 患者では、パネル遺伝子解析が行われている。その際に、ICF1～4 の原因遺伝子を加えておくことにより、症例の見逃しを防げるのではないかと考えられる。

ヒトの記憶 B 細胞維持、抗体産生細胞分化、のメカニズム、エピジェネティック制御の関与は、まだ十分には分かっておらず、本疾患についての病態解析、原因遺伝子の特定を通して、そのメカニズムが明らかになることが期待される。日本では、PIDJ（原発性免疫不全症データベース）を 2008 年から運用し、遺伝子変異も含めた症例の蓄積が行われているが、遺伝子変異解析は、まだ十分ではない。このレジストリを用いた観察研究、原因遺伝子の同定、および治療研究により、臨床的な診療ガイドラインに資することも可能かと思われる。

E．結論

ICF症候群に対する診断フローチャート、診断基準、診療ガイドラインを作成した。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

別添 4

なし

3. その他
なし

別添 4

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

免疫不全を伴う特徴的な症候群（免疫骨形成異常、ビタミンB12・葉酸代謝異常、カルシウムチャネル異常症）の診断基準についての検討

研究分担者	大賀	正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	教授
研究協力者	石村	匡崇	九州大学病院総合周産期母子医療センター	助教（学内講師）
	江口	克秀	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	助教
	園田	素史	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	助教
	矢田	裕太郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	博士課程
	木下	恵史郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	博士課程

研究要旨

原発性免疫不全症候群(PID)は近年 400 を超える原因遺伝子が報告されており、日々その報告は増えている。今回、原発性免疫不全症候群のうちさまざまなカテゴリーに属する疾患群として、新たに免疫骨形成異常、ビタミン B12・葉酸代謝異常およびカルシウムチャネル異常症の診断基準について検討を行った。これまでの文献知見を参考に、病因・病態を検討し、診断基準案を作成した。

A．研究目的

本研究では、その他の原発性免疫不全症候群のうち免疫骨形成異常、ビタミンB12・葉酸代謝異常およびカルシウムチャネル異常症に関して、Mindsに準拠した診療ガイドラインを新たに作成することが目標である。

B．研究方法

文献検索システムを用いて、国内外でこれまでに集積された知見・論文をもとに、原発性免疫不全症候群のうち免疫骨形成異常、ビタミンB12・葉酸代謝異常およびカルシウムチャネル異常症の診断基準案を策定した。

（倫理面への配慮）
本研究においては特に必要としない。

C．研究結果

疾患概要

IUIS分類2019では、免疫骨形成異常に軟骨毛髪低形成、シムケ症候群、Taybi-Linder syndrome (MOPD1)/Roifman症候群、神経発達障害を伴う免疫骨異形成症、およびMYSM1欠損症が分類される。ビタミンB12・葉酸代謝異常にはTCN2欠損症、先天性葉酸吸収不全、MTHFD1欠損症などがあり、生後早期に汎血球減少と免疫不全を呈し、適切な補充療法を必要とする。ORAI1またはSTIM1異常によるカルシウムチャネル異常症は抗原刺激によるリンパ球活性化が損なわれ複合免疫不全を呈し、筋緊張低下・歯エナメル質異常を特徴とする。

病因・病態および臨床像

<免疫骨異形成症>

軟骨毛髪低形成(MIM #250250)は常染色体潜性遺伝で発症する骨格異形成症の一つであり、リボヌクレアーゼミトコンドリアRNAプロセシング（RMRP）遺伝子の病原性変異によって引き起こされる。四肢短縮型の低身長を特徴とし、毛髪の異常、種々の程度の免疫不全を伴う。ヒルシュスプルング病や悪性腫瘍の合併が多い。免疫不全による感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患が主な死因となる。一部の症例ではTRECによる新生児スクリーニングを契機に診断される可能性がある。

Taybi-Linder syndrome (MOPD1) (MIM #210710), Roifman syndrome (MIM #616651)の原因遺伝子として*RNU4ATAC*が共通に挙げられており、これらの臨床症状は互いにオーバーラップする。Roifman syndromeでは感染の反復と特異抗体産生の低下など免疫不全が特徴的な症候として知られてきた。一方で、Taybi-Linder syndromeにおいても特異抗体

産生の低下、T細胞増殖の低下を伴う症例が報告され、これらの疾患はスペクトラムとして免疫不全の合併に注意する。

神経発達障害を伴う免疫骨異形成症は低身長、頚部脊柱管狭窄、神経発達遅滞を特徴とし、好酸球増多、T細胞減少などの免疫異常を合併する。EXTL3 (Exostosin-like 3)の変異により引き起こされる常染色体潜性遺伝形式の疾患であり、これまでに9家系、14人の症例が報告されている。本邦の報告はまだない。乳幼児期の呼吸器感染が主な死因である。

MYSM1欠損症は造血およびリンパ球分化に必須である*MYSM1*遺伝子の異常により発症する常染色体潜性遺伝形式の疾患である。これまで本邦の報告例はない。新生児期～乳児期に身体奇形や発育・発達障害、感染を契機に診断され、汎血球減少を生じる。易感染性には免疫グロブリン製剤の定期補充や予防的抗菌薬の投与が行われる。報告が少なく本疾患の詳細な自然歴は不明であるが、成長に伴い血球が自然回復した症例が報告されている。

<ビタミンB12・葉酸代謝異常>

トランスコバラミン2欠損症（TCN2欠損症）(MIM #275350)は*TCN2*遺伝子のホモ接合性変異で発症し、常染色体潜性遺伝を示す稀な疾患である。生後数か月で巨赤芽球性貧血、成長障害、嘔吐、汎血球減少で発症する。新生児白血病や骨髄異形成症候群と診断される可能性があり注意する。治療はヒドロキシコバラミンの筋注である。本邦の報告例あり。また、C3カルニチンの上昇により新生児マススクリーニングによって診断される可能性がある。

先天性葉酸吸収不全（SLC46A1欠損症）は腸管からの葉酸吸収不全および中枢神経系への葉酸輸送障害により、生体内で葉酸欠乏を生じる常染色体潜性遺伝疾患である。腸管からの葉酸吸収に寄与するproton-coupled folate transporter (PCFT)をコードする*SLC46A1*遺伝子の変異により発症する。葉酸の吸収不全により生後1か月頃から血清葉酸が低値となり、臨床症状が生後2か月頃から出現する。稀な疾患で正確な発症頻度は不明だが、血球減少と重度の免疫不全により、確定診断の前に死亡する例も少なくないと考えられている。新生児期から乳児期早期に体重増加不良・易感染を呈し、重症複合免疫不全（SCID）が疑われる例では本疾患を鑑別にあげる必要がある。本疾患では早期の診断と治療介入により生命予後・神経予後の改善が期待できる。本疾患は指定難病253として診断基準・重症度分類が策定されている。

メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ1欠損症（MTHFD1欠損症）は*MTHFD1*の遺伝子異常による常染色体潜性遺伝形式の疾患である。MTHFD1は葉酸代謝回路内の3つの酵素として作用する多機能蛋白で、葉酸代謝回路の機能低下により巨赤芽球性貧血、免疫不全症、神経学的障害を呈する。THF誘導体はT細胞の分化・成熟にも関与し、発症早期から重度の易感染性を示す。非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）合併例が報告されている。症状の顕在化は生後2か月頃からであり、葉酸・フォリン酸の大量投与など代謝的補充療法により症状の改善が期待できる。

<カルシウムチャネル異常症>

ORAI1およびSTIM1はカルシウム放出-活性化カルシウムチャネルの作動に必須の蛋白で、これらの欠損ではリンパ球における抗原刺激に続くカルシウム流入と活性化が損なわれ重症複合免疫不全を引き起こす。リンパ球数は正常で免疫グロブリンは正常から軽度上昇までさまざまだが、特異抗体の上昇はない。いずれの欠損も筋緊張低下・歯牙エナメル質形成不全を引き起こし、易感染性を示す。STIM1欠損症では部分的な虹彩形成不全が特徴であり、ORAI1欠損症では無汗症が特徴的である。

上記の知見を参考に診断基準案をそれぞれ策定した。（図1~7）

D．考察

免疫骨形成異常に分類される疾患は大きく骨格異常と免疫異常を合併しており、相互に鑑別診断となる。それぞれが非常に稀な疾患であり、骨格異常と免疫異常を合併する症例ではそれぞれの診断基準に照らし合わせるとともに、原発性免疫不全症候群の遺伝子パネル検査などを利用して網羅的に鑑別を進めることも有用であると考えられる。また、軟骨毛髪低形成症の重症例など一部の症例でTRECによる新生児スクリーニングを契機に診断される可能性があり、TRECによる新生児スクリーニングの普及により早期診断・早期介入が可能となる症例の出現も期待される。

ビタミン B12・葉酸代謝異常は適切な補充療法により予後の改善が期待されるため、早期診断が極めて重要と考えられる。中でも TCN2 欠損症はタンデム質量分析での C3 上昇で特定される可能性があり、稀な疾患ではあるが C3 上昇例の鑑別診断として TCN2 欠損症をあげることは重要であると考えられる。

ORAI1またはSTIM1の異常によるカルシウムチャネル異常症は無治療では既報のほぼ全例が乳幼児期に死亡しており、極めて予後の悪い疾患である。末梢血のリンパ球減少がないなど、一般的なスクリーニング検査で診断につなげることが困難である一方で、早期診断・治療介入が可能であった症例では、長期生存が可能となっている。稀な疾患ではあるが本疾患の予後改善には疾患の認知度をあげることが重要と考えられる。

E．結論

その他の原発性免疫不全症候群のうち免疫骨形成異常、ビタミンB12・葉酸代謝異常およびカルシウムチャネル異常症に関して診断基準案を策定した。

F．研究発表

1. 論文発表
特になし

2. 学会発表
特になし。

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし

軟骨毛髪低形成症診断基準案

臨床症状

1) 四肢短縮型の低身長
2) 細くまばらな毛髪
3) 再発性の気道感染
4) 骨髄不全

合併症

1) Hirschsprung 病
2) 悪性腫瘍：非ホジキンリンパ腫、皮膚基底細胞がんなど
3) 自己免疫疾患：腸炎、免疫性血小板減少、自己免疫性溶結性貧血、甲状腺機能低下症など

検査所見

1) T 細胞数は正常から著減まで様々
2) 免疫グロブリン正常から低下まで様々

確定診断

臨床症状および合併症より本疾患を疑い、遺伝子検査により *RMRP* 遺伝子の変異を同定することで確定診断とする。

図1. 軟骨毛髪低形成症診断基準案

Roifman 症候群診断基準案

主な臨床症状

1) 発達遅滞
2) 低身長
3) 脊椎骨端異形成症
4) 反復性細菌感染
5) 特異顔貌
6) 小頭症
7) 網膜ジストロフィー

検査所見

1) 免疫グロブリン低下
2) 特異抗体産生低下

特に発達遅滞、低身長、免疫不全が本疾患の診断に際して重要な所見となる。脊椎骨盤異形成は画像による評価が望ましい。*RNU4ATAC* 遺伝子の病的変異が確定診断の参考となる。

図2. Roifman症候群診断基準案

神経発達障害を伴う免疫骨異形成症診断基準案

臨床症状

1) 骨格異常（扁平椎、短指症、低身長、側彎、頚部脊柱管狭窄、骨盤形成異常）
2) 運動発達遅滞
3) 体幹の筋緊張低下
4) 免疫異常（T 細胞減少、好酸球増多症）
5) 特異顔貌（粗な顔、眼瞼裂斜上、前額部の突出、突出した鼻、広い鼻尖）
6) 肝嚢胞

検査所見

1) T 細胞の減少
2) 好酸球の増加
3) 高 IgE 血症

上記所見から本疾患を疑い、*EXTL3* の病的変異を同定することにより確定診断とする。

図3. 神経発達障害を伴う免疫骨異形成症診断基準案

MYSM1 異常症診断基準案

臨床症状

1) 精神運動発達遅滞
2) 低身長・成長障害
3) 骨格異常
4) 骨髄不全

検査所見

1) 汎血球減少・リンパ球減少（naïve T/B/NK 細胞の減少）
2) 低ガンマグロブリン血症

臨床症状より本疾患を疑い、*MYSM1* の病的変異を両アリルで検出することにより確定診断される。

図4. MYSM1異常症診断基準案

TCN2 欠損症診断基準案
臨床症状
1)成長障害
2)嘔吐、下痢
3)貧血、汎血球減少

検査所見
1)巨赤芽球性貧血
2)血中ビタミン B12（コバラミン）は正常
3)血中ホモシステイン高値
4)血中・尿中メチルマロン酸の増加

上記臨床症状・検査所見から本疾患を疑い、遺伝子検査で *TCN2* 遺伝子の病的変異を同定することにより確定診断される。

図5. TCN2欠損症診断基準案

メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ 1 欠損症（MTHFD1 欠損症）診断基準案
臨床症状
1)巨赤芽球性貧血
2)重症複合免疫不全
3)精神発達遅滞
4)網膜萎縮を伴う進行性黄斑変性

検査所見
1)汎血球減少
2)B 細胞減少、多糖抗原に対する抗体反応低下

上記の所見より本疾患を疑い、*MTHFD1* の病的変異を同定することにより確定診断される。

図6. メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ1欠損症（MTHFD1欠損症）診断基準案

カルシウムチャネル異常症診断基準案
臨床症状
1)生後早期からの重症感染症
2)自己免疫疾患
3)非進行性の筋緊張低下
4)歯牙エナメル質の形成不全

検査所見
1)T リンパ球の増殖反応低下
2)特異抗体産生の低下

上記所見から本疾患を疑い、遺伝子検査で *ORAI1* もしくは *STIM1* の病的変異を同定することにより確定診断される。

図7. カルシウムチャネル異常症診断基準案

別添 4

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

分類不能型免疫不全症（CVID）、高 IgM 症候群、IgG サブクラス欠損症の診療ガイドラインについて

研究分担者　森尾　友宏　東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者　今井　耕輔　東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座
金兼　弘和　東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座

研究要旨

抗体産生不全症は、古典的な易感染型の原発性免疫不全症の中では、最多の割合を占めている疾患群である。HIGM は、CD40L 欠損症、CD40 欠損症、AID 欠損症、UNG 欠損症、ミスマッチ修復異常症（MSH6, PMS2）が代表的疾患であるが、クラススイッチ再構成には非相同末端修復を利用しているため、V(D)J 再構成異常を来たし、CID を呈する疾患も多い。また、CVID に含まれる疾患にも、T 細胞でのシグナル伝達障害や、T 細胞分化障害を合併する場合に、遅発型複合免疫不全症（LOCID）の病型をとる疾患も含まれる。また、IgG サブクラス欠損症に見える疾患の中にも、活性化 PI3K δ 症候群のように CID を呈する疾患も含まれる。さらに、自己免疫疾患を呈する CVID の中には、BCD の軽症例の場合もある。従って、これらの疾患の診療にあたっては、診断時の TREC・KREC による T 細胞・B 細胞新生能評価、フローサイトメトリーによる分化障害の評価に加え、原因遺伝子検査が重要である。一方、抗体産生不全症については、原因遺伝子不明の例も未だ多数あり、疾患の機序についても未だ完全には明らかではないため、臨床症状・所見をもとにした診断により、有効な免疫グロブリン補充療法や感染予防が行われ、予後の改善を図る必要がある。今後、原因遺伝子の解明、病態解析、遺伝子異常ごとの合併症・長期予後の評価、及び根治治療である造血幹細胞移植療法の適応や最適化の議論を進めることが重要と考える。

A．研究背景・目的

抗体産生不全症は、その機序から、1）T 細胞異常による複合免疫不全症（CID/SCID）、2）B 細胞欠損症（BCD）、3）免疫グロブリンクラススイッチ障害による高 IgM 症候群（HIGM）、IgG サブクラス欠損症、4）記憶 B 細胞、形質細胞の分化障害による分類不能型免疫不全症（CVID）に分けられる。古典的な易感染型の原発性免疫不全症の中では、最多の割合を占めている疾患群である。

前回（2018 年度）のガイドライン策定後、研究の進展により、新たな原因遺伝子の報告や治療法の進展などもあったこともあり、今回ガイドラインの改定を行った。

B．研究方法

欧州免疫不全症学会のガイドラインを参考とし、Pubmedを用いた文献検索により、最新の研究結果を用いて、前回策定したガイドラインの見直しを行った。研究班班会議の際に、出席した専門家からの意見をもとに微修正を行った。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、研究を行った。

C．研究結果・考察

HIGM は、CD40L 欠損症、CD40 欠損症、AID 欠損症、UNG 欠損症、ミスマッチ修復異常症（MSH6, PMS2）が代表的疾患であるが、クラススイッチ再構成には非相同末端修復を利用しているため、V(D)J 再構成異常を来たし、CID を呈する疾患も多い。そのため診断フローチャートでは、FACS に加え、TREC、KREC を調べること、保険適用となった遺伝子検査を行う事を盛り込み、より迅

速な診断と適切な治療につなげることをめざすこととした。

CVID に含まれる疾患にも、特に成人例で、T 細胞でのシグナル伝達障害や、T 細胞分化障害を合併する場合に、遅発型複合免疫不全症（LOCID）の病型をとる疾患や B 細胞欠損症を呈する疾患も含まれるため、早い段階に TREC,KREC 検査で新生能を見極めておくことが望まれる。また、新規疾患も国内で発見された APRIL、Aiolos、Ikaros、などが、保険適用の遺伝子検査で診断可能となったので、積極的な利用が望まれる。一方で、CVID は原因不明の例が 90%近くであり、特に成人例では、そのメカニズムについての研究が進行中である。そのため、指定難病、小児慢性特定疾患の診断にあたっては、遺伝子診断は必須ではなく、臨床的診断で構わないことを周知する必要がある。治療についても、特に成人例で、速やかな補充療法につながっておらず、診断後も感染症に罹患する例があるため、こちらについても適応症が「低または無ガンマグロブリン血症」であり、原因は問われてないことを一般に周知する必要があると考えられる。

IgG サブクラス欠損症に見える疾患の中にも、活性化 PI3K δ 症候群（APDS)のように CID を呈する疾患も含まれるため、やはり TREC・KREC による T 細胞・B 細胞新生能評価、フローサイトメトリーによる分化障害の評価に加え、原因遺伝子検査が重要である。原因遺伝子が明らかになることで、ヒトにおける IgG サブクラススイッチのメカニズムの解明につながるものと思われる。IgG2 サブクラス欠損症も免疫グロブリン補充による感染予防に対して保険適応が通っており、積極的な活用が期待される。

D．結論

今後、抗体産生不全症の原因遺伝子の解明、病態解析、遺伝子異常ごとの合併症・長期予後の評価、及び根治治療である造血幹細胞移植療法の適応や最適化の議論を進めることが重要と考える。

E. 論文発表

1) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. J Clin Immunol. 2022 Jan 4. doi: 10.1007/s10875-021-01199-w.
2) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. J Clin Immunol. 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5. Epub 2021 Aug 27.
3) Tomomasa D, Isoda T, Mitsuiki N, Yamashita M, Morishita A, Tomoda T, Okano T, Endo A, Kamiya T, Yanagimachi M, Imai K, Kanegane H, Takagi M, Morio TSuccessful ruxolitinib administration for a patient with steroid-refractory idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic stem cell transplantation: A case report and literature review. Clin Case Rep. 2021 Dec 22;9(12):e05242. doi: 10.1002/ccr3.5242. eCollection 2021 Dec. PMID: 34987813
4) Toyohara M, Kajiho Y, Toyofuku E, Takahashi C, Owada K, Kanda S, Harita Y, Ohnishi H, Wada T, Imai K, Kanegane H, Morio T, Oka A. An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with Pneumocystis pneumonia: A case report. Clin Case Rep. 2021 Nov 16;9(11):e05093. doi: 10.1002/ccr3.5093. eCollection 2021 Nov.
5) Isshiki K, Kamiya T, Endo A, Okamoto K, Osumi T, Kawai T, Arai K, Tomizawa D, Ohtsuka K, Nagahori M, Imai K, Kato M, Kanegane H. Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. Int J Hematol. 2021 Nov 1. doi: 10.1007/s12185-021-03245-0.
6) Okano T, Nishimura A, Inoue K, Naruto T, Tokoro S, Tomoda T, Kamiya T, Simbo A, Akutsu Y, Okamoto K, Yeh T, Isoda T, Yanagimachi M, Kaji

wara M, Imai K, Kanegane H, Mori M, Morio T, Takagi M. Somatic mutation in RUNX1 underlies mucocutaneus inflammatory manifestations. Rheumatology (Oxford). 2021 Sep 16:keab513. doi: 10.1093/rheumatology/keab513. 2021 Dec. PMID: 34528076.

7) Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, Zhang P, Meertens L, Bolze A, Materna M, Korniotis S, Gervais A, Talouarn E, Bigio B, Seeleuthner Y, Bilguvar K, Zhang Y, Neehus AL, Ogishi M, Pelham SJ, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Soler-Palacín P, Colobran R, Martin-Nalda A, Rivière JG, Tandjaoui-Lambiotte Y, Chaïbi K, Shahrooei M, Darazam IA, Olyaei NA, Mansouri D, Hatipoğlu N, Palabiyik F, Ozcelik T, Novelli G, Novelli A, Casari G, Aiuti A, Carrera P, Bondesan S, Barzaghi F, Rovere-Querini P, Tresoldi C, Franco JL, Rojas J, Reyes LF, Bustos IG, Arias AA, Morelle G, Christèle K, Troya J, Planas-Serra L, Schlüter A, Gut M, Pujol A, Allende LM, Rodriguez-Gallego C, Flores C, Cabrera-Marante O, Pleguezuelo DE, de Diego RP, Keles S, Aytekin G, Akcan OM, Bryceson YT, Bergman P, Brodin P, Smole D, Smith CIE, Norlin AC, Campbell TM, Covill LE, Hammarström L, Pan-Hammarström Q, Abolhassani H, Mane S, Marr N, Ata M, Al Ali F, Khan T, Spaan AN, Dalgard CL, Bonfanti P, Biondi A, Tubiana S, Burdet C, Nussbaum R, Kahn-Kirby A, Snow AL; COVID Human Genetic Effort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-; Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group, Bustamante J, Puel A, Boisson-Dupuis S, Zhang SY, Béziat V, Lifton RP, Bastard P, Notarangelo LD, Abel L, Su HC, Jouanguy E, Amara A, Soumelis V, Cobat A, Zhang Q, Casanova JL. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. Sci Immunol. 2021 Aug 19;6(62):eabl4348. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4348.

8) Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen LB, Shaw E, Morio T, Tanaka J, Dalmau D, Tharaux PL, Sene D, Stepanian A, Megarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath JR, Franco JL, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P, Castagnoli R, Delmonte OM, Zhang Y, Snow AL, Holland SM, Biggs C, Moncada-Vélez M, Arias AA, Lorenzo L, Boucherit S, Coulibaly B, Anglicheau D, Planas AM, Haerynck F, Duvlis S, Nussbaum RL, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha AA, El Bakkouri J, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Dupont A, Kurolap A, Metz CN, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros LA, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D, Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye SG, Burrel S, Duffy D, Quintana-Murci L, Klocperk A, Kann NY, Shcherbina A, Lau YL, Leung D, Coulongeat M, Marlet J, Koning R, Reyes LF, Chauvineau-Grenier A, Venet F, Monneret G, Nussenzweig MC, Arrestier R, Boudhabhay I, Baris-Feldman H, Hagin D, Wauters J, Meyts I, Dyer AH, Kennelly SP, Bourke NM, Halwani R, Sharif-Askari NS, Dorgham K, Sallette J, Sedkaoui SM, AlKhater S, Rigo-Bonnin R, Morandeira F, Roussel L, Vinh DC, Ostrowski SR, Condino-Neto A, Prando C, Bonradenko A, Spaan AN, Gilardin L, Fellay J, Lyonnet S, Bilguvar K, Lifton RP, Mane S; HGID Lab; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; NIAID Immune Response to COVID Group; NH-COVAIR Study Group; Danish CHGE; Danish Blood Donor Study; St. James's Hospital; SARS CoV2 Interest group; French COVID Cohort Study Group; Imagine COVID-Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19; Biobank Investigators; COVID Human Genetic Effort; CONSTANCES cohort; 3C-Dijon Study; Cerba Health-Care; Etablissement du Sang study group, Anderson MS, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Vandreakos E, Hermine O, Pujol A, Peterson P, Mogensen TH, Rowen L, Mond J, De

bette S, de Lamballerie X, Duval X, Mentré F, Zins M, Soler-Palacin P, C olobran R, Gorochov G, Solanich X, S usen S, Martinez-Picado J, Raoult D, Vasse M, Gregersen PK, Piemonti L, Rodríguez-Gallego C, Notarangelo L D, Su HC, Kisand K, Okada S, Puel A, Jouanguy E, Rice CM, Tiberghien P, Zhang Q, Cobat A, Abel L, Casan ova JL. Autoantibodies neutralizing t ype I IFNs are present in ~4% of un infected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. Sci Immunol. 2021 Aug 19;6 (62):eabl4340. doi: 10.1126/sciimmunol. abl4340.

9) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kat o M, Kamiya T, Hoshino A, Yanagim achi M, Arai K, Takeuchi I, Toita N, Imamura T, Sasahara Y, Sugita J, Hamamoto K, Takeuchi M, Saito S, Onuma M, Tsujimoto H, Yasui M, Ta ga T, Arakawa Y, Mitani Y, Yamamo to N, Imai K, Suda W, Hattori M, O hara O, Morio T, Honda K, Kanegan e H. Hematopoietic Cell Transplantat ion Rescues Inflammatory Bowel Dise ase and Dysbiosis of Gut Microbiota i n XIAP Deficiency. J Allergy Clin Im munol Pract. 2021 Jul 8:S2213-2198(2 1)00765-0. doi: 10.1016/j.jaip.2021.05.0 45.

10) Yamashita M, Kuehn HS, Okuyama K, Okada S, Inoue Y, Mitsuiki N, Im ai K, Takagi M, Kanegane H, Takeuc hi M, Shimojo N, Tsumura M, Padhi AK, Zhang KYJ, Boisson B, Casanov a JL, Ohara O, Rosenzweig SD, Tani uchi I, Morio T. A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. Nat Im munol. 2021 Jul;22(7):893-903. doi: 10. 1038/s41590-021-00951-z. Epub 2021 Jun 21.

11) Kato T, Tamura Y, Matsumoto H, Ko bayashi O, Ishiguro H, Ogawa M, Ts ujikawa K, Hasegawa Y, Sakamoto M, Konagaya M, Houzen H, Takagi M, Imai K, Morio T, Yokoseki A, Onoder a O, Nonoyama S. Immunological ab normalities in patients with early-ons et ataxia with ocular motor apraxia a nd hypoalbuminemia. Clin Immunol. 2021 Jun 9:108776. doi: 10.1016/j.clim. 2021.108776. Epub 2021 Jun 9.

12) Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, Rojas-Restrepo J, Maccari ME, Schwab C, Gabrysch A, Warnatz K, Goldacker S, Patiño V, Wolff D, Okada S, Hayak awa S, Shikama Y, Kanda K, Imai K, Sotomatsu M, Kuwashima M, Kamiy a T, Morio T, Matsumoto K, Mori T, Yoshimoto Y, Dybedal I, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruz elkova L, Lorenz HM, Sullivan KE, Heimall J, Moutschen M, Litzman J, Recher M, Albert MH, Hauck F, Se neviratne S, Pachlopnik Schmid J, K olios A, Unglik G, Klemann C, Snapp er S, Giulino-Roth L, Svaton M, Platt CD, Hambleton S, Neth O, Gosse G, Reinsch S, Holzinger D, Kim YJ, Ba khtiar S, Atschekzei F, Schmidt R, S ogkas G, Chandrakasan S, Rae W, D erfalvi B, Marquart HV, Ozen A, Kiy kim A, Karakoc-Aydiner E, Králíčkov á P, de Bree G, Kiritsi D, Seidel MG, Kobbe R, Dantzer J, Alsina L, Arma ngue T, Lougaris V, Agyeman P, Nys tröm S, Buchbinder D, Arkwright PD, Grimbacher B. Therapeutic options f or CTLA-4 insufficiency. J Allergy Cli n Immunol. 2021 Jun 7:S0091-6749(2 1)00891-5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.0 39. Epub 2021 Jun 7.

13) Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, Ehl S, Uzel G, Tomoda T, Okano T, Imai K, Carpenter B, Ip W, Rao K, Worth AJJ, Laberko A, Mukhina A, Néven B, Moshous D, Speckmann C, Warnatz K, Wehr C, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Bleesing JJ, Dar a J, Dvorak CC, Ghosh S, Kang HJ, Markelj G, Modi A, Bayer DK, Notar angelo LD, Schulz A, Garcia-Prat M, Soler-Palacín P, Karakükcü M, Yilma z E, Gambineri E, Menconi M, Masm as TN, Holm M, Bonfim C, Prando C, Hughes S, Jolles S, Morris EC, Kap oor N, Koltan S, Paneesha S, Stewar d C, Wynn R, Duffner U, Gennery A R, Lankester AC, Slatter M, Kanakry JA. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell trans plantation for activated PI3K-delta sy ndrome. J Allergy Clin Immunol. 202 1 May 24:S0091-6749(21)00810-1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.036. 2021 May 24.

14) Suri D, Rikhi R, Jindal AK, Rawat A, Sudhakar M, Vignesh P, Gupta A, Kaur A, Sharma J, Ahluwalia J, Bha tia P, Khadwal A, Raj R, Uppuluri R, Desai M, Taur P, Pandrowala AA, Gowri V, Madkaikar MR, Lashkari H P, Bhattad S, Kumar H, Verma S, I mai K, Nonoyama S, Ohara O, Chan KW, Lee PP, Lau YL, Singh S. Wis kott Aldrich Syndrome: A Multi-Instit utional Experience From India. Front

Immunol. 2021 Apr 16;12:627651. doi: 10.3389/fimmu.2021.627651.
15) Totsune E, Nakano T, Moriya K, Sato D, Suzuki D, Miura A, Katayama S, Niizuma H, Kanno J, van Zelm M C, Imai K, Kanegane H, Sasahara Y, Kure S. Case Report: Infantile-Onset Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Caused by Novel Compound Heterozygous LRBA Variants. Front Immunol. 2021 Apr 12;12:677572. doi: 10.3389/fimmu.2021.677572.

2. 学会発表

1) 江藤昌平, 津村弥来, 永島慎太郎, Paul Bastard, 岡本圭祐, 鹿島田健一, 遠藤明史, 溝口洋子, 田中純子, 中釜悠, 城戸康年 貫井陽子, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, Jean-Laurent Casanova, 岡田賢. 本邦における COVID-19 重症度別 I 型インターフェロン中和抗体保有状況の算出および COVID-19 重症化スクリーニングの検討. 第５回日本免疫不全・自己炎症学会・学術総会, 20220212. WEB
2) 友政弾, 日衛嶋栄太郎, 宮本尚幸, 新里大毅, 金子修也, 谷田けい, 満生紀子, 磯田健志, 山下基, 神谷尚宏, 清水正樹, 高木正稔, 今井耕輔, 八角高裕, Menno van Zelm, 森尾友宏, 金兼弘和. UNC13D の tandem duplication を認めた FHL3. 第５回日本免疫不全・自己炎症学会・学術総会, 20220212. WEB
3) 谷田けい, 大橋若奈, 杉田ひなた, 岡野翼, 尾崎富美子, 能勢哲, 堀口泰典, 加藤善一郎, 大西秀典, 今井耕輔, 森尾友宏, 長谷耕二, 金兼弘和. 本邦で発見したB細胞欠損女児における新奇 SLC39A7 遺伝子変異と ZIP7 機能異常. 第５回日本免疫不全・自己炎症学会・学術総会, 20220212. WEB
4) 鍔田拓那, 梅澤夏佳, 友政弾, 豊福悦史, 金子修也, 清水正樹, 今井耕輔, 八角高裕, 野田聖二, 佐藤元彦, 保田晋助. 成人期に血球貪食性リンパ組織珠症を発症し、PRF1 遺伝子に複合ヘテロミスセンス変異を同定した 1 例. 第５回日本免疫不全・自己炎症学会・学術総会, 20220212. WEB
5) 友政 弾, 満生 紀子, 磯田 健志, 西村聡,遠藤 明史,高木 正稔, 梶原 道子, 今井耕輔, 森尾 友宏, 金兼 弘和. Artemis 欠損症に対する TCRαβCD19 除去移植. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会, 20211125. WEB
6) 谷田けい, 大橋若菜, 杉山ひなた, 岡野翼, 尾崎富美子, 能勢哲, 堀口泰典, 加藤善一郎, 大西秀典, 今井耕輔, 森尾友宏, 長谷耕二, 金兼弘和. ZIP7 異常による B 細胞欠損女児. 第 49 回日本臨床免疫学会総会, 20211029. 東京及び WEB
7) 關中佳奈子, 關中悠仁, 今井耕輔, 金兼弘和, 野々山恵章. 成人期に診断された CTLA4 ハプロ不全による原発性免疫不全症の一例. 第 49 回日本臨床免疫学会総会, 20211028. 東京及び WEB
8) 寺田圭吾, 駒井俊彦, 清水寿顕, 清水正樹, 真保麻美, 伊良部仁, 金子修也, 常名政弘, 西川貴子, 岡村僚久, 庄田宏文, 矢冨裕, 今井耕輔, 藤尾圭志. 全身性強皮症および抗 ARS 抗体症候群様の自己免疫疾患を呈した遅発型複合免疫不全症の 1 例. 第 49 回日本臨床免疫学会総会, 20211028. 東京及び WEB
9) 永松優一, 磯田健志, 友政弾, 満生紀子, 山下基, 遠藤明史, 神谷尚宏, 今井耕輔, 金兼弘和, 高木正稔, 森尾友宏, 早期強化療法後にも頭蓋内残存腫瘤影の精査を要した T 細胞急性リンパ性白血病,第 124 回日本小児科学会学術集会,2021,京都（ポスター）

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

別添 4

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

選択的 IgA 欠損症の診断基準について

研究分担者　大西　秀典　　岐阜大学大学院医学系研究科小児科学　教授
研究協力者　加藤　善一郎　　岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻　教授
研究協力者　金子　英雄　　岐阜県総合医療センター小児療育内科　部長

研究要旨

選択的 IgA 欠損症は欧米では最も頻度の多い原発性免疫不全症のひとつとされているが、本邦での有病率は 18,500 人に一人とされており欧米より頻度が少ない。4 歳以上で血清 IgA 値が 7mg/dl 以下の場合、血清 IgG 及び IgM 値が年齢基準域内で、さらに他の原発性免疫不全症に付帯するもの、薬剤性、ウイルス持続感染、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ものを除外することで選択的 IgA 欠損症と診断できる。選択的 IgA 欠損症の責任遺伝子は明確に定義されておらず、一部の症例で PIK3CD の機能獲得型変異が検出されることがあるが、総じて詳細な病因は不明とされている。令和 3 年度は、平成 30 年度に策定した選択的 IgA 欠損症の診療ガイドラインを最新のエビデンスを再検索し更新を行った。

A．研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、“抗体産生不全症”に含まれる疾患、選択的 IgA 欠損症について Minds 準拠の診療ガイドラインの策定することを目的としている。

B．研究方法

Minds 準拠の手法に則り、選択的 IgA 欠損症の診療ガイドラインの策定を試みた。策定方法は、主要な既報文献を参照し、第一に診療ガイドライン案を作成し、第二に重要臨床課題を抽出し、それに対する推奨文を作成しているが、平成 30 年度に策定した原案を基に最新のエビデンスを追加した。策定した診療ガイドライン案について研究班班会議における討議を経てさらに改定を行った。

（倫理面への配慮）
該当なし

C．研究結果

別添の選択的IgA欠損症の診断基準を参照。

D．考察

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いるが、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(European Society of Immunodeficiencies: ESIDの定義ではDefinitive)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(ESIDの定義ではProbable)と呼ぶ。確定診断は4歳以上で、期間を空けて2回の血清IgA値の確認と二次的にIgA低下をきたす病態の除外により行う。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が、他の原発性免疫不全症の1表現型として、あるいは染色体異常に伴いIgA欠損が認められることがある。IgA欠損症では、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。成人期では自己免疫疾患の発症、CVIDへの進展や悪性腫瘍の合併がみられることがある。

診療ガイドラインとして、選択的 IgA 欠損症の診断基準、診断フローチャート、重症度分類、及び重要臨床課題として Clinical Question (CQ)を 3 項目提案し、班会議での討議を経て確定した。

E．結論

選択的IgA欠損症についてMinds準拠の診療ガイドラインを策定した。

F．研究発表

1. 論文発表

1） Kadowaki T., Kadowaki S., Ohnishi H.: A20 Haploinsufficiency in East Asia. Front Immunol. 12, 780689 (2021)

2) Shiraki M., Williams E., Yokoyama N., Shinoda K., Nademi Z., Matsumoto K., Nihira H., Honda Y., Izawa K., Nishikomori R., Slatter M. A., Cant A. J., Gennery A. R., Ohnishi H., Kanegane H.: Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency. J Clin Immunol. 41(8), 1954-1956 (2021).

3) Toyohara M., Kajiho Y., Toyofuku E., Takahashi C., Owada K., Kanda S., Harita Y., Ohnishi H., Wada T., Imai K., Kanegane H., Morio T., Oka A.: An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with Pneumocystis pneumonia: A case report. Clin Case Rep. 9(11), e05093 (2021).

4) Kanazawa N., Hemmi H., Kinjo N., Ohnishi H., Hamazaki J., Mishima H., Kinoshita A., Mizushima T., Hamada S., Hamada K., Kawamoto N., Kadowaki S., Honda Y., Izawa K., Nishikomori R., Tsumura M., Yamashita Y., Tamura S., Orimo T., Ozasa T., Kato T., Sasaki I., Fukuda-Ohta Y., Wakaki-Nishiyama N., Inaba Y., Kunimoto K., Okada S., Taketani T., Nakanishi K., Murata S., Yoshiura K. I., Kaisho T.: Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun. 12(1), 6819 (2021).

5) Inaba S., Aizawa Y., Miwa Y., Imai C., Ohnishi H., Kanegane H., Saitoh A.: Case Report: Analysis of Preserved Umbilical Cord Clarified X-Linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia With Immunodeficiency in Deceased, Undiagnosed Uncles. Front Immunol. 12, 786164 (2021).

6) Toyofuku E., Takeshita K., Ohnishi H., Kiridoshi Y., Masuoka H., Kadowaki T., Nishikomori R., Nishimura K., Kobayashi C., Ebato T., Shigemura T., Inoue Y., Suda W., Hattori M., Morio T., Honda K., Kanegane H.: Dysregulation of the Intestinal Microbiome in Patients With Haploinsufficiency of A20. Front Cell Infect Microbiol. 11, 787667 (2022).

7) 門脇 朋範, 門脇 紗織, 大西 秀典: 小児遺伝子疾患事典免疫疾患　TNFAIP3(関連疾患:A20 ハプロ不全症). 小児科診療. 84(11), 1685-1687 (2021).

8) 大西 秀典, 金子 英雄: 分類不能型免疫不全症. 小児内科 2021 年 53 巻増刊号　小児疾患診療のための病態生理 2　改訂第 6 版. 730-734 (2022)

2. 学会発表

1） 大西 秀典: 先天性免疫異常症におけるJAK阻害剤の適応と最近の話題. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会(第30回) (2021年10月15日-17日 東京(ハイブリッド))

2) 大西 秀典: 血管炎　高安動脈炎全国疫学調査結果とMonogenic Vascu　Monogenic VasculitisとしてのA20ハプロ不全症. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会(第30回) (2021年10月15日-17日 東京(ハイブリッド))

3) 大西 秀典: 免疫不全症を伴う遺伝性自己炎症性疾患.日本免疫不全・自己炎症学会総会(第5回) (2022年2月11日-12日 東京(オンライン))

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

別添 4

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

X-linked agammaglobulinemia(XLA)を除く B 細胞欠損症の診療ガイドラインの改訂に関する研究

研究分担者　峯岸克行　徳島大学　先端酵素学研究所　免疫アレルギー学分野

研究要旨

B 細胞欠損症は、生後早期より発症する中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の気道への細菌感染症の反復罹患を特徴とする液性免疫不全症である。血清免疫グロブリン IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM が 20mg/dl 以下であることが多い。B 細胞欠損症では末梢血中の B 細胞の割合が 2%以下と著減していることより後期の B 細胞分化障害による疾患群と鑑別される。B 細胞欠損症の約 85%は X 染色体上に存在する Bruton's tyrosine kinase (BTK) の機能喪失型変異で発症することが明らかにされたが、BTK 以外の遺伝子異常が原因で発症する B 細胞欠損症の存在が多数報告されている。これらの新規の原因遺伝子 IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, TOP2B に対応するため、診療ガイドラインの改訂を実施した。

A. 研究目的

B 細胞欠損症は、生後早期より中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の気道への細菌感染症の反復罹患を特徴とする液性免疫不全症である。血清免疫グロブリンが、IgG 200mg/dl 以下、IgA と IgM が 20mg/dl 以下であることが多い。B 細胞欠損症では末梢血中の B 細胞の割合が 2%以下と著減していることより、後期の B 細胞分化障害による疾患群と鑑別される。B 細胞欠損症の約 85%は X 染色体上に存在する BTK の機能喪失型変異で発症することが明らかにされたが、BTK 以外の原因遺伝子が次々と明らかになってきている。新規の原因遺伝子 IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, TOP2B に対応するため、診療ガイドラインの改訂が必要になった。

B. 研究方法

これまでの報告と自験例の臨床経過の systematic review より、高 IgE 症候群の重要臨床課題を抽出し、Clinical Questions (CQ)を考案した。先行ガイドラインを NGC(National Guideline Clearinghouse)、NICE（National Institute for Health and Care Excellence)から検索した。PubMed/MEDLINE、The Cochrane Library、医中誌 Web を CQ に関連したキーワードで検索した。ヒットした論文から重要臨床課題と CQ に関連した情報を抽出して検討した。

C. 研究結果

XLA を除く B 細胞欠損症の疾患概要、病因・病態、臨床像と重症度分類、診断、診療ガイドラインを記す。

1. 疾患概要

B 細胞欠損症は、伴性無ガンマグロブリン血症(X-linked agammaglobulinemia; XLA)を典型とする液性免疫不全症である。XLA を含む B 細胞欠損症の患児は、生後早期より中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の細菌感染症に反復罹患する。感染症の反復罹患により B 細胞欠損症が疑われ、血清免疫グロブリンが定量されると IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM が 20mg/dl 以下であることが多い。さらに、B 細胞欠損症では末梢血中の B 細胞の割合が 2%以下と著減している。この B 細胞欠損症の約 85%は X 染色体

上に存在する Bruton's tyrosine kinase (BTK)の機能喪失型変異で発症することが明らかにされたが、BTK 以外の遺伝子異常が原因で発症する B 細胞欠損症が存在することが明らかになってきている。これが本診療ガイドラインの対象疾患である『XLA を除く B 細胞欠損症』である。この中には、プレ B 細胞レセプターの発現とその下流のシグナル伝達異常が原因で発症する疾患群とこれとは異なるメカニズムで発症する疾患群が存在する [1]。

2. 病因・病態

B 細胞は、骨髄において造血幹細胞からプロ B 細胞、プレ B 細胞と分化し、未熟 B 細胞となって末梢血中に移動、さらに成熟 B 細胞へと分化する。プロ B 細胞からプレ B 細胞に移行する段階において、その細胞表面に IGHM, CD79A, CD79B, IGLL1, VPREB の 5 個の遺伝子により構成されるプレ B 細胞レセプターを発現し、これを介するシグナルがプロ B 細胞からプレ B 細胞への分化に必須であることが明らかになった。この異常が XLA を含む B 細胞欠損症の主要な発症メカニズムである[1]。。

3. 臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

本症の患児では、母親からの移行抗体の減少する生後２カ月頃より、通常は５才頃までに発症する。中耳炎、副鼻腔炎、肺炎など細菌感染症の反復罹患を特徴とする。エンテロウイルスの感染症が重症化、慢性化することも本症の特徴である。起炎菌としては、莢膜を有するインフルエンザ桿菌や肺炎球菌が多く、これは血清中の免疫グロブリンによるオプソニン化がこれらの感染症の防御に重要であるためと考えられている。その他の臨床的に重要な感染症の原因因子としては、エンテロウイルス、カンピロバクター、ヘリコバクターなどがある。

2) 身体所見

身体所見では、リンパ節を触知しないこと、口蓋扁桃が著明に小さいことが特徴である。

3) 検査所見

典型的には、血清 IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM は 20mg/dl 以下であるが、血清 IgG が 200mg/dl 以上の症例が一定数見られる。免疫学的には感染症罹患後やワクチン接種後の特異抗体の産生不全を認める。また、同種凝集素価の低値を認める。フローサイトメトリーによる解析で、末梢血単核球中のＣＤ１９陽性Ｂ細胞は 2%以下と減少している。T 細胞、好中球、補体等は正常である。約 20%の症例で好中球減少症を合併する。

4) 鑑別診断

患児が男児の場合には、頻度の高い XLA の原因遺伝子 BTK の遺伝子異常を除外する必要がある。患児が女児の場合でも、まれに本来は保因者になるはずの BTK 片アレルの遺伝子異常を有する女児が X 染色体不活化の異常により B 細胞欠損症を発症することがある。

4 診断

生後早期より、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の細菌感染症に反復罹患する患児の免疫グロブリン値が各年齢の正常値の-２SD 未満の場合の本疾患を考慮する。末梢血単核球中の CD19 陽性 B 細胞の割合が 2%以下(ESID 2%, IUIS には 1%との記載あり)の場合無ガンマグロブリン血症が強く疑われる。T 細胞、好中球、補体が正常であることを確認し、男児においては BTK の遺伝子検査を実施する。BTK の遺伝子検査に異常の無い男児と女児全例に常染色体性無ガンマグロブリン血症の原因遺伝子パネル検査(IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, TOP2B)を実施する。女児には BTK 遺伝子の検討を含める。

4. 診療ガイドラインの作成

4A. Clinical questions

1) XLA を除く B 細胞欠損症の確定診断に必要な検査は何か？

2) XLA を除く B 細胞欠損症に免疫グロブリン補充療法は推奨されるか？

3) XLA を除く B 細胞欠損症に予防的抗菌薬投与は必要か？

4) XLA を除く B 細胞欠損症に予防接種を実施してよいか？

上記 4 個の Clinical questions に対して、システマティックレビューを実施した。論文の全アブストラクトと一部の本文の内容より情報を入手して検討を行った。

CQ1XLA を除く B 細胞欠損症の確定診断に必要な検査は何か

推奨 XLA を除く B 細胞欠損症の確定診断には遺伝子診断が必要である。

根拠の確かさ　B　推奨の強さ　1

要約 XLA を除く B 細胞欠損症は、通常２歳までに発症する細菌性の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎への罹患を特徴とする原発性免疫不全症で、その確定診断には遺伝子診断が必要である。

解説 XLA を除く B 細胞欠損症の原因遺伝子には、IGHM, CD79A, CD79B, BLNK, IGLL1, TCF3, PIK3R1, PIK3CD, SLC39A7, TOP2B が報告されている。

CQ2XLA を除く B 細胞欠損症に免疫グロブリン補充療法は推奨されるか？

推奨 XLA を除く B 細胞欠損症に対して免疫グロブリン補充療法は推奨される。XLA を除く B 細胞欠損症において、無作為試験等の強いエビデンスは存在しないが、XLA におけるデータを参考に、免疫グロブリン補充療法を推奨する。血清 IgG トラフ値は 700mg/dl 以上が望ましいが、必要とされる血清 IgG トラフ値には、個人差が存在するためそれに対応した免疫グロブリン補充量を投与する必要がある[1]。

根拠の確かさ　B　推奨の強さ　1

要約一般的に血清 IgG トラフ値は 700mg/dl 以上が望ましいと考えられている。肺炎発症のレベルを健常人と同等にするためには、血清 IgG トラフ値は 1000mg/dl が必要とのメタ解析の報告がある[2]。

解説より頻度の高い XLA においても、免疫グロブリン補充療法の必要性・用量を検討する無作為試験は実施されていないが、XLA の場合と同様に、XLA を除く B 細胞欠損症に対してもその病態の類似性に基づき、免疫グロブリン補充療法は必要と考える十分な根拠がある。

検索式　“agammaglobulinemia” AND “immunoglobulin replacement” 184 件 2021/12/14

“B cell deficiency” AND “immunoglobulin replacement” 6 件 2021/12/14

参考文献

1) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, at al. J Allergy Clin Immunol 2008；122, 210-212
2) Orange JS, Grossman WJm Navickis RJ, at al. Clin Immunol 2010;137, 21-30

CQ3XLA を除く B 細胞欠損症に予防的抗菌薬投与は必要か？

推奨免疫グロブリン補充療法のみでは十分な感染症のコントロールができない場合には、予防的抗菌薬投与を考慮すべきである。

根拠の確かさ　C　　推奨の強さ　1

要約慢性の中耳炎による聴力障害等の合併症を予防するため、免疫グロブリン補充療法で十分に感染症をコントロールできない症例においては、予防的抗菌薬投与を考慮すべきである。

解説免疫グロブリン補充療法下の B 細胞欠損症の約半分に耳鼻科的合併症が存在し、予防的抗菌薬投与により聴覚障害や滲出性中耳炎の発症率を低下できるとの報告がある[1]。呼吸器感染症に対してはマクロライド系抗菌薬、その他の感染症に対しては ST 合剤が投与されることが多い。

検索式　“agammaglobulinemia” AND “prophylaxis” 73 件　2021/12/14

“B cell deficiency” AND “prophylaxis” 3 件 2021/12/14

参考文献

1) Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, et al, Iran J Allergy Asthma Immunol 2014;13, 166-173

CQ4XLA を除く B 細胞欠損症に予防接種を実施してよいか？

推奨 XLA を除く B 細胞欠損症に BCG を除く生ワクチンは禁忌である。

根拠の確かさ　B　　推奨の強さ　1

mRNA ワクチンを含む不活化ワクチンは接種しても良いが、その有効性は不明である。

根拠の確かさ　C　　推奨の強さ　2

要約 XLA を含む B 細胞欠損症に BCG を除く生ワクチンは禁忌である。これまでに多くの B 細胞欠損症に BCG が接種されているが、副反応の報告はない。

解説 XLA を除く B 細胞欠損症に mRNA ワクチンを含む不活化ワクチンは接種しても良いが、患児に十分な発症予防効果、重症化予防効果があるかどうかは現時点では不明である。

検索式　“agammaglobulinemia” AND “vaccine” 143 件　2021/12/14

“B cell deficiency” AND “vaccine” 8 件 2021/12/14

D.考察と 結論

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

E. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

F. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

文献

1) Conley ME. Autosomal recessive agammaglobulinemia.: Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. New York: Oxford University Press 1999. 285-291
2) Yel, L., Minegishi, Y., Coustan-Smith, E., Buckley, R. H., Trubel, H., Pachman, L. M., Kitchingman, G. R., Campana, D., Rohrer, J., Conley, M. E. Mutations in the mu heavy-chain gene in patients with agammaglobulinemia. New Eng. J. Med. 335: 1486-1493, 1996.
3) Lopez Granados, E., Porpiglia, A. S., Hogan, M. B., Matamoros, N., Krasovec, S., Pignata, C., Smith, C. I. E., Hammarstrom, L., Bjorkander, J., Belohradsky, B. H., Casariego, G. F., Garcia Rodriguez, M. C., Conley, M. E. Clinical and molecular analysis of patients with defects in mu heavy chain gene. J. Clin. Invest. 110: 1029-1035, 2002.
4) Minegishi, Y., Coustan-Smith, E., Rapalus, L., Ersoy, F., Campana, D., Conley, M. E. Mutations in Ig-alpha (CD79a) result in a complete block in B-cell development. J. Clin. Invest. 104: 1115-1121, 1999.
5) Wang, Y., Kanegane, H., Sanal, O., Tezcan, I., Ersoy, F., Futatani, T., Miyawaki, T. Novel Ig-alpha (CD79a) gene mutation in a Turkish patient with B cell-deficient agammaglobulinemia. Am. J. Med. Genet. 108: 333-336, 2002.
6) Ferrari, S., Lougaris, V., Caraffi, S., Zuntini, R., Yang, J., Soresina, A., Meini, A., Cazzola, G., Rossi, C., Reth, M., Plebani, A. Mutations of the Ig-beta gene cause agammaglobulinemia in man. J. Exp. Med. 204: 2047-2051, 2007.
7) Dobbs, A. K., Yang, T., Farmer, D., Kager, L., Parolini, O., Conley, M. E. Cutting edge: a hypomorphic mutation in Ig-beta (CD79b) in a patient with immunodeficiency and a leaky defect in B cell development. J. Immun. 179: 2055-2059, 2007.
8) Minegishi, Y., Rohrer, J., Coustan-Smith, E., Lederman, H. M., Pappu, R., Campana, D., Chan, A. C., Conley, M. E. An essential role for BLNK in human B cell development. Science 286: 1954-1957, 1999.

9) Pappu, R., Cheng, A. M., Li, B., Gong, Q., Chiu, C., Griffin, N., White, M., Sleckman, B. P., Chan, A. C. Requirement for B cell linker protein (BLNK) in B cell development. Science 286: 1949-1954, 1999.
10) Minegishi Y, Coustan-Smith E, Wang Y-H, Cooper MD, Campana D, Conley ME Mutations in the human lambda-5/14.1 gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. J. Exp. Med. 187: 71-77, 1998.
11) Moens, L. N., Falk-Sorqvist, E., Asplund, A. C., Bernatowska, E., Smith, C. I. E., Nilsson, M. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach. PLoS One 9: e114901, 2014.
12) Ben-Ali M, Yang J, Chan KW, Ben-Mustapha I, Mekki N, Benabdesselem C, Mellouli F, Bejaoui M, Yang W, Aissaoui L, Lau YL, Barbouche MR. Homozygous transcription factor 3 gene (TCF3) mutation is associated with severe hypogammaglobulinemia and B-cell acute lymphoblastic leukemia. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1191-1194
13) Qureshi S, Sheikh MDA, Qamar FN. Autosomal Recessive Agammaglobulinemia - first case with a novel TCF3 mutation from Pakistan. Clin Immunol. 2019;198:100-101.
14) Conley, M. E., Dobbs, A. K., Quintana, A. M., Bosompem, A., Wang, Y.-D., Coustan-Smith, E., Smith, A. M., Perez, E. E., Murray, P. J. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85-alpha subunit of PI3K. J. Exp. Med. 209: 463-470, 2012.
15) de la Morena, M., Haire, R. N., Ohta, Y., Nelson, R. P., Litman, R. T., Day, N. K., Good, R. A., Litman, G. W. Predominance of sterile immunoglobulin transcripts in a female phenotypically resembling Bruton's agammaglobulinemia. Euro. J. Immun. 25: 809-815, 1995.
16) Sogkas, G., Fedchenko, M., Dhingra, A., Jablonka, A., Schmidt, R. E., Atschekzei, F. Primary immunodeficiency disorder caused by phosphoinositide 3-kinase delta deficiency. J. Allergy Clin. Immun. 142: 1650-1653.e2, 2018.
17) Cohen, S. B., Bainter, W., Johnson, J. L., Lin, T.-Y., Wong, J. C. Y., Wallace, J. G., Jones, J., Qureshi, S., Mir, F., Qamar, F., Cantley, L. C., Geha, R. S., Chou, J. Human primary immunodeficiency caused by expression of a kinase-dead p110-delta mutant. J. Allergy Clin. Immun. 143: 797-799.e2, 2019.
18) Anzillotti C, Swan DJ, Boisson B, Deobagkar-Lele M, Oliveira C et al, An essential role for the Zn2+ transporter ZIP7 in B cell development. Nat Immunol 20: 350-361, 2019
19) Boisson, B., Wang, Y.-D., Bosompem, A., Ma, C. S., Lim, A., Kochetkov, T., Tangye, S. G., Casanova, J.-L., Conley, M. E. A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR- B cells. J. Clin. Invest. 123: 4781-4785, 2013.
20) Broderick, L., Yost, S., Li, D., McGeough, M. D., Booshehri, L. M. et al, Mutations in topoisomerase II-beta result in a B cell immunodeficiency. Nature Commun. 10: 3644, 2019.
21) Erdos, M., Lanyi, A., Balazs, G., Casanova, J.-L., Boisson, B., Marodi, L. Inherited TOP2B mutation: possible confirmation of mutational hotspots in the TOPRIM domain. J. Clin. Immun. 41: 817-819, 2021.

表 1　XLA を除く B 細胞欠損症の病因

Autosomal recessive; AR

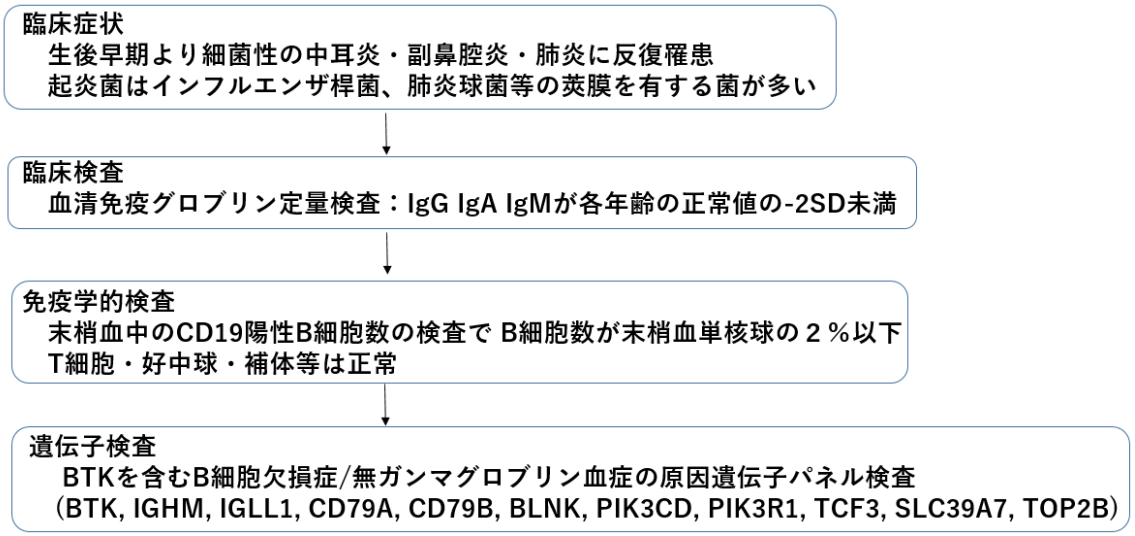
1. Mu heavy chain deficiency (IGHM-LOF homo)
2. Ig□ deficiency (CD79A-LOF homo)
3. Ig□ deficiency (CD79B-LOF homo)
4. BLNK deficiency (BLNK-LOF homo)
5. □5 deficiency (IGLL1-LOF homo)
6. TCF3/E2A deficiency (TCF3-LOF homo)
7. p85 deficiency (PIK3R1-LOF* homo)
8. p110d deficiency (PIK3CD-LOF homo)
9. ZIP7 deficiency (SLC39A7-LOF/hypomorphic homo)

Autosomal dominant; AD

1. TCF3/E2A deficiency (TCF3-DN hetero)
2. Hoffman syndrome (TOP2B-DN hetero)

LOF: Loss-of-function, DN: dominant negative, Hypomorphic: null 変異では異なる表現型をとる

診断フロ―チャート


臨床症状
生後早期より細菌性の中耳炎・副鼻腔炎・肺炎に反復罹患
起炎菌はインフルエンザ桿菌、肺炎球菌等の莢膜を有する菌が多い
臨床検査
血清免疫グロブリン定量検査：IgG IgA IgMが各年齢の正常値の-2SD未満
免疫学的検査
末梢血中のCD19陽性B細胞数の検査で B細胞数が末梢血単核球の２％以下
T細胞・好中球・補体等は正常
遺伝子検査
BTKを含むB細胞欠損症/無ガンマグロブリン血症の原因遺伝子パネル検査
（BTK, IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, TOP2B）

別添 4

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

チェディアック・東症候群の診療ガイドラインの改訂に関する研究

研究分担者 和田 泰三　金沢大学 小児科学講座
研究協力者 松田 裕介、宮澤 英恵、白橋 徹志郎、東馬 智子　金沢大学 小児科学講座

研究要旨
白皮症を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球（FHL）症候群の代表的疾患であるチェディアック・東症候群（Chédiak-Higashisyndrome; CHS）の診療ガイドラインの改訂を行った。すでに作成した診療ガイドラインをもとに、新たな知見をふまえて既存の項目を改訂するとともに、フォロ-アップ指針、診療上の注意など新たな項目を作成した。また、他の白皮症を伴うFHL症候群との鑑別についても、Hermansky-Pudlak症候群2型・10型、Griscelli症候群2型を中心に詳細な記載を追加した。CHSはまれな疾患であるが、最近、本邦の遺伝性対麻痺患者の中に、免疫異常が目立たない非典型的CHSが潜在していることが報告された。CHSは、乳幼児期に易感染性やAccelerated phaseを認め、早期の造血細胞移植を必要とする症例から、免疫異常を伴わず、成人期に神経症状をはじめとする他の特徴的な症状で診断される非典型例まで、その臨床像は多彩である。患者ごとの適切な診療を実現するために、今後も引き続き本研究班ならびに全国の専門施設と協力し、CHS症例の集積、研究を進めることが診療体制の確立に向けた基盤形成に寄与するものと考えられた

A．研究目的

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 *LYST* 遺伝子の異常により引き起こされる原発性免疫不全症である。乳幼児期に血球貪食性リンパ組織球症（HLH）を高率に合併し、致死的となりうるため、迅速な診断・治療が必要となる。一方で、免疫異常に伴う症状が乏しく、成人期に診断される症例もあり、その実態は明らかとなっていない。また、多彩な臨床像を呈するために、診断に難渋する例も多く、その診療基盤の確立は急務である。治療に関しても臨床像に幅がある疾患であり、確立された治療は存在せず、患者ごとの適切な治療方針の決定において診療ガイドラインの整備は重要である。そこで、本研究では、研究班で作成した Minds に準拠した診療ガイドラインについて、新たな知見を加えて、診療ガイドラインの改訂を試みた。

B．研究方法

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

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

C．研究結果

CHS診療ガイドライン（改訂）

1)疾患概要
CHSは、細胞内蛋白輸送にかかわる*LYST*遺伝子の異常により引き起こされる原発性免疫不全症である。常染色体潜性（劣性）遺伝の疾患で、2019年に発表された原発性免疫不全症の国際分類では、免疫調節障害の中の、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球（FHL）症候群の一つに分類されている。世界で500例以下、本邦では15例程度の報告にとどまるまれな疾患である。

2)診断
a）臨床症状
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色素脱失を認める。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。虹彩ならびに網膜色素上皮でも色素脱失が認められ、視力障害を引き起こす場合もある。
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、ブドウ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認められ、診断のきっかけとなる場合もある。一方で、非典型例では、易感染性が目立た

ない症例も存在する。
③ 神経症状
知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の進行性の神経症状を認める。造血細胞移植(SCT)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おり、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。
④ 出血傾向
CHSでは、血小板機能異常により、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まれである。

b) 身体所見
毛髪ならびに皮膚の部分的白皮症を認める。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。

c) 検査所見
① 白血球内の巨大顆粒
白血球細胞質内にミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼ陽性の巨大顆粒を認め、CHSの診断において重要な根拠となる。主として顆粒球で認められることが多いが、リンパ球でも確認される。急性白血病や骨髄異形成症候群などでもPseudo Chédiak-Higashi顆粒と呼ばれる巨大顆粒が確認されるが、CHSと異なり一部の顆粒球に認めるのみである。
② NK細胞、CTL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。また、NK細胞活性と同様にCTLによる細胞傷害活性も低下している。NK細胞機能の一般的な評価法としては、K562を標的とした51Cr 遊離試験が良く知られている。また、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ている。
③ 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。
④ *LYST*遺伝子変異
*LYST*遺伝子はCHSの責任遺伝子であり、変異箇所は遺伝子内に幅広く存在し、多くの症例では両アレルに変異を認める。一方で、変異部位の特定ができない症例も報告されている。本邦では原発性免疫不全症候群遺伝子解析が保険適用となっており、家族性血球貪食性リンパ組織球症パネル (PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, FAAP24, SLC7A7, LYST, RAB27A, AP3B1, AP3D1, SH2D1A, XIAP) にLYST遺伝子が含まれており (2022年1月現在)、CHSの確定診断、ならびに他のFHL症候群との鑑別に有用である。

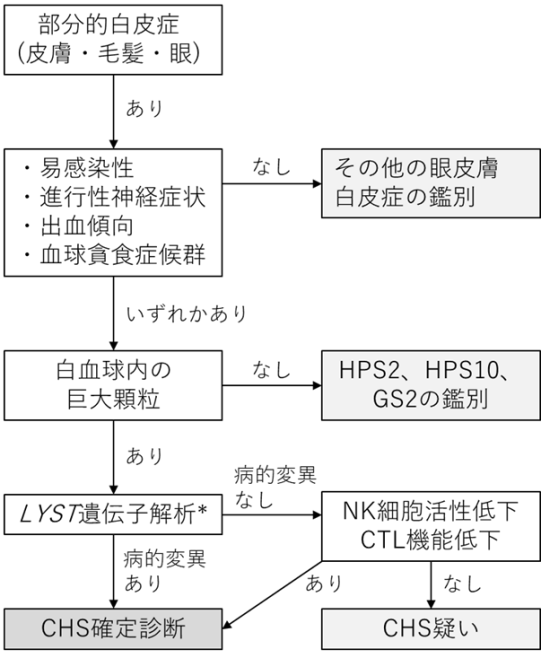
d) 鑑別診断
鑑別疾患として、Hermansky-Pudlak症候群 (HPS)、Griscelli症候群 (GS) があげられる。特にHSP2型 (HPS2)、HPS10型 (HSP10)、GS2型 (GS2) はいずれも部分的白皮症を特徴とし、NK細胞機能低下などの免疫異常を伴う疾患であり、CHSの鑑別疾患として重要である。
HPS2は、adaptor-related protein complex 3 (AP-3) のβ3Aサブユニットをコードする AP3B1遺伝子異常による常染色体潜性 (劣性) 遺伝の疾患である。世界で33例、本邦からも1例の報告がある。AP-3は細胞内顆粒の輸送を担う構成分子であり、この異常によって分泌顆粒の輸送に障害を認め、CHS同様に部分的白皮症、出血傾向、易感染性、好中球減少、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を呈する。肺線維症の合併も報告されている。白血球細胞質内の巨大顆粒は認めず、CHSとの鑑別に有用である。
AP-3のδサブユニットをコードするAP3D1遺伝子の異常によるHPS10は、世界でも数例の報告にとどまる非常にまれな疾患である。HPS2同様に、部分的白皮症や易感染性・好中球減少などの免疫異常を認める一方で、てんかん、発達遅滞、聴力障害などの異なる臨床症状を呈することが報告されている。
GS2は、RAB27A遺伝子がコードし、細胞内顆粒の融合、移送に関連するRab27a蛋白の異常によって、部分的白皮症に加えて、易感染性とHLHの合併を認める。色素減少はCHSと比較して軽度な場合が多い。

e) 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。*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。

f) 診断フローチャート
部分的白皮症に加えて、CHSに特徴的な臨床像 (易感染性、進行性神経症状、出血傾向、HLHなど) を認める場合、末梢血で白血球内の巨大顆粒の有無を評価する。巨大顆粒を認める場合、CHSの可能性が高く、*LYST*遺伝子検査にて確定診断する。ただし、*LYST*遺伝子変異を認めないCHS症例も存在し、そのような

症例では他の白皮症を伴う症候群を鑑別するとともに、NK活性やCTL機能評価などの免疫学的評価を行い、総合的に診断する。以下の診断フローチャート（図1）を参考に診断を進める。

CHS診断フローチャート（図1）



3) 合併症

CHSではNK細胞数は正常であるが、NK細胞機能ならびにCTL機能は低下しているため、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HLHを経験する。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。

4) 治療

SCT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、症状が改善してから移植を行う。SCT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[15]。SCT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。

＜クリニカルクエスチョン（CQ）＞

CQ1 Accelerated phaseはどのように治療すべきか？

推奨: Accelerated phaseに対する治療は、HLH-94 プロトコールに準じた治療が推奨される。根拠の確かさ：B

解説：CHSでは、NK細胞やCTLの活性低下が認められ、感染症等を契機に高率に“Accelerated phase”と呼ばれるHLHを発症する。他のFHL症候群と同様に、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。HLH-2004プロトコールではシクロスポリンが併用されているが、腎毒性や PRES（posterior reversible encephalopathy syndrome）の発症リスクが懸念され、最近ではHLH-94がHLHの治療として推奨されている。また、EBウイルス感染症はしばしばaccelerated phase発症の契機になることが知られているが、その場合にリツキシマブを併用することで治療効果を高める可能性が報告されている。

CQ2 造血細胞移植はCHSの根治療法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：B

解説：CHSでは、SCTが唯一の根治療法とされ、血液あるいは免疫学的症状は改善する。海外の成績では、5年全生存率は60〜70%と報告されている。移植の方法については、本邦より強度減弱前処置を用いた移植が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。また、最近、移植後シクロフォスファミドを使用したハプロ移植の報告も散見される。易感染性を有する症例は基本的にSCTの適応となり、Accelerated phaseに移行するまでに施行することが望ましいが、そ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。SCT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。

5) フォローアップ指針
免疫学的異常を認めない、あるいは軽微な非典型例でも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。

6) 診療上注意すべき点
CHSをはじめとする色素脱失を伴うFHL症候群では、症例ごとに部分的白皮症の程度に幅があり、白皮症がない、もしくは目立たない症例も存在するため、診断の際には注意が必要である。また、CHSが疑われ、LYST遺伝子変異を認めない症例では、臨床症状や検査所見（白血球内の巨大顆粒や脱顆粒障害など）から総合的に判断する必要がある。
NSAIDは出血傾向を助長する可能性があり、使用は避ける。典型例では、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、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。

7) 予後、成人期の課題
典型的なCHSでは、SCTを施行しなければその予後は不良である。一方で、白皮症や易感染性、出血傾向などの症状が目立たず、Accelerated phaseに移行しない非典型例も存在する。そのような例では思春期、成人期に神経症状などから診断される場合もある。近年、本邦における遺伝性対麻痺患者387例の遺伝子解析によって、6例のCHS患者が見出されており、CHS非典型例が潜在していることが示唆されている。

D．考察

CHSでは、Accelerated phaseへの移行が生命予後に大きく関与し、早期の診断、SCTを前提とした早期の治療介入が重要である。そのうえで、まれな本疾患の啓発は重要な課題であり、診療ガイドラインを用いた診療体制の確立が求められる。また、免疫異常を伴わないCHSが想定以上に潜在していることが近年明らかとなるなど、新しい知見が次々と蓄積されており、診療ガイドラインを適切に改訂し、疾患の啓発につなげることは重要である。また、治療についても、CHSは多彩な臨床像を呈するために患者ごとに適切な治療選択を行うことが必要となるが、SCTの適応など結論は得られていない部分も多く、引き続き症例を蓄積するとともに、診療ガイドラインの改訂によって、疾患の最新の情報について啓発するとともに、質の高いエビデンスが蓄積されることが期待される。

E．結論

CHSの診療ガイドラインの改訂を行った。診療体制確立に向けて、さらなる基盤整備が行われた。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Miyashita K, Matsuda Y, Okajima M, Toma T, Yachie A, Wada T.
Role of E148Q in familial Mediterranean fever with an exon 10 mutation in MEFV.
Pediatr Int. 2022;64:e14696.
2) Katsuta T, Shimizu N, Okada K, Tanaka-Taya K, Nakano T, Kamiya H, Amo K, Ishiwada N, Iwata S, Oshiro M, Okabe N, Kira R, Korematsu S, Suga S, Tsugawa T, Nishimura N, Hishiki H, Fujioka M, Hosoya M, Mizuno Y, Mine M, Miyairi I, Miyazaki C, Morioka I, Morishima T, Yoshikawa T, Wada T, Azuma H, Kusuhara K, Ouchi K, Saitoh A, Moriuchi H.
The clinical characteristics of pediatriccoronavirus disease 2019 in 2020 in Japan.Pediatr Int. 2022;64:e14912.
3) Toyohara M, Kajiho Y, Toyofuku E, Takahashi C, Owada K, Kanda S, Harita Y, Ohnishi H, Wada T, Imai K, Kanegane H, Morio T, Oka A.
An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with Pneumocystis pneumonia: A case report.
Clin Case Rep. 2021;9:e05093.
4) Miyazawa H, Wada T.
Reversion Mosaicism in Primary Immunodeficiency Diseases.
Front Immunol. 2021;12:783022.
5) Miyazawa H, Matsuda Y, Sakai S, Kamei K, Wada T.
Mesenteric abscess caused by coinfection with Bacillus Calmette-Guérin and Phialemonium sp. in chronic granulomatous disease.IDCases. 2022;27:e01375.

2. 学会発表

1) 松田 裕介、吉田 瑛子、白橋徹志郎、東馬智子、和田泰三. Acidomonas methanolica による皮下膿瘍を認めた慢性肉芽腫症の一例 2021/10/9-10, 東京（第 53 回日本小児感染症学会・学術集会）

2) 松田 裕介、作村 直人、横山 忠史、東馬 智子、和田　泰三. 国内 MIS-C 症例のサイトカインプロファイル解析　- 川崎病との相違点-
2022/2/11-12, Web 開催（第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会）
3) 宮澤 英恵、吉田 瑛子、松田 裕介、村岡 正裕、白橋 徹志郎、東馬 智子、和田 泰三. B 細胞欠損、高 IgA 血症、進行性低 IgG 血症を認めた E47 転写因子欠損症の 1 例
2022/2/11-12, Web 開催（第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会）

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

別添 4

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

X 連鎖リンパ増殖症候群の診療ガイドライン案について

研究分担者	森尾　友宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者	金兼　弘和	東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座
	谷田　けい	東京医科歯科大学発生発達病態学分野

研究要旨

X 連鎖リンパ増殖症候群（XLP）は EB ウイルス（EBV）に対する特異的免疫応答の欠陥を有する先天性免疫異常症の一つであり、*SH2D1A* 変異による 1 型（SAP 欠損症）と *XIAP* 変異による 2 型（XIAP 欠損症）がある。血球貪食性リンパ組織球症（HLH）と低ガンマグロブリン血症に加えて、XLP1 では悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎、XLP2 では脾腫、炎症性腸疾患を認めることがある。EBV 感染を伴わない場合もある。*SH2D1A* ならびに *XIAP* 遺伝子変異あるいはリンパ球における SAP ならびに XIAP 蛋白の発現低下によって診断する。XLP 様の先天性免疫異常症として ITK 欠損症、CD27 欠損症、CD70 欠損症、XMEN 病などが知られる。治療は HLH に対する免疫化学療法と低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法の他に、根治的治療として造血細胞移植がある。治療強度を弱めた前処置により、比較的良好な成績が得られているが、前処置法の工夫によって、さらなる治療成績の向上が望まれる。

A．研究目的

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先天性免疫異常症である。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 欠損症を XLP1、X-linked inhibitor of apoptosis（XIAP）をコードする *XIAP* 遺伝子変異を有する XIAP 欠損症を XLP2 と称する。*SH2D1A* ならびに *XIAP* 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。本研究では平成 30 年度に作成された XLP の診療ガイドラインの改訂を行った。

B．研究方法

国内外で集められた知見をもとに、平成30年度に作成されたXLPの診療ガイドラインの改訂を行った。

（倫理面への配慮）
本研究においては特に必要としない。

C．研究結果

1）臨床症状

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。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。HLHはEBV以外に、サイトメガロウイルスやHHV-6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。

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

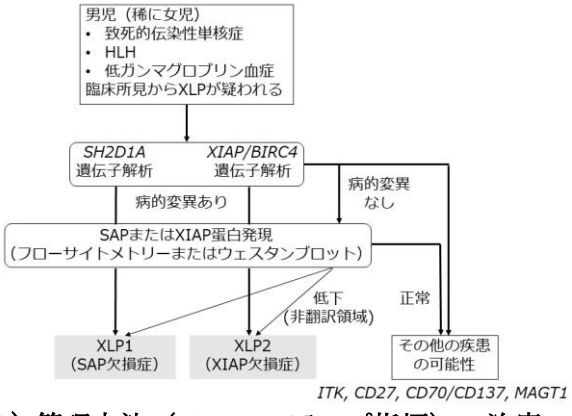
XLP1 と XLP2 はお互い鑑別が必要であるが、家族性 HLH（familial HLH: FHL）も鑑別すべきである。ただし典型的 FHL は XLP より発症年齢が早く、EBV 感染を契機に発症することは少ない。また近年 EBV 感染に易感染性をきたしリンパ増殖症を発症する先天性免疫異常症が次々と明らかにされている。ITK 欠損症、CD27 欠損症、CD70/CD137 欠損症、MAGT1 欠損症などがある。HLH、リンパ腫、異常ガンマグロブリン血症といった臨床的特徴に加えて慢性 EBV 血症ならびに iNKT 細胞の低下を伴うことがある。ほとんどが常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとるため、まれな疾患であるが、今後はこれらの疾患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。

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。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。

6）診断

下記の診断フローチャート（案）に従って診断する。



7）管理方法（フォローアップ指標）、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-□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。治療強度を弱めた前処置による造血細胞移植の方が成績良好である。

D．考察

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の男児では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を合併する男児では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。唯一の根治療法は造血細胞移植であり、適応を慎重に鑑みて造血細胞移植を行う。

E．結論

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

F．研究発表

1. 論文発表

1) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. **J Clin Immunol.** 2022 Jan 4. doi: 10.1007/s10875-021-01199-w. Epub ahead of print.
2) Kuehn HS, Chang J, Yamashita M, et al. T and B cell abnormalities, pneumocystis pneumonia, and chronic lymphocytic leukemia associated with an AIOLOS defect in patients. **J Exp Med.** 2021 Dec 6;218(12):e20211118.
3) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for

Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol.** 2021 Nov;41(8):1865-1877.
4) Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. **Sci Immunol.** 2021 Aug 19;6(62):eabl4340.
5) Yamashita M, Morio T. Inborn errors of IKAROS and AIOLOS. **Curr Opin Immunol.** 2021 Oct;72:239-248.
6) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Rescues Inflammatory Bowel Disease and Dysbiosis of Gut Microbiota in XIAP Deficiency. **J Allergy Clin Immunol Pract.** 2021 Oct;9(10):3767-3780.
7) Yamashita M, Kuehn HS, Okuyama K, et al. A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. **Nat Immunol.** 2021 Jul;22(7):893-903.
8) Magg T, Okano T, Koenig LM, et al. Heterozygous *OAS1* gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency. **Sci Immunol.** 2021 Jun 18;6(60):eabf9564.
9) Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, et al. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. **J Allergy Clin Immunol.** 2022 Feb;149(2):736-746.
10) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. **J Clin Immunol.** 2021 Apr;41(3):666-679.
11) Nishimura A, Aoki Y, Ishiwata Y, et al. Hematopoietic Cell Transplantation with Reduced Intensity Conditioning Using Fludarabine/Busulfan or Fludarabine/Melphalan for Primary Immunodeficiency Diseases. **J Clin Immunol.** 2021 Jul;41(5):944-957.
12) Tanita K, Sakura F, Nambu R, et al. Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3. **J Clin Immunol.** 2021 May;41(4):780-790.

2. 学会発表
特になし

G．知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

別添 4

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

「その他の複合免疫不全症」と「32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害」に対する診療ガイドラインの改訂

研究分担者　平家 俊男　　京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究分担者　八角 高裕　　京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究協力者　井澤 和司　　京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究協力者　日衛嶋 栄太郎　京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座

研究要旨

原発性免疫不全症（PID）に分類される疾患のうち、比較的軽症の複合免疫不全症（その他の複合免疫不全症)、及び、免疫調節障害をきたす PID のうち、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球症候群・EBV 易感染性とリンパ増殖症・自己免疫性リンパ増殖症候群を除く疾患群について、新規疾患と情報を追加して診療ガイドラインの改訂案を作成した。

A．研究目的

本研究の目的は、原発性免疫不全症（PID）に分類される疾患のうち､比較的軽症の複合免疫不全症（その他の複合免疫不全症)、及び、免疫調節障害をきたす PID のうち色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球症候群・EBV 易感染性とリンパ増殖症・自己免疫性リンパ増殖症候群を除く疾患群の診療ガイドライン改訂である。

B．研究方法

上記に掲げた疾患について、平成29年-令和元年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」に於いて作成された診療ガイドラインを基に､新規疾患と情報を追加して改訂案を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者検体を用いたものではなく、治療介入を伴うものではないため、インフォームドコンセントは不要であり､倫理面の問題は該当しない。

C．研究結果

別添の、10）その他の複合免疫不全症の診療ガイドライン案、及び、35）32から34に掲げるもののほかの免疫調節障害の診療ガイドライン、を参照。

D．考察

1．その他の複合免疫不全症（CID）の診療ガイドラインについて：

2019年の国際免疫学会（IUIS）分類に於いては、複合免疫不全症（CID）として58疾患が記載され、その内訳は重症複合免疫不全症（SCID）18遺伝子疾患、SCIDほど重篤でない複合免疫不全症（CID）40遺伝子疾患である。2017年のIUIS分類に比べてSCIDほど重篤でないCIDの分類には、新規責任遺伝子が6つ追加となっており、ITK欠損症がSCIDから移動、BCL11B欠損症が別カテゴリーである症候群を呈するCIDに移動となった。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」に分類しているが、2019年IUIS分類されるCID疾患のうち指定難病に於けるCID9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」に分類される事となる。新規遺伝子変異の追加や分類間での移動のため、指定難病疾患の分類との相違があるため注意を要する。

2．32から34に掲げるもののほかの免疫調節障害の診療ガイドラインについて：

2019年のIUIS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(Chédiak-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。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以外の疾患の診療ガイドラインについて改訂を行った。更に、IL-10受容体異常症については造血細胞移植の適応に関するCQと推奨を作成した。

E．結論

10）その他の複合免疫不全症の診療ガイドライン案、及び、35）32から34に掲げるもののほかの免疫調節障害の診療ガイドライン案を作成した。

F．研究発表

1. 論文発表
   なし

2. 学会発表
   なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
   なし

2. 実用新案登録
   なし

3. その他
   なし

別添 4

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

食細胞機能不全症および欠損症の診療ガイドライン作成について

研究分担者　岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科小児科学　教授）

研究協力者　溝口 洋子（広島大学大学院医系科学研究科小児科学　助教）
研究協力者　佐倉 文祥（広島大学大学院医系科学研究科小児科学　大学院生）
研究協力者　内海 孝法（広島大学大学院医系科学研究科小児科学　大学院生）
研究協力者　野間 康輔（広島大学大学院医系科学研究科小児科学　大学院生）

研究要旨
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）及び、細胞骨格異常や好中球の遊走に関与する遺伝子群の異常による白血球機能異常，周期性好中球減少症に加えて、先天性好中球減少症の項目の中で、重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia: SCN）以外の 14 種類の疾患についてガイドラインを作成した。

A．研究目的

36. 周期性好中球減少症、37. 35及び36に掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症、43. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症、44. 36から43に掲げるもののほかの、白血球機能異常の診断基準の以上４つについての診療ガイドライン改訂を担当した。

B．研究方法

前回のガイドライン作成から、新たに報告された論文を参考に、診断、治療を中心にした診療ガイドラインを改訂した。

（倫理面への配慮）
該当せず

C．研究結果

36. 周期性好中球減少症

1 章

【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[1，2]。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。本症の約 90%が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[1]。重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia，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。ELANE 異常症以外にも、先天性好中球減少症に分類されている HAX1 異常症[3，4]、G6PC3 異常症[5]、Barth 症候群[6，7]や SRP54 異常症[8]、Shwachman–Diamond 症候群[9]においても CyN を呈する症例報告が挙がっており、遺伝子型に関わらず CyN の表現型を示す可能性はあると考えられる。

発症頻度について、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。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り，実際はより高頻度に

存在すると考えられる。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。

【病因・病態】

最も頻度が高い ELANE 異常症においても、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。ELANE 異常症においては、図 1 に示すように SCN および CyN のそれぞれにおいて ELANE 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（UPR）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［10］。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。2020 年 Mir らは、ELANE 変異をもつ CyN の患者では、特に Nadir 期に、変異好中球エラスターゼによる UPR 及び ROS 産生亢進により造血幹細胞や造血前駆細胞が障害されることを報告した［11］。彼らは、SCN と CyN の違いとして、CyN では細胞死を逃れたわずかな造血幹細胞や造血前駆細胞が G-CSF に反応し、ANC の peak から nadir にかけて増殖し好中球を産生するが、SCN では UPR がより重度であり、細胞死を逃れる造血幹細胞や造血前駆細胞がないことが両者の違いを生むとの仮説をたてている。また増殖速度の異なる 2 種類の幹細胞分画が存在することも、病態に関与している可能性を示唆している。

図 1



【臨床像】

1. 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。

2. 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。

3. 鑑別診断：

前述のように ELANE 異常症以外にも、HAX1 異常症，G6PC3 異常症や、Barth 症候群、SRP54 異常症、Shwachman-Diamond 症候群で周期性好中球減少症を呈する症例報告がされているため、責任遺伝子の検索は重要である。好中球減少を示す先天性角化不全症など他の先天性骨髄不全症の除外も必要である。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，2016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[12]。

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。

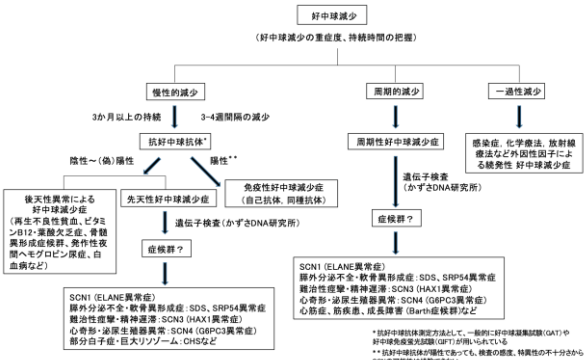
表

表2　重症度分類

軽症から中等症	咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、皮膚感染症、蜂窩織炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍
重症	肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、中枢神経系感染症（比較的稀）、MDS/AMLへの進展

【診断】 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。

図 2



【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（Severe Chronic Neutropenia International Registry）からの報告では、登録されたCyN 239症例において、G-CSF定期的投与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[13]。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[14]。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。

【フォローアップ指針】

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。しかし本疾患においても稀ではあるがMDS/AMLの発症例が報告されており，慎重な経過観察が必要である。

【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。また、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

【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。

【社会保障】
● 小児慢性特定疾患
10　免疫疾患　大分類 5　原発性食細胞機能不全症および欠損症　細分類 36
● 指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

【文献】
1) M. Horwitz, K. F. Benson, R. E. Person, A. G. Aprikyan, D. C. Dale, Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis, Nat Genet 23(4) (1999) 433-6.
2) D. C. Dale, How I manage children with neutropenia, Br J Haematol 178(3) (2017) 351-363.
3) F. E. Cipe, M. H. Celiksoy, B. Erturk, Ç. Aydogmus, Cyclic manner of neutropenia in a patient with HAX-1 mutation, Pediatr Hematol Oncol 35(3) (2018) 181-185.
4) A. Tayal, J. P. Meena, R. Kaur, P. Tanwar, N. Gupta, M. Kabra, S. K. Kabra, A Novel Homozygous HAX1 Mutation in a Child With Cyclic Neutropenia: A Case Report and Review, J Pediatr Hematol Oncol (2021).
5) A. Alangari, A. Alsultan, M. E. Osman, S. Anazi, F. S. Alkuraya, A novel homozygous mutation in G6PC3 presenting as cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in the same family, J Clin Immunol 33(8) (2013) 1403-6.
6) A. A. Dinca, W. M. Chien, M. T. Chin, Identification of novel mitochondrial localization signals in human Tafazzin, the cause of the inherited cardiomyopathic disorder Barth syndrome, J Mol Cell Cardiol 114 (2018) 83-92.
7) H. N. Sabbah, Elamipretide for Barth syndrome cardiomyopathy: gradual rebuilding of a failed power grid, Heart Fail Rev (2021).
8) R. Carapito, M. Konantz, C. Paillard, Z. Miao, A. Pichot, M. S. Leduc, Y. Yang, K. L. Bergstrom, D. H. Mahoney, D. L. Shardy, G. Alsaleh, L. Naegely, A. Kolmer, N. Paul, A. Hanauer, V. Rolli, J. S. Muller, E. Alghisi, L. Sauteur, C. Macquin, A. Morlon, C. S. Sancho, P. Amati-Bonneau, V. Procaccio, A. L. Mosca-Boidron, N. Marle, N. Osmani, O. Lefebvre, J. G. Goetz, S. Unal, N. A. Akarsu, M. Radosavljevic, M. P. Chenard, F. Rialland, A. Grain, M. C. Bene, M. Eveillard, M. Vincent, J. Guy, L. Faivre, C. Thauvin-Robinet, J. Thevenon, K. Myers, M. D. Fleming, A. Shimamura, E. Bottollier-Lemallaz, E. Westhof, C. Lengerke, B. Isidor, S. Bahram, Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features, J Clin Invest 127(11) (2017) 4090-4103.
9) J. H. Lee, S. H. Bae, J. J. Yu, R. Lee, Y. M. Yun, E. Y. Song, A case of Shwachman-Diamond syndrome

confirmed with genetic analysis in a Korean child, J Korean Med Sci 23(1) (2008) 142-5.
10) I. Kollner, B. Sodeik, S. Schreek, H. Heyn, N. von Neuhoff, M. Germeshausen, C. Zeidler, M. Kruger, B. Schlegelberger, K. Welte, C. Beger, Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response, Blood 108(2) (2006) 493-500.
11) P. Mir, M. Klimiankou, B. Findik, K. Hahnel, S. Mellor-Heineke, C. Zeidler, J. Skokowa, K. Welte, New insights into the pathomechanism of cyclic neutropenia, Ann N Y Acad Sci 1466(1) (2020) 83-92.
12) M. Klimiankou, S. Mellor-Heineke, O. Klimenkova, E. Reinel, M. Uenalan, S. Kandabarau, J. Skokowa, K. Welte, C. Zeidler, Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML, Blood 127(21) (2016) 2638-41.
13) D. C. Dale, A. Bolyard, T. Marrero, V. Makaryan, M. Bonilla, D. C. Link, P. Newburger, A. Shimamura, L. A. Boxer, C. Spiekerman, Long-Term Effects of G-CSF Therapy in Cyclic Neutropenia, N Engl J Med 377(23) (2017) 2290-2292.
14) M. E. Peacock, R. M. Arce, C. W. Cutler, Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases, Oral Dis 23(7) (2017) 866-888.

2 章

CQ1　G-CSF の定期的投与は感染症予防に有効か

推奨

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

要約

G-CSFの定期投与は感染予防に有効であるとの報告があり，推奨される。

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 より報告された。CyN 239例において，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[1]。しかし、フランスからの報告によると，49例のCyN患者について解析した結果，G-CSF定期投与は口腔内感染症の発症には有効であったが, 重症及び軽症感染症における有効性は認められなかった[2]。個々の症例に応じた判断が求められる。また，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[3]。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。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。
“cyclic neutropenia” AND “G-CSF” 124 件

参考文献

1) 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.
2) Rotulo GA, Plat G, BeaupainB, Blanche S, Moushous D, Sicre de Fontbrune F, Leblanc T, Renard C, Barlogis V, Vigue MG, Freycon C, Piguet, C Pasquet M, Fieschi C, Abou-Chahla W, Gandemer V, Rialland F, Millot F, Marie-Cardine A, Paillard C, Levy P, Aladjidi N, Biosse-Duplan M, Bellanne-Chantelot C, Donadieu, J. French Severe Chronic Neutropenia, Registry. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with ELANE-related neutropenia: a French Severe Chronic Neutropenia Registry study. Br J Haematol. 2021; 194: 908-920
3) Klimiankou M, Mellor-Heineke S, Klimenkova O, Reinel E, Uenalan M,

Kandabarau S, Skokowa, J. Welte K, Zeidler, C. Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML. Blood. 2016; 127:2638-41

CQ2. 定期的歯科健診（口腔ケア）は必要か

推奨

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

要約

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が望ましい。

解説[1-3]

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。歯槽骨の融解も認められるの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。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

“cyclic neutropenia ″ AND “periodontitis” 28 件

参考文献

1) Lu RF, Meng HX: Severe periodontitis in a patient with cyclic neutropenia: a case report of long-term follow-up. J Dental Res 15: 159-163, 2012.
2) Chen Y, Fang L, Yang X: Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. J Clin Pediatr Dent 37: 307-308, 2013.

37. 35 及び 36 に掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症

1章 疾患の解説

重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia: SCN）以外に先天性好中球減少症に分類された疾患について概説する。

1. 糖原病 1b 型

【疾患背景】

糖原病 1b 型は、glucose-6-phosphatase translocase（G6PT）の欠損を背景に、グルコース産生障害とグリコーゲン蓄積による低血糖、肝腫大、好中球の減少と機能障害による易感染性、炎症性腸疾患を呈する常染色体劣性遺伝性疾患である。糖原病 1b 型の罹患率は、50 万出生に 1 人と推計されている[1]。

【病因・病態】

糖原病 1b 型は、責任遺伝子 G6PT1 の機能喪失型変異により発症する。G6PT は、glucose-6-phosphate（G6P）の小胞体内への輸送を担う他、好中球を含む非糖新生組織においては glucose-6-phosphatase-β（G6Pase-β）と複合体を形成し、エネルギー恒常性と機能維持に寄与している。G6PT 欠損によるエネルギー恒常性の破綻が、好中球減少と機能障害を引き起こす原因と考えられる[2]。

【臨床像】

① 臨床症状　通常、生後 3～6 か月頃に肝腫大、空腹時の低血糖症状、成長障害、人形様顔貌で発症する。患者のおよそ半数に反復性細菌感染症を認める[3]。
② 身体所見　肝腫大、腹部膨満、低身長、筋緊張低下、人形様顔貌
③ 検査所見　低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症（高トリグリセリド血症）、高尿酸血症などの代謝異常を呈する。栄養不足や合併症などの影響から貧血を伴うことがある。患者の多くに断続的ないしは持続的な好中球減少を認める[4]。

【診断】

臨床症状、検査所見から糖原病 1 型の診断は可能である。糖原病 1b 型の確定診断のためには、

遺伝子検査で G6PT1 遺伝子の機能喪失型変異を確認する必要がある。

【治療】
食事療法を中心に低血糖の治療と予防を行う。G-CSF への反応は良好であり、感染症罹患回数の減少、炎症性腸疾患の重症度軽減の効果が認められる[5]。また少数例の検討ではあるが、ビタミン E 補充により G-CSF の減量が可能であったことが報告されている[6]。骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）への進展例が報告されている[5]。

【合併症】
炎症性腸疾患、肝腫瘍、腎障害、骨粗鬆症、甲状腺機能低下症、MDS/AML

【社会保障】
・小児慢性特定疾患
10　免疫疾患
大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症
細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
8　先天性代謝異常
大分類 5 糖質代謝異常症
細分類 66　糖原病Ⅰ型
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65
肝型糖原病　告知番号 257

2. X 連鎖性好中球減少症

【疾患背景】
X 連鎖性先天性好中球減少症（XLN: X-linked neutropenia）は、X 染色体上に存在する WAS 遺伝子の機能獲得型変異により発症し、好中球減少症による再発性細菌感染症と骨髄分化の停止を特徴とする疾患である[7, 8]。

【病因・病態】
WAS タンパク（WASP）は、造血細胞の細胞質に発現するアクチン細胞骨格の調節因子であり、細胞内シグナル伝達および細胞遊走、細胞分裂、細胞間相互作用において重要な役割を果たしている。XLN では、WASP の自己抑制ドメインをコードする領域の変異により、WASP が恒常的に活性化し、アクチン重合制御の破綻をきたすことが細胞増殖減少、アポトーシス増加、ゲノム不安定性を引き起こすと考えられている[9]。

【臨床像】[7, 8, 10, 11]
① 臨床症状　反復性細菌感染症
② 身体所見　本疾患に特異的といえる身体的特徴の報告はない。
③ 検査所見　血液：好中球減少、単球減少、NK 細胞減少、CD4/CD8 比低下、血清 IgA 値低下、$IgA^{+}B$ 細胞およびメモリ―B 細胞サブセットの減少、メモリーB 細胞減少。
骨髄：前骨髄球から骨髄球への分化停止。

【診断】遺伝子検査で WAS 遺伝子変異を確認する。

【治療】感染症に対しては、罹患時の適切な抗菌薬治療と予防的抗菌薬投与が行われる。好中球減少に対する G-CSF は有効であるが、好中球数と感染症罹患率に関連が乏しいことや、骨髄異形成症候群合併時の急性骨髄性白血病転化への懸念から、乳児期あるいは重症感染症時の使用が推奨されている。

【合併症】
骨髄異形成症候群

【社会保障】
・小児慢性特定疾患
10　免疫疾患
大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症
細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

3. P14/LAMTOR2 欠損症

【疾患背景】

p14 欠損症は、p14（LAMTOR2）遺伝子のホモ接合性変異によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。2007 年に Bohn らが 1 家系 4 人の p14 欠損症患者を報告しており、重度の好中球減少、皮膚色素脱失、低身長を特徴とする[12]。

【病因・病態】[12-14]

p14 は後期エンドソーム/リソソームに局在するアダプタータンパクで、LAMTOR2 または MAPBPIP としても知られる。p14 は、p18（LAMTOR1）、MP1（LAMTOR3）、C7ORF59（LAMTOR4）、HBXIP（LAMTOR5）と共に LAMTOR 複合体を形成している。LAMTOR 複合体は、後期エンドソームに局在した足場タンパクとして機能しており、ERK-MAPK や mTOR シグナル伝達カスケードを介したエンドソーム輸送、細胞増殖に関与している。本疾患の病態は、p14 欠損による好中球、B 細胞、細胞傷害性 T 細胞、メラノサイトにおけるリソソームの動態と機能の障害に起因すると考えられるが、詳細な機序は不明である。

【臨床像】[12]

① 臨床症状　肺炎レンサ球菌による反復性呼吸器感染症
② 身体所見　低身長、皮膚色素低下、粗造な顔貌
③ 検査所見　血液：好中球減少（500/μL 未満）、細胞傷害性 T 細胞活性低下、メモリーB 細胞サブセットの減少、血清 IgM 低値、血清 IgG 低値。骨髄：好中球成熟正常。

【診断】

遺伝子検査で p14 遺伝子変異を確認する。

【治療】

好中球減少症に対しては G-CSF 投与が行われる。低用量の G-CSF で好中球数の正常化が期待できる。

【合併症】

特記事項なし

【社会保障】

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

4. Barth 症候群

【疾患背景】

Barth 症候群（BTHS）は、Xq28 に存在する TAZ 遺伝子の機能喪失型変異によって生じる X 連鎖性遺伝性疾患であり、心筋症、好中球減少症、骨格筋ミオパチー、成長障害、有機酸尿症を特徴とする。未診断例が多く存在すると考えられ、罹患率は 14～40 万出生に 1 人程度と幅がある[15]。

【病因・病態】

TAZ 遺伝子は、ミトコンドリア内膜に局在する Tafazzin をコードしている。Tafazzin はミトコンドリア固有のリン脂質であるカルジオリピン（CL）の代謝に関わるトランスアシラーゼであり、未熟な CL から成熟した tetralinoleoyl cardiolipin（L4-CL）へのリモデリングを触媒している。心筋や骨格筋のようにエネルギー需要の高い組織の CL は約 70～80%が L4-CL で構成されているが、BTHS では L4-CL が減少し、前駆物質 monolyso CL（ML-CL）が蓄積している。この CL 組成の変化が、ミトコンドリアの構造と機能を障害し、ATP の産生低下をきたすことが本疾患の病態と考えられている[15，16]。

【臨床像】[15，16]

① 臨床症状　拡張型心筋症、心内膜線維弾性症、左室緻密化障害、肥大型心筋症などの心筋症を呈する。好中球減少症の影響は、持続的な口腔内感染症など軽微なものが多いが、時に重症感染症を発症することがある。
② 身体所見　多くの症例で思春期前の低身長と骨年齢遅延を認めるが、思春期以降の成長は良好である。また小児期には筋緊張低下に伴う運動発達遅滞、特徴的顔貌を呈するが、成長に伴い目立たなくなる。
③ 検査所見　血液：好中球減少の程度は、正常から重度の減少を示すものまで様々であり、経時的な変動を認める。骨髄：骨髄球の分化停止。

【診断】
臨床症状、尿中 3-メチルグルタコン酸高値、遺伝子検査から診断されるが、典型的症状が揃わないこともあり注意を要する。液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）等を用いた ML-CL/L4-CL 比測定の有用性が報告されている[17]。

【治療】
治療は対症療法が基本である。好中球減少症に対しては、G-CSF と予防的抗菌薬の投与を行う。好中球数の経時的変動が大きいため、投与タイミングによっては好中球増多を呈すことがある。好中球数の恒常的な正常化を目指すのではなく、平均を押し上げることを目標とする。G-CSF 投与を受けた多くの患者で、アフタ性潰瘍や歯肉痛の予防、細菌感染症の減少、倦怠感の改善が認められる[15]。

【合併症】
不整脈による突然死のリスクがある。

【社会保障】
・小児慢性特定疾患
10　免疫疾患
大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症
細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

5. Cohen 症候群

【疾患背景】
Cohen 症候群は、成長障害、体幹部肥満、筋緊張低下、関節過伸展、精神運動発達遅滞、知的障害、小頭症を伴う特徴的顔貌、脈絡網膜ジストロフィーや高度近視、間欠性好中球減少症を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。1973 年の Cohen らによる初報以降約 200 例の報告があるが、未診断例が多く存在すると考えられ、正確な有病率・罹患率は不明である。特定地域に症例が集簇する創始者効果が認められる。

【病因・病態】
Cohen 症候群は、VPS13B 遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。VPS13B は、ゴルジ体におけるタンパク質への糖鎖付加の他、エンドソーム-リソソーム輸送、細胞内小胞の輸送・選別に重要な役割を果たしている。VPS13B 欠損による糖鎖合成障害が、Cohen 症候群の多彩な臨床症状をもたらす一因と考えられるが、詳細な機序は不明である[18, 19]。

【臨床像】
① 臨床症状　幼児期から進行する高度近視、脈絡網膜ジストロフィーを認める。再発性口内炎、歯肉炎、中耳炎、皮膚感染症を反復するが、通常は軽症であり重症感染症は少ない。様々な程度の精神運動発達遅滞、知的障害を示すが、性格は明るく友好的で社会性は保たれる。
② 身体所見　小頭症、短い人中、突出した上顎および上顎切歯などの特徴的顔貌を示す[20]。出生時から乳幼児期にかけては成長障害を示すが、10 歳代にかけて急激な体重増加をきたし体幹部肥満となる。乳幼児

期早期からの筋緊張低下に付随した哺乳障害、摂食障害、呼吸障害、関節過伸展などの筋骨格系症状を認める。

③ 検査所見　血液：軽度から中等度の好中球減少を示すが、周期性はない、好中球接着能の増加を認める[21]。骨髄：正常ないし過形成。

【診断】

網膜ジストロフィーと高度近視、小頭症、発達遅滞、関節過伸展、特徴的顔貌、細い四肢と体幹部肥満、社交的な性格、好中球減少症の 8 つの主要な特徴のうち少なくとも 6 つの特徴を認めるか、遺伝子検査で VPS13B 遺伝子の機能喪失型変異を認めた場合に確定診断する。

【治療】

治療は対症療法が基本である。感染症に対しては適切な抗菌薬治療を行う。G-CSF に対する反応は良好であり、状況に応じて使用を検討する。

【合併症】

特記事項なし

【社会保障】

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

6. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症（Clericuzio 症候群）

【疾患背景】

Clericuzio 症候群は、好中球減少症を伴う多型皮膚萎縮症とも呼ばれ、炎症性湿疹に続発する多型皮膚萎縮症と慢性好中球減少症に伴う反復性気道感染症を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である[22]。1991 年に Clericuzio らによるアメリカ南西部の先住民族 Navajo 族における 14 例の報告以降 100 例程の文献報告があるが、正確な有病率・罹患率は不明である。

【病因・病態】

Clericuzio 症候群は、USB1 遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。USB1 は、RNA の核酸配列を末端から逐次的に切断するエクソリボヌクレアーゼの一つである。特に、スプライソソーム複合体を構成する snRNA U6 の転写後修飾に関わっており、同分子の細胞内安定化に寄与している。USB1 欠損による U6 活性低下と、それに伴うスプライシング異常が、本疾患の病態と考えられている[23]。

【臨床像】[22]

① 臨床症状　小児期より反復する呼吸器感染症、副鼻腔炎、中耳炎を認め、気管支拡張症を伴うことが多い。

② 身体所見　出生時の皮膚は正常である。生後 6～12 か月頃から四肢末端を中心とした炎症性湿疹を生じ、その後全身へと拡大する。炎症性湿疹は徐々に改善するが、色素沈着、色素脱失、萎縮、毛細血管拡張などを伴う多型皮膚萎縮症へと移行する。通常、掌蹠の過角化と爪甲肥厚を認める。

③ 検査所見　血液：中等度から重度の好中球減少を示す。骨髄：幼若細胞数の増加や骨髄球分化障害を含む前骨髄異形成様の像を呈すことがある。

【診断】

特徴的な皮膚症状と好中球減少症の合併を認めるか、遺伝子検査で USB1 遺伝子の機能喪失型変異を認めた場合に確定診断する。

【治療】

感染症に対しては、罹患時の適切な抗菌薬治療と予防的抗菌薬投与を行う。好中球減少に対する G-CSF は必ずしも有効ではなく、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病発症への懸念もあることから、重度の好中球減少を伴う重症

感染症罹患時など限定的な使用が推奨される[24]。

【合併症】
骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病の合併報告がある。

【社会保障】
・小児慢性特定疾患
10　免疫疾患
大分類 5 : 原発性食細胞機能不全症および欠損症
細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

7. JAGN1 欠損症
【疾患背景】
2014 年 Boztug らにより、9 家族 14 人の患者において重症先天性好中球減少症の責任遺伝子として、jagunal homolog 1 をコードする JAGN1 遺伝子が同定された[25]。常染色体劣性遺伝形式をとり、他の SCN と同様に好中球減少による易感染性を示す。

【病因・病態】
JAGN1 は小胞体に常駐し、初期分泌経路で機能するタンパク質である。JAGN1 変異体の好中球は、小胞体の超微細構造の欠損、顆粒の欠如、複数のタンパク質の N-グリコシル化の異常、アポトーシスの増加などの特徴をもつ。また JAGN1 は顆粒球コロニー刺激因子（G-SCF）受容体を介したシグナル伝達に必要であることが示されている。これらより JAGN1 は、好中球の分化と維持に重要な因子として考えられている。

【臨床像】[25]
① 臨床症状 好中球減少による呼吸器感染症、敗血症、皮膚膿瘍などの細菌感染症を繰り返す。
② 身体所見　骨や歯牙形成に異常をきたす症例が多く、逆三角形の顔などの特異顔貌を示す

例もある。

③ 検査所見 骨髄では前骨髄球から骨髄球期での maturation arrest を示し、全例で好中球減少症を呈する。また低ガンマグロブリン血症を呈した症例も報告されている。

【診断】
好中球減少を認める患者に対し、責任遺伝子（JAGN1）の解析を行うことで確定診断にいたる。
【治療】
G-CSF がほとんどの症例で投与されているが、反応性は不良であり、好中球数の有意な改善が得られない例が多い。予後は比較的良好であるが、感染症コントロール不良例や急性骨髄性白血病に移行した例では造血幹細胞移植が施行されている。

【合併症】
造血器外症状として、低身長、幽門狭窄症、脊柱管狭窄症、痙攣、股関節形成不全、骨粗鬆症、骨形成異常、膵臓機能不全、エナメル形成不全、大動脈縮窄症、泌尿器系奇形、甲状腺機能低下などの合併が報告されている。骨関連の合併症が多く、本疾患の特徴かもしれない。

【社会保障】
・小児慢性特定疾患
10　免疫疾患
大分類 5 : 原発性食細胞機能不全症および欠損症
細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

8. 3-Methylglutaconic aciduria

【疾患背景】

3-メチルグルタコン酸尿症（3-metylglutaconic aciduria：MGCA）はロイシン異化過程の代謝産物である 3-メチルグルタコン酸（MGA）の尿中排泄を認める疾患群の総称であり、現在 I 型からⅦ型に分類されている。2015 年 Wortmann らにより、神経学的症状と好中球減少を伴う 3-MGCA の 9 家族 14 人の患者において、CLPB 遺伝子のホモ接合変異もしくはヘテロ接合複合変異が同定された[26]。本症は MGCA Ⅶ型に分類され、常染色体劣性遺伝形式をとる。また 2021 年 Warren らにより、MGCA がない先天性重症好中球減少症の 5 人の患者から、CLPB 遺伝子のヘテロ接合性ドミナントネガティブ変異が責任遺伝子として同定されている[5]。

【病因・病態】

CLPB 遺伝子は、ATP 結合部位を持つ AAA+タンパク質ファミリーに属する ClpB caseinolytic peptidase B homolog をコードする[27, 28]。CLPB タンパク質はミトコンドリアに局在し、ヒトの組織に広く発現しており、成人の脳では高発現、顆粒球では低発現であることが示されている[26, 27]。CLPB 遺伝子異常による 3MGA の尿中排泄増加の詳細な機序は不明であるが、ロイシン生合成に関与するリンゴ酸脱水素酵素の可溶化とリフォールディングに ClpB タンパクが重要なことから、ロイシン生合成に関与している可能性が考えられている[26]。また好中球減少の詳細な機序も不明であるが、CLPB タンパク質は ATPase 活性を持ち、HAX1 などの重要なタンパク質と相互作用することから、過剰なアポトーシスが関連していると考えられている。

【臨床像】

① 臨床症状　表現型は非常に多様であるが、ほとんどの患者は幼児期に発症し、さまざまな運動異常や精神運動発達遅滞を伴う進行性の脳症を示す。重症度も様々で、生後早期から重度の神経障害を認める例から神経発達が正常な例まで報告されている。好中球減少も程度はさまざまであるが、その重症度は神経学的な表現型の重症度と一致する。また急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群/骨髄単球性前白血病に進行した例も報告されている[26]。
② 身体所見　ほとんどの症例で錐体路に病変がみられ、生後数ヶ月から重度の筋緊張低下を認め、その後重度の両側性痙縮へ進行する。最重症例では出生時から全身の筋緊張が高まった「stiff baby」として生まれた。約半数の例で小頭症を示し、顔面奇形を認める例もある。
③ 検査所見　全例で尿中 3-MGA の増加を認める。骨髄検査では、前骨髄球の段階での maturation arrest を示す。

【診断】

特徴的な臨床症状や尿中 3-MGS の増加を認める患者に対し、責任遺伝子（CLPB）の解析を行うことで確定診断にいたる。ただし、先天性好中球減少症の患者に対しても CLPB 遺伝子変異は考慮されるべきである。

【治療】

現在のところ特異的治療はなく、対症療法のみ行われている。

【合併症】

白内障を 14 例中 5 例に認めた他、痙攣や心筋症、甲状腺機能低下、注意欠陥多動性障害、失読症、書字障害などが報告されている。

【社会保障】

・小児慢性特定疾患
8 有機酸代謝異常症　大分類 2 メチルグルタコン尿症 細分類 28
・指定難病

メチルグルタコン酸尿症　告知番号 324

9. G-CSF 受容体欠損症

【疾患背景】

2014 年 Triot らにより、2 家族 4 人の患者において重症先天性好中球減少症の責任遺伝子として、顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-colony stimulation factor: G-CSF)受容体をコードする CSF3R 遺伝子が同定された[29]。常染色体劣性遺伝形式をとり、乳児期より好中球減少による感染を繰り返す。

【病因・病態】

G-CSF は単球・マクロファージ、血管内皮細胞、骨髄間質細胞、線維芽細胞などで産生される造血系サイトカインの一つであり、顆粒球・好中球系前駆細胞や顆粒球･マクロファージ系前駆細胞に作用して、細胞の分裂を促し、成熟好中球への分化を誘導する。このような細胞の分化増殖作用は、G-CSF 受容体との結合に強く依存する。本疾患は、G-CSF 受容体の細胞外ドメインをコードする CSF3R 遺伝子の変異が原因である。報告されている変異の機能解析では、G-CSF と G-CSF 受容体との結合能は正常だが、WSXWS モチーフが不安定となることで、活性タンパク質の適切なフォールディングが阻害され細胞膜への輸送が障害される。そのため好中球減少が起こるとされるが、詳細な病態は不明である。

【臨床像】[29]

① 臨床症状　乳児期より重症細菌感染症を繰り返す。
② 身体所見　特記すべき身体所見は認めない。
③ 検査所見　骨髄では ELANE や HAX1 遺伝子異常とは異なり、好中球の成熟障害はみられない。

【診断】

好中球減少を認める患者に対し、責任遺伝子（CSF3R)の解析を行うことで確定診断にいたる。

【治療】

G-CSF 製剤に対して反応不良である。GM-CSF の投与により好中球数が回復した症例も報告されている[30]。

【合併症】

これまでに 13 名の患者が報告されているが、MDS/AML の発症は報告されていない[29-31]。また、その他の疾患の合併の報告もない。

【社会保障】

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5 : 原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

10. SMARCD2 欠損症

【疾患背景】

2017 年 Witzel らにより、好中球減少症、特異的顆粒欠乏症、芽球増加を伴う骨髄異形成、および様々な発生異常を特徴とする 3 家族 4 人の患者から、SMARCD2 遺伝子のホモ接合性機能喪失変異が同定された[32]。常染色体劣性遺伝形式をとり、好中球二次顆粒欠損症（neutrophil-specifiv granule deficiency: SGD）の 2 型に分類される。

【病因・病態】

SMARCD2 遺伝子は、SWI/SNF(SWItch/Surose Non-Fermenting)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 をコードする。SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体は、骨髄系細胞に特異的な転写因子である CCAAT/Enhancer Binding Protein-ε（CEBP ε）を好中球の二次顆粒遺伝子のプロ

モーターに誘導し、顆粒球の分化に必要である。本疾患では SMARDCD2 タンパクの欠損により、二次顆粒遺伝子の発現が障害される。二次顆粒の産生は、前骨髄球から骨髄球の分化に重要であり、また二次顆粒欠損により機能的にも異常をきたす。

【臨床像】

① 臨床症状　新生児期に臍帯脱落遅延を呈し、その後、肺炎、敗血症、慢性下痢などの重篤な再発性細菌感染症や真菌感染症を発症する。
② 身体所見　耳介低位や特異顔貌、歯牙形成不全などが報告されている。
③ 検査所見　血液学的検査では、ミエロペルオキシダーゼやラクトフェリンなどの二次顆粒の発現低下または欠如を伴う好中球減少を認める。骨髄では好中球顆粒球の減少、好中球の成熟停止、異形巨核球などを伴う過形成像を認め、進行性の骨髄異形成を呈する。4 名中 2 名は貧血を呈し、1 名は血小板減少症を呈していた。

【診断】

好中球減少、二次顆粒欠損を認める患者に対し、責任遺伝子（SMARCD2）の解析を行うことで確定診断にいたる。

【治療】

これまで報告されている 6 例のうち、4 例で造血幹細胞移植が行われたいずれも生存している。一方、移植が行われなかった 2 例はともに幼児期に死亡している。症例数は限られるが、造血幹細胞移植が有効な可能性がある。G-CSF 製剤に対する反応は不良と考えられる。

【合併症】

軽度から中等度の発達遅滞や学習障害、特異顔貌や骨粗鬆症、股関節形成不全など骨の異常、歯牙形成不全などが報告されている。

【社会保障】

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

11. Specific granule 欠損症

【疾患背景】

好中球特異的顆粒欠損症（SGD）1 型は、好中球の機能障害、好中球核の両葉化、好中球特異的顆粒の欠如を特徴とするまれな常染色体劣性の原発性免疫不全症である。SGD の責任遺伝子として CCAAT/Enhancer Binding Protein-ε をコードする CEBPE 遺伝子が同定されており、これまでに 3 例が報告されている[33-35]。

【病因・病態】

C/EBP ε は、広く発現する転写因子である CEBP ファミリーのメンバーであり、顆粒球の分化に必須である。また C/EBP ε は、ラクトフェリンやディフェンシンなどの二次顆粒タンパク質をコードする遺伝子の発現に不可欠である。C/EBP ε 異常症の患者の好中球は、非典型的な両葉状の核を示し、すべての二次および三次顆粒タンパク質の発現を欠き、走化性、凝集性、受容体のアップレギュレーション、および殺菌活性などの機能にも欠陥があるため、再発性の重篤な細菌感染症を引き起こす。

【臨床像】

① 臨床症状　好中球の機能異常により、生後早期から特に皮膚、耳、肺、リンパ節などの重篤な細菌感染症を繰り返す。
② 身体所見　明らかな身体的異常は報告されていない。

③ 検査所見　末梢血塗末標本で好中球に特徴的な両葉状の核と細胞質顆粒の欠如を認める。

【診断】

重症細菌感染症を繰り返し、二次顆粒欠損を認める患者に対し、責任遺伝子（CEBPE）の解析を行うことで確定診断にいたる。

【治療】

感染症治療を中心とした対症療法を行う。これまでに造血幹細胞移植を試行した報告はない。また G-CSF を使用した報告はなく、その有効性は不明である。

【合併症】

SGD2 型のような神経、骨の合併症はこれまでに報告されていない。MDS/AML を発症した報告もない。

【社会保障】

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

12. Scwachmann-Diamond 症候群

【疾患背景】

Scwachmann-Diamond 症候群（SDS）は、膵外分泌不全、骨髄不全、骨格異常を主徴とする先天性骨髄不全症候群である。1964 年に Shwachman らによって初めて報告された。常染色体劣性遺伝形式をとり、これまでに責任遺伝子として SBDS、DNAJC21、EFL1 が報告されている[36-38]。SDS のほとんどは SBDS 遺伝子異常により、DNAJC21 遺伝子異常、EFL1 遺伝子異常はそれぞれ 1%未満と稀である。

【病因・病態】

SBDS、DNAJC21、EFL1 タンパクはいずれもリボソーム生成、特に 60S サブユニットの成熟に重要な役割を果たす。これらのタンパクの異常により、成熟したリボソームの形成が阻害されることで骨髄不全などの症状をきたすと考えられている[38, 39]。特に SDS 患者の CD34 陽性骨髄細胞では、Fas を介したアポトーシスが亢進していることが報告されている[40]。

【臨床像】

① 臨床症状

血液学的異常：ほとんどの症例で好中球減少を認め、幼少期からの再発性細菌感染症をきたす。貧血、血小板減少も大部分に認められ、多くは断続的であったり、臨床的に無症状であったりするが、一部の患者では重症再生不良性貧血の診断基準を満たす。また SDS では骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の発症リスクが高く、これらの予後は不良である。

膵外分泌不全：乳児期より脂肪性下痢、発育不全をきたす。重症度は軽症から重症までさまざまであるが、多くの患者で年齢とともに症状が改善し、4 歳までに脂肪吸収が正常となり、半数の患者で膵酵素補充を中止することができる。

② 身体所見　胸郭異常や骨幹端形成異常証などの骨格異常を高率に認め、約半数で低身長を認

める。

③ 検査所見

血液学的検査：末梢血では上記のような血球減少を認め、MCV、HbF の高値がしばしば認められる。骨髄では、軽度の異形成がしばしば認められる。また MDS/AML を発症していないにもかかわらず del(20)(q11)や i(7)(q10)などの染色体異常を起こすことが知られている。これらは自然に消失する場合が多く、解釈には注意が必要である。また、好中球の遊走能異常が報告されており、細菌感染症の重要な要因と考えられる。

膵外分泌不全：血清トリプシノーゲン、膵型ア

ミラーゼの低値、便中脂肪定量検査の異常、腹部画像検査で膵臓脂肪腫症などを認める。病理学的には腺房が広範に脂肪に置換されている。骨異常：低回転性の骨粗鬆症が報告されている。

【診断】
膵外分泌不全および血液学的異常を認める症例について、責任遺伝子（DNAJC21、EFL1、SBDS）の解析を行い、両アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

【治療】
膵外分泌性不全に対しては、膵酵素の経口投与と脂溶性ビタミンの補給が行われる。貧血や血小板減少に対しては、赤血球や血小板の輸血が考慮される。重症感染症や、好中球数が500/mm3 以下の状態が続く場合には、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）が使用される。重度の汎血球減少症、MDS/AML の治療には造血幹細胞移植（HSCT）を考慮すべきである。

【合併症】
血清アミノトランスフェラーゼの上昇を伴う肝腫大および肝機能障害がしばしば認められ、特に DNAJC21 異常症で多い。そのほか認知障害、行動障害、皮膚の異常、歯牙の異常、先天性下垂機能低下症、糖尿病、成長ホルモン欠乏症、心疾患などが報告されている。

【社会保障】
・小児慢性特定疾患
10　免疫疾患
大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症
細分類 39：シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

13. HYOU1 欠損症
【疾患背景】
2017 年に好中球減少、複合免疫不全、糖代謝異常を示す 45 歳の女性の症例においてHYOU1 遺伝子異常が同定された[41]。現時点でこの一例の報告のみである。

【病因・病態】
HYOU1 は小胞体やミトコンドリアに局在するシャペロンであり、酸化ストレスや小胞体ストレス反応等の細胞ストレス反応に関与する分子である。HYOU1 の ATPase domain の変異によりシャペロン機能に必要な構造変化が障害され、小胞体ストレス反応やミトコンドリア機能障害から細胞死が誘導されると考えられている[41]。

【臨床像】
① 臨床症状　出生時より発育不全、複合免疫不全、糖代謝異常（ストレス誘導性低血糖）や、重症の細菌ヘルペス歯肉口内炎、成人期にヘルペス脳炎、外陰部疣贅を発症する。免疫調節障害の症状として、思春期に化膿性汗腺炎、成人期に高安病を発症する。HPV 感染様々な程度の好中球減少を認め、生後より細菌感染症を反復する。また遅発月経を認める。
② 身体所見　成長障害、顔面形成異常（瓜実顔、傾斜の大きい前額，毛髪線高位、耳介低位、高口蓋など）鳩胸、長管骨の骨幹端の拡大が認められる。
③ 検査所見　好中球減少症、樹状細胞、B 細胞欠損の他、小球性低色素性貧血や変動性の血小板減少症を認める。好中球遊走能の軽度低下、活性酸素産生能の亢進も合併する。骨髄所見では顆粒球の成熟障害を認める。

【診断】
好中球減少及び複合免疫不全、成長障害や糖代謝異常を認める症例において、責任遺伝子（HYOU1）の解析を行い、両アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

【治療】
1 症例のみの報告であるが、G-CSF 製剤の投与により骨髄でみられた顆粒球成熟障害は改善されている。またガンマグロブリン製剤の投与により細菌感染症の頻度が低下している。悪性転化は認められていない。

【合併症】
成長障害、顔面形成異常、複合免疫不全、糖代謝異常

【社会保障】
・小児慢性特定疾患
10　免疫疾患
大分類 5 : 原発性食細胞機能不全症および欠損症
細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症
・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

14. SRP54 欠損症
【疾患背景】
2017 年に Shwachman-Diamond 症候群（SDS）において SRP54 遺伝子異常が同定された[42]。その後 2018 年に SCN においても新たな責任遺伝子として、SRP54 が報告された[43]。SCN の原因として ELANE 異常症の次に頻度が多いとの報告もあり、本邦でも症例報告が挙がってきている。

【病因・病態】
SRP（Signal Recognition Particle）は一つの RNA 分子と 6 つの蛋白質（SRP54, SRP19, SRP68, SRP72, SRP9, SRP14）より構成されているリボ核蛋白質複合体であり、リボソームで翻訳が始まった新生蛋白質の小胞体内への輸送に関与する。GTPase 蛋白である SRP54 遺伝子異常により、小胞体ストレス及びオートファジーが誘導され細胞死に至ると考えられている[43]。SRP54 の G1 ドメインの変異は血液学的異常のみ呈し、G4, G5 ドメインの変異は血液学的異常に加えて神経発達遅滞や膵外分泌不全と関連がある推定されている。参考までに SRP72 遺伝子異常は再生不良性貧血及び MDS を呈した 2 家系で同定されている。また、最近 SRP68 のホモ接合性変異が好中球減少症において同定されている[44]。

【臨床像と重症度分類】
① 臨床症状　多くの患者において ANC 500/μl 未満の好中球減少を認め、生後より細菌感染症を反復する。周期性好中球減少症を呈する症例報告もある。一部の患者に膵外分泌不全や神経症状（神経発達遅滞、学習障害、てんかん、自閉症など）、骨症状がみられる。
② 身体所見　神経発達遅滞や骨格異常を合併することがある。骨異常を呈する症例では、胸郭異常や骨幹端形成異常証などの骨格異常を認める。
③ 検査所見　好中球減少症が認められる。便中エラスターゼ、血清リパーゼ、血清トリプシノーゲン、膵型アミラーゼの低値、便中脂肪定量検査の異常があれば膵外分泌不全を疑う。通常骨髄では前骨髄球の段階での成熟障害を認めるが、成熟障害が間欠的にみられる場合も報告されている[45]。

【診断】
生後より好中球減少症を呈する症例について、責任遺伝子（SRP54）の解析を行い、片アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

【治療】
多くの患者においてG-CSF投与で好中球増加が認められているが、約40%の患者はG-CSF抵抗性もしくは高用量を必要としている[45]。膵外分泌不全に対しては、膵酵素の経口投与と脂溶性ビタミンの補給が行われる。歯肉口内炎も多くの患者で認められており、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。

【合併症】
膵外分泌不全や神経症状、骨格異常の合併に注意が必要である。悪性転化の報告は現時点で認めていない。

【社会保障】
・小児慢性特定疾患
10　免疫疾患
大分類 5 : 原発性食細胞機能不全症および欠損症
細分類 37:35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

【診断】
好中球減少を認めた場合の診断フローチャートを示す。

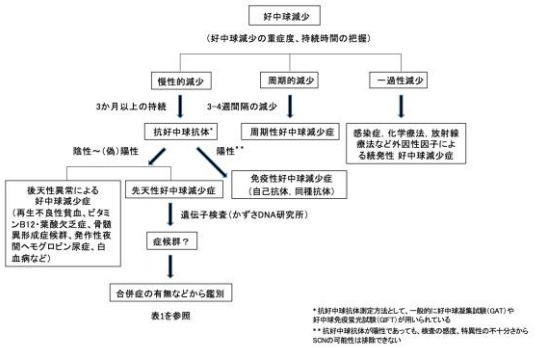


表 1

先天性好中球減少症	責任遺伝子	遺伝形式	合併所見	G-CSFへの反応性	MDS/AMLのリスク
1. 糖原病1b型	G6PT1	AR	空腹時低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症、肝腫大	有り	報告有り
2. X連鎖性好中球減少症	WAS	XL GOF	好中球減少、骨髄球分化障害、単球減少、リンパ球異常	有り	報告有り
3. P14/LAMTOR2欠損症	LAMTOR2	AR	好中球減少、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	有り	報告無し
4. Barth症候群	TAZ	XL	心筋症、筋疾患、成長障害、好中球減少	有り	報告無し
5. Cohen症候群	VPS13B	AR	顔面奇形、精神発達遅滞、肥満、難聴、好中球減少	有り	報告無し
6. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	USB1	AR	網膜症、発達遅滞、顔面奇形、多形皮膚萎縮	有り	報告有り
7. JAGN1 欠損症	JAGN1	AR	骨髄球分化障害、骨減少症	無し	報告有り
8. 3-Methylglutaconic aciduria	CLPB	AR	神経認知発達異常、小頭症、低血糖、筋緊張低、運動失調、痙攣、白内障、子宮内発育遅延	有り	報告有り
9. G-CSF受容体欠損症	CSF3R	AR	ストレス応答性好中球産生障害	無し	報告無し
10. SMARCD2欠損症	SMARCD2	AR	好中球減少症、発達障害、骨、造血幹細胞、骨髄異形成	無し	報告有り
11. Specific granule欠損症	CEBPE	AR	好中球減少、分葉核好中球	不明	報告無し
12. Shwachman-Diamond症候群	SBDS	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成	有り	報告有り
	DNAJC21	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成		報告有り
	EFL1	AR			報告無し
13. HYOU1欠損症	HYOU1	AR	低血糖、炎症性合併症	有り	報告無し
14. SRP54欠損症	SRP54	AD	好中球減少、膵外分泌不全、骨形成不全	有り	報告無し

【重症度分類】
好中球減少症における重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は 好中球絶対数の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。G-CSF の使用の有無にかかわらず、MDS/AML への移行・進展症例は最重症である。

表2　重症度分類

軽症から中等症	咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、皮膚感染症、蜂窩織炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍
重症	肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、中枢神経系感染症（比較的稀）、MDS/AMLへの進展

【フォローアップ指針】
好中球減少症のみならず、合併症に応じたフォローアップが必要である。一部の疾患で MDS/AML へ進展が報告されており、慎重な経過観察が必要である。

【診療上注意すべき点】
好中球減少症に伴う感染症のコントロールが重要である。疾患によって G-CSF 製剤に不応であるため、遺伝子型による疾患に応じた治療管理が求められる。MDS/AML 合併例が報告されている疾患については特に注意深いフォローが必要である。

【予後、成人期の課題】
各疾患において、好中球減少症及び他の身体症状、合併症に応じた治療及びフォローアップが望まれる。

【文献】

1) A. M. Li, S. Thyagu, D. Maze, R. Schreiber, S. Sirrs, S. Stockler-Ipsiroglu, H. Sutherland, S. Vercauteren, K. R. Schultz, Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length, Pediatr Hematol Oncol 35(1) (2018) 45-51.
2) J. Y. Chou, H. S. Jun, B. C. Mansfield, Neutropenia in type Ib glycogen storage disease, Curr Opin Hematol 17(1) (2010) 36-42.
3) J. P. Rake, G. Visser, P. Labrune, J. V. Leonard, K. Ullrich, G. P. Smit, Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I), Eur J Pediatr 161 Suppl 1 (2002) S20-34.
4) G. Visser, J. P. Rake, J. Fernandes, P. Labrune, J. V. Leonard, S. Moses, K. Ullrich, G. P. Smit, Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I, J Pediatr 137(2) (2000) 187-91.
5) D. C. Dale, A. A. Bolyard, T. Marrero,

M. L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L. A. Boxer, P. S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I. A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D. A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, Curr Opin Hematol 26(1) (2019) 16-21.

6) D. Melis, G. Minopoli, F. Balivo, P. Marcolongo, R. Parini, S. Paci, C. Dionisi-Vici, R. Della Casa, A. Benedetti, G. Andria, G. Parenti, Vitamin E Improves Clinical Outcome of Patients Affected by Glycogen Storage Disease Type Ib, JIMD Rep 25 (2016) 39-45.
7) K. Devriendt, A. S. Kim, G. Mathijs, S. G. Frints, M. Schwartz, J. J. Van Den Oord, G. E. Verhoef, M. A. Boogaerts, J. P. Fryns, D. You, M. K. Rosen, P. Vandenberghe, Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia, Nat Genet 27(3) (2001) 313-7.
8) P. J. Ancliff, M. P. Blundell, G. O. Cory, Y. Calle, A. Worth, H. Kempski, S. Burns, G. E. Jones, J. Sinclair, C. Kinnon, I. M. Hann, R. E. Gale, D. C. Linch, A. J. Thrasher, Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia, Blood 108(7) (2006) 2182-9.
9) D. A. Moulding, M. P. Blundell, D. G. Spiller, M. R. White, G. O. Cory, Y. Calle, H. Kempski, J. Sinclair, P. J. Ancliff, C. Kinnon, G. E. Jones, A. J. Thrasher, Unregulated actin polymerization by WASp causes defects of mitosis and cytokinesis in X-linked neutropenia, J Exp Med 204(9) (2007) 2213-24.
10) K. Beel, M. M. Cotter, J. Blatny, J. Bond, G. Lucas, F. Green, V. Vanduppen, D. W. Leung, S. Rooney, O. P. Smith, M. K. Rosen, P. Vandenberghe, A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene, Br J Haematol 144(1) (2009) 120-6.
11) M. He, M. B. Saeed, J. Record, M. Keszei, L. Goncalves Pinho, L. Vasconcelos-Fontes, R. D'Aulerio, R. Vieira, M. M. S. Oliveira, C. Geyer, L. Bohaumilitzky, M. Thiemann, E. Deordieva, L. Buedts, J. P. Matias Lopes, D. Pershin, L. Hammarstrom, Y. Xia, X. Zhao, C. Cunningham-Rundles, A. J. Thrasher, S. O. Burns, V. Cotta-de-Almeida, C. Liu, A. Shcherbina, P. Vandenberghe, L. S. Westerberg, Overactive WASp in X-linked neutropenia leads to aberrant B-cell division and accelerated plasma cell generation, J Allergy Clin Immunol (2021).
12) G. Bohn, A. Allroth, G. Brandes, J. Thiel, E. Glocker, A. A. Schaffer, C. Rathinam, N. Taub, D. Teis, C. Zeidler, R. A. Dewey, R. Geffers, J. Buer, L. A. Huber, K. Welte, B. Grimbacher, C. Klein, A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14, Nat Med 13(1) (2007) 38-45.
13) D. Teis, N. Taub, R. Kurzbauer, D. Hilber, M. E. de Araujo, M. Erlacher, M. Offterdinger, A. Villunger, S. Geley, G. Bohn, C. Klein, M. W. Hess, L. A. Huber, p14-MP1-MEK1 signaling regulates endosomal traffic and cellular proliferation during tissue homeostasis, J Cell Biol 175(6) (2006) 861-8.
14) F. Sparber, J. M. Scheffler, N. Amberg, C. H. Tripp, V. Heib, M. Hermann, S. P. Zahner, B. E. Clausen, B. Reizis, L. A. Huber, P. Stoitzner, N. Romani, The late endosomal adaptor molecule p14 (LAMTOR2) represents a novel regulator of Langerhans cell homeostasis, Blood 123(2) (2014) 217-27.
15) S. L. Clarke, A. Bowron, I. L. Gonzalez, S. J. Groves, R. Newbury-Ecob, N. Clayton, R. P. Martin, B. Tsai-Goodman, V. Garratt, M. Ashworth, V. M. Bowen, K. R. McCurdy, M. K. Damin, C. T. Spencer, M. J. Toth, R. I. Kelley, C. G. Steward, Barth syndrome, Orphanet J Rare Dis 8 (2013) 23.

16) C. Ferreira, G. Pierre, R. Thompson, H. Vernon, Barth Syndrome, in: M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa, A. Amemiya (Eds.), GeneReviews(®), University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), 1993.
17) A. Bowron, R. Frost, V. E. Powers, P. H. Thomas, S. J. Heales, C. G. Steward, Diagnosis of Barth syndrome using a novel LC-MS/MS method for leukocyte cardiolipin analysis, J Inherit Metab Dis 36(5) (2013) 741-6.
18) L. Duplomb, S. Duvet, D. Picot, G. Jego, S. El Chehadeh-Djebbar, N. Marle, N. Gigot, B. Aral, V. Carmignac, J. Thevenon, E. Lopez, J. B. Riviere, A. Klein, C. Philippe, N. Droin, E. Blair, F. Girodon, J. Donadieu, C. Bellanne-Chantelot, L. Delva, J. C. Michalski, E. Solary, L. Faivre, F. Foulquier, C. Thauvin-Robinet, Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects, Hum Mol Genet 23(9) (2014) 2391-9.
19) S. Koike, R. Jahn, SNAREs define targeting specificity of trafficking vesicles by combinatorial interaction with tethering factors, Nat Commun 10(1) (2019) 1608.
20) [20] K. Hurmerinta, S. Pirinen, O. Kovero, S. Kivitie-Kallio, Craniofacial features in Cohen syndrome: an anthropometric and cephalometric analysis of 14 patients, Clin Genet 62(2) (2002) 157-64.
21) O. Olivieri, S. Lombardi, C. Russo, R. Corrocher, Increased neutrophil adhesive capability in Cohen syndrome, an autosomal recessive disorder associated with granulocytopenia, Haematologica 83(9) (1998) 778-82.
22) L. Wang, C. Clericuzio, L. Larizza, Poikiloderma with Neutropenia, in: M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa, A. Amemiya (Eds.), GeneReviews(®), University of Washington, Seattle
23) Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), 1993.
24) H. Vahidnezhad, L. Youssefian, A. H. Saeidian, L. M. Boyden, A. Touati, N. Harvey, M. Naji, M. Zabihi, M. Barzegar, S. Sotoudeh, L. Liu, A. Guy, A. Kariminejad, S. Zeinali, K. A. Choate, J. A. McGrath, J. Uitto, Kindler epidermolysis bullosa-like skin phenotype and downregulated basement membrane zone gene expression in poikiloderma with neutropenia and a homozygous USB1 mutation, Matrix Biol 99 (2021) 43-57.
25) S. Bilgic Eltan, A. P. Sefer, I. S. Karakus, A. Ozen, E. Karakoc-Aydiner, S. Baris, Lymphopenia with Low T and NK Cells in a Patient with USB1 Mutation, Rare Findings in Clericuzio-Type Poikiloderma with Neutropenia, J Clin Immunol 41(5) (2021) 1106-1111.
26) K. Boztug, P. M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, A. Antonopoulos, S. M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J. W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C. D. Conde, M. H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J. M. Penninger, K. L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, Nat Genet 46(9) (2014) 1021-7.
27) S. B. Wortmann, S. Zietkiewicz, M. Kousi, R. Szklarczyk, T. B. Haack, S. W. Gersting, A. C. Muntau, A. Rakovic, G. H. Renkema, R. J. Rodenburg, T. M. Strom, T. Meitinger, M. E. Rubio-Gozalbo, E. Chrusciel, F. Distelmaier, C. Golzio, J. H. Jansen, C.

van Karnebeek, Y. Lillquist, T. Lucke, K. Ounap, R. Zordania, J. Yaplito-Lee, H. van Bokhoven, J. N. Spelbrink, F. M. Vaz, M. Pras-Raves, R. Ploski, E. Pronicka, C. Klein, M. A. Willemsen, A. P. de Brouwer, H. Prokisch, N. Katsanis, R. A. Wevers, CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder, Am J Hum Genet 96(2) (2015) 245-57.

28) C. Saunders, L. Smith, F. Wibrand, K. Ravn, P. Bross, I. Thiffault, M. Christensen, A. Atherton, E. Farrow, N. Miller, S. F. Kingsmore, E. Ostergaard, CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria, Am J Hum Genet 96(2) (2015) 258-65.

29) J. M. Capo-Chichi, S. Boissel, E. Brustein, S. Pickles, C. Fallet-Bianco, C. Nassif, L. Patry, S. Dobrzeniecka, M. Liao, D. Labuda, M. E. Samuels, F. F. Hamdan, C. Vande Velde, G. A. Rouleau, P. Drapeau, J. L. Michaud, Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria, J Med Genet 52(5) (2015) 303-11.

30) A. Triot, P. M. Jarvinen, J. I. Arostegui, D. Murugan, N. Kohistani, J. L. Dapena Diaz, T. Racek, J. Puchalka, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, D. Kotlarz, D. Pfeifer, C. Diaz de Heredia Rubio, M. A. Ozdemir, T. Patiroglu, M. Karakukcu, J. Sanchez de Toledo Codina, J. Yague, I. P. Touw, E. Unal, C. Klein, Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia, Blood 123(24) (2014) 3811-7.

31) M. Klimiankou, O. Klimenkova, M. Uenalan, A. Zeidler, S. Mellor-Heineke, S. Kandabarau, J. Skokowa, C. Zeidler, K. Welte, GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations, Blood 126(15) (2015) 1865-7.

32) E. G. G. Sprenkeler, A. T. J. Tool, I. C. Kreft, F. P. J. van Alphen, S. L. Seneviratne, J. Maimaris, A. Luqmani, K. van Leeuwen, R. van Bruggen, S. O. Burns, T. W. Kuijpers, Loss-of-function mutations in CSF3R cause moderate neutropenia with fully mature neutrophils: two novel pedigrees, Br J Haematol 191(5) (2020) 930-934.

33) [32] M. Witzel, D. Petersheim, Y. Fan, E. Bahrami, T. Racek, M. Rohlfs, J. Puchalka, C. Mertes, J. Gagneur, C. Ziegenhain, W. Enard, A. Stray-Pedersen, P. D. Arkwright, M. R. Abboud, V. Pazhakh, G. J. Lieschke, P. M. Krawitz, M. Dahlhoff, M. R. Schneider, E. Wolf, H. P. Horny, H. Schmidt, A. A. Schaffer, C. Klein, Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes, Nat Genet 49(5) (2017) 742-752.

34) J. A. Lekstrom-Himes, S. E. Dorman, P. Kopar, S. M. Holland, J. I. Gallin, Neutrophil-specific granule deficiency results from a novel mutation with loss of function of the transcription factor CCAAT/enhancer binding protein epsilon, J Exp Med 189(11) (1999) 1847-52.

35) A. F. Gombart, M. Shiohara, S. H. Kwok, K. Agematsu, A. Komiyama, H. P. Koeffler, Neutrophil-specific granule deficiency: homozygous recessive inheritance of a frameshift mutation in the gene encoding transcription factor CCAAT/enhancer binding protein--epsilon, Blood 97(9) (2001) 2561-7.

36) T. Wada, T. Akagi, M. Muraoka, T. Toma, K. Kaji, K. Agematsu, H. P. Koeffler, T. Yokota, A. Yachie, A Novel In-Frame Deletion in the Leucine Zipper Domain of C/EBPepsilon Leads to Neutrophil-Specific Granule Deficiency, J Immunol 195(1) (2015) 80-6.

37) J. R. Woloszynek, R. J. Rothbaum, A. S.

Rawls, P. J. Minx, R. K. Wilson, P. J. Mason, M. Bessler, D. C. Link, Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman–Diamond syndrome, Blood 104(12) (2004) 3588–90.
38) S. Dhanraj, A. Matveev, H. Li, S. Lauhasurayotin, L. Jardine, M. Cada, B. Zlateska, C. S. Tailor, J. Zhou, R. Mendoza–Londono, A. Vincent, P. R. Durie, S. W. Scherer, J. M. Rommens, E. Heon, Y. Dror, Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman–Diamond syndrome, Blood 129(11) (2017) 1557–1562.
39) S. Tan, L. Kermasson, A. Hoslin, P. Jaako, A. Faille, A. Acevedo–Arozena, E. Lengline, D. Ranta, M. Poirée, O. Fenneteau, H. Ducou le Pointe, S. Fumagalli, B. Beaupain, P. Nitschké, C. Bôle–Feysot, J. P. de Villartay, C. Bellanné–Chantelot, J. Donadieu, C. Kannengiesser, A. J. Warren, P. Revy, EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman–Diamond syndrome, Blood 134(3) (2019) 277–290.
40) C. C. Wong, D. Traynor, N. Basse, R. R. Kay, A. J. Warren, Defective ribosome assembly in Shwachman–Diamond syndrome, Blood 118(16) (2011) 4305–12.
41) Y. Dror, M. H. Freedman, Shwachman–Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway, Blood 97(10) (2001) 3011–6.
42) E. M. Haapaniemi, C. L. Fogarty, S. Keskitalo, S. Katayama, H. Vihinen, M. Ilander, S. Mustjoki, K. Krjutskov, M. Lehto, T. Hautala, O. Eriksson, E. Jokitalo, V. Velagapudi, M. Varjosalo, M. Seppanen, J. Kere, Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1, J Allergy Clin Immunol 139(4) (2017) 1391–1393 e11.
43) R. Carapito, M. Konantz, C. Paillard, Z. Miao, A. Pichot, M. S. Leduc, Y. Yang, K. L. Bergstrom, D. H. Mahoney, D. L. Shardy, G. Alsaleh, L. Naegely, A. Kolmer, N. Paul, A. Hanauer, V. Rolli, J. S. Muller, E. Alghisi, L. Sauteur, C. Macquin, A. Morlon, C. S. Sancho, P. Amati–Bonneau, V. Procaccio, A. L. Mosca–Boidron, N. Marle, N. Osmani, O. Lefebvre, J. G. Goetz, S. Unal, N. A. Akarsu, M. Radosavljevic, M. P. Chenard, F. Rialland, A. Grain, M. C. Bene, M. Eveillard, M. Vincent, J. Guy, L. Faivre, C. Thauvin–Robinet, J. Thevenon, K. Myers, M. D. Fleming, A. Shimamura, E. Bottollier–Lemallaz, E. Westhof, C. Lengerke, B. Isidor, S. Bahram, Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman–Diamond–like features, J Clin Invest 127(11) (2017) 4090–4103.
44) C. Bellanné–Chantelot, B. Schmaltz–Panneau, C. Marty, O. Fenneteau, I. Callebaut, S. Clauin, A. Docet, G. L. Damaj, T. Leblanc, I. Pellier, C. Stoven, S. Souquere, I. Antony–Debré, B. Beaupain, N. Aladjidi, V. Barlogis, F. Bauduer, P. Bensaid, O. Boespflug–Tanguy, C. Berger, Y. Bertrand, L. Carausu, C. Fieschi, C. Galambrun, A. Schmidt, H. Journel, F. Mazingue, B. Nelken, T. C. Quah, E. Oksenhendler, M. Ouachée, M. Pasquet, V. Saada, F. Suarez, G. Pierron, W. Vainchenker, I. Plo, J. Donadieu, Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman–Diamond–like syndrome, Blood 132(12) (2018) 1318–1331.
45) B. Schmaltz–Panneau, A. Pagnier, S. Clauin, J. Buratti, C. Marty, O. Fenneteau, K. Dieterich, B. Beaupain, J. Donadieu, I. Plo, C. Bellanné–Chantelot, Identification of biallelic germline variants of SRP68 in a sporadic case with severe congenital neutropenia, Haematologica 106(4) (2021) 1216–1219.
46) F. Saettini, A. Cattoni, M. D' Angio, P. Corti, S. Maitz, F. Pagni, D. Seminati, L. Pezzoli, M. Iascone, A. Biondi, S. Bonanomi, Intermittent granulocyte maturation arrest, hypocellular bone marrow, and episodic

normal neutrophil count can be associated with SRP54 mutations causing Shwachman-Diamond-like syndrome, Br J Haematol 189(4) (2020) e171-e174.

2章

【CQ１】先天性好中球減少症を呈する疾患において造血幹細胞移植が必要か？

推奨：G-CSF に不応で重症感染症を繰り返す場合や、MDS/AML の発症あるいはそのリスクが高い疾患では、根治療法として造血幹細胞移植が有用である

根拠の確かさ：C

【要約】

感染症管理が困難な場合や MDS/AML の発症あるいはハイリスクである場合に、造血幹細胞移植は根治療法として考慮される。

【解説】

多くの疾患で、G-CSF により好中球の上昇が認められ、抗菌薬との併用により、感染症管理が可能である。一方、糖原病 1b 型[1]や JAGN1 欠損症[2]、SMARCD2 欠損症[3]、Scwachmann-Diamond 症候群[4]などでは造血幹細胞移植の有効性が報告されており、特に G-CSF に不応で重症感染症を繰り返す場合や、MDS/AML の発症あるいはそのリスクが高い場合に検討される。ただし、合併症などが存在する場合には総合的な判断が必要である。

検索式 Pubmed で以下の通り検索を行なったが、heterogenous な稀少疾患群のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。

“congenital neutropenia” and “hematopoietic stem cell transplantation”
77 件

1) D. C. Dale, A. A. Bolyard, T. Marrero, M. L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L. A. Boxer, P. S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I. A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D. A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, Curr Opin Hematol 26(1) (2019) 16-21.
2) K. Boztug, P. M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, A. Antonopoulos, S. M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J. W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C. D. Conde, M. H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J. M. Penninger, 根 K. L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, Nat Genet 46(9) (2014) 1021-7.
3) E. Yucel, I. S. Karakus, A. Krolo, A. Kiykim, R. J. Heredia, Z. Tamay, F. E. Cipe, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen, S. Karaman, K. Boztug, S. Baris, Novel Frameshift Autosomal Recessive Loss-of-Function Mutation in SMARCD2 Encoding a Chromatin Remodeling Factor Mediates Granulopoiesis, J Clin Immunol 41(1) (2021) 59-65.
4) Y. Dror, J. Donadieu, J. Koglmeier, J. Dodge, S. Toiviainen-Salo, O. Makitie, E. Kerr, C. Zeidler, A. Shimamura, N. Shah, M. Cipolli, T. Kuijpers, P. Durie, J. Rommens, L. Siderius, J. M. Liu, Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome, Ann N Y Acad Sci 1242 (2011) 40-55.

【CQ2】先天性好中球減少症を呈する疾患において G-CSF の投与は有用か？

推奨：G-CSF 製剤への反応性は疾患毎に異なる。G-CSF の有効性が報告されている疾患においては、患者の臨床症状に応じた G-CSF 投与が推奨される。ただし、MDS/AML の発症リスクが報告されている疾患においては、G-CSF 投与の利点とリスクを考慮した慎重な判断が求められる。

根拠の確かさ：C

【要約】

多くの疾患でG-CSFに対する反応は良好であるが、一部の疾患で臨床的効果が乏しいことが報告されている。またMDS/AMLの素因がある疾患については、定期的なモニタリングと共に、重症感染症罹患時に使用を限定するなどの配慮が必要である。

【解説】

糖原病1b型[1]、P14/LAMTOR2欠損症[2]、Barth症候群（[3]、Cohen症候群[4]、3-メチルグルタコン酸尿症[5]は、G-CSFに対する反応は良好であり、好中球数の増加と共に感染症罹患頻度の減少など臨床的有用性が報告されている。一方、JAGN1欠損症[6]やG-CSF受容体欠損症[7]、SMARCD2欠損症[8, 9]については、G-CSFに対する反応は不良とされる。X連鎖性好中球減少症[10, 11]とClericuzio症候群[12]に関しては、好中球数の増加作用はあるものの臨床的に必ずしも有効とはいえないため、重症化リスクの高い乳児期、重度の好中球減少を伴う重症感染症罹患時などに限定した使用が推奨される。また、MDS/AMLの発症あるいはその素因が報告されている糖原病1b型[1]、X連鎖性好中球減少症[10]、Clericuzio症候群[12]、JAGN1欠損症[6]、3-メチルグルタコン酸尿症[5]、SMARCD2欠損症[8]、Scwachmann-Diamond症候群[13]では、G-CSFの漫然とした投与を避け、定期的な骨髄検査を考慮する必要がある。

検索式 Pubmedで以下の通り検索を行なったが、heterogenousな稀少疾患群のため本QC作成に参考となる文献は挙げられなかった。

“congenital neutropenia” and “G-CSF”
358件

1) D. C. Dale, A. A. Bolyard, T. Marrero, M. L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L. A. Boxer, P. S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I. A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D. A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, Curr Opin Hematol 26(1) (2019) 16-21.
2) G. Bohn, A. Allroth, G. Brandes, J. Thiel, E. Glocker, A. A. Schaffer, C. Rathinam, N. Taub, D. Teis, C. Zeidler, R. A. Dewey, R. Geffers, J. Buer, L. A. Huber, K. Welte, B. Grimbacher, C. Klein, A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14, Nat Med 13(1) (2007) 38-45.
3) S. L. Clarke, A. Bowron, I. L. Gonzalez, S. J. Groves, R. Newbury-Ecob, N. Clayton, R. P. Martin, B. Tsai-Goodman, V. Garratt, M. Ashworth, V. M. Bowen, K. R. McCurdy, M. K. Damin, C. T. Spencer, M. J. Toth, R. I. Kelley, C. G. Steward, Barth syndrome, Orphanet J Rare Dis 8 (2013) 23.
4) S. Kivitie-Kallio, J. Rajantie, E. Juvonen, R. Norio, Granulocytopenia in Cohen syndrome, Br J Haematol 98(2) (1997) 308-11.
5) S. B. Wortmann, S. Zietkiewicz, M. Kousi, R. Szklarczyk, T. B. Haack, S. W. Gersting, A. C. Muntau, A. Rakovic, G. H. Renkema, R. J. Rodenburg, T. M. Strom, T. Meitinger, M. E. Rubio-Gozalbo, E. Chrusciel, F. Distelmaier, C. Golzio, J. H. Jansen, C. van Karnebeek, Y. Lillquist, T. Lucke, K. Ounap, R. Zordania, J. Yaplito-Lee, H. van Bokhoven, J. N. Spelbrink, F. M. Vaz, M. Pras-Raves, R. Ploski, E. Pronicka, C. Klein, M. A. Willemsen, A. P. de Brouwer, H. Prokisch, N. Katsanis, R. A. Wevers, CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder, Am J Hum Genet 96(2) (2015) 245-57.
6) K. Boztug, P. M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, A. Antonopoulos, S. M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J. W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C. D. Conde, M. H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R.

Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J. M. Penninger, K. L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, Nat Genet 46(9) (2014) 1021-7.
7) A. Triot, P. M. Jarvinen, J. I. Arostegui, D. Murugan, N. Kohistani, J. L. Dapena Diaz, T. Racek, J. Puchalka, E. M. Gertz, A. A. Schaffer, D. Kotlarz, D. Pfeifer, C. Diaz de Heredia Rubio, M. A. Ozdemir, T. Patiroglu, M. Karakukcu, J. Sanchez de Toledo Codina, J. Yague, I. P. Touw, E. Unal, C. Klein, Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia, Blood 123(24) (2014) 3811-7.
8) M. Witzel, D. Petersheim, Y. Fan, E. Bahrami, T. Racek, M. Rohlfs, J. Puchalka, C. Mertes, J. Gagneur, C. Ziegenhain, W. Enard, A. Stray-Pedersen, P. D. Arkwright, M. R. Abboud, V. Pazhakh, G. J. Lieschke, P. M. Krawitz, M. Dahlhoff, M. R. Schneider, E. Wolf, H. P. Horny, H. Schmidt, A. A. Schaffer, C. Klein, Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes, Nat Genet 49(5) (2017) 742-752.
9) E. Yucel, I. S. Karakus, A. Krolo, A. Kiykim, R. J. Heredia, Z. Tamay, F. E. Cipe, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen, S. Karaman, K. Boztug, S. Baris, Novel Frameshift Autosomal Recessive Loss-of-Function Mutation in SMARCD2 Encoding a Chromatin Remodeling Factor Mediates Granulopoiesis, J Clin Immunol 41(1) (2021) 59-65.
10) P. J. Ancliff, M. P. Blundell, G. O. Cory, Y. Calle, A. Worth, H. Kempski, S. Burns, G. E. Jones, J. Sinclair, C. Kinnon, I. M. Hann, R. E. Gale, D. C. Linch, A. J. Thrasher, Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia, Blood 108(7) (2006) 2182-9.
11) K. Beel, M. M. Cotter, J. Blatny, J. Bond, G. Lucas, F. Green, V. Vanduppen, D. W. Leung, S. Rooney, O. P. Smith, M. K. Rosen, P. Vandenberghe, A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene, Br J Haematol 144(1) (2009) 120-6.
12) S. Bilgic Eltan, A. P. Sefer, I. S. Karakus, A. Ozen, E. Karakoc-Aydiner, S. Baris, Lymphopenia with Low T and NK Cells in a Patient with USB1 Mutation, Rare Findings in Clericuzio-Type Poikiloderma with Neutropenia, J Clin Immunol 41(5) (2021) 1106-1111.
13) Y. Dror, J. Donadieu, J. Koglmeier, J. Dodge, S. Toiviainen-Salo, O. Makitie, E. Kerr, C. Zeidler, A. Shimamura, N. Shah, M. Cipolli, T. Kuijpers, P. Durie, J. Rommens, L. Siderius, J. M. Liu, Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome, Ann N Y Acad Sci 1242 (2011) 40-55.

43. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

1 章　疾患の解説

【疾患背景】

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。細胞内寄生菌の排除に IFN-γ が重要で、患者の多くは基本病態として IFN-γ 産生障害、ないしは IFN-γ 作用障害を持つ。本症の最初の報告は 1996 年で、重篤なマイコバクテリア感染を示した 4 症例において、IFN-γ の受容体の一つである IFN-γR1 の欠損が同定さている(1)。その後の検討で、現在までに 18 の遺伝子（IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB,

IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1）が MSMD の責任遺伝子として報告されている(2-4)。これらのうち、CYBB, IKBKG は X 連鎖の遺伝形式により、IFNGR1, STAT1, IRF8 は常染色体顕性（優性）遺伝（AD）と常染色体潜性（劣性）遺伝（AR）の双方の遺伝形式により MSMD を発症する。残りの 13 遺伝子は、AR の遺伝形式を示す。このように数多くの責任遺伝子が報告されている一方で、約半数の MSMD 患者は発症原因が不明である。

【病因・病態】

細胞内寄生菌を貪食した食細胞は IL-12 を産生する。IL-12 は T 細胞、NK 細胞に作用し、その結果 IFN-γ が産生される。IFN-γ により食細胞は活性化され、貪食した細胞内寄生菌の殺菌、さらなる IL-12 の産生が行われる。この IFN-γ/IL-12 の共同作業の障害により MSMD が発症する。なかでも、細胞内寄生菌の排除の鍵となるのは IFN-γ であり、MSMD 患者の多くは、IFN-γ 産生障害（IL12RB1, IL12B, IFNG, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, IKBKG, ISG15, SPPL2A）、ないしは IFN-γ 作用障害（IFNGR1, IFNGR2, STAT1）を発症分子基盤とする(5, 6)。

MSMD は非常に稀な原発性免疫不全症であり、本邦では AD IFN-γR1 異常症（6 家系 7 例）、AR IFN-γR2 異常症（1 例）、AR IL-12Rβ1 異常症（1 例）、AD STAT1 異常症（4 家系 11 症例）、AR STAT1 異常症（1 例）、X 連鎖 NEMO（IKBKG）異常症（1 例）の報告がある(7-15)。一方、海外では AR IL-12Rβ1（IL12RB1）異常症の頻度が高く（44%）、AD IFN-γR1（IFNGR1）異常症（17%）、AR IL-12p40（IL12B）異常症（12%）がそれに続く(5)。AD STAT1 異常症や AR IL-12Rβ1 異常症に代表される一部の MSMD 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(16)。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

結核菌、非結核性抗酸菌（NTM）、BCG による感染症（皮膚病変、リンパ節炎、播種性感染症）を発症する。AR IL-12Rβ1 異常症などの一部の MSMD では、重篤なサルモネラ感染症も認める。半数以上の患者は BCG ワクチン後の副反応を示し、接種部位のびらん・潰瘍、所属リンパ節腫大、播種性 BCG 感染症などを発症する。マイコバクテリア感染に伴う多発性骨髄炎は本症に特徴的な症状であり、特に IFN-γ 作用障害（IFNGR1, IFNGR2, STAT1）を持つ患者で頻繁に認められる。細胞内寄生菌による一連の感染症は、難治性・反復性の経過をたどる。

一部の遺伝子異常では、細胞内寄生菌以外の病原体にも易感染性を示す。AR IL-12Rβ1 異常症、AR IL-12p40 異常症、RORγT（RORC）異常症では、慢性皮膚粘膜カンジダ感染を合併する。AR STAT1 異常症では、ヘルペス族に代表されるウイルスにも易感染性を示す。

2）所見身体

NEMO 異常症では、外胚葉形成不全を合併する。ISG15 異常症では、頭蓋内石灰化を合併する。

3）検査所見

a) 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。

b) 遺伝子検査（IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1）が診断に有用。これらの責任遺伝子群のうち、IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, RORC, JAK1, IKBKG 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：8,000 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されたい（https://www.kazusa.or.jp/genetest/initial.html）。ただし、約半数の症例で既知の責任遺伝子に変異を認ないことに留意が必要である。

c) 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 IFN-γR1 異常症では 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(10, 17)。

4）鑑別診断

a） T 細胞障害を伴う既知の原発性免疫不全症、慢性肉芽腫症が主要な鑑別疾患となる。

b） 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(18)。

c） 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(19)。

5）重症度分類

a） 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、一部の完全欠損症（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8）は最重症で、造血細胞移植が唯一の根治療法となる。

b） 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。

c） 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。

【診断】

以下に示す①あるいは②のいずれかを満たした場合、MSMD と確定診断する。約半数の症例は既知の責任遺伝子に病的変異を認めず、発症原因が不明であることに留意が必要である。

① 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。

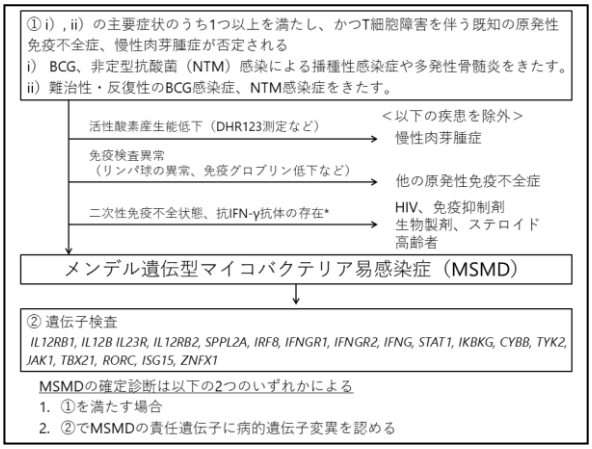
ii）難治性・反復性の BCG 感染症、NTM 感染症をきたす。

② 遺伝子検査で MSMD の既知遺伝子（IL12RB1, IL12B IL23R, IL12RB2, SPPL2A, IRF8, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, IKBKG, CYBB, TYK2, JAK1, TBX21, RORC, ISG15, ZNFX1）に病的変異を認める。

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



【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 か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）が用いられることが多く、少なくとも 1 年程度の治療が必要となる。同定される菌により感受性が異なるため、至適な抗菌薬の選択が重要になる(20-22)。IFN-γ 産生障害がある場合は IFN-γ の投与が治療に有効である。IFN-γ に対する反応性が低下する AD IFNGR1 部分欠損症でも IFN-γ 投与は有効と報告されており、そのような症例では 125-200 万単位/m²/week（週 1-2 回で投与）の大量投与が行われている(23, 24)。一部の完全欠損症（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8）は最重症で、造血細胞移植が唯一の根治療法となる(5, 25, 26)。

【フォローアップ指針】

マイコバクテリアによる感染症は難治・再発性であり、長期間にわたる抗菌薬治療が必要になることが多い。無症状期の予防的な抗菌薬投与について定まった基準はないが、特に無投薬の場合は、骨痛、慢性炎症（CRP 陽性、IgG 高値）の出現に注意をして経過観察を行う必要がある。BCG は禁忌であるが、多くの MSMD 患者において他の予防接種は可能である。他方で、ウイルス対する易感染性を併発する AR STAT1 異常症などでは、生ワクチンの接種は禁忌となる。

【診療上注意すべき点】

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫大、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。
3. 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(6, 16, 27-29)。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(30)。

【予後、成人期の課題】

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。一部の完全欠損症（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8）は重症で、長期生存には造血細胞移植が必要となる。AD STAT1 異常症、AD IFN-γR1 異常症では、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。

【社会保障】

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患　大分類 5　食細胞機能不全症および欠損症　細分類 43

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

【文献】

1) Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Engl J Med. 1996;335(26):1941-9.
2) Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. Hum Genet. 2020;139(6-7):993-1000.
3) Le Voyer T, Neehus AL, Yang R, Ogishi M, Rosain J, Alroqi F, et al. Inherited deficiency of stress granule ZNFX1 in patients with monocytosis and mycobacterial disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(15).
4) Yang R, Mele F, Worley L, Langlais D, Rosain J, Benhsaien I, et al. Human T-bet Governs Innate and Innate-like Adaptive IFN-gamma Immunity against Mycobacteria. Cell. 2020;183(7):1826-47 e31.
5) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. Semin Immunol. 2014;26(6):454-70.
6) Okada S, Markle JG, Deenick EK, Mele F, Averbuch D, Lagos M, et al. IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. Science. 2015;349(6248):606-13.
7) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31(3):309-14.
8) Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kawaguchi H, Tsumura M, Ohno Y, 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(8):485-91.
9) Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. Hum Mutat. 2012;33(9):1377-87.
10) Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, et

al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. Haematologica. 2013;98(10):1641-9.
11) Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. J Clin Immunol. 2011;31(5):802-10.
12) Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, 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.
13) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, et al. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. Int Immunol. 2020;32(10):663-71.
14) Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor beta1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against Mycobacterium avium complex infection. Blood. 2001;97(9):2688-94.
15) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, 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(1):232-41.
16) de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. Medicine (Baltimore). 2010;89(6):381-402.
17) Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondaneche MC, Dupuis S, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. Nat Genet. 1999;21(4):370-8.
18) Edgar JD, Smyth AE, Pritchard J, Lammas D, Jouanguy E, Hague R, et al. Interferon-gamma receptor deficiency mimicking Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr. 2001;139(4):600-3.
19) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med. 2012;367(8):725-34.
20) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416.
21) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Jr., Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):e1-e36.
22) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):905-13.
23) Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, Komuro H, Shoji K, Morita K, et al. Augmentation of antitubercular therapy with IFNgamma in a patient with dominant partial IFNgamma receptor 1 deficiency. Clin Immunol. 2014;151(1):25-8.
24) Sharma VK, Pai G, Deswarte C, Lodha R, Singh S, Kang LW, 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(5):459-62.
25) Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. N Engl J Med. 2011;365(2):127-38.

26) Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, et al. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. J Clin Immunol. 2020;40(8):1065-81.
27) Prando C, Samarina A, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Cobat A, Picard C, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. Medicine (Baltimore). 2013;92(2):109-22.
28) Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, Ramirez-Alejo N, Kilic SS, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. J Exp Med. 2015;212(10):1641-62.
29) Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity. 2006;25(5):745-55.
30) Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, Francois-Newton V, Speer SD, Yuan C, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. Nature. 2015;517(7532):89-93.

2 章　推奨

【CQ1】BCG 接種後に接種側腋窩リンパ節腫大を発症した症例で、直ちに MSMD を疑った精査が必要か

推奨

BCG 接種後に接種側腋窩リンパ腫大を発症した症例のうち、無治療で接種後 6 か月までに自然軽快した症例では、ルーチンに精査を行う必要性は低い。

根拠の確かさ　C

【要約】

1 歳未満で BCG 接種を受けた児のうち、接種部位の有害事象、リンパ節炎を認める頻度は、100 万人当たりそれぞれ 61. 8 件、64. 1 件と報告されている [126]。それに基づき計算すると、本邦では年間約 80 万回の BCG 接種が行われることから、100 件程度の接種部位の有害事象ないしはリンパ節炎の発生が予測される。実際、厚生労働省の平成 25 年度の予防接種後副反応報告書集計報告書では、BCG 接種後の副反応は 174 件（平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日まで）あり、内訳は化膿性リンパ節炎（74 件）、皮膚結核様病変（40 件）、BCG 骨炎（10 件）、全身播種性 BCG 感染症（2 件）、アナフィラキシー（1 件）、その他（45 件）と報告されている。報告漏れも考えると、実臨床での BCG 接種後の有害事象の頻度はさらに高いと予想される。一方、MSMD は稀少疾患であり、本邦での報告例は 20 例程度に限られている [105-113]。

【解説】

MSMD 患者の多くは、BCG による有害事象を経験するが、その病変は局所に留まらず、多発性骨髄炎のような全身的な有害事象に進展することが多い [105]。そのため、BCG 接種後に接種側腋窩リンパ腫大を発症した症例のうち、無治療で接種後 6 か月までに自然軽快した症例では MSMD の可能性は低いと考えられる。一方で、治療反応性の悪い症例や、所属リンパ節に留まらず播種性 BCG 感染症を呈した場合、またサルモネラなど他の病原体に対しても易感染性を合併する場合は、慢性肉芽腫症や MSMD の鑑別が必要となる。

検索式

PubMed で 2021 年 10 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考論文にした。さらに、重要論文と考えられる 4 件を参考文献として追加した。

“BCG” AND “adverse” AND “frequency” 254 件

“mendelian susceptibility to mycobacterial diseases” AND “Japan” 17 件

【参考文献】

1) Huang W, Chiu NC, Chi H, Huang FY, Huang CY. Inoculation Age of Bacillus Calmette-Guerin Tokyo-172 Strain and Vaccine-related Adverse Reactions in

Taiwan Birth Cohort of 2012-2017. Clin Infect Dis. 2021;73(7):e1554-e9.
2) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31(3):309-14.
3) Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kawaguchi H, Tsumura M, Ohno Y, 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(8):485-91.
4) Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. Hum Mutat. 2012;33(9):1377-87.
5) Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. Haematologica. 2013;98(10):1641-9.
6) Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. J Clin Immunol. 2011;31(5):802-10.
7) Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, 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.
8) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, et al. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. Int Immunol. 2020;32(10):663-71.
9) Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor beta1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against Mycobacterium avium complex infection. Blood. 2001;97(9):2688-94.
10) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, 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(1):232-41.

【CQ2】重篤な症状を示す MSMD において造血細胞移植は必要か？

【推奨】
AR STAT1、AR IFN-γR1、AR IFN-γR2、AR IRF8 完全欠損症では、重篤な症状に対して造血細胞移植が必要となる。

根拠の確かさ　B

【要約】

MSMD 患者は、難治性・反復性のマイコバクテリア感染症を示すものの、抗菌薬によりコントロール可能であることが多く、通常は移植適応とならない。一方、IFN-γ シグナル伝達が完全に欠如した AR STAT1 欠損症、AR IFN-γR1 欠損症、AR IFN-γR2 欠損症では、抗菌薬によるマイコバクテリア感染症の制御ができないため造血細胞移植が必要となる。また AR IRF8 異常症では、マイコバクテリア以外の病原体にも易感染性を示し、重篤な経過をたどるために造血細胞移植が行われる。マイコバクテリアに選択的に易感染性を示す一部の NEMO 患者は MSMD に含まれるが、その移植適応については他の項目で議論されるため本項では言及しない。

【解説】

生体は肉芽腫を形成することで、マイコバクテリアの増殖を阻害する微小環境を構築する。IFN-γ のシグナル伝達が完全に欠如した患者は、肉芽腫の形成が著しく障害されており、マイコバクテリア感染は非常に重篤となる。これまでの報告では、AR IFN-γR1 完全欠損症の 12 例で造血細胞移植が報告されており、うち 4 例で長期生存が得られている [127]。これらの患者は、IFN-γ 不応状態により二次的に血清中の IFN-γ が高値となり、それがドナー細胞に有害に働くため移植成績が悪いと考えられていた。一方、同様の機序で発症する AR IFN-γR2 完全欠損症では、造血細胞移植が行われた 6 例中 5 例で長期生存が得られている [127]。そのため、IFN-γ シグナルが完全に欠損した患者に対する移植成績は、症例の蓄積に基づく再検証が必要である。AR STAT1 完全欠損症は、IFN-γ に加えて IFN-α/β にも不応を示す。そのため細胞内寄生菌に加えて、ウイルスに対しても易感染性を示す。本症は非常に重篤で、過去に報告されている 24 例のうち長期生存例は 7 例に限られており、全例が造血細胞移植により骨髄再構築が得られた症例である（造血細胞移植は 24 例中 12 例で施行）[128]。AR IRF8 欠損は、これまで 2 例が報告されているが、いずれの症例も乳児期に造血細胞移植を受け、致死的経過を免れている [129]。

検索式

PubMed で 2021 年 10 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 1 件を参考文献とした。さらに、重要論文と考えられる 4 件を参考文献として追加した。

“mendelian susceptibility to mycobacterial disease″ AND “transplantation” 23 件

【参考文献】

1) Tovo PA, Garazzino S, Saglio F, Scolfaro C, Bustamante J, Badolato R, et al. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Complete IFN-gamma Receptor 2 Deficiency: a Case Report and Literature Review. J Clin Immunol. 2020;40(8):1191-5.
2) Le Voyer T, Sakata S, Tsumura M, Khan T, Esteve-Sole A, Al-Saud BK, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. J Immunol. 2021.
3) Radwan N, Nademi Z, Lum SH, Flood T, Abinun M, Owens S, et al. Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases. J Clin Immunol. 2021.

44. 36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常

1 章　疾患の解説

1. Beta-Actin deficiency

【疾患背景】

b-actin 欠損症はアクチン重合経路の機能障害による好中球遊走能異常を来す先天性免疫異常症で、遺伝様式は常染色体顕性を示し、責任遺伝子は ACTB である。b-actin の機能障害に関連する疾患は 2 病型（Baraitser-Winter syndrome：BWS, juvenile-onset dystonia：DJO）が報告されている。DJO 及び BWS は奇形を伴う神経症状を呈する疾患として報告されており、易感染性は主要症状として記載されていない。好中球機能障害を主要症状として報告したのは、Nunoi らによる本邦の 1 例のみである[1]。従って本項では、Nunoi らの報告例を参考に記載する。

【病因・病態】

アクチン重合経路の中心的役割を担う b-actin をコードする ACTB のヘテロ接合性変異により発症する。変異アリルの優性阻害効果により profilin などのアクチン関連タンパク質の結合が障害され、アクチン重合が阻害されることにより遊走能異常をきたすと考えられている[2]。好中球や神経細胞の遊走能異常により種々の症状を発症する。

【臨床像】

① 臨床症状：好中球機能障害に基づく感染症状と精神発達遅滞を主とする神経症状を呈する。報告例では、再発性口内炎、再発

性中耳炎、虹彩炎、多発性毛嚢炎を認め、中等度の精神発達遅滞、甲状腺機能低下症も認めていた[1]。
② 身体所見：低身長、精神発達遅滞、光線過敏症
③ 検査所見：好中球分画の異常を伴わない白血球減少、血小板減少、血清 IgG 上昇、IgE 上昇などを呈する。

【診断】
再発性口内炎や中耳炎など易感染性および、精神発達遅滞や多系統の外表奇形を認める症例では本疾患を考慮する。ACTB の病的変異が同定された場合に診断を確定する。

【治療】
予防的抗菌薬・抗真菌薬投与が必要で、根治療法は造血幹細胞移植である。

2. Localized juvenile periodontitis

【疾患背景】
若年性歯周炎（juvenile periodontitis）は、10～30 歳代の若年で発症し、家族性集積を認める侵襲性の歯周炎である。病変が第一臼歯や切歯周囲に限局するものを、限局性若年性歯周炎（Localized juvenile periodontitis）と呼ぶ。アフリカ系人種で有病率が高く、約３％と見積もられている[3, 4]。Fc ガンマ受容体やインターロイキンに関連する様々な遺伝子の遺伝子多型（single nucleotide polymorphism：SNP）が本症の発症に関連すると考えられているが[3]、本項では好中球遊走能に関わる遺伝子である FPR1（Formyl Peptide Receptor 1）に着目する。

【病因・病態】
FPR1 は G タンパク質共役型受容体に属し、好中球に高発現する。好中球走化性誘因物質である N ホルミルペプチドに結合し、炎症巣へ好中球を誘導する役割を担う。HapMap 計画を用いた解析により、FPR1 c. 348C<T の SNP が疾患高リスクと考えられており[5]、ホモ接合性変異では好中球遊走能低下が示唆されているが詳細なメカニズムは明らかになっていない[6]。

【臨床像】
① 臨床症状：10～30 歳台の若年層に発症し、急速に進行する歯周炎と炎症に伴う歯牙欠損を認める。病変は第一臼歯や切歯に限局し、全身症状は伴わない。
② 身体所見：歯肉炎、歯牙欠損。
③ 検査所見：本疾患に特徴的な検査所見はない。

【診断】
若年で臼歯や切歯に限局した歯周炎を認めた場合に診断する。疾患高リスクとなる SNP は数多く同定されているが、本疾患は単一遺伝子疾患とは考えられていないため遺伝子診断の重要性はそれほど高くない。

【治療】
本疾患に特異的な治療は存在せず、歯科的治療を行う。予防的抗菌薬投与は行われていない。

3. Papillon-Lefèvre syndrome

【疾患背景】
Papillon-Lefèvre syndrome（PLS）は若年発症の重症歯周炎と掌蹠角化症を特徴とし、常染色体不顕性の遺伝様式を示す[7, 8]。有病率は 100 万人あたり 1～4 人とされており[9]、本邦では 3 家系 3 症例の報告を認めるのみの稀少疾患である[10, 11]。責任遺伝子は cathepsin C（CTSC）をコードする CTSC である。

【病因・病態】
CTSC は好中球アズール顆粒に含まれるエラスターゼやカテプシン G、プロテアーゼ 3 などのセリンプロテアーゼの活性化を行い、免疫・炎症反応に関与する。CTSC の機能障害により成熟好中球による NETs 形成が阻害されるという報告もあるが[12]、歯周炎に関しては細菌増殖よりも前炎症性サイトカインやケモカインの分解が阻害される影響が大きいと

考えられている[8]。また、表皮細胞の分化や落屑にも CTSC の活性化が関与しており、皮膚症状の病因と考えられている[13]。

【臨床像】

① 臨床症状：幼少期から歯周炎を発症し、乳歯および永久歯の欠損を来す。乳歯の萌出後、間もなく高度の歯肉炎を発症し歯周病を引き起こす。歯周病は口臭とリンパ節腫脹を伴う。歯牙脱落後あるいは抜歯後、速やかに炎症は沈静化するが新たな乳歯の萌出により再燃するのが特徴である。歯周炎と同時期に掌蹠角化症も発症し、徐々に範囲が拡大していく。多発毛嚢炎や腹部膿瘍などの細菌感染症も発症する。頭蓋内石灰化や精神発達遅滞の報告もある[14]。
② 身体所見：角化症（手掌、足底、踵、肘など）、歯周炎、精神発達遅滞、毛嚢炎
③ 検査所見：好中球機能障害を認めるが好中球減少は認めない。本疾患に特徴的な血液生化学的検査所見はない。

【診断】

幼少期に再発する歯周炎と掌蹠角化症を認めた場合、本疾患を疑い遺伝子検査を行う。CTSC に病的変異を認めた場合診断を確定する。

【治療】

歯周炎に対する歯科的治療と抗菌薬内服、皮膚症状に対する皮膚軟化剤や角栓溶解剤などの対症療法が主である。レチノイン酸内服が治療的あるいは予防的効果があるとする報告もある。近年では、リコンビナント CTSC による酵素補充療法が新たな治療法として期待されている。

4. WDR1 deficiency

【疾患背景】

WDR1 欠損症は白血球細胞骨格の異常により軽度好中球減少症、易感染性、創傷治癒遅延、難治性口内炎などを示す。actin-interacting-protein 1（AIP1）をコードする WDR1（WD repeat protein 1）の病的変異により発症し、遺伝様式は常染色体不顕性遺伝を示す。これまで 7 家系 12 症例の報告のみで、本邦における本症例の報告はない[15-17]。

【病因・病態】

AIP1 は cofilin、F-actin と 3 量体を形成し F-actin の重合を解体することにより、白血球遊走能を制御する[15]。AIP1 の機能障害によりアクチン重合が解体されず、細胞質内の細胞骨格形成が阻害されることで遊走障害や細胞分裂障害を来す。さらに本症では、T 細胞活性化障害と B 細胞分化障害も来すと考えられている[17]。

【臨床像】

① 臨床症状：再発性口内炎はほぼ必発で、繰り返す感染症を発症し、軽度好中球減少症を認める。自己炎症性疾患を示す症例では、周期性発熱や血小板減少症を認める。低ガンマグロブリン血症や軽度精神発達遅滞、外表奇形を呈する症例も認められる[16]。
② 身体所見：難治性口内炎、精神発達遅滞、前額突出、眼間解離
③ 検査所見：軽度好中球減少、低ガンマグロブリン血症、血小板減少などを認める。自己炎症性疾患像を示す症例では高フェリチン血症、高 IgA 血症などが認められる。

【診断】

難治性口内炎、好中球減少症、自己炎症性疾患などから本疾患を疑う。WDR1 の病的変異が認められた場合診断を確定する。

【治療】

症例報告レベルの根拠しかないが、予防的抗菌薬投与や免疫グロブリン補充など対症療法が主である。報告例のうち 1 例は播種性水痘感染症により死亡している。感染症コントロールに

難渋する症例では造血幹細胞移植も考慮される。

5. Cystic fibrosis

【疾患背景】

嚢胞性線維症（Cystic fibrosis: CF）は膵外分泌機能不全による脂肪吸収障害と細菌のコロニー形成による肺閉塞性疾患を主症状とし、多臓器に渡る幅広い臨床像を示す。責任遺伝子は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）をコードする CFTR で、遺伝様式は常染色体不顕性遺伝を示す。欧米人で有病率が高く 2,500 人に 1 人であるが[18]、本邦においては約 200 万人に 1 人と稀な疾患である[19]。

【病因・病態】

CFTR は管腔臓器の主要な陰イオンチャンネルで、以下に示す 3 つの機能が嚢胞性線維症の病態に大きく関わっている：1）上皮細胞インフラマソームとの相互作用による炎症の制御、2）Cl^-、HCO_3^-による管腔内 pH 調整、3）上皮 Na チャンネルとの相互作用における管腔内水分調整。嚢胞性線維症ではこれらの機能障害によりインフラマソームを介する炎症反応の惹起、管腔内殺菌能の低下と外分泌酵素活性の低下、管腔クリアランスの低下を来す[20]。特に肺病変では、気道粘膜内における好中球を中心とする炎症細胞の集積と細菌増殖が病態の悪循環をもたらすと考えられている[18]。具体的には、増殖した細菌と気道粘膜の相互作用により IL-8 が過剰分泌され好中球が動員集積されるが、CF の好中球は食作用が障害されているため細菌増殖を抑制することができない。その結果、過剰に分泌される NETs、プロテアーゼと活性酸素種が粘液の粘性増加や更なる粘膜障害を引き起こすと考えられている[21]。

【臨床像】

① 臨床症状：多臓器に渡る種々の症状を認めるが、年齢毎に各臓器における表現型が異な

る。

生後～10 歳：生後早期より膵外分泌機能障害、胎便性イレウス、肝機能障害、先天性精管欠損症などを発症する。気道粘膜栓や気管支拡張症などの胚病変も学童期までにほぼ全例で発症する。気道感染症の起炎菌の多くは黄色ブドウ球菌である。

10～20 歳：気管支拡張症はさらに進行し、緑膿菌による気道感染症も認められる。頻度は少ないが肝硬変を発症する場合もある。

20～35 歳：気管支拡張症は重症化し肺出血や気胸を合併する。気道感染症の起炎菌はアスペルギルスや種々のグラム陰性菌まで幅広いスペクトラムを示す。膵内分泌機能障害に伴う糖尿病を発症し、肝硬変は門脈圧亢進症を合併する。一部の症例では骨粗鬆症や関節炎を発症する。

35 歳以上：肺病変や肝硬変の進行により臓器移植が必要となる場合もある。

② 身体所見：精管欠損症、胎便性イレウス、気管支拡張症、肺出血、肝硬変

③ 検査所見：汗中 Cl 濃度上昇、便中エラスターゼ低下が本疾患に特徴的な所見である。

【診断】

本疾患に特徴的な所見である、汗中 Cl 濃度上昇と便中エラスターゼ低下を用いた診断アルゴリズムが提唱されている[19]。その概要は、1. 膵外分泌不全、2. 呼吸器症状、3. 胎便性イレウス、4. 家族歴から本疾患を疑い、汗中 Cl 濃度＞60 mmol/L かつ便中エラスターゼ＜200mg/g であれば確定診断とするものである。汗中 Cl 濃度が 40~60 mmol/L の境界領域を示す場合は遺伝子検査を行い CFTR に病的変異を認めた場合は診断を確定する。

【治療】

肺病変の治療管理は気道クリアランスの確保と抗菌薬による感染コントロールが基本である。近年ではトブラマイシン吸入療法も抗緑膿菌療法として行われる。予防的抗菌薬投与も試みられているが、治療的エビデンスに乏しい。また、ドルナーゼアルファ吸入療法は肺病変進行予防、および呼吸機能改善効果が認められている。

膵外分泌機能障害に対してはパンクレアチン製剤による膵酵素補充療法を行う。酵素投与量と摂取カロリーの厳密な管理が必要であり、本疾患に精通した栄養管理チームとの連携が望ましい。

肝硬変、インスリン分泌低下による糖尿病、骨粗鬆症などを発症した場合はそれぞれに応じた治療を行う。肺病変や肝硬変が進行した場合には臓器移植も検討される。

最近、CFTR に直接作用し機能是正する薬物として Ivacaftor と Lumacaftor、およびこれらの合剤が開発され、呼吸機能を改善する事が示された[22]。Ivacaftor は商品名 Kalydeco として、合剤は商品名 Orkambi として FDA に認可されている。さらに、遺伝子治療も試みられており新たな治療法として期待される[20]。

6. Neutropenia with combined immune deficiency due to MKL1 deficiency

【疾患背景】

MKL1 欠損症は細胞骨格異常による好中球の遊走能障害を主病態とする原発性免疫不全症候群で、常染色体不顕性遺伝の様式を示す。責任遺伝子は Megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1) をコードする MKL1 である[23]。2015 年に発見された新しい疾患で、これまで 2 家系 3 症例の報告があるのみであり[24, 25]、本邦における本疾患の報告はない。

【病因・病態】

MKL1 は MKL2、myocardin と共にミオカルディン関連転写因子ファミリーに属し、serum response factor（SRF）と共活性化することで ACTB、WIPF1、WDR1、MSN などのアクチン重合を調整する遺伝子の転写を制御する[23]。MKL1 の機能障害によりアクチン重合に関わる遺伝子群の発現量が低下し、アクチン重合が阻害されることで好中球遊走能が障害される。

【臨床像】

① 臨床症状：生後早期から重症細菌感染症を繰り返す。これまでの報告例では新生児期に ECMO 管理を要する重症肺炎を発症した例[24]、緑膿菌による敗血症と髄膜炎、多発性の皮膚膿瘍などを発症した例が報告されている[25]。
② 身体所見：重症皮下膿瘍、BCG 接種後皮下膿瘍
③ 検査所見：末梢血好中球数は正常であり、本疾患に特徴的な血液生化学的検査所見はない。

【診断】

難治再発性の細菌感染症や重症皮下膿瘍などを認め、好中球減少症を認めない場合、本疾患を考慮する。MKL1 に病的変異を認めた場合に診断を確定する。

【治療】

症例報告レベルのエビデンスしか存在しないが、予防的投与を含めた抗菌薬投与や免疫グロブリン補充などによる感染症コントロールが主である。

全体を通して

【診断】

好中球減少がないにも関わらず、再発性口内炎や若年発症の侵襲性歯周炎を呈する症例は、これらの疾患群を疑い、遺伝子検査を考慮する。それぞれの疾患でみられる特徴的な臨床症状は診断の一助となる。

【フォローアップ指針】

細胞骨格異常による好中球の遊走能障害によ

る歯肉口内炎については、歯科医による早期の治療介入が必要である。

【診療上注意すべき点】

再発性口内炎や若年発症の侵襲性歯周炎を呈する場合は、好中球遊走障害による疾患を念頭におき、診断のための遺伝子検査を考慮する必要がある。

【予後、成人期の課題】

各疾患において、白血球機能異常以外の他の身体症状、合併症に応じた治療及びフォローアップが望まれる。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  10 免疫疾患　大分類 5　原発性食細胞機能不全症および欠損症　細分類 44
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

【文献】

1) H. Nunoi, T. Yamazaki, H. Tsuchiya, S. Kato, H. L. Malech, I. Matsuda, S. Kanegasaki, A heterozygous mutation of beta-actin associated with neutrophil dysfunction and recurrent infection, Proc Natl Acad Sci U S A 96(15) (1999) 8693-8.
2) H. Nunoi, T. Yamazaki, S. Kanegasaki, Neutrophil cytoskeletal disease, Int J Hematol 74(2) (2001) 119-24.
3) P. F. Goncalves, T. H. Harris, T. Elmariah, I. Aukhil, M. R. Wallace, L. M. Shaddox, Genetic polymorphisms and periodontal disease in populations of African descent: A review, J Periodontal Res 53(2) (2018) 164-173.
4) J. M. Albandar, E. M. Tinoco, Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons, Periodontol 2000 29 (2002) 153-76.
5) P. Maney, P. Emecen, J. S. Mills, J. D. Walters, Neutrophil formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C in aggressive periodontitis, J Periodontol 80(3) (2009) 492-8.
6) P. Maney, J. D. Walters, Formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C and its relationship to polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in aggressive periodontitis, J Periodontol 80(9) (2009) 1498-505.
7) R. A. Machado, F. J. M. Cuadra-Zelaya, H. Martelli-Junior, R. T. Miranda, R. C. V. Casarin, M. G. Correa, F. Nociti, R. D. Coletta, Clinical and molecular analysis in Papillon-Lefevre syndrome, Am J Med Genet A 179(10) (2019) 2124-2131.
8) S. Jung, V. Gies, A. S. Korganow, A. Guffroy, Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations, Front Immunol 11 (2020) 1065.
9) N. Nagy, P. Valyi, Z. Csoma, A. Sulak, K. Tripolszki, K. Farkas, E. Paschali, F. Papp, L. Toth, B. Fabos, L. Kemeny, K. Nagy, M. Szell, CTSC and Papillon-Lefevre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update, Mol Genet Genomic Med 2(3) (2014) 217-28.
10) A. Nakano, K. Nomura, H. Nakano, Y. Ono, S. LaForgia, L. Pulkkinen, I. Hashimoto, J. Uitto, Papillon-Lefevre syndrome: mutations and polymorphisms in the cathepsin C gene, J Invest Dermatol 116(2) (2001) 339-43.
11) M. Hayashi, H. Nakano, D. Sawamura, T. Suzuki, Japanese case of Papillon-Lefèvre syndrome with novel compound heterozygous mutations, J Dermatol 47(8) (2020) e293-e295.
12) O. E. Sorensen, S. N. Clemmensen, S. L. Dahl, O. Ostergaard, N. H. Heegaard, A. Glenthoj, F. C. Nielsen, N. Borregaard, Papillon-Lefevre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses, J Clin Invest 124(10) (2014) 4539-48.
13) C. Toomes, J. James, A. J. Wood, C. L. Wu, D. McCormick, N. Lench, C. Hewitt, L. Moynihan, E. Roberts, C. G.

Woods, A. Markham, M. Wong, R. Widmer, K. A. Ghaffar, M. Pemberton, I. R. Hussein, S. A. Temtamy, R. Davies, A. P. Read, P. Sloan, M. J. Dixon, N. S. Thakker, Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis, Nat Genet 23(4) (1999) 421-4.

14) E. Haneke, The Papillon-Lefèvre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature, Hum Genet 51(1) (1979) 1-35.

15) D. B. Kuhns, D. L. Fink, U. Choi, C. Sweeney, K. Lau, D. L. Priel, D. Riva, L. Mendez, G. Uzel, A. F. Freeman, K. N. Olivier, V. L. Anderson, R. Currens, V. Mackley, A. Kang, M. Al-Adeli, E. Mace, J. S. Orange, E. Kang, S. J. Lockett, Chen, P. J. Steinbach, A. P. Hsu, K. A. Zarember, H. L. Malech, J. I. Gallin, S. M. Holland, Cytoskeletal abnormalities and neutrophil dysfunction in WDR1 deficiency, Blood 128(17) (2016) 2135-2143.

16) [16] L. Pfajfer, N. K. Mair, R. Jimenez-Heredia, F. Genel, N. Gulez, O. Ardeniz, B. Hoeger, S. K. Bal, C. Madritsch, A. Kalinichenko, R. Chandra Ardy, B. Gerceker, J. Rey-Barroso, H. Ijspeert, S. G. Tangye, I. Simonitsch-Klupp, J. B. Huppa, M. van der Burg, L. Dupre, K. Boztug, Mutations affecting the actin regulator WD repeat-containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity, J Allergy Clin Immunol 142(5) (2018) 1589-1604 e11.

17) A. S. Standing, D. Malinova, Y. Hong, J. Record, D. Moulding, M. P. Blundell, K. Nowak, H. Jones, E. Omoyinmi, K. C. Gilmour, A. Medlar, H. Stanescu, R. Kleta, G. Anderson, S. Nanthapisal, S. M. Gomes, N. Klein, D. Eleftheriou, A. J. Thrasher, P. A. Brogan, Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1, J Exp Med 214(1) (2017) 59-71.

18) S. C. Bell, M. A. Mall, H. Gutierrez, M. Macek, S. Madge, J. C. Davies, P. R. Burgel, E. Tullis, C. Castaños, C. Castellani, C. A. Byrnes, F. Cathcart, S. H. Chotirmall, R. Cosgriff, I. Eichler, I. Fajac, C. H. Goss, P. Drevinek, P. M. Farrell, A. M. Gravelle, T. Havermans, N. Mayer-Hamblett, N. Kashirskaya, E. Kerem, J. L. Mathew, E. F. McKone, L. Naehrlich, S. Z. Nasr, G. R. Oates, C. O' Neill, U. Pypops, K. S. Raraigh, S. M. Rowe, K. W. Southern, S. Sivam, A. L. Stephenson, M. Zampoli, F. Ratjen, The future of cystic fibrosis care: a global perspective, Lancet Respir Med 8(1) (2020) 65-124.

19) 竹 宜典, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 嚢胞性繊維症の診療の手引き改訂 2 版.

20) J. S. Elborn, Cystic fibrosis, Lancet 388(10059) (2016) 2519-2531.

21) G. Cabrini, A. Rimessi, M. Borgatti, I. Lampronti, A. Finotti, P. Pinton, R. Gambari, Role of Cystic Fibrosis Bronchial Epithelium in Neutrophil Chemotaxis, Front Immunol 11 (2020) 1438.

22) K. H. Harwood, R. M. McQuade, A. Jarnicki, E. K. Schneider-Futschik, Anti-Inflammatory Influences of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Drugs on Lung Inflammation in Cystic Fibrosis, Int J Mol Sci 22(14) (2021).

23) E. G. G. Sprenkeler, C. Guenther, I. Faisal, T. W. Kuijpers, S. C. Fagerholm, Molecular Mechanisms of Leukocyte Migration and Its Potential Targeting-Lessons Learned From MKL1/SRF-Related Primary Immunodeficiency Diseases, Front Immunol 12 (2021) 615477.

24) J. Record, D. Malinova, H. L. Zenner, V. Plagnol, K. Nowak, F. Syed, G. Bouma, J. Curtis, K. Gilmour, C. Cale, S. Hackett, G. Charras, D. Moulding, S. Nejentsev, A. J. Thrasher, S. O. Burns, Immunodeficiency and severe susceptibility to bacterial infection associated with a loss-of-function homozygous mutation of MKL1, Blood

126(13) (2015) 1527-35.
25) E. G. G. Sprenkeler, S. S. V. Henriet, A. T. J. Tool, I. C. Kreft, I. van der Bijl, C. E. M. Aarts, M. van Houdt, P. Verkuijlen, K. van Aerde, G. Jaspers, A. van Heijst, W. Koole, T. Gardeitchik, J. Geissler, M. de Boer, S. Tol, C. W. Bruggeman, F. P. J. van Alphen, H. Verhagen, E. van den Akker, H. Janssen, R. van Bruggen, T. K. van den Berg, K. D. Liem, T. W. Kuijpers, MKL1 deficiency results in a severe neutrophil motility defect due to impaired actin polymerization, Blood 135(24) (2020) 2171-2181.

2 章　推奨

【CQ１】好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎に対し、予防的抗菌薬投与は必要か？

【推奨】好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎に対し、予防的抗菌薬投与を実施することを提案する（Grade C、推奨 2）

【要約】

好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎は、過剰な炎症反応と細菌増殖の双方の要因により発症する。本項に挙げた疾患群においても細菌増殖抑制のため予防的抗菌薬投与が行われている。使用される抗菌薬はテトラサイクリン、アモキシシリンとメトロニダゾールの併用、エリスロマイシン、クラブラン酸などである。全身性の細菌感染症状を伴う疾患においては ST 合剤も投与されている。

【解説】

本項に挙げた疾患の中で再発性口内炎、歯周炎を発症し得る疾患は Beta-actin deficiency、Localized juvenile periodontitis (LJP)、Papillon-Lefèvre syndrome (PLS)、WDR1 deficiency であるが、LJP においては治療的投与しか行われていないため予防的投与の意義は不明である[1]。いずれの疾患も非常に稀な疾患のため症例報告レベルのエビデンスしか存在せず、提案に留めている。PLS においては口腔内衛生保持のため長期的な抗菌薬投与が行われており、歯科的ケアと併用することでその治療効果は認められている[2]。しかし、抗菌薬投与にも関わらず永久歯欠損を来す報告が多い[3]。WDR1 deficiency は全身性細菌感染症を伴う疾患であり、予防的抗菌薬投与は行われるべきであるが、口腔内病変に対する治療効果は不明である。好中球遊走能異常による口内炎と歯周炎の発症には細菌増殖と過剰炎症の双方が関与しており[3, 4]、細菌増殖抑制という観点において予防的抗菌薬投与は提案されるべきと考えられる。

検索式　Pubmed で以下の通り検索を行なったが、希少疾患のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。

1. “neutrophil chemotaxis” and “periodontitis” 74 件
2. “neutrophil chemotaxis” and “stomatitis” 4 件

1) K. Jepsen, S. Jepsen, Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis, Periodontol 2000 71(1) (2016) 82-112.
2) K. Nickles, B. Schacher, P. Ratka-Kruger, M. Krebs, P. Eickholz, Long-term results after treatment of periodontitis in patients with Papillon-Lefevre syndrome: success and failure, J Clin Periodontol 40(8) (2013) 789-98.
3) S. Jung, V. Gies, A. S. Korganow, A. Guffroy, Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations, Front Immunol 11 (2020) 1065.
4) L. Pfajfer, N. K. Mair, R. Jimenez-Heredia, F. Genel, N. Gulez, O. Ardeniz, B. Hoeger, S. K. Bal, C. Madritsch, A. Kalinichenko, R. Chandra Ardy, B. Gerceker, J. Rey-Barroso, H. Ijspeert, S. G. Tangye, I. Simonitsch-Klupp, J. B. Huppa, M. van der Burg, L. Dupre, K. Boztug, Mutations affecting the actin regulator

WD repeat-containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity, J Allergy Clin Immunol 142(5) (2018) 1589-1604 e11.

D．考察

前回のガイドライン作成から、新たに報告された論文を参考に、診断、治療を中心にした診療ガイドラインを改訂した。

E．結論

36. 周期性好中球減少症、37. 35及び36に掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症、43. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症、44. 36から43に掲げるもののほかの、白血球機能異常の診断基準の以上４つについての診療ガイドラインの改訂を行った。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Goda S, Hayakawa S, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Possible involvement of regulatory T cell abnormalities and variational usage of TCR repertoire in children with autoimmune neutropenia. Clin Exp Immunol. 2021 Apr;204(1):1-13. 10. 1111/cei. 13559.（Epub 2020 Dec 27）

2) Karakawa S, Shimomura M, Sakata S, Matsubayashi T, Okada S. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autosomal Recessive STAT1 Complete Deficiency. J Clin Immunol. 2021 Apr;41(3):684-687. 10. 1007/s10875-020-00948-7.（Epub 2021 Jan 4）

3) Tanita Kay, Sakura F, Nambu R, Tsumura M, Imanaka Y, Ohnishi H, Kato Z, Pan Jie, Hoshino A, Suzuki K, Yasutomi M, Umetsu S, Okada C, Takagi M, Imai K, Ohara O, Muise Alexo M, Okada S, Morio T, Kanegane H. Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3. J Clin Immunol. 2021 May;41(4):780-790. 10. 1007/s10875-021-00975-y.（Epub 2021 Jan 26）

4) Uehara T, Morino S, Oishi K, Nakamura Y, Togashi N, Imaizumi M, Nishimura S, Okada S, Yara A, Fukushima H, Imagawa K, Takada H. Pneumococcal Serotype-specific Opsonophagocytic Activity in Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4-deficient Patients. . Pediatr Infect Dis J. 2021 May 1;40(5):460-463.

5) Tanita K, Sakura F, Nambu R, Tsumura M, Imanaka Y, Ohnishi H, Kato Z, Pan J, Hoshino A, Suzuki K, Yasutomi M, Umetsu S, Okada C, Takagi M, Imai K, Ohara O, Muise AM, Okada S, Morio T, Kanegane H. Correction to: Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3. J Clin Immunol. 2021 May;41(4):791-794. 10. 1007/s10875-021-01014-6.

6) Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S. Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant. Int J Neonatal Screen. 2021 Jun 28;7(3):35. 10. 3390/ijns7030035.

7) Imanaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, Morio T, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K, Kobayashi M, Okada S. Inherited CARD9 Deficiency in a Child with Invasive Disease Due to Exophiala dermatitidis and Two Older but Asymptomatic Siblings. J Clin Immunol. 2021 Jul;41(5):975-986.

10. 1007/s10875-021-00988-7. (Epub 2021 Feb 8)

8) Le Voyer Tom, Sakata S, Tsumura, M, Khan Taushif, Esteve-Sole Ana, Al-Saud Bandar K Gungor Hatice Eke, Taur Prasad, Jeanne-Julien Valentine, Christiansen Mette, Koehler Lisa-Maria, ElGhazali Gehad Eltayeb, Rosain Jeremie, Nishimura S, Sakura F, Bouaziz Matthieu, Oleaga-Quintas Carmen, Nieto-Patlan Alejandro, Deya-Martinez Angela；Torun Yasemin Altuner, Neehus Anna-Lena, Roynard Manon, Bozdemir Sefika Elmas, Al Kaabi Nawal, Al Hassani Moza, Mersiyanova Irina, Rozenberg Flore, Speckmann Carsten, Hainmann Ina, Hauck Fabian, Alzahrani Mohammed Hamdan, Alhajjar Sami Hussain, Al-Muhsen Saleh, Cole Theresa, Fuleihan Ramsay, Arkwright Peter D, Badolato Raffaele, Alsina Laia, Abel Laurent, Desai Mukesh, Al-Mousa Hamoud, Shcherbina Anna, Marr Nico, Boisson-Dupuis Stephanie, Casanova Jean-Laurent, Okada S, Bustamante Jacinta. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. J Immunol. 2021 Jul 1；207(1)：133-152. 10. 4049/jimmunol. 2001451. (Epub 2021 Jun 28)

9) Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S. Pilot Study on Neonatal Screening for Methylmalonic Acidemia Caused by Defects in the Adenosylcobalamin Synthesis Pathway and Homocystinuria Caused by Defects in Homocysteine Remethylation. Int J Neonatal Screen. 2021 Jul 7；7(3)：39. 10. 3390/ijns7030039.

10) Yamashita M, Kuehn Hye Sun, Okuyama K, Okada S, Inoue Y, Mitsuiki N, Imai K, Takagi M, Kanegane H, Takeuchi M, Shimojo N, Tsumura M, Padhi Aditya K, Zhang Kam Y. J, Boisson Bertrand, Casanova Jean-Laurent, Ohara Osamu, Rosenzweig Sergio D, Taniuchi I, Morio T. A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. Nat Immunol. 2021 Jul；22(7)：893-903. 10. 1038/s41590-021-00951-z. (Epub 2021 Jun 21)

11) Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen LB, Shaw E, Morio T, Tanaka J, Dalmau D, Tharaux PL, Sene D, Stepanian A, Megarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath JR, Franco JL, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P, Castagnoli R, Delmonte OM, Zhang Y, Snow AL, Holland SM, Biggs C, Moncada-Vélez M, Arias AA, Lorenzo L, Boucherit S, Coulibaly B, Anglicheau D, Planas AM, Haerynck F, Duvlis S, Nussbaum RL, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha AA, El Bakkouri J, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Dupont A, Kurolap A, Metz CN, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros LA, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D,

Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye SG, Burrel S, Duffy D, Quintana-Murci L, Klocperk A, Kann NY, Shcherbina A, Lau YL, Leung D, Coulongeat M, Marlet J, Koning R, Reyes LF, Chauvineau-Grenier A, Venet F, Monneret G, Nussenzweig MC, Arrestier R, Boudhabhay I, Baris-Feldman H, Hagin D, Wauters J, Meyts I, Dyer AH, Kennelly SP, Bourke NM, Halwani R, Sharif-Askari NS, Dorgham K, Sallette J, Sedkaoui SM, AlKhater S, Rigo-Bonnin R, Morandeira F, Roussel L, Vinh DC, Ostrowski SR, Condino-Neto A, Prando C, Bonradenko A, Spaan AN, Gilardin L, Fellay J, Lyonnet S, Bilguvar K, Lifton RP, Mane S; HGID Lab; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; NIAID Immune Response to COVID Group; NH-COVAIR Study Group; Danish CHGE; Danish Blood Donor Study; St. James's Hospital; SARS CoV2 Interest group; French COVID Cohort Study Group; Imagine COVID-Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19; Biobank Investigators; COVID Human Genetic Effort; CONSTANCES cohort; 3C-Dijon Study; Cerba Health-Care; Etablissement du Sang study group, Anderson MS, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Vandreakos E, Hermine O, Pujol A, Peterson P, Mogensen TH, Rowen L, Mond J, Debette S, de Lamballerie X, Duval X, Mentré F, Zins M, Soler-Palacin P, Colobran R, Gorochov G, Solanich X, Susen S, Martinez-Picado J, Raoult D, Vasse M, Gregersen PK, Piemonti L, Rodríguez-Gallego C, Notarangelo LD, Su HC, Kisand K, Okada S, Puel A, Jouanguy E, Rice CM, Tiberghien P, Zhang Q, Cobat A, Abel L, Casanova JL. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in similar to 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for similar to 20% of COVID-19 deaths. SCIENCE IMMUNOLOGY. 2021 Aug 19;6(62):eabl4340. 10. 1126/sciimmunol. abl4340.

12) Erdos Melinda, Tsumura M, Kallai Judit, Lanyi Arpad, Nyul Zoltan, Balazs Gyorgy, Okada S, Marodi Laszlo. Novel STAT-3 gain-of-function variant with hypogammaglobulinemia and recurrent infection phenotype. Clin Exp Immunol. 2021 Sep;205(3):354-362. 10. 1111/cei. 13625. (Epub 2021 Jun 24)

13) Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu Silvia Natsuko, Yanagihara H, Fujita K, Royba, Ekaterina, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. Sci Rep. 2021 Oct 4;11(1):19661. 10. 1038/s41598-021-98673-7.

14) Keller Baerbel, Strohmeier Valentina, Harder Ina, Unger Susanne, Payne Kathryn J., Andrieux Geoffroy, Boerries Melanie, Felixberger Peter Tobias, Landry Jonathan J. M., Nieters Alexandra, Rensing-Ehl Anne, Salzer Ulrich, Frede Natalie, Usadel Susanne, Elling Roland, Speckmann Carsten, Hainmann Ina, Ralph Elizabeth, Gilmour Kimberly, Wentink Marjolein W. J., van der Burg Mirjam, Kuehn Hye Sun, Rosenzweig Sergio D., Kolsch Uwe, von Bernuth Horst, Kaiser-Labusch Petra, Gothe Florian, Hambleton Sophie, Daniel Vlagea Alexandru, Garcia Garcia Ana, Alsina Laia, Markelj Gasper, Avcin Tadej, Vasconcelos Julia, Guedes Margarida, Ding Jing-Ya, Ku Cheng-Lung, Shadur Bella, Avery Danielle T., Venhoff Nils,

Thiel Jens, Becker, Heiko, Erazo-Borras Lucia, Milena Trujillo-Vargas Claudia, Luis Franco Jose, Fieschi Claire, Okada S, Gray Paul E., Uzel Gulbu, Casanova Jean-Laurent, Fliegauf Manfred, Grimbacher Bodo, Eibel Hermann, Ehl Stephan, Voll Reinhard E., Rizzi Marta, Stepensky Polina, Benes Vladimir, Ma Cindy S., Bossen Claudia, Tangye Stuart G., Warnatz Klaus. The expansion of human T-bet(high) CD21(low) B cells is T cell dependent. Sci Immunol. 2021 Oct 15;6(64):eabh0891.
10. 1126/sciimmunol. abh0891. (Epub 2021 Oct 8)

15) Mizoguchi Y, Okada S. Inborn errors of STAT1 immunity. Curr Opin Immunol. 2021 Oct;72:59-64.
10. 1016/j. coi. 2021. 02. 009. (Epub 2021 Apr 8).

16) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori Ryuta, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura K, Kaisho T,. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun. 2021 Nov 24;12(1):6819.
10. 1038/s41467-021-27085-y.

17) Bayrak Cigdem Sevim, Stein David, Jain Aayushee, Chaudhary Kumardeep, Nadkarni Girish N., Van Vleck Tielman T., Puel Anne, Boisson-Dupuis Stephanie, Okada S, Stenson Peter D., Cooper David N., Schlessinger Avner, Itan Yuval. I Identification of discriminative gene-level and protein-level features associated with pathogenic gain-of-function and loss-of-function variants. Am J Hum Genet. 2021 Dec 2;108(12):2301-2318.
10. 1016/j. ajhg. 2021. 10. 007. (Epub 2021 Nov 10)

18) Tsumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Hirata O, Nishimura S, Tamaura M, Kagawa R, Hayakawa S, Kobayashi M, Okada S. Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN-gamma. J Allergy Clin Immunol. 2022 Jan;149(1):252-261. e6.
10. 1016/j. jaci. 2021. 05. 018. (Epub 2021 Jun 24).

19) Yamoto K, Okada S, Kato F, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, Ogata T. A novel intronic PORCN variant creating an alternative splice acceptor site in a mother and her daughter with focal dermal hypoplasia. Am J Med Genet A. 2022 Jan 10.
10. 1002/ajmg. a. 62649. (Online ahead of print)

20) Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, Rojas-Restrepo J, Maccari ME, Schwab C, Gabrysch A, Warnatz K, Goldacker S, Patiño V, Wolff D, Okada S, Hayakawa S, Shikama Y, Kanda K, Imai K, Sotomatsu M, Kuwashima M, Kamiya T, Morio T, Matsumoto K, Mori T, Yoshimoto Y, Dybedal I, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzelkova L, Lorenz HM, Sullivan KE, Heimall J, Moutschen M, Litzman J, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Snapper S, Giulino-Roth L, Svaton M, Platt CD, Hambleton S, Neth O, Gosse G, Reinsch S, Holzinger D, Kim YJ, Bakhtiar S, Atschekzei F, Schmidt R, Sogkas G, Chandrakasan S, Rae W, Derfalvi B, Marquart HV, Ozen A, Kiykim A, Karakoc-Aydiner E, Králíčková P, de Bree G, Kiritsi D, Seidel MG, Kobbe R, Dantzer J, Alsina L, Armangue T, Lougaris V, Agyeman P, Nyström S, Buchbinder D, Arkwright PD, Grimbacher B. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. J Allergy Clin Immunol. 2022 Feb;149(2):736-746.
10. 1016/j. jaci. 2021. 04. 039. (Epub 2021 Jun 7)

21) Tomomasa D, Tanita K, Higashi S, Tasaka Y, Shimamura T, Sakurai U, Matsubara T, Okada S, Morio T, Kanegane H. Early diagnosis of partial interferon-γ receptor 1 deficiency prevents the development of Bacille de Calmette et Guérin osteomyelitis. Clin Immunol. 2022 Feb;235:108933. 10.1016/j.clim.2022.108933. (Epub 2022 Jan 21)
22) Ishikawa N, Eguchi Y, Izumo H, Tateishi Y, Tani H, Kobayashi Y, Okada S. Clinical impact of the dose and blood concentration of lacosamide in Japanese pediatric patients with epilepsy: A cohort study. Epilepsy Behav. 2022 Feb 21;129:108614. 10.1016/j.yebeh.2022.108614. (Online ahead of print)
23) Seyama R, Tsuchida N, Okada Y, Sakata S, Hamada K, Azuma Y, Hamanaka K, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, Okada S, Okamoto N, Ogata K, Uchiyama Y, Matsumoto N. Two families with TET3-related disorder showing neurodevelopmental delay with craniofacial dysmorphisms. A cohort study. J Hum Genet. 2022 Mar;67(3):157-164. 10.1038/s10038-021-00986-y. (Epub 2021 Nov 1)
24) 香川 礼子, 但馬 剛, 佐倉 文祥, 原 圭一, 田中 広美, 藤原 紗季, 吉井 千代子, 岡田 賢. 新生児マス・スクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の 3 例. 日本マス・スクリーニング学会誌 31 巻 1 号. Page33-39(2021.05). 原著論文/症例報告
25) 郷田 聡, 川口 浩史, **岡田 賢**. 小児で経験する「血液の異常」-血液疾患の鑑別とトピックス】各論:白血球の異常 好中球減少症(自己免疫性好中球減少症、重症先天性好中球減少症). 小児内科. 53 巻 7 号 Page1094-1098(2021.07). 解説/特集
26) 佐々木 夏澄, 石川 暢恒, 下田 浩子, 福田 裕美, 水口 剛, 松本 直通, **岡田 賢**. 低身長と精神運動発達遅滞を呈し、全エクソーム解析で診断された Alazami 症候群. 日本小児科学会雑誌. 125 巻 8 号 Page1199-1204(2021.08). 原著論文/症例報告

2. 学会発表
1) 佐倉 文祥, 香川 礼子, 宇都宮 朱里, 原 圭一, 但馬 剛, **岡田 賢**. MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の予後調査第 124 回日本小児科学会学術集会(ハイブリッド(京都)). 2021/04/16-18, 国内, ポスター
2) 香川 礼子, 但馬 剛, 佐倉 文祥, 宇都宮 朱里, 原 圭一, 湯浅 光織, 重松 陽介, 笹井 英雄, **岡田 賢**. 心筋症・QT 延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査 リンパ増殖性疾患と原発性免疫不全. 第 124 回 日本小児科学会学術集会(ハイブリッド(京都)). 2021/04/16-18, 国内, 口頭
3) 武内 香菜子, 下村 麻衣子, 松村 梨紗, 唐川 修平, 土居 岳彦, 望月 慎史, 川口 浩史, **岡田 賢**. ワクチン株による水痘を発症した肝芽腫の女児例. 第 124 回 日本小児科学会学術集会(ハイブリッド(京都)). 2021/04/16-18, 国内, 口頭
4) 森谷 邦彦, 中野 智太, 本田 吉孝, 園田 素史, 津村 弥来, 内田 崇, 石村 匡崇, 井澤 和司, 角田 文彦, 虻川 大樹, 八角 高裕, **岡田 賢**, 大賀 正一, 笹原 洋二, 呉 繁夫. RelA の優性阻害変異により, 自己炎症や自己免疫疾患をきたす. 第 124 回 日本小児科学会学術集会(ハイブリッド(京都)). 2021/04/16-18, 国内, 口頭
5) 香川 礼子, 坂田 園子, 川口 浩史, **岡田 賢**. 小児がん経験者(CCS)長期フォローアップ外来を初診した一成人例. 第 94 回日本内分泌学会学術総会分泌学会(Web 開催). 2021/04/22-24, 国内, ポスター
6) **岡田 賢**. 免疫不全症. 日本小児血液がん学会・教育セミナー(Web 開催). 2021/06/14, 国内, 口頭
7) 香川 礼子, 内海 孝法, 坂田 園子, 安達 伸生, 川端 秀彦, **岡田 賢**. ビタミン D 欠乏を伴った XLH の 2 例. 第 20 回 日本内分泌学会中国四国支部学術集会(Web 開催). 2021/09/04 国内, 口頭
8) 石川 暢恒, 立石 裕一, 谷 博雄, 小林 良行, **岡田 賢**. 小児てんかんにおける lacosamide の有効性について 用量と血中濃度の検討. 第 54 回 日本てんかん学会学術集会(ハイブリッド(名古屋)).

2021/09/23-25．国内、口頭

9) 立石 裕一，石川 暢恒，小林 良行，谷 博雄，**岡田 賢**．West 症候群の発症を契機に COL4A1 遺伝子変異の診断に至った女児例．第 54 回 日本てんかん学会学術集会（ハイブリッド（名古屋））．2021/09/23-25．国内、ポスター

10) Tumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Kagawa R, Hayakawa S, Okada S. Augmentation of osteoclast formation and its function in patients with MSMD due to impaired response to IFN-g. ESID meeting（Web 開催）2021. 2021/09/27-29. 国際、ポスター

11) 土居 岳彦，藤川 皓基，乾 あやの，**岡田賢**．自己免疫性肝炎の発症にサイトメガロウイルスによる伝染性単核症の関与が考えられた一例．第 48 回 日本小児栄養消化器肝臓学会(ハイブリッド(名古屋))．2021/10/01-3．国内、口頭

12) **岡田 賢**．新型コロナウイルス感染症の重症化と宿主因子．第 53 回 日本小児感染症学会総会・学術集会（Web 開催）．2021/10/09-10．国内、口頭

13) 坂田園子，壷井史奈，西美和，香川礼子，坂本正宗，三宅紀子，松本直通，**岡田賢**．遺伝子検査で確定診断に至った RASopathies の 3 例．第 54 回 日本小児内分泌学会学術集会（Web 開催）．2021/10/28-30．国内、ポスター

14) 香川礼子，郷田聡，内海孝法，坂田園子，江藤昌平，宇都宮朱里，宮河真一郎，田口慧，野津寛大，**岡田 賢**．頭蓋咽頭腫治療による汎下垂体機能低下の加療中に診断した Gitelman 症候群の 1 例．第 54 回 日本小児内分泌学会学術集会（Web 開催）．2021/10/28-30．国内、ポスター

15) **岡田 賢**．内分泌障害を合併する原発性免疫不全症．第 54 回 日本小児内分泌学会学術集会(Web 開催)．2021/10/28-30. 国内、シンポジウム、口頭

16) 下村 麻衣子，土居 岳彦，三反田 史絵，山田 英忠，唐川 修平，岡崎 貴仁，丸山 博文，川口 浩史，**岡田 賢**．類もやもや病を伴う脳梗塞と自己免疫性溶血性貧血を発症した Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation の男児例．第 49 回 日本臨床免疫学会総会. 2021/10/28-30（Web 開催）．国内、ポスター

17) **岡田 賢**．感染症と戦う宿主免疫．第 73 回 中国四国小児科学会第 73 回 中国四国小児科学会（米子）．2021/11/06-07．国内、口頭

18) Taniguchi M, Doi T, Shimomura M, Matsumura R, Karakawa S, Mochizuki S, Kawaguchi H, Okada S. SETBP1 体細胞変異とモノソミー7 をもつ小児骨髄異形成症候群に対して骨髄移植を行った 1 例．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会．2021/11/25-27.（Web 開催）．国内、口頭

19) Kurihara S, Kojima M, Saeki I, Imanaka Y, Shimomura M, Matsumura R, Karakawa S, Okada S, Hiyama E. 小児膀胱内悪性腫瘍 2 例の経験．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会（Web 開催）．2021/11/25-27. 国内、口頭

20) Shimomura M, Karakawa S, Taniguchi M, Imanaka Y, Matsumura R, Doi T, Takasaki T, Kawaguchi H, Takahashi S, Okada S. 骨肉腫による心血管転移病変を認めた 2 例．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会（Web 開催）．2021/11/25-27. 国内、口頭

21) Karakawa S, Goda S, Shimomura M, Imanaka Y, Matsumura R, Mizoguchi Y, Doi T, Kawaguchi H, Kobayashi M, Okada S.　.抗好中球抗体測定による小児好中球減少症の解析とその臨床経過．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会（Web 開催）．2021/11/25-27. 国内、口頭

22) 松村 梨紗，谷口 真紀，望月 慎史，村上 未希子，今中 雄介，高野 元気，山崎 文之，アマティア V. J.，川口 浩史，**岡田賢**．非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍の 13 歳男児例．第 63 回 日本小児科血液・がん学会学術集会（Web 開催）．2021/11/25-27. 国内、ポスター

23) 香川 礼子，内海 孝法，坂田 園子，宇都宮 朱里，木下 康之，沖 健司，宮河 真一郎，川口 浩史，**岡田 賢**. 当科における小児がん経験者の成人 GHD の治療状況．第 31 回 臨床内分泌代謝 Update. 2021/11/26-27（Web 開催）．国内、ポスター

24) **岡田 賢**. 宿主免疫の異常と内分泌障害. 第第 31 回 臨床内分泌代謝 Update. 2021/11/26-27（Web 開催）．国内、シ

ンポジウム・ワークショップ パネル、口頭

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

別添 4

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

IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症の診療ガイドラインの改訂

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

研究要旨

IRAK4（interluekin-1 receptor-associated kinase 4）欠損症、MyD88（myeloid differentiation primary response gene 88）欠損症、および慢性皮膚粘膜カンジダ症は自然免疫不全症の代表的疾患である。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は、確定診断に結びつく特徴的な臨床検査所見がないため、診断が困難であることが多く、侵襲性細菌感染症による死亡率も高いことから、診断・治療および感染予防に関する適切なガイドラインが必要であると考えられる。また、慢性皮膚粘膜カンジダ症は、慢性的なカンジダ感染症を特徴としているが、近年その原因が解明されて以降、その臨床像が従来の認識とは異なる面があることが明らかになってきた。慢性皮膚粘膜カンジダ症は長期的な真菌感染の管理および合併症の早期診断・治療が重要である。これらの点を明確にしながら、これまでの診療ガイドラインの改訂を行った。

A．研究目的

自然免疫不全症（defects in intrinsic and innate immunity）のうち、IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症に関して、平成 30 年に作成した診療ガイドラインを見直し、必要と思われる部分を修正し改訂した。

B．研究方法

ガイドラインの内容が正確に伝わるようにわかりやすい記載内容にするよう注意しながら、平成 30 年以降に報告された最新の論文を参考にしながら、必要な個所を修正・追記した。

（倫理面への配慮）

倫理面に配慮しながら、これらの希少疾患の特徴を具体的な病像を提示しながら記載した。

C．研究結果

IRAK4 欠損症は国内の報告患者数が増加しており、今後も新たな患者が同定される事が見込まれるため、現時点での患者数を限定せず、大まかな数字として提示することにした。IRAK4 欠損症・MyD88 欠損症は、乳幼児期に侵襲性細菌感染症がおこる事が大きな問題であり、この点を強調した。診断の参考となる臍帯脱落遅延は、健常者でも起こる事があるため、臍帯脱落遅延のみでは直接的に IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症を疑う必要はないと考えられるとの記載を加えた。IRAK4 欠損症・MyD88 欠損症での乳幼児期・学童期の感染予防について、ST 合剤とペニシリン系抗生剤との併用が推奨される事を明記し、具体的な容量についても記載した。また、肺炎球菌ワクチンの有効性に関して、最近得られたエビデンスを記載した。感染症の疑いがあれば、早期に病院を受診する事の重要性を明記し、患者・家族に指導することについて記載した。

慢性皮膚粘膜カンジダ症に関しては、2021 年に新たに報告された JNK1 欠損症について追記した。JNK1 欠損症では、関節可動亢進型エーラスダンロス症候群を含むいろいろな臨床症状を呈することを記載した。診断に関して、JNK1 欠損症の責任遺伝子である *MAPK8* 遺伝子の検索が必要であることを追記した。

D．考察

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は、侵襲性細菌感染症を起こしやすく死亡率も高いため、適切な診断と感染予防が重要である。また臨床検査で、特徴的な所見がないため、診断が困難であるため、具体的にどのように診断していく

かをわかりやすく記載できたものと考えている。また予防接種を含めた診断後の管理法を具体的に記載したことで、診療方針がより明確になったものと考えている。

慢性皮膚粘膜カンジダ症は長期的な管理が必要である疾患であり、真菌感染の長期的なコントロールや合併症の早期診断の重要性が読みとれる内容であると考えている。

E．結論

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

F．研究発表

1. 論文発表

1) Morita A, Hosaka S, Imagawa K, Ishiodori T, Nozaki Y, Murakami T, Takada H. Time course of peripheral immunophenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children. Clin Immunol. 2022 Feb 10;236:108955. doi: 10.1016/j.clim.2022.108955. Online ahead of print.
2) Takada H. Creating Awareness for Primary Immunodeficiencies in Japan. Front Immunol. 2021 Dec 13;12:803459. doi: 10.3389/fimmu.2021.803459.
3) Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H. Vaccination for Patients with Inborn Errors of Immunity: a Nationwide Survey in Japan. J Clin Immunol. 2022 Jan;42(1):183-194. doi: 10.1007/s10875-021-01160-x.
4) Matsumoto T, Fukushima H, Fujiyama S, Nagatomo K, Hosaka S, Suzuki R, Yamaki Y, Kanai Y, Shibata H, Yasumi T, Isshiki K, Kato M, Miyazono Y, Takada H. A case of fetal-onset type 3 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis surviving without severe complications after early diagnosis and treatment. Pediatr Blood Cancer. 2021 Jul;68(7):e29016. doi: 10.1002/pbc.29016.
5) Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Morio T, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug;148(2):550-562. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.018.
6) Uehara T, Morino S, Oishi K, Nakamura Y,

別添 4

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

自然免疫異常症の診断基準について

HPV、重症ウイルス感染症、単純ヘルペス脳炎、侵襲性真菌感染症への易感染性、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常、白血球と関係するその他の自然免疫異常

研究分担者	西小森　隆太	久留米大学小児科学講座
研究協力者	後藤　憲志	久留米大学小児科学講座
研究協力者	田中　征治	久留米大学小児科学講座
研究協力者	荒木　潤一郎	久留米大学小児科学講座
研究協力者	日吉　祐介	久留米大学小児科学講座
研究協力者	北城　恵史朗	久留米大学小児科学講座
研究協力者	井手　水紀	久留米大学小児科学講座

研究要旨

自然免疫異常による免疫不全症は、自然免疫系の分子異常による原発性免疫不全症で、慢性皮膚粘膜カンジダ症、IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症が含まれる。今回、上記疾患以外の自然免疫異常による原発性免疫不全症として、ヒトパピローマウイルス感染症、重症ウイルス感染症、単純ヘルペス脳炎、侵襲性真菌感染症への易感染性、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常、白血球と関係するその他の自然免疫異常、についてそれぞれ診療ガイドライン案を検討した。

いずれも症例数が少ない稀少疾患であるが、重症ウイルス感染症を来す自然免疫異常症について CQ を 2 つ取り上げガイドラインを作成した。その他の疾患については、疾患の解説を作成、原発性免疫不全症の診療に必要な情報を集積した。

A．研究目的

自然免疫異常による免疫不全症として、慢性粘膜皮膚カンジダ症、IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症が報告されてきた。近年、自然免疫異常による原発性免疫不全症の新規遺伝子が同定され、診療を行う上で診療ガイドライン、診療フローチャートの作成が求められている。本研究では、すでに作成済みの上記 3 疾患以外の自然免疫異常による原発性免疫不全症として、ヒトパピローマウイルス感染症、重症ウイルス感染症、単純ヘルペス脳炎、侵襲性真菌感染症への易感染性、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常、白血球と関係するその他の自然免疫異常、の診療ガイドライン作成を試みた。

B．研究方法

ヒトパピローマウイルス感染症、単純ヘルペス脳炎、侵襲性真菌感染症への易感染性、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常、白血球と関係するその他の自然免疫異常、に対しては文献検査を行い、疾患の希少性より疾患の解説を作成した。

一方、重症ウイルス感染症については、予防接種に関するCQを2つ作成、診療ガイドラインを作成した。文献検索の結果、RCTはなく、また症例数自体が少ないため、エキスパートオピニオンによるガイドライン作成を行った。

（倫理面への配慮）

今回文献検索により、診療フローチャート、ガイドライン作成を行ったため、個人情報法、研究倫理に対する配慮は不要であった。

C．研究結果

ヒトパピローマウイルス感染症に対する易感染性を示す疣贅状表皮発育異常症（*EBER1*、*EBER2*、*CIB1*）とWHIM症候群（*CXCR4*）、単純ヘルペス脳炎に対する易感染性（*TLR3*、*UNC93B1*、*TRAF3*、*TRIF*、*TBK1*、*IRF3*、*DBR1*、*SNORA31*）、侵襲性真菌感染症への易感染性（*CARD9*）、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常(孤発性先天性無脾症(*RPSA*、*HMOX*)、トリパノソーマ症に対する易感染性（*APOL1*）、NBAS欠損症による急

性肝不全（*NBAS*）、遺伝性急性壊死性脳症（*RANBP2*）、大理石病（*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*PLEKHM1*、*SNX10*、*TNFSF11*、*TNFRSF11A*）、化膿性汗腺炎（*NCSTN*、*PSEN1*、*PSENEN*））、白血球と関係するその他の自然免疫異常（IRF4ハプロ不全症（*IRF4*）、IL-18BP欠損症（*IL18BP*））、に対して文献検索を行い、疾患の解説（背景、病因・病態、臨床像と重症度分類、診断、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後成人期の課題、社会保障）を作成した。（添付資料参照）

重症ウイルス感染症をきたす自然免疫異常症（*STAT1*、*STAT2*、*IRF7*、*IRF9*、*IFNAR1*、*IFNAR2*、*FCGR3A*、*IFIH1*、*POLR3A*、*POLR3C*、*POLR3F*）に対しては、予防接種に関するCQ1：本疾患において予防接種は可能か？、CQ2：どのようなワクチンが接種可能か？、を作成、文献検索を行った。

Pubmedで2022年3月1日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる5件を参考文献とした。

1. “STAT1 deficiency” AND “vaccination” 69件
2. “STATA2 deficiency” AND “vaccination” 17件
3. “IFNAR deficiency” AND “vaccination” 57件
4. “IRF deficiency” AND “vaccination” 13件
5. “MDA5 deficiency” AND “vaccination” 10件
6. “CD16 deficiency” AND “vaccination” 17件
7. “RNA polymerase Ⅲ deficiency” AND “vaccination” AND ”primary immunodeficiency” 4件

いずれも症例数が少なくエキスパートオピニオンによる推奨を作成した。

CQ1 本疾患において予防接種は可能か？

推奨

① 生ワクチンは全て接種不可である。
根拠の確かさ B
② 不活化ワクチンは接種可能である。
根拠の確かさ C

要約

BCGを含む生ワクチンは接種禁忌である。不活化ワクチンは接種可能であり、有効である可能性がある。

解説

ワクチン株での播種性感染症や脳炎の報告があるので生ワクチンは接種禁忌である(1-3)。細胞内寄生菌に対してもインターフェロンは重要な役割を担っているため、BCGに関しても接種不可である(4,5)。本項の疾患は希少疾患でありワクチンの有効性に関する検討はない。しかしながら不活化ワクチン接種に関しては本疾患の病態において問題なく接種可能であり、抗体獲得が期待できる。不活化ワクチンが存在するVPD(vaccine preventable diseases)に関してはワクチン接種で予防することを推奨する。

CQ2 どのようなワクチンが接種可能か？

推奨

①不活化ワクチンであれば全て接種可能である。
根拠の確かさ C

要約、解説

Hibワクチン,肺炎球菌ワクチン(結合型ワクチン、ポリサッカライドワクチン)、四種混合ワクチン(DPT-IPV)、日本脳炎ワクチン、A型肝炎ワクチン、B型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチン、髄膜炎菌ワクチン、インフルエンザワクチン等の不活化ワクチンは接種可能である。日本脳炎ワクチンに関してはアジアでは広く生ワクチンが接種されており、ポリオに関しても一部地域では経口生ポリオワクチンが使用されている。また欧米では経鼻インフルエンザ生ワクチンが存在するため、日本国外でワクチンを接種する場合は注意が必要である。

参考文献

1) Nicholas H, Giorgia B, Leen M, 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): 2057–2070
2) Voyer T L, Sakata S, Tsumura M, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. J Immunol 2021; 207:133-152
3) Jing H, Su HC. New Immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. Curr Opin Pediatr. 2019; 31 (6): 815–820
4) Nunes-Santos C d J and. Rosenzweig S D. Bacille Calmette–Guerin Complications in Newly Described Primary immunodeficiency Diseases: 2010–2017. Frontiers in Immunology 2018; 9 Article 1423
5) Hoyos-Bachiloglu R, Chou J, Sodroski

C N, et al. A digenic human immunodeficiency characterized by IFNAR1 and IFNGR2 mutations. The Journal of Clinical Investigation 2017; 127(12): 4415-4420

D．考察

重症ウイルス感染症をきたす自然免疫異常症では、ウイルスに対する生ワクチンで重症感染症が惹起される。また細胞内寄生菌に対してもインターフェロンは重要であり、ウイルス、BCGの生ワクチンは接種不可である。一方、不活化ワクチンに対する抗体価獲得の検討はなされていないが、不活化ワクチン接種に関しては本疾患の病態から考えて問題なく接種可能であり,抗体獲得が期待できる。

上記の疾患はいずれも稀少疾患に属し、今後の症例集積が期待される。

E．結論

重症ウイルス感染症をきたす自然免疫異常症では、生ワクチンは禁忌であるが、不活化ワクチンは接種可能である。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Kato T, Yamamoto M, Honda Y, Orimo T, Sasaki I, Murakami K, Hemmi H, Fukuda-Ohta Y, Isono K, Takayama S, Nakamura H, Otsuki Y, Miyamoto T, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R, Matsubayashi T, Izawa K, Kaisho T. Augmentation of Stimulator of Interferon Genes-Induced Type I Interferon Production in COPA Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2021;73(11):2105-15.

2) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho T. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun. 2021;12(1):6819.

3) Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T. Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. Front Neurol. 2021;12:679164.

4) Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, Nishikomori R. AIRE Gene Mutation Presenting at Age 2 Years With Autoimmune Retinopathy and Steroid-Responsive Acute Liver Failure: A Case Report and Literature Review. Front Immunol. 2021;12:687280.

5) Shiraki M, Williams E, Yokoyama N, Shinoda K, Nademi Z, Matsumoto K, Nihira H, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Slatter MA, Cant AJ, Gennery AR, Ohnishi H, Kanegane H. Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency. J Clin Immunol. 2021;41(8):1954-6.

2. 学会発表

1) 松行圭吾, 西小森隆太, 島 さほ, 北城恵史郎, 大園秀一, 渡邊順子, 荒木潤一郎, 財津亜友子, 田中征治, 山下裕史朗, 江頭智子, 冨野広通, 高柳俊光, 田代克哉, 岡村 賢, 鈴木民夫. HLHを合併したHermansky-Pudlak症候群2型の1例. 第124回日本小児科学会学術集会　2021.4.16-18（京都/WEB・ハイブリッド開催）

2) 大場帆乃佳, 松林 正, 山本雅紀, 高山早紀, 大月寛郎, 本田吉孝, 井澤和司, 西小森隆太. ニューモシスチス・サイトメガロウイルス重複感染を契機に間質性肺炎が顕在化したと考えられたCOPA症候群. 第53回日本小児感染症学会総会・学術集会　2021.10.9-10（東京/WEB・ハイブリッド開催）

3) 伊佐真彦, 向井康治朗, 仁平寛士, 本田吉孝, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 滝田順子, 齋藤 潤, 西小森隆太, 笹原洋二, 田口友彦, 八角高裕. 免疫不全と日和見感染症　CDC42 C-term変異体はゴルジ体に集積してpyrinインフラマソ

ームの過剰活性化を引き起こす. 第48回日本臨床免疫学会総会　2021.10.28-30（東京/WEB・ハイブリッド開催）

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

別添 4

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

CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）診療ガイドライン

研究分担者　　堀内　孝彦　　九州大学病院別府病院　免疫・血液・代謝内科

研究要旨

IUIS 分類 2019 には「50 及び 51 に掲げるもののほかの、その他の先天性補体欠損症」には 7 疾患含まれるが、そのうちの 6 疾患はほかの学会、厚労省研究班の診療ガイドラインで詳述されている。今回の報告では重複を避けるためこれら疾患を除外し、CD55 欠損症（CHAPLE 症候群)の診療ガイドラインを作成する。CD55 欠損症（CHAPLE 症候群)は補体制御因子 CD55 遺伝子の機能喪失型変異によって生じる常染色体潜性（劣性）の遺伝性疾患である。補体の過剰な活性化によってタンパク漏出性腸症、血栓症を来し、低ガンマグロブリン血症にともなう反復性感染、低アルブミン血症による全身の浮腫を生じる。

A．研究目的と背景

「50 先天性補体欠損症及び 51 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」の中には IUIS 分類 2019 では、1) Factor I deficiency, 2) Factor H deficiency, 3) Factor H-related protein deficiency, 4) Thrombomodulin deficiency, 5) Membrane Cofactor Protein (CD46) deficiency, 6) Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) deficiency, 7) CD55 deficiency が含まれる。ただし 1）～5）は非典型溶血性尿毒症症候群(atypical Hemolytic Uremic Syndrome: aHUS)の原因となるため、補体 C3, Factor B などとともに日本腎臓学会、日本小児科学会主導で作成された「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015」で詳述されており、6）についても厚労省特発性臓器障害に関する調査研究班が作成した「発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の参照ガイド令和 1 年改訂版」において言及されている。他研究班、学会のガイドラインとの重複を避けるため、今回はこれら 1)～6)の疾患については診療ガイドラインを作成しない。7）CD55 deficiency（CD55 欠損症）に焦点を絞って診療ガイドライン作成を行う。CD55 欠損症は CHAPLE 症候群とも呼ばれる。

B．研究方法

我々はMindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、CD55欠損症の疾患トピックの基本的特徴の整理を行い、重要な臨床課題の検討、CQの設定を行った。Minds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おり、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。

CD55遺伝子異常によって生じるCD55欠損症は2017年に初めて報告された疾患であり、症状、所見、治療法などについての知見がきわめて限られている。我が国からの報告もない。今後、症例が蓄積してくれば本ガイドライン改訂の必要性が生じる可能性がある。

C．研究結果

第 1 章
疾患背景

CD55 は補体制御因子 Decay-accelerating factor (DAF)とも呼ばれる。CD55 は CD59 とともに補体活性化を抑制する。CD55 と CD59 はフォスファチジルイノシトールを含む糖脂質（GPI）によって細胞膜につなぎ留められている GPI アンカー型タンパク質である。GPI アンカー型タンパク形成の最初のステップに働く *PIG-A* 遺伝子の後天的変異が起きると CD55、CD59 が細胞表面に存在できない。その結果、CD55 や CD59 が欠損した赤血球が補体の攻撃を受けて溶血する。この病態は、補体による血管内溶血、骨髄不全および血栓症を呈する後天的かつ進行性の疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH）と呼ばれる 1)。令和 2 年 3 月、厚労省難治性疾患克服研究事業特発

性造血障害に関する調査研究班（班長　三谷絹子）の研究者を中心に構成されたワーキンググループによって「発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド令和 1 年改訂版」（責任者金倉譲）（http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/06v2.pdf）が発表された。PNH の診断基準、診療について詳述されており参照されたい。

本稿でとりあげる先天性 CD55 欠損症は CD55 そのものの遺伝子異常であり 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潜性（劣性）遺伝形式をとる極めてまれな CHAPLE 病（MIM226300）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潜性（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 遺伝子異常による補体の過剰な活性化、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病）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の機能喪失は患者において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膜侵襲複合体（membrane attack complex: MAC）沈着を惹起する2)。補体の過剰な活性化が病態に関連していることを強く示唆する。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 細胞の T 細胞受容体を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、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た 2)。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 1 家系 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た。最近、Ozen ら 8)はその研究を CHAPLE 病患者 14 家系 16 名に展開し、エクリズマブ投与が CD55 遺伝子異常の種類に関わらず有効であり、消化器症状、免疫グロブリンの喪失、感染症などの CHAPLE 病の症状を改善させたことを示した。

臨床症状と重症度分類

1．臨床症状

常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとるきわめて稀な疾患である。2017 年に初めて報告された 2)7)。世界で少なくとも 14 家系 32 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。わが国からの報告はまだない。

Ozen ら 8)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

ほかにも、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、食思不振、体重減少などの症状を呈する。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。ほかにも

タンパク漏出による低ガンマグロブリン血症によりCHAPLE病患者の血清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、免疫グロブリン製剤や抗菌薬で治療されている。すなわちCHAPLE病は原発性免疫不全症の側面を持っているとも言える。補体C5を標的とするエクリズマブがCHAPLE病の諸症状に対して有効である7)8)。

２．重症度分類

すべての患者は重症のタンパク漏出性腸症を呈し、致死的な状態となる。25%は小児期に死亡しており、命を長らえたものも重症であり頻回の入院による治療が必要である8)。重症である。

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 病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 病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 病を疑う、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複合ヘテロの変異を確認する。

治療

CHAPLE 病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。

抗ヒト C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が著効する 7)8)9)10)。18-20 か月程度の長期投与でも副作用なく安全に投与できている 8)9)。

フォローアップ指針

疑い例では早急に *CD55* 遺伝子検査を行う。

診療上注意すべき点

腸管からのタンパク漏出に伴う栄養不良、感染症に注意する。

予後、成人期の課題

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、発症した例はほとんどが 5 歳未満であること、患者の 25%が小児期に死亡していること、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。

社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つであるが、わが国での症例の報告はない。

参考文献）

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
8) Ozen A, Kasap N, Vujkovic-Cvijin I, et al. Broadly effective metabolic and immune recovery with C5 inhibition in CHAPLE disease. *Nat Immunol* 22: 128-139, 2021
9) Kurolap A, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Eculizumab is safe and effective as a long-term treatment for protein-losing enteropathy due to CD55 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 68(3): 325-333, 2019
10) Hagin D, Lahav D, Freund T, et al. Eculizumab-responsive adult onset protein losing enteropathy, caused by germline CD55-deficiency and complicated by aggressive angiosarcoma. *J Clin Immunol* 41: 477-481, 2021

第 2 章
推奨

CQ1. CD55 欠損症（CHAPLE 病）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と思われる。
根拠の確かさ　C

要約

CHAPLE 病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、検査値の迅速かつ大幅な改善を認めたとする報告がある 7)8)。2 週間に 1 回のエクリズマブ維持療法で 18-22 か月の長期にわたって有効性、安全性は保たれている 8)9)。

解説

エクリズマブ（商品名ソリリスR）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ファースト・イン・クラスの抗補体薬である。エクリズマブのわが国における適応疾患は 2022 年 1 月現在、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 病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。エクリズマブを CHAPLE 病に投与した研究は 2 つ報告されている。Kurolap ら 7)9)が報告した 3 例、Ozen ら 8)が報告した 16 例いずれにおいても、エクリズマブは投与開始後すみやかに CHAPLE 病の諸症状を改善し、18-22 か月の長期投与でも有効性、安全性を示した。エクリズマブは CHAPLE 病に対する唯一の有効な治療薬であると考えられる。

D．考察

タンパク漏出性腸症の原因は多彩である。基礎疾患を伴わない原発性タンパク漏出性腸症について次第に原因が解明されつつある。Noonan(ヌーナン)症候群、Hennekam（ヘネカム）症候群などはタンパク漏出性腸症に加えて低身長や特有の顔貌、心疾患など多くの先天的異常を合併しており原因遺伝子も多数報告されている。たとえばヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでにRAS/MAPKシグナル伝達経路に関与する分子である *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*BRAF*、*NRAS*、*SHOC2*、*CBL*遺伝子等の先天的な異常が報告されている（難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/Entry/4865）。

CHAPLE症候群はこのような先天的異常は合併していない。CHAPLE症候群のようにタンパク漏出性腸症が単独でみられる疾患の原因は長らく不明であったが、Ozenら2)、Kurolapら7)はその原因遺伝子の一つがCD55であることを明らかにした。今後、ほかの原発性タンパク漏出性腸症についても原因解明の扉が開かれたといっても過言ではない。

CD55遺伝子のLOF変異がCHAPLE症候群の原因である。CD55による制御が機能しないと補体の異常な活性化がさまざまな部位で生じる。とくに腸管粘膜はCD55による保護を強く受けている部分と考えられる。CD55の機能喪失は腸管粘膜下のリンパ管内皮障害、リンパ管拡張、リンパ球浸潤や細動脈へのMAC沈着を惹起する。生命予後を左右する血栓症につい

ても補体と凝固系の深い関連を考えるとあり得ると思われる。たとえば代表的補体分解産物であるC5aは、凝固系を活性化させるtissue factorを血管内皮細胞から発現させることを我々は報告している6)。

タンパク漏出による低ガンマグロブリン血症によりCHAPLE症候群患者の血清IgGは平均100mg/dL台まで著減している。とくに肺炎などの呼吸器感染症を反復し、IVIgや抗生物質投与で治療されている。すなわちCD55欠損症（CHAPLE症候群）は原発性免疫不全症の側面を持っているとも言える。抗補体薬であるエクリズマブがタンパク漏出に対して著効したとの報告があり2)8)、入院頻度の減少、アルブミン輸注回数の減少、血中アルブミン濃度の改善が認められる。

E．結論

Mindsに準拠したCD55欠損症（CHAPLE症候群）の診療ガイドライン策定を行った。2017年に報告された新しい疾患であり我が国からの報告も現時点ではない。今後の症例の蓄積が望まれる。

F．研究発表

1．　論文発表

Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, Hirose T, Ohsawa I, Tahira T, Horiuchi T: Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76(11):3529-3534, 2021. doi: 10.1111/all.15034.

Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Horiuchi T, Tanaka A, Fukunaga A, Maehara J, Yamashita K, Akita T, Hide M. The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey. *Allergol. Int.* 70(2): 235-243, 2021　doi: 10.1016/j.alit.2020.09.008.

堀内孝彦：
よみがえる補体学　～補体関連疾患の新展開～
臨床リウマチ　33(2):85-91, 2021

堀内孝彦：
補体の基礎および補体関連疾患の診断と抗補体薬による最新の治療について教えてください
Medicina 58(10):1586-1589, 2021

堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫の治療の進歩
炎症と免疫　29(6):518-522, 2021

堀内孝彦：
血管性浮腫―アレルギー性と遺伝性　病態の差異と新しい治療法について
infoAllergy（日本アレルギー協会機関誌）
2022 Mar in press

2．　学会発表

廣瀬智也、大澤勲、堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫（HAE-C1-INH）の臨床的、遺伝学的特徴：日本人158例の解析からわかったこと
第57回日本補体学会学術集会
2021年9月10日　大阪

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

別添 4

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

遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema;HAE）診療ガイドライン

研究分担者　　堀内　孝彦　　九州大学病院別府病院　免疫・血液・代謝内科

研究要旨
遺伝性血管性浮腫（HAE）は反復性の発作性の浮腫発作を皮膚、粘膜、消化管などの内臓に生じるまれな遺伝性疾患である。その病因は長らく補体 C1 インヒビター（C1-INH）遺伝子の変異によると考えられてきた。2000 年以降 C1-INH 以外の遺伝子異常によっても HAE が生じることが分かってきた。現在までに凝固第 XII 因子やプラスミノーゲンなど 6 遺伝子の異常が報告されている。さらに近年 HAE の治療は目覚ましい進歩をとげており、従来の C1-INH 製剤に加えて新しい作用機序の治療薬が次々と登場している。病態の解明が進み、さらに新しい治療薬が導入されて、HAE の早期診断、早期治療の重要性がさらに高まっている現状をふまえてガイドラインを作成し

A．研究目的と背景

本研究では厚労省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した診療ガイドライン作成を、遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema; HAE）について行う。

C1-INH のタンパク質量低下をきたす場合には HAE1 型、C1-INH のタンパク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、C1-INH に異常を伴わない場合には HAE3 型、あるいは HAE with normal C1-INH (HAEnCI)と呼ばれる 1)2)。

HAEnCI は HAE-C1-INH に比べてさらに頻度は少ない。2022 年 3 月現在 6 種類の原因遺伝子が欧米から報告されているが、原因が不明である場合も多い。また遺伝子異常が明らかになっている場合ですら、詳細な発症のメカニズムは解明されているとは言い難い。原因不明（Unknown）の HAE は HAE-Unknown とされる。我々のグループは 2018 年、アジアでは初めて HAEnCI の原因として欧米にも報告されているプラスミノーゲン遺伝子（PLG）の異常を報告した 3)。HAEnCI の診断はバイオマーカーがないため難しいが、アジアにも HAEnCI という疾患が存在することが遺伝子レベルで明確になった。

B．研究方法

本研究ではC1-INH異常を伴うHAE（HAE-C1-INH）、C1-INHに異常を伴わないHAE（HAEnCI）を

対象とする。我々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Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」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、CQの設定を行った。またそれらに対し、最新情報のスコープ検索（RCT論文、システマティックレビュー論文、海外の診療ガイドライン）を行い、ガイドライン作成グループによる討議を行ったうえで推奨作成を行った。

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

C．研究結果

第 1 章
疾患背景

遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema; HAE）は古くから知られた遺伝性疾患である。HAE では突発性の浮腫が体のざまざまな部位に繰り返して生じる。浮腫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浮腫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 4)。

最初の HAE の報告は今から 130 年あまり前の 1888 年にさかのぼる 5)。原因は長らく不明であったが、1963 年に補体 C1 インヒビター（C1-INH）の欠損であることが明らかにされた 6)。このように HAE は古い歴史をもつ疾患であるが、2000 年以降、C1-INH 以外の複数の遺伝子異常によっても HAE が生じることがわかり疾患概念が大きく変貌した。そして HAE の病態が明らかになるにつれて、まったく新しい作用機序を有する治療薬が次々に登場している。このように HAE はその病態解明と治療薬の二つの大きなトピックスについて目覚ましい進歩があり改めて注目を浴びている。HAE は「古くて新しい疾患」といえる。

原因・病態

HAE は遺伝性疾患であり、その大部分の原因は補体 C1-INH の遺伝子異常に伴う機能低下である 1）4)。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、C1 エステラーゼ抑制因子とも呼ばれる。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。HAE-C1-INH では、国内外で 500 種類以上の C1-INH 遺伝子（*SERPING1*）の異常が報告されている。すべてヘテロ接合性の変異である 7)8)。

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）9)10)。C1-INH の異常を伴う HAE よりもさらにまれな病態であるが、C1-INH 以外の複数の遺伝子異常が同定されている 11)12)。欧米からは凝固第 XII 因子遺伝子(*F12*)、アンギオポエチン 1 遺伝子(*ANGPT1*), プラスミノーゲン遺伝子（*PLG*）、キニノーゲン 1 遺伝子（*KNG1*）、ミオフェリン遺伝子（*MYOF*）、heparan sulfate- glucosamine 3-sulfotransferase 6 遺伝子（*HS3ST6*）の 6 遺伝子の遺伝子異常が報告されているが、わが国からは *PLG* 異常のみ報告されている 3)13)。

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。すなわち従来の HAE1 型、HAE2 型は HAE-C1-INH、HAE3 型は HAEnCI となる。HAEnCI のなかで原因が明らかになったものは、たとえば F12 遺伝子異常であれば HAE-F12 と表記される。

HAE-C1-INH であれ、HAEnCI であれ、浮腫を生じさせるメディエーターはブラジキニンと考えられている（図 1）14)15)。HAE ではキニン系が過剰に活性化されて強力な炎症メディエーターであるブラジキニンが生じる。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と考えられている。

臨床像と重症度分類

1．臨床症状

常染色体顕性（優性）遺伝形式をとるまれな遺伝性疾患である。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。HAE-C1-INH 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。

HAE における浮腫は突発性で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。HAE-C1-INH の多くは 10 歳代から 20 歳代に初発するが、。浮腫がもっともわかりやすいのは四肢、顔面、躯幹や陰部などの皮膚であるが、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。

HAE-C1-INH と HAEnCI の臨床所見は基本的には類似しているが相違点もある（表 1）8)16)。

1）皮膚の症状

まぶたや口唇、手、足、腕、脚、躯幹、陰部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、これも診断が遅れる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さまざまな症状を呈する。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 17)。喉頭浮腫が万一起きた場合には迅速な対処が必要となる。

4）その他の部位の浮腫

頻度はきわめて少ないが、腎臓、膀胱、尿管、食道、筋肉、関節、頭蓋内などに浮腫が生じることがある 18)。

5）増悪因子

歯科治療や外傷、妊娠や生理、エストロゲン含有薬剤、精神的・肉体的ストレス、過労、呼吸器などの感染症が発作を誘発しうる。

併用が禁忌の薬剤としてアンギオテンシン変換酵素（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 19)。アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、DPP-4 阻害薬も血管性浮腫の副作用が報告されているので注意が必要である。

２． 身体所見

突発性の浮腫が顔面、口腔内、四肢、躯幹、陰部などの表面の皮膚・粘膜のみならず、消化管、喉頭などの気道、その他の内臓にも生じる。浮腫は数日で跡形もなく消失する。

３．検査所見

HAE 発作時に特異的に変化する臨床検査はない。

血液中の補体 C4 蛋白質濃度は、HAE-C1-INH では発作時に 100%、非発作時でも 98%で低下しているとされるが、感度が 81%とする報告もある。HAE-C1-INH では C1-INH 活性は 50%以下に低下している 20)。

HAEnCI では検査所見で異常を呈することはない。HAEnCI の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、日本免疫不全・自己炎症学会あるいは日本補体学会（http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html）までお問い合わせいただきたい。

４．鑑別診断

血管性浮腫の原因は多彩である。遺伝性以外の血管性浮腫との鑑別が必要になる（表 2）21)。アレルギー性血管性浮腫は、IgE を介した肥満細胞の活性化でありヒスタミンを介する。非アレルギー性薬剤性血管性浮腫は IgE の介在はない。それぞれの薬剤の薬効による副反応である。遺伝性血管性浮腫（HAE）、後天性血管性浮腫（AAE）はともに C1-INH 活性は低下している。HAE は遺伝子変異で、AAE は後天的に C1-INH 機能が障害されている。ともにメディエーターはブラジキニンである。後天性血管性浮腫では 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 が消費され欠乏した後天的疾患である。血管性浮腫の約半数は特発性（原因不明）とされる。

５．重症度分類

遺伝性血管浮腫の診断確定した患者で、浮腫発作を生じた既往がある場合には重症と判断する。浮腫発作をまったく経験していない場合は中等症とする。発作を生じた場合、入院、死亡のリスクがあるからである。

診断

1．診断フローチャート

HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 2 に示す。

補体 C4 蛋白質定量は通常の臨床検査項目に入っており、スクリーニング検査として有用である。原因特異的な検査である C1-INH 活性は HAE1 型/2 型であれば 50%以下となる。発作のない場合でも 25%以下となることが多い。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 HAE1 型/2 型と区別がつかないが、C1-INH (蛋白質量、活性), 補体 C4 蛋白質量が正常の場合には、HAE3 型（HAEnCI）と診断する。

2．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）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（AAE）と考えられる。AAE 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

22）。確定診断のためには C1-INH 遺伝子（*SERPING1*）異常の同定が必要である。孤発性の HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認めるが AAE では変異を認めない。
＊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、臨床の現場では必須の検査とはいえない。

治療

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 2021 年 12 月現在、ヒト血漿由来乾燥濃縮 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（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。すべて発作には積極的な投与を推奨する。

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

HAE 発作予防薬であるベロトラルスタット（オラデオ®）が 2021 年 4 月にわが国でも承認された。経口の血漿カリクレイン阻害薬である。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、適応となる可能性がある。国内外の臨床試験の結果では発作頻度を半分程度に減少させる 23)24)。ただし、費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。

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®）をすでに投与されていて有効な場合には投与継続を検討する。トラネキサム酸については効果のエビデンスが乏しい 25)。蛋白同化ホルモンは小規模の 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あるため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では保険適用がない。トラネキサム酸、タンパク同化ホルモンは長期予防の第一選択にはならないと思われる。

米国、欧州ではヒト血漿由来の C1-INH 製剤の予防投与（静注または皮下注）が承認されているがわが国では未承認である。

フォローアップ指針

気道浮腫による窒息死を防止することがもっとも重要である。イカチバント、ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤をいつでも迅速に投与できる態勢を主治医、患者、製薬会社が連携して整えておくことが重要である。

診療上注意すべき点

家族歴がなくても浮腫発作を繰り返す場合には、補体 C4 蛋白質定量や C1-INH 活性を測定して HAE-C1-INH の診断を進める。HAE-C1-INH の HAE-C1-INH では de novo mutation による孤発例を 25%に認める。

HAEnCI の診断においては、家族歴があること、少なくとも本人に蕁麻疹やアレルギーがないこと、浮腫に対して抗アレルギー薬やステロイドが無効であることが条件である。

予後、成人期の課題

予後はおおむね良好である。診断がついていてもまったく発作を呈さない患者もある。遺伝性疾患ではあるが、思春期以降に発症することも多いことに注意が必要である。HAE の浮腫発作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。

参考文献)

1) 堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、他. 遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema: HAE）診療ガイドライン改訂 2019 年版. 補体 57(1) : 3-22, 2020
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) 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
4) Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EACCI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* Online ahead of print.
5) Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 362-367, 1888
6) Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C'l-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37, 1963
7) Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 51(2): 170-182, 2016
8) Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76: 3529-3534, 2021
9) Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 356: 213-217, 2000
10) 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
11) Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.*15: 289, 2020
12) Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 1041-1048, 2021
13) Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018- Progress and problems. *Intern. Med.* 57: 3065-3066, 2018
14) 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
15) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の治療の進歩. 炎症と免疫　29:　518-522, 2021
16) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の最近の話題―新しい病型と治療、そして患者レジストリー. 医学のあゆみ　257 : 861-866, 2016
17) 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: 1229-1235, 2003
18) Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditry angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 119: 267-274, 2006
19) Horiuchi T.　The ABC of angioedema: Ace inhibitor, Bradykinin, and C1 inhibitor are critical players.　*Intern. Med.* 54(20): 2535-2536, 2015
20) 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
21) 堀内孝彦：血管性浮腫（クインケ浮腫）. In : 森山寛　監修 : 今日の耳鼻咽喉科・頭頚部外科治療指針　第 4 版 pp.589-590、医学書院、東京、2018
22) 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.
23) Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 164-172, 2021
24) Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 76: 1789-1799, 2021
25) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al.

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

第 2 章

推奨

CQ1.血縁に遺伝性血管性浮腫患者がいる場合には、血管性浮腫の症状がなくても診断のための検査を受けるべきか？

推奨
検査を受けることを推奨する。
根拠の確かさ　C

要約

補体 C4 蛋白質定量、C1-INH 活性の測定は HAE 診断に有用である。家族の検査は HAE の早期診断、早期治療のために行うことが進められる。

解説

HAE の大部分は C1-INH 遺伝子異常による常染色体顕性（優性）の遺伝形式をとる。この C1-INH 異常による HAE（HAE-C1-INH）の診断は、補体 C4 蛋白質定量によってスクリーニングができるが、非発作時では低下しないこともある 1）2)。したがって、繰り返す浮腫の家族歴がある場合など HAE を疑う場合には、たとえ補体 C4 値が正常範囲であっても C1-INH 活性を測定し 50%以下に低下していれば診断が可能である。なお発作時に補体 C4 値が正常範囲であれば HAE-C1-INH の可能性は低い 2)。HAE-C1-INH は 50%の確率で子孫に遺伝するため、たとえ浮腫症状がない場合でも積極的に診断をおこなうべきである。

C1-INH 正常の HAE（HAE with normal C1-INH: HAEnCI）も稀ではあるが報告されている。原因遺伝子として 6 遺伝子（*F12*、*ANGPT1*、*PLG*、*KNG1*、*MYOF*、*HS3ST6*）の異常が報告されているが、原因不明のことが多い。また HAE-C1-INH に比べれば HAEnCI の浸透度は低く、また診断に供することのできるバイオマーカーもない。従って HAEnCI を疑う場合には遺伝子解析を行う。上記 6 遺伝子のうち *F12*、*ANGPT1*、*PLG* について保険適用がある。日本免疫不全・自己炎症学会、日本補体学会が相談を受けつけている。

HAE の診断率向上のためには家族の検査(Family studY)は有力な方法である 3)4)。

参考文献

1) 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
2) Tarzi MD, Hickey A, Förster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin. Exp. Immunol.* 149: 513-516, 2007
3) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 73: 1575-1596, 2018
4) 4. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 15:72, 2019

CQ2.HAEのすべての急性発作は治療すべきか？

推奨
HAE の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。
根拠の確かさ　C

要約

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。

解説

顔面、口腔、腹部、上気道の発作の治療をできるだけ早期に行うことについて疑問はない。四肢の発作については生命の危険はないものの腫れのみでなく痛みや機能障害を来たして患者の QOL を障害するため治療の対象になる 1)。なお 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、症状の推移には細心の注意を払うことが重要である。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 2)。

参考文献

1) Kusuma A, Relan A, Knulst AC, et al. Clinical impact of peripheral attacks in

hereditary angioedema patients. *Am. J. Med.* 125: 937.e17-24, 2012
2) Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 67: 147-157, 2012

CQ3. HAEの急性発作に対する第一選択薬はなにか？

推奨

ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P®）、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®）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合　根拠の確かさ A

HAEnCI 患者の場合　根拠の確かさ D

要約

HAE の急発作時治療には、わが国では 2021 年 12 月現在、ベリナート P®とフィラジル®の 2 種類の製剤が使用可能である。浮腫の進展を抑え込むためにはできるだけ早い治療薬の投与が必要である。HAE-C1-INH については両製剤ともに RCT によって有効性と安全性が証明されている。HAEnCI についてはこれら 2 剤が有効であったとするオープンラベルの報告はあるが、わが国では HAEnCI の原因遺伝子がほとんど不明であることから投与は慎重になるべきである。

解説

HAE-C1-INH に対するベリナート P®とフィラジル®の有効性と安全性は RCT やその後の長期継続試験、観察研究などでも明らかにされている 1)2)。米国ではほかにカリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド、商品名カルビトール®）が承認されているが、わが国、EU では未承認である。

HAEnC は少なくとも 6 種類の原因遺伝子（*F12*, *ANGPT1*, *PLG*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*）が報告されているが、原因遺伝子が不明である場合が多い。また遺伝子異常が明らかになっている場合ですら、詳細な発症のメカニズムは不明である。HAEnCI はヘテロな疾患群であり一概にベリナート P®とフィラジル®の有効性を論じることはできないと思われる。ただし HAE-F12、HAE-PLG に関していえば、ベリナート P®、フィラジル®が有効であったとする報告は散見される 3)。

参考文献

1. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditry angioedema attacks. *J. Allergy Clin. Immmunol.* 124: 801-808, 2009
2. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 363: 532-541, 2010
3. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.*15: 289, 2020

CQ4.HAE の短期予防のための第一選択薬はなにか？

推奨

ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P®）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合　根拠の確かさ A

HAEnCI 患者の場合　根拠の確かさ D

要約

外科手術による侵襲、抜歯などの歯科的な処置、および機械的刺激（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。

HAE-C1-INH 患者ではベリナート P®による前処置による予防が強く推奨される。

HAEnCI 患者に現時点で推奨できる短期予防はない。ただし侵襲的処置時にはベリナート P®での治療を考慮してもよい。

解説

HAE-C1-INH 患者 171 名の 577 抜歯の検討では、ベリナート PⓇの短期予防を受けていない場合、21.5%で顔面浮腫あるいは喉頭浮腫が生じた。そのリスクはベリナート PⓇ500 単位の予防投与で 16%に、1,000 単位の予防投与で 7.5%に軽減された 1)。また HAE-C1-INH 患者 137 名における別の研究でも、抜歯を含む外科的処置の際のベリナート PⓇの予防投与は発作の回避に有効であった 2)。従ってベリナート PⓇによる予防は、外科手術による侵襲、抜歯などの歯科的な処置、および機械的刺激（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）などに対して推奨される。ベリナート PⓇ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 1,000～1,500 単位を投与する。

一方 HAEnCI では短期予防の効果は体系的に分析されていない。HAEnCI において侵襲を伴う処置の前のベリナート PⓇ短期予防が効果的かどうかは不明である。現時点では、HAEnCI 患者に短期予防が推奨されるべきかは不明である。

参考文献

1) Bork K,Hardt J, Staubach-Renz P, 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: 58-64, 2011
2) Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. *Allergy* 67:1586–1593, 2012

CQ5. HAEの長期予防のための第一選択薬はなにか？

推奨

ベロトラルスタット（商品名：オラデオⓇ）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合　　根拠の確かさ A

HAEnCI 患者の場合　　根拠の確かさ D

要約

2021 年 12 月現在、わが国ではオラデオ®のみが承認されている。長期予防の適応については患者の重症度（発作頻度など）、生活環境などに合わせて個別に考えるべきである。

解説

オラデオⓇは経口の血漿カリクレイン阻害薬で 1 日 1 回投与である。参考までに欧米、わが国で行われた臨床試験の組み入れ条件を述べると、56 日間に 2 回以上の発作がある HAE-C1-INH 患者が対象であった 1)2)。血漿カリクレインは高分子キニノーゲンを切断してブラジキニンを生成させる。オラデオⓇは血漿カリクレイン活性を低下させることによってブラジキニン生成を抑制して浮腫発作を予防する。ただし臨床試験の結果では、オラデオⓇは発作頻度を平均で半分程度に減少させるが消失させるわけではない。従ってブレークスルー発作に対する治療薬の準備も必要である。費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。副作用として下痢、腹痛、肝機能障害などがある。

欧米ではほかにも第一選択薬としてヒト血漿由来 C1-INH 製剤（静注製剤シンライズⓇ、皮下注製剤ヘガーダⓇ）、血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体（一般名ラナデルマブ、商品名タクザイロⓇ）も承認されているが、わが国では承認申請中である（2022 年 2 月現在）。

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 3)。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。

トラネキサム酸は基本的に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 4)。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。

HAEnCI の長期予防には RCT がなくエビデンスは乏しい。エストロゲンとの関連がとくに HAE-F12 で認められるため、プロゲスチンによるホルモン療法の有効性が報告されている。またトラネキサム酸も有効な場合がある 5)。

1) Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 164-172, 2021
2) Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 76: 1789-1799, 2021
3) Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 114:281-288e7, 2015
4) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. 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
5) Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9:132-150, 2021

D．考察

本ガイドラインでは、Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、可能な限り客観的かつ透明性の高いガイドライン作成を目指した。また、あえて網羅的ではなく、臨床現場の需要に即したクリニカルクエスチョン(CQ)を掲げることを基本方針とした。

HAEは19世紀後半に初めて報告された疾患であるが、21世紀になってその病態の解明ならびに治療法の展開について目覚ましい進歩があった。まさに古くて新しい疾患といえる。

病態の解明によって、従来から知られていたC1-INH遺伝子に加えて、少なくとも6遺伝子の異常が見出されている。この発見は全エクソン解析をはじめとした遺伝子解析の進歩が寄与している。詳細な病態は不明ではあるが、ブラジキニン産生亢進あるいはブラジキニンを介した経路の亢進の関連が推測されている。

治療法の進歩としては、従来のC1-INH製剤に加えて2018年11月ブラジキニンB2受容体拮抗薬（フィラジル®）がわが国で承認されたことがあげられる。20数年ぶりに登場したHAEに対する新しい治療薬であり、C1-INH製剤とは作用機序、投与方法も異なるため治療選択肢が大きく広がった。さらにはカリクレインを標的にしたベロトラルスタットが2021年4月に承認され、ラナデルマブも2022年に続いた。HAEの治療法は急性期の治療のみでなく、長期予防も可能になりつつあり、劇的な進歩をとげている。

E．結論

Mindsに準拠したHAEの診療ガイドライン策定を行った。発作時、短期予防、長期予防についてそれぞれCQを作成し推奨文を提示した。とくにHAEnCIはヘテロな原因からなる疾患でありエビデンスが十分に揃っているとは言えない。新たな知見の蓄積に伴ってアップデートしていくことが必要と思われる。

F．研究発表

1．論文発表

Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, Hirose T, Ohsawa I, Tahira T, Horiuchi T: Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76(11):3529-3534, 2021. doi: 10.1111/all.15034.

Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda

D,
Horiuchi T, Tanaka A, Fukunaga A,
Maehara
J, Yamashita K, Akita T, Hide M.
The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey.
Allergol. Int. 70(2): 235-243, 2021 doi: 10.1016/j.alit.2020.09.008.

堀内孝彦：
よみがえる補体学 ～補体関連疾患の新展開～
臨床リウマチ 33(2):85-91, 2021

堀内孝彦：
補体の基礎および補体関連疾患の診断と抗補体薬による最新の治療について教えてください
Medicina 58(10):1586-1589, 2021

堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫の治療の進歩
炎症と免疫 29(6):518-522, 2021

堀内孝彦：
血管性浮腫―アレルギー性と遺伝性 病態の差異と新しい治療法について
infoAllergy（日本アレルギー協会機関誌）
2022 Mar in press

2. 学会発表
廣瀬智也、大澤勲、堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫（HAE-C1-INH）の臨床的、遺伝学的特徴：日本人158例の解析からわかったこと
第57回日本補体学会学術集会
2021年9月10日 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

表 2　血管性浮腫の分類

1）アレルギー性血管性浮腫*

牛乳、卵、小麦などの食物、ペニシリンなどの薬物、ラテックスや虫刺症

2）遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema; HAE）　C1-INH 遺伝子の先天異常

3）後天性血管性浮腫（Acquired angioedema; AAE)

4）非アレルギー性薬剤性血管性浮腫

アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）、ARB など

5）物理的刺激による血管性浮腫**

6）好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫（Gleich’s syndrome)**　きわめてまれ

7）特発性血管性浮腫***蕁麻疹をともなう　**蕁麻疹をともなう場合がある

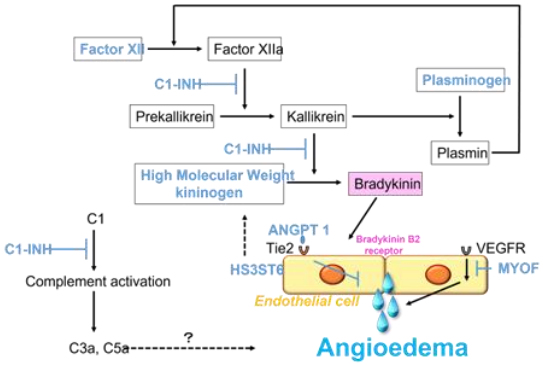


図1.　HAEの病態

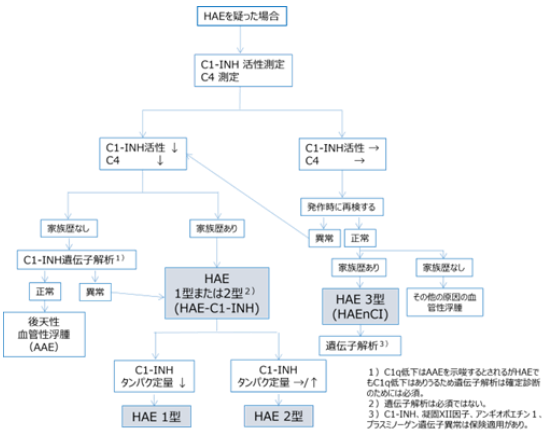
HAE における血管性浮腫（angioedema）の主たるメディエーターはブラジキニン（Bradykinin）である。長い間、HAE の唯一の原因であると考えられていた C1-INH は、名前のように C1 を抑制して補体活性化を制御するのみならず、そのほかにも様々な分子を抑制してブラジキニン産生を制御する。ブラジキニン血管内皮細胞のブラジキニン B2 受容体（Bradykinin B2 receptor）に結合して血管透過性を上げる。

アンギオポエチン 1 はブラジキニン B2 受容体の機能を抑制している。ブラジキニンは高分子キニノーゲン（High Molecular Weight kininogen）がカリクレイン（kallikrein）によって切断されて生じるが、その過程にはキニン系のほか、凝固 XII 因子やプラスミンなどの凝固・線溶系もかかわっている。ミオフェリン（MYOF）の変異によって VEGF 受容体（VEGFR）の機能が亢進する。また HS3ST6 の変異は細胞表面のヘパラン硫酸の異常を生じ結果的に高分子キニノーゲンからのブラジキニン産生を亢進させると推察されている。

補体活性化の結果生じる C3a、C5a などの分解産物は炎症を強力に誘導する。HAE における血管性浮腫などの病態に何らかの役割を果たしている可能性も否定できない。

HAE において遺伝子異常が報告されている分子を青色で示す。

図2.　HAE診断アルゴリズム



別添 4

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

分類不能型免疫不全症の移行支援ガイド

研究分担者	保田　晋助	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科
研究分担者	今井　耕輔	東京医科歯科大学　小児科学分野
研究協力者	佐々木　広和	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科
研究協力者	木村　直樹	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科

研究要旨

分類不能型免疫不全症(CVID)は成熟B細胞の分化生涯により低ガンマグロブリン血症、易感染性を呈する疾患である。予後の改善および成人発症例の増加により、成人科での診療が不可欠となっているが、その診療体制が充分とは言えず、本ガイドを作製した。

A．研究目的

分類不能型免疫不全症(CVID)は成熟Ｂ細胞、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、易感染性を呈する疾患である。小児期の発症が多いが、成人発症例が増加しつつあり、また予後の改善に伴い成人例も増加しているが、成人診療科の受け入れ先など移行期医療の構築が急務である。これまでに CVID に特化した移行支援ガイドが無かったことから、その策定をめざした。

B．研究方法

小児科医・膠原病内科医の連携により、本邦における現状をふまえてCVIDに特化した移行期医療について記載した。

（倫理面への配慮）該当なし

C．研究結果

「分類不能型免疫不全症の移行支援ガイド（案）」を作製するなかで、成人発症CVIDにおいては感染症だけでなく自己免疫疾患・自己炎症性疾患を契機に診断されることがあるため、様々な診療科において遭遇する可能性があること、小児期発症例と同様に「PIDを疑う10の徴候」を留意することの重要性を記載した。成人期の診療においても、感染症科、呼吸器内科、免疫内科、血液内科など個々の症例によって様々な成人診療科が関与する事の必要性を強調した。

D．考察

CVIDは小児診療においては充分に認識され、スクリーニング体制も整いつつあるものの、移行期および成人期における認知度は充分とは言えない。易感染性・自己免疫疾患合併の有無、臓器病変の有無等によって適切な成人科が対応すべきだが、その受け入れ体制が充分とは言えない面があり、本ガイドが貢献できることが期待される。

E．結論

「分類不能型免疫不全症の移行支援ガイド（案）」を作製した。

F．研究発表

1. 論文発表

1） なし

2. 学会発表

1） 鍔田拓那、梅澤夏佳、友政弾、今井耕輔、八角高裕,、野田聖二、佐藤元彦、保田晋助. PRF1遺伝子のミスセンス変異を認めた成人発症家族性血球貪食性リンパ組織球症2型(FHL2). 第31回日本リウマチ学会関東支部学術集会 2021.12 東京

2) 鍔田拓那、梅澤夏佳、友政弾、豊福悦史、金子修也、清水正樹、今井耕輔、金兼弘和、八角高裕、野田聖二、佐藤元彦、保田晋助. 成人期に血球貪食性リンパ組織球症を発症しPRF1に複合ヘテロミスセンス変異を同定した1例. 第5回日本免疫不全・自己炎症学会 2022.2 東京

3) 川田大介、細矢匡、河本亜美、梅澤夏佳、

長谷川久紀、木村直樹、岩井秀之、岡本隆一、保田晋助. 新規のexon変異を伴うMEFV遺伝子関連腸炎の一例. 第5回日本免疫不全・自己炎症学会 2022.2 東京

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

別添 4

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

慢性肉芽腫症の移行期ガイドラインの作成

研究分担者　小野寺雅史　国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター
研究協力者　河合利尚　　国立成育医療研究センター免疫科

研究要旨
根治療法が行われない場合、慢性肉芽腫症患者の約4割が成人期に達するとみられるため、成人期医療への円滑な移行が求められる。本疾患では、小児期以降も、感染症や肉芽腫、炎症性腸疾患に罹患するため、血液内科や感染症科、呼吸器科、消化器科、皮膚科などの専門診療科との連携が行われる。また、女性患者では、妊娠や出産の時には、産婦人科や感染症科と連携して適切な治療を行う。さらに、本疾患は遺伝性疾患であり大半は小児期に診断されるが、疾患は小児期から成人期へと全てのライフステージに渡るため、小児期以降にも、再度、遺伝カウンセリングを実施することが推奨される。

A．研究目的

医療の進歩によって、以前は救命困難な疾患も、近年では成人期に達する症例が増えている。しかし、そのような疾患では、小児期から成人期にかけて、様々な医療支援を必要とすることから、成人診療科への円滑な移行が課題となる。

今回、慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease: CGD）について、小児診療科から成人診療科への移行を支援する目的で、移行期ガイドラインを作成した。

B．研究方法

慢性肉芽腫症は、国内では約300名が登録される希少疾患で、食細胞の殺菌能が障害されるため、重篤な感染症を繰り返す。近年、医療の進歩によって、本疾患の約4割が成人期へ移行するといわれる。そこで、主に成人診療に関係する医療従事者を想定し、移行期ガイドラインを作成する。

- 小児期における一般的な診療
  - ✓疾患の概要
  - ✓臨床症状の特徴
  - ✓治療
- 成人期以降も継続すべき診療
  - ✓長期フォローアップ
  - ✓連携診療科
  - ✓遺伝カウンセリングの注意
- 成人期の課題
  - ✓臓器障害
  - ✓妊娠、出産
  - ✓障害者手帳
- 社会支援
  - ✓助成制度

C．研究結果

今回、新たに慢性肉芽腫症の移行期ガイドライン（ver1.0）を以下の概要の通り作成した。

- 小児期における一般的な診療
  - ✓CGD：殺菌能低下により重篤な感染症を繰り返す食細胞機能異常症
  - ✓発症頻度：16万人あたり約１人と推定
  - ✓症状:細菌と真菌に対して易感染性を示す。また、炎症に伴う肉芽腫形成と肉芽腫性腸炎を伴う
  - ✓診断：食細胞機能検査（殺菌能検査）と遺伝子検査
  - ✓治療：感染予防、対症療法、根治療法（造血幹細胞移植）
  - ✓日常の診療：定期的な外来受診、血液検査、画像検査の実施
  - ✓予後：根治療法を行わないCGDでは、約4割が成人期に達する
- 成人期以降も継続すべき診療
  - ✓成人期の症状：感染症、肉芽腫、CGD関連腸疾患などに罹患
  - ✓診療科：主な成人診療科（感染症科、血液科、総合診療科、呼吸器科）、

連携診療科（皮膚科、消化器科、外科、歯科、腎臓科、産婦人科、遺伝診療科）（図１）

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科 （免疫科、感染症科、血液科）	感染症科 血液科 呼吸器科 総合診療科	感染予防（抗生剤、抗真菌剤） 感染症の対症療法
診療連携	皮膚科		皮膚炎、皮膚疾患
	消化器科		腸炎、痔瘻
	外科		肛門周囲膿瘍、痔瘻、肉芽腫
	歯科		う歯、歯肉炎
	腎臓科		腎障害
	産婦人科		妊娠、出産
	遺伝診療科		遺伝カウンセリング

- 成人
  - ✓臓器障害：薬剤性の肝機能障害や腎機能障害、感染症の残存病変や肉芽腫により治療が制限され得る
  - ✓妊娠と出産：妊娠中に重症感染症を発症する報告がある。妊娠に伴い、抗菌薬の使用が制限される。
  - ✓社会生活：長期入院による進学や進級、就労へ支障をきたし得る。原発性免疫不全症の診断だけでは障害者手帳の取得困難。
- 社会支援
  - ✓小児慢性特定疾患 ：18歳未満の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される
  - ✓難病指定：認定基準に従い、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される
  - ✓その他：コメディカルと連携した自立支援が必要

D．考察

国内の慢性肉芽腫症患者は、地域による分布の偏りはない。そのため、国内各地域で一定の水準で移行期を支援するためには、移行期ガイドラインの作成が必要と考える。また、慢性肉芽腫症の原因遺伝子は*CYBB*、*CYBA*、*NCF1*、*NCF2*、*NCF4*、*CYBC1*の６つである。X染色体に位置する遺伝子は*CYBB* だけだが、X連鎖遺伝の慢性肉芽腫症（X-CGD）の発生頻度は全体の約70％を占め、男女比はおよそ7：1である。

慢性肉芽腫症の根治療法は造血細胞移植であり、近年、前処置やHLA半合致移植（ハプロ移植）などの医療技術の進歩によって、治療成績が改善した。そのため、幼児～学童の小児期に造血細胞移植が実施されるケースが増えている。しかし、常染色体劣性遺伝の慢性肉芽腫症を中心に、感染症などの症状が軽症の場合、根治療法を希望しないこともある。今後、さらなる検討が必要であるが、根治療法を希望せず成人期に達する患者では、女性患者の比率が高い可能性がある。そのような社会背景から、妊娠や出産について、産婦人科との連携が重要と考える。

また、病気の診断を目的として遺伝学検査が行われた時には、本人の心理的負担や血縁者への影響を考慮して、遺伝カウンセリングが推奨される。遺伝に関する不安や悩み、遺伝学検査などの専門的な内容の情報を共有し、科学的根拠に基づく医学的情報の説明と、心理面や社会面を含めた支援を行うことを目的とする。さらに、慢性肉芽腫症の大半は小児期に診断されるが、病気は小児期から成人期へと全てのライフステージにわたるため、継続的なケアが必要と考える。そこで、遺伝カウンセリングは診断時だけでなく、患者が成人期（あるいは遺伝を理解できる年齢）に達した時にも実施することを推奨した。

E．結論

成人診療科に関係する医療従事者を対象とした、慢性肉芽腫症の移行期ガイドラインを作成した。本ガイドラインにより、国内各地域で、一定水準の移行期を支援することが期待される。

F．研究発表

1.　論文発表

1）Roos D, Kawai T, Kuhns DB, et al. Hematologically important mutations: The autosomal forms of chronic granulomatous disease (third update). Blood Cells Mol Dis. 2021 Dec;92:102596. doi: 10.1016/j.bcmd.2021.102596.

2) Roos D, Kawai T, Kuhns DB, et al. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (fourth update). Blood Cells Mol Dis. 2021 Jun 2;90:102587. doi: 10.1016/j.bcmd.2021.102587.

3) Isshiki K, Kawai T, Kanegane H, et al. Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. Int J Hematol. 2021 Nov 1. doi: 10.1007/s12185-021-03245-0.

2.　学会発表

1）柏木項介、河合利尚、新井勝大、他．慢性肉芽腫症関連炎症性腸疾患の内視鏡所見の検討、口演、日本小児科学会学術集会、2021/4/17、京都

2) 河合利尚、臨床医による基礎研究、口演、ワークショップ、第53回日本小児感染症学会学術集会、2021/10/9、東京

3) 河合利尚、造血幹細胞を標的とした遺伝子治療、口演、シンポジウム、日本小児科学会学術集会、2021/4/16、京都

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

○　資　料

○　資料　診療ガイドライン　目次

1.複合免疫不全症
・細網異形成症　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・151
・オーメン（Omenn）症候群　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・162
・プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症　・・・・・・・・・・・・172
・CD８欠損症　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・182
・そのほかの複合免疫不全症　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・189

2.免疫不全を伴う特徴的な症候群
・毛細血管拡張性運動失調症　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・215
・ナイミーヘン染色体不安定（Nijmegen breakage）症候群　・・・241
・ICF 症候群　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・254
・さまざまなカテゴリーに属する疾患群　・・・・・・・・・・・・・・265

3.液性免疫不全を主とする疾患
・分類不能型免疫不全症　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・282
・高 IgM 症候群　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・297
・IgG サブクラス欠損症　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・308
・選択的 IgA 欠損　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・320
・XLA を除く B 細胞欠損症　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・333

4.免疫調整障害
・チェディアック・東（Chediak-Higashi）症候群・・・・・・・・・343
・X 連鎖リンパ増殖症候群・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・355
・そのほかの免疫調整障害・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・368

5.食細胞機能不全症および欠損症
・周期性好中球減少症　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・406
・そのほか慢性の経過をたどる好中球減少症　・・・・・・・・・・・414
・メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症　・・・・・・・・・・・454
・そのほかの白血球機能異常　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・466

6.自然免疫異常
・IRAK４欠損症及び MyD88 欠損症　・・・・・・・・・・・・・・・480
・慢性皮膚粘膜カンジダ症　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・491

・そのほかの自然免疫異常　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・504

7.先天性補体欠損症
・遺伝性血管性浮腫（C1 インヒビター欠損症）・・・・・・・569
・CD55 欠損症（CHAPLE 病）・・・・・・・・・・・・・・・・・588

移行期ガイドライン案
・分類不能型免疫不症 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・594
・慢性肉芽腫症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・598

診療ガイドライン

細網異形成症

1 章　疾患の解説

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]。

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。

臨床像と重症度分類

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し、前骨髄球での maturation arrest が特徴的とされる[4]。

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。

3）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。

4）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。

診断

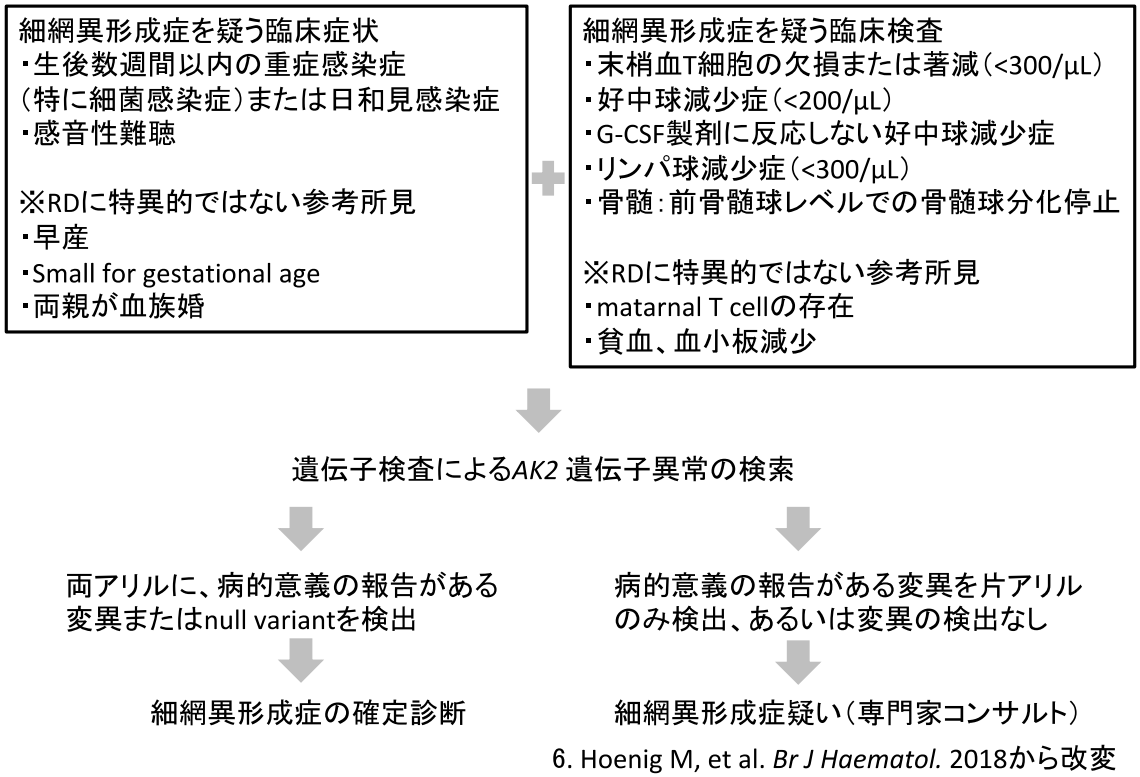
生後数週間以内の重症感染症（特に細菌感染症）、および好中球減少（骨髄球の分化障害）を認めた場合には RD を疑う。

1．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

2. 診断フローチャート



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

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、同種造血幹細胞移植により免疫能を再構築できなければ致死的となる疾患である。診断後、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。なお、G-CSF製剤は、本疾患の好中球減少症に対して十分な効果が得られないと報告されている[7]が、本邦における本疾患患者へのG-CSF使用経験から、感染症のコントロールが困難な場合には造血幹細胞移植の準備期間にのみ短期投与を検討してもよいと考えられる。

診療上注意すべき点

感音性難聴を高率に合併する[8]。

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. W Bujan, A Ferster, E Sariban, W Friedrich. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in reticular dysgenesis. *Blood.* 1993;Sep 1;82(5):1684.
8. 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.

2章　推奨

CQ1ST 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

要約

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]。

解説

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]。RD 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

CQ2 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

要約

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。

解説

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]。

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.

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

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

要約

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。

解説

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]。以上のことから、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.

CQ4 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

要約

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。

解説

RD では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]。以上のことから、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、骨髄破壊的前処置が推奨される。とくにブスルファンを用いた移植前処置の有効性が期待されるが、移植症例数が極めて少ないため特定の前処置レジメンを推奨することは困難であり、本疾患の移植は専門施設にて行うことが望ましい。

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.

CQ5RD の早期診断に TREC オプショナルスクリーニングは有用か

推奨

TREC スクリーニングと新生児聴力スクリーニングで異常を呈した場合に RD を鑑別にあげることは早期診断に有用である

根拠の確かさ　C

要約

RD は生後早期～数か月で致命的な重症細菌感染を起こすことが知られている[1]。可能な限り早期に診断し、適切な感染予防策をとった上で造血細胞移植を行うことが生命予後の改善に寄与すると考えられる。

解説

RD の早期診断における TREC スクリーニングの感度や特異度についてまとめた報告は現時点でなく、これについてのエビデンスは存在しない。一方で、TREC スクリーニングで見つかった RD の報告や、スクリーニングのセッティングではないが TREC 低値であった RD の報告もあり、早期診断に TREC スクリーニングは一定の有用性があると考えられる[2,3]。　本邦では新生児の聴力スクリーニングが普及しており、TREC スクリーニングと組み合わせることで RD の早期認知が可能となる可能性がある。一方で、本邦での新生児 TREC スクリーニングは公的マススクリーニングとして採用されておらず、実施状況については地域差がある。また、RD はしばしば早期産となるが、早産児では免疫学的に正常でも TREC 低値となることがあり解釈には注意が必要である。

1. 1.　Hoenig M, Pannicke U, Gaspar HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. *Br J Haematol*. 03 2018;180(5):644-653. doi:10.1111/bjh.15045
2. 2.　Ichikawa S, Prockop S, Cunningham-Rundles C, et al. Reticular dysgenesis caused by an intronic pathogenic variant in. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 06 2020;6(3)doi:10.1101/mcs.a005017
3. 3.　Aluri J, Desai M, Gupta M, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Findings in 57 Patients With Severe Combined Immunodeficiency (SCID) From India. *Front Immunol*. 2019;10:23. doi:10.3389/fimmu.2019.00023

オーメン（Omenn）症候群

1章　　疾患の解説

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潜性（劣性）遺伝形式あるいは X 連鎖遺伝形式をとる。

病因・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 IV*、*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存在する[4-9]。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体潜性（劣性）遺伝形式あるいは X 連鎖遺伝形式をとる。

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 細胞の分化障害も含み、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。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

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。脱毛を伴うことが多い。細胞浸潤に伴う症状である。

2. リンパ節腫大

著明なリンパ節腫大がみられる。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
通常生後数か月以内に T 細胞機能不全の症状として、日和見感染を含むさまざま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。

2) 身体所見
上記臨床症状に伴い、重症アトピー性皮膚炎や紅皮症を呈する皮膚所見、リンパ節腫脹、肝脾腫を呈することが多い。

3) 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. 末梢血好酸球数は増加し、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。

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

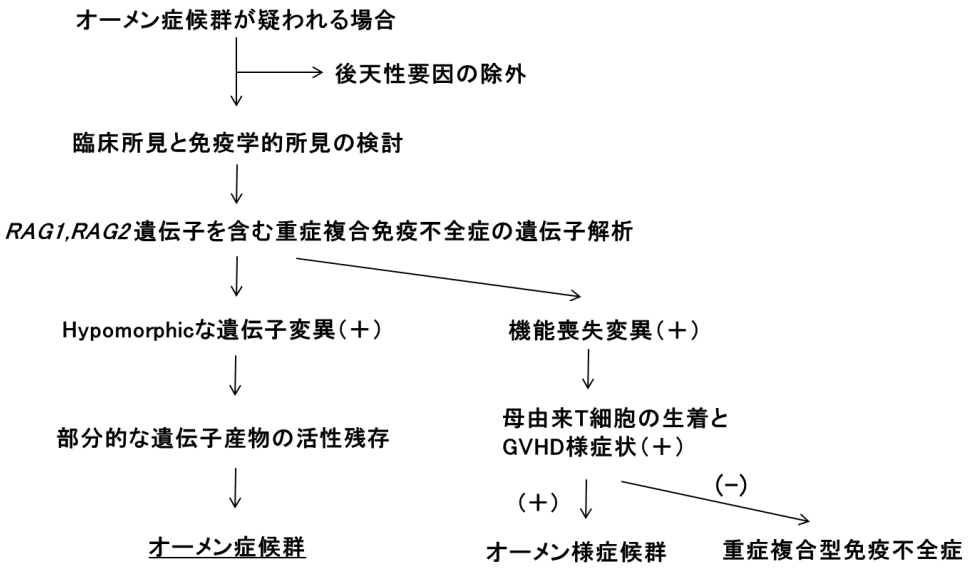


図 1　オーメン症候群（Omenn 症候群）における診断のフローチャート

5)　重症度分類

重症

通常生後数か月以内に日和見感染を含むさまざまな重症感染症を発症するため、継続的な感染症およ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。

診断

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免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic な遺伝子変異と残存活性を認める場合にオーメン症候群と診断する。

治療

日和見感染を含むさまざま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菌薬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。

フォローアップ指針

診断後から同種造血幹細胞移植前までは、さまざまな感染症や皮膚症状を合併しやすいため、十分な感染予防策と対症療法を行うことが重要である。臨床経過は変異を伴う原因遺伝子の種類や残存活性によって異なってくるため、個々の症例の病態に応じて定期的なフォローアップを行うことが必須である。

同種造血幹細胞移植後は、免疫学的再構築のモニタリングを行い、再構築が完成するまでは十分な感染対策が必要である。移植後合併症の有無を評価し、移植後長期フォローアップを行うことが重要である。

診療上注意すべき点

T 細胞機能不全にともなう SCID 様の病態と特徴的な皮膚所見から本症候群が疑われれる場合は、積極的に免疫学的検査と遺伝子診断を進めることが必要である。

造血幹細胞移植前は、生ワクチンの接種は禁忌である。

予後、成人期の課題

症例数が少なく長期予後は明らかではない。

同種造血幹細胞移植後は長期的フォローアップを行い、移植後合併症のモニタリングとその対応を行うことが重要である。

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 4
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

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.

2章　推奨

CQ1　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。

エビデンスの強さ: Grade B　推奨の強さ: 推奨 1

要約

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。

解説

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[1-3]、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。

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。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. “Omenn syndrome" AND “chemoprophylaxis”　18 件
2. “immunodeficiency" AND “chemoprophylaxis”　1,629 件
3. “RAG" AND “immunodeficiency”　445 件

参考文献

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.

CQ2　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ことがあるため、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。
エビデンスの強さ: Grade B　推奨の強さ: 推奨 1

要約
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、真菌感染予防は重要である。

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[1, 2]。
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]。

検索式
PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。
1. “Omenn syndrome" AND “chemoprophylaxis”　18 件
2. “immunodeficiency" AND “chemoprophylaxis”　1,629 件
3. “RAG" AND “immunodeficiency”　445 件

参考文献
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.

CQ3　免疫グロブリン製剤の定期投与は感染予防として必要か？

推奨

この疾患では、液性免疫不全による低ガンマグロブリン血症と特異的抗体産不全がみられることが多い。易感染性が強い場合には、定期的免疫グロブリン製剤投与が推奨される。

エビデンスの強さ: Grade B　推奨の強さ: 推奨 1

要約

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ため、定期的免疫グロブリン製剤投与による感染予防は重要である。

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[1-3]。

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

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. “Omenn syndrome" AND “chemoprophylaxis”　18 件
2. “immunodeficiency" AND “immunoglobulin replacement”　1,478 件

3. “RAG" AND “immunoglobulin replacement”　　53 件

参考文献

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

CQ4　造血幹細胞移植は根治療法として適応となるか？

推奨

この疾患では、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や、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、同種造血幹細胞移植が適応となる。

エビデンスの強さ: Grade B　推奨の強さ: 推奨 1

要約

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、根治療法として同種造血幹細胞移植が必要となる症例が多い。

解説

同種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]。

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同種造血幹細胞移植の適応である。同種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。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. “Omenn syndrome" AND “transplantation” 3,374 件
2. “RAG" AND “transplantation” 775 件

参考文献

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

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症の診断基準及び治療ガイドライン

１章　疾患の解説

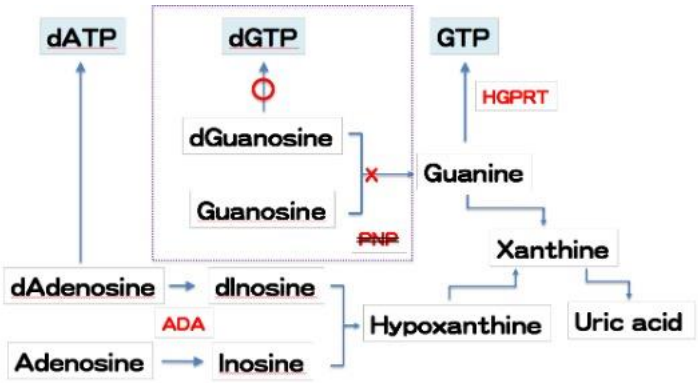
疾患背景

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency：SCID）の約 4%を占める[1-3]。PNP が欠損することで細胞内に deoxy-guanosine triphosphate （dGTP)が蓄積しリンパ球に障害をもたらす。臨床症状の程度は様々であり、乳児期より典型的な SCID の様相を示す患者の他、年長児から成人にかけて複合免疫不全や自己免疫、好中球減少、pure red cell aplasia などで発症する症例も多い。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。2014 年の段階で 80 名の登録があり[1,4-8]、国内ではこれまで数例のみ報告されるにすぎない[9]。

病因・病態

PNP はプリン代謝・サルベージ経路に重要な酵素であり、inosine, deoxy inosine から hypoxianthine へ、guanosine, deoxy guanosine から guanine への変換を触媒する[10,11]。これらの代謝物は、さらに尿酸まで分解されるか、またはヌクレオチドの合成に再利用される。PNP が欠損することで、これらの PNP の基質が毒性代謝産物へと変換される。Deoxyguanosine は deoxyguanosine triphosphate （dGTP)へと変換され、その蓄積はリンパ球の成熟や、T 細胞の機能を強く障害する。dGTP による ribonucleotide reductase の抑制は DNA の合成を阻害し[12,13]、また T 細胞のミトコンドリアにおける dGTP の蓄積は、ミトコンドリア膜電位の破壊を引き起こし、ミトコンドリア DNA の複製に障害を与える。これらの機序によって、胸腺内のダブルポジティブ（DP）胸腺細胞に活性化誘導アポトーシスを引き起こす[14,15]。中枢神経系においては、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おり、患者で見られる神経障害は、毒性代謝物の蓄積のほか、GTP の濃度低下が原因と考えられている[16]。PNP の完全欠損（または重度の欠損）症例では、DNA の合成障害から骨髄およびリンパ球の高い放射線感受性を示す[17]。

図：プリン代謝酵素系と PNP 欠損症



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

臨床症状と重症度分類

1) 臨床症状

① 免疫

遺伝子型と表現型の関係は明確にはなっていないが、残存する酵素量により、臨床症状や発症時期が異なるとされる。酵素活性が欠損（または重度の低下）する場合では、SCID および CID の病型となり、一方で、酵素活性が残存する変異では、軽症の病型をとる。T 細胞の低下により、日和見感染による反復性の上気道、下気道感染症や、肝膿瘍、リンパ節炎を伴う [1-3]。また、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 [5, 18]。

② 神経症状

約２／３の患者で神経症状を発症し、これらは感染症や自己免疫などの免疫系の異常に先行する場合もある [19]。神経症状は進行性であり、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などのほか、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。また、脳血管障害や感音性難聴も認める [20]。

③ 自己免疫疾患その他

約１／３の患者で、自己免疫による症状（溶血性貧血、血小板減少、好中球減少、pure red cell aplasia、甲状腺炎、SLE、脳血管炎、硬化性胆管炎等）を呈する [1, 21]。また EB ウイルスに関連したリンパ増殖症やリンパ腫の発症も報告される [22]。

2) 検査所見

赤血球や白血球、線維芽細胞における PNP 活性の低下（＜5%）が認められる[23]。また、血漿および尿における尿酸値は低下する[11,24]。T 細胞（CD3，CD4. CD8）は減少する一方で、B 細胞（CD19）は数、機能とも正常である場合が多い[23,25,26]。PHA や ConA などのマイトジェンに対する反応は、早期には正常である場合も経過とともに低下する。ガンマグロブリンの値は上昇から低下まで様々である[2,27]。

3) 鑑別診断

リンパ球系以外の血球系の減少や、代謝性病変を反映し、脳神経障害などが特徴的である。鑑別疾患としては、再生不良性貧血、アデノシン・デアミナーゼ欠損症、その他の SCID、Ataxia-telangiectasia がある。また神経症状が血球系の異常に先行する場合には、無菌性髄膜脳炎なども候補に挙がる。

5) 重症度分類

残存する酵素活性の違いにより様々な病型をとる。酵素活性が欠損および重度の低下の場合、免疫系では T 細胞の欠損から SCID の病型をとり、また神経症状も重度となる。酵素活性が残存する場合には、その程度により重症度は大きく異なり、リンパ球の軽度の低下から異常がない症例、また神経症状を呈さない症例もある。

診断

易感染性や成長障害、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。重症例では、重度のリンパ球減少およびフローサイトメトリーによる T 細胞（CD3，CD4，CD8）の減少を認める。その他、好中球減少なども認める。遅発型や軽症例では、T 細胞の低下を認めず、TREC 測定では検出できない場合がある[28]。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[11]。確定診断は、赤血球や白血球などにおける PNP 酵素活性および PNP 遺伝子解析によって行う。

＜診断フローチャート＞

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

アデノシン・デアミナーゼ欠損症とは異なり、酵素補充療法は開発されていない。赤血球に多量の PNP が存在することから、頻回の赤血球輸血が一時的な効果を発揮する [25, 29, 30]。唯一の根治的治療は造血幹細胞移植であり、免疫系の再構築により感染症の消失が期待できる。移植後の患者における神経症状に関しては不明である。一般的に神経症状に対する有効性はないとされているが、何らかの症状の改善も報告されている [4, 22, 31, 32]。
その他、支持療法として、血中トラフ値を 800-1000 mg/dL を目標に、ガンマグロブリン補充療法を実施する。また、ニューモシスチス肺炎および真菌感染の予防として Trimehoprim-sulfamethoxazole（ST 合剤）、抗真菌薬の投与を行う。T 細胞の機能不全から、生ワクチンおよび BCG の接種は避ける。

フォローアップ指針

ほぼ全ての患者が症状を呈するが、その発症時期は乳児期から 7 歳までの幅広く、また、年齢とともに自己免疫疾患の頻度が上昇する。PNP の部分欠損では、late-onset（成人期）の症例もあり、加齢と共に臨床症状が大きく変化することから、症状の変化に合わせたフォローが必要である。また、神経および筋症状に対する理学療法、作業療法なども適宜実施することも推奨される。

診療上注意すべき点

臨床症状が多彩であり、またその重症度も様々である。T 細胞の減少は進行性であり、また神経症状が感染症の発症に先行する場合もある。リンパ球の減少以外に、自己免疫疾患や神経症状を合併した場合には本症例の可能性も検討する。また血中および尿における尿酸値の低下は診断の一助になる。

予後、成人期の課題

根治的治療である造血幹細胞移植を実施しない場合、ウイルス、真菌、細菌感染により 10 歳までに死亡する症例が多い [1]。部分欠損症例に関しては、成人期まで発症しない症例もあり、その予後ははっきりしていない。

社会保障

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　細分類５　プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症
・ 指定難病
　６５番　原発性免疫不全症

文献

1. Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. Immunodefic Rev. 1991;3(1):45-81.
2. Somech R, Lev A, Grisaru-Soen G, Shiran SI, Simon AJ, Grunebaum E. Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting as severe combined immune deficiency. Immunol Res. 2013;56(1):150-154.
3. Al-Saud B, Alsmadi O, Al-Muhsen S, et al. A novel mutation in purine nucleoside phosphorylase in a child with normal uric acid levels. Clin Biochem. 2009;42(16-17):1725-1727.
4. Brodszki N, Svensson M, van Kuilenburg AB, et al. Novel Genetic Mutations in the First Swedish Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency and Clinical Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation with HLA-Matched Unrelated Donor. JIMD Rep. 2015;24:83-89.
5. Aytekin C, Dogu F, Tanir G, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency with fatal course in two sisters. Eur J Pediatr. 2010;169(3):311-314.
6. Parvaneh N, Teimourian S, Jacomelli G, et al. Novel mutations of NP in two patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. Clin Biochem. 2008;41(4-5):350-352.
7. Ozkinay F, Pehlivan S, Onay H, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency in a patient with spastic paraplegia and recurrent infections. J Child Neurol. 2007;22(6):741-743.
8. Markert ML, Finkel BD, McLaughlin TM, et al. Mutations in purine nucleoside phosphorylase deficiency. Hum Mutat. 1997;9(2):118-121.
9. 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(1):81-85.
10. Martin-Nalda A, Riviere JG, Catala-Besa M, et al. Early Diagnosis and Treatment of Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP) Deficiency through TREC-Based Newborn Screening. Int J Neonatal Screen. 2021;7(4).
11. 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(1):155-159.
12. Carson DA, Lakow E, Wasson DB, Kamatani N. Lymphocyte dysfunction caused by deficiencies in purine metabolism. Immunol Today. 1981;2(12):234-238.
13. Ullman B, Gudas LJ, Clift SM, Martin DW, Jr. Isolation and characterization of purine-nucleoside phosphorylase-deficient T-lymphoma cells and secondary mutants with altered ribonucleotide reductase: genetic model for immunodeficiency disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979;76(3):1074-1078.
14. Arpaia E, Benveniste P, Di Cristofano A, et al. Mitochondrial basis for immune deficiency. Evidence from purine nucleoside phosphorylase-deficient mice. J Exp Med. 2000;191(12):2197-2208.
15. Papinazath T, Min W, Sujiththa S, et al. Effects of purine nucleoside phosphorylase deficiency on thymocyte development. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(4):854-863 e851.
16. Simmonds HA, Fairbanks LD, Morris GS, et al. Central nervous system dysfunction and erythrocyte guanosine triphosphate depletion in purine nucleoside phosphorylase deficiency. Arch Dis Child. 1987;62(4):385-391.
17. Grunebaum E, Campbell N, Leon-Ponte M, Xu X, Chapdelaine H. Partial Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Helps Determine Minimal Activity Required for Immune and Neurological Development. Front Immunol. 2020;11:1257.
18. Parvaneh N, Ashrafi MR, Yeganeh M, Pouladi N, Sayarifar F, Parvaneh L. Progressive multifocal leukoencephalopathy in purine nucleoside phosphorylase deficiency. Brain Dev. 2007;29(2):124-126.

19. Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations. J Clin Immunol. 2012;32(1):1-24.
20. Tabarki B, Yacoub M, Tlili K, Trabelsi A, Dogui M, Essoussi AS. Familial spastic paraplegia as the presenting manifestation in patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. J Child Neurol. 2003;18(2):140-141.
21. Al-Saud B, Al Alawi Z, Hussain FB, Hershfield M, Alkuraya FS, Al-Mayouf SM. A Case with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Suffering from Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus and Lymphoma. J Clin Immunol. 2020;40(6):833-839.
22. Schejter YD, Even-Or E, Shadur B, NaserEddin A, Stepensky P, Zaidman I. The Broad Clinical Spectrum and Transplant Results of PNP Deficiency. J Clin Immunol. 2020;40(1):123-130.
23. Moallem HJ, Taningo G, Jiang CK, Hirschhorn R, Fikrig S. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: a new case report and identification of two novel mutations (Gly156A1a and Val217Ile), only one of which (Gly156A1a) is deleterious. Clin Immunol. 2002;105(1):75-80.
24. Wilcox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. J Pediatr. 1996;128(6):731-741.
25. Dror Y, Grunebaum E, Hitzler J, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a dysplastic marrow morphology. Pediatr Res. 2004;55(3):472-477.
26. Dalal I, Grunebaum E, Cohen A, Roifman CM. Two novel mutations in a purine nucleoside phosphorylase (PNP)-deficient patient. Clin Genet. 2001;59(6):430-437.
27. Fekrvand S, Yazdani R, Abolhassani H, Ghaffari J, Aghamohammadi A. The First Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Patient Resembling IgA Deficiency and a Review of the Literature. Immunol Invest. 2019;48(4):410-430.
28. 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(7):729-738.
29. Rich KC, Majias E, Fox IH. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: improved metabolic and immunologic function with

erythrocyte transfusions. N Engl J Med. 1980;303(17):973-977.
30. Mansouri A, Min W, Cole CJ, et al. Cerebellar abnormalities in purine nucleoside phosphorylase deficient mice. Neurobiol Dis. 2012;47(2):201-209.
31. Delicou S, Kitra-Roussou V, Peristeri J, et al. Successful HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation in a patient with purine nucleoside phosphorylase deficiency. Pediatr Transplant. 2007;11(7):799-803.
32. 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.

２章　推奨

CQ1. 造血幹細胞移植は行うべきか？

推奨

重症型を呈する症例には、造血幹細胞が推奨される。

根拠の確かさ　A

要約

PNP 欠損症の唯一の根治的治療法は造血幹細胞移植であり、HLA 一致の骨髄や臍帯血移植によって、免疫系の再構築が期待できる。

解説

典型的な SCID の病型を示す患者は、造血幹細胞移植を実施しない場合、多くの患者が感染症により 10 歳までに死亡することがわかっている。HLA 一致または一座不一致の造血幹細胞移植が多く、90%以上の患者でドナーT 細胞に入れ替わることがわかっている。また、H LA 一致同胞からの移植では、前処置なしでの移植が行われ、split mixed donor chimerism となった報告があるが、T 細胞はほぼドナータイプとなり、免疫に関する症状は完全に消失している。過去の報告では、ハプロ一致移植による成績は不良である。前処置化学療法に関しては、骨髄破壊的および非破壊的と様々であるが、移植合併症の多くは感染症によるものであり、前処置に起因するものはこれまでのところ報告は少ない。

検索様式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

“purine nucleoside phosphorylase deficiency” AND “hematopoietic stem cell transplantation” 11 件

1. Brodszki N, Svensson M, van Kuilenburg AB, et al. Novel Genetic Mutations in the First Swedish Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency and Clinical Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation with HLA-Matched Unrelated Donor. JIMD Rep. 2015;24:83-89.
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. Schejter YD, Even-Or E, Shadur B, NaserEddin A, Stepensky P, Zaidman I. The Broad Clinical Spectrum and Transplant Results of PNP Deficiency. J Clin Immunol. 2020;40(1):123-130.

CQ2. SCID の病型を来さない症例に造血幹細胞移植は行うべきか？

推奨

至適ドナーが存在する場合には造血幹細胞移植は推奨される。

根拠の確かさ C

要約

重症例以外の PNP 欠損症患者では、HLA 一致ドナーの有無の他、臨床症状（免疫、神経）症状などから移植の適応を検討する。

要約

乳児期に発症の重症型ではない患者においても、加齢に伴い、進行性のリンパ球減少による感染症の頻度の増加や、自己免疫疾患、悪性リンパ腫などのリスクがある。造血幹細胞移植による免疫系の再構築により、これらの改善が期待できる。一方で、酵素活性の部分欠損などの症例では、成人期まで感染症の発症がなかったり、また神経症状を呈さない症例も存在する。そのため、患者の年齢、臨

床症状、移植に関連する合併症などを踏まえて、移植の適応を決定する。

検索様式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

“purine nucleoside phosphorylase deficiency” AND “hematopoietic stem cell transplantation” 11 件

“Partial purine nucleoside phosphorylase deficiency ” 16 件

“late-onset purine nucleoside phosphorylase deficiency ” 5 件

1. Schejter YD, Even-Or E, Shadur B, NaserEddin A, Stepensky P, Zaidman I. The Broad Clinical Spectrum and Transplant Results of PNP Deficiency. J Clin Immunol. 2020;40(1):123-130.
2. Celmeri F, Turkkahraman D, Uygun V, et al. A successful unrelated peripheral blood stem cell transplantation with reduecd intensity-conditioning regimen in a patient with late-onset purine nucleoside phosphorylase deficiency. Pediatr Transplant. 2015;19(2):E47-50.
3. Al-Saud B, Al Alawi Z, Hussain FB, Hershfield M, Alkuraya FS, Al-Mayouf SM. A Case with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Suffering from Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus and Lymphoma. J Clin Immunol. 2020;40(6):833-839.

１章　疾患の解説

CD8 欠損症

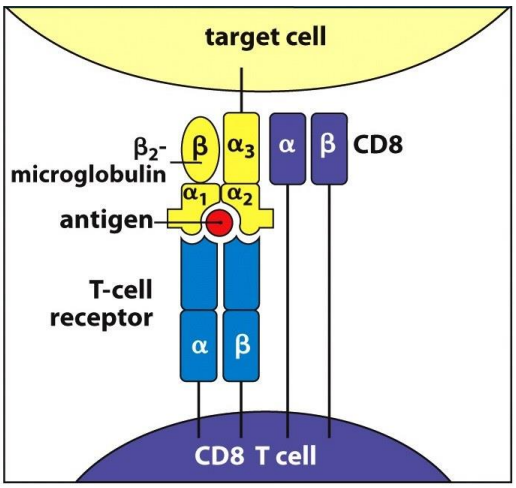
疾患背景

- 2019 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）α βT 細胞増多が特徴である。

既報 3 家系のまとめ

	1. De la Calle-Martinら	2. Mancebo ら	3. Dumontet ら
患者性別 年齢人種	25歳Spanish Gypsy近親婚 男性	16歳Spanish Gypsy 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陽性細胞欠損(0/μL) DNαβT細胞増多	CD4陽性細胞数正常 CD8陽性細胞欠損 DNαβT細胞増多	CD4陽性細胞数正常 CD8陽性細胞欠損(0/μL) DNαβT細胞増多
NK活性	正常	記載なし	
*CD8A*の変異部位	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CD8+細胞欠損、DNαβT細胞増多はあるが症状なし。	ヘテロ変異を持つ家族がいるが、症状はなし。	

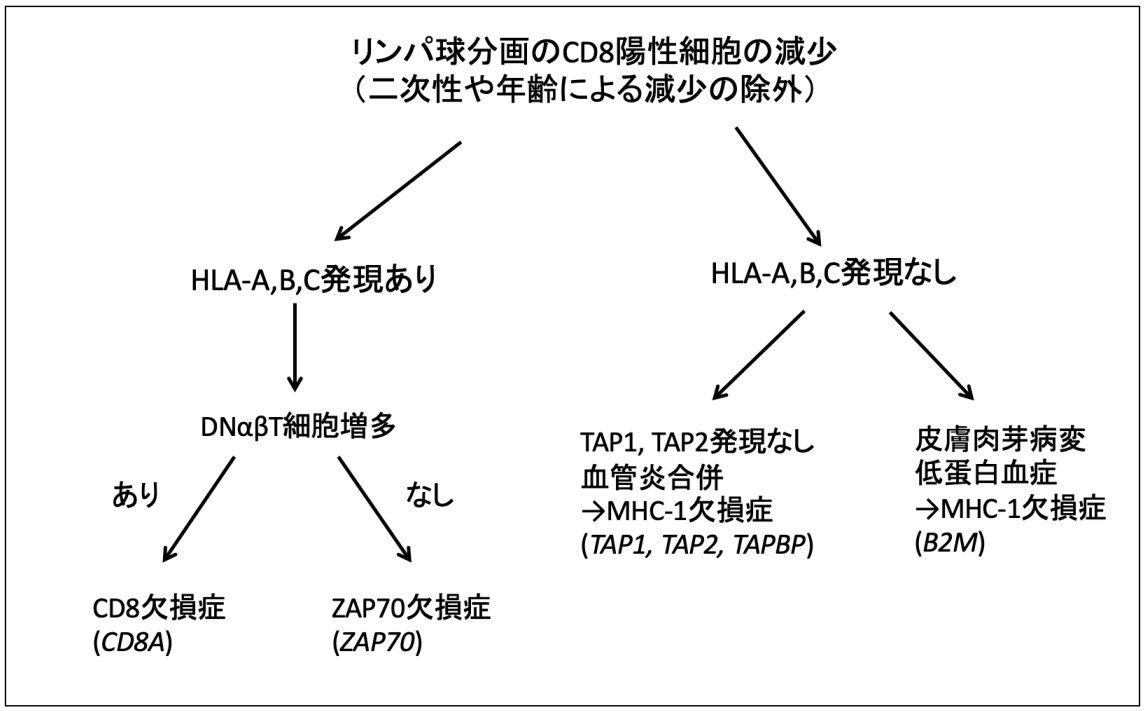
重症度分類

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、DN α β T 細胞増多がみられる場合に強く疑うが、CD8 陽性細胞が完全欠損しない hypomorphic 変異や体細胞モザイクを有する症例も想定し、2019 IUIS 鑑別診断フローチャート[7]をもとに改変したものを下記に示す。

診断手順フローチャート



CD8A の variant が未報告の場合、疾患との関連性を評価する必要がある。

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：造血細胞移植(HCT)

- 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HCT 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。
- HCT 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

第 2 章　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免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

報告例では抗体産生障害はなく必要とはいえない。しかし、抗体産生障害を合併する場合には予防効果が期待できる。

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、免疫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。

③ 造血細胞移植（HCT）の適応について

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

本疾患は稀少疾患であり、造血細胞移植（HCT）の報告がなく症例の集積が必要であるが、気管支拡張症に反復感染が重なり、呼吸機能が低下し肺移植前に死亡した症例があることから、このような症例では HCT の適応について検討する必要がある。

文献

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. 40:24-64, 2020

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, Picard C. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. J Clin Immunol. 40:66-81, 2020

その他の複合免疫不全症

1 章　疾患の解説

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さまざまである。機能が残存する場合（hypomorphic variant）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]。

2019 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 58 疾患が記載され、その内訳は SCID 18 遺伝子疾患、SCID ほど重篤でない CID 40 遺伝子疾患である [2]。それぞれの特徴を表（7-12 ページ）に記す。2017 年の IUIS 分類に比べて SCID ほど重篤でない CID の分類には、新規責任遺伝子が 6 つ追加となっており、ITK 欠損症が SCID から移動、BCL11B 欠損症が別カテゴリーである症候群を呈する CID に移動となった。SCID ほど重篤でない CID 40 遺伝子疾患のうち、CD40L 欠損症、CD40 欠損症、CD8 欠損症 の 3 疾患については本研究班による 2018 年度版ガイドラインに、MHC class I 欠損症、MHC class Ⅱ欠損症、ZAP70 欠損症については 2019 年度版ガイドラインにそれぞれ詳細が記載されている。

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、2019 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。新規遺伝子変異の追加や分類間での移動のため、指定難病疾患の分類との相違があり、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認められた[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確認されている。

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 jirovecii* 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、高 IgE 血症、糖尿病などの合併

検査所見

・T 細胞の減少（$CD3^+$T 細胞が生後 2 か月未満< 2,000/μL、2 か月～6 か月未満< 3,000/μL、6 か月～1 歳未満< 2,500/μL、1 歳～2 歳未満< 2,000/μL、2 歳～4 歳未満< 800/μL、4 歳以上< 600/μL を陽性所見とする）

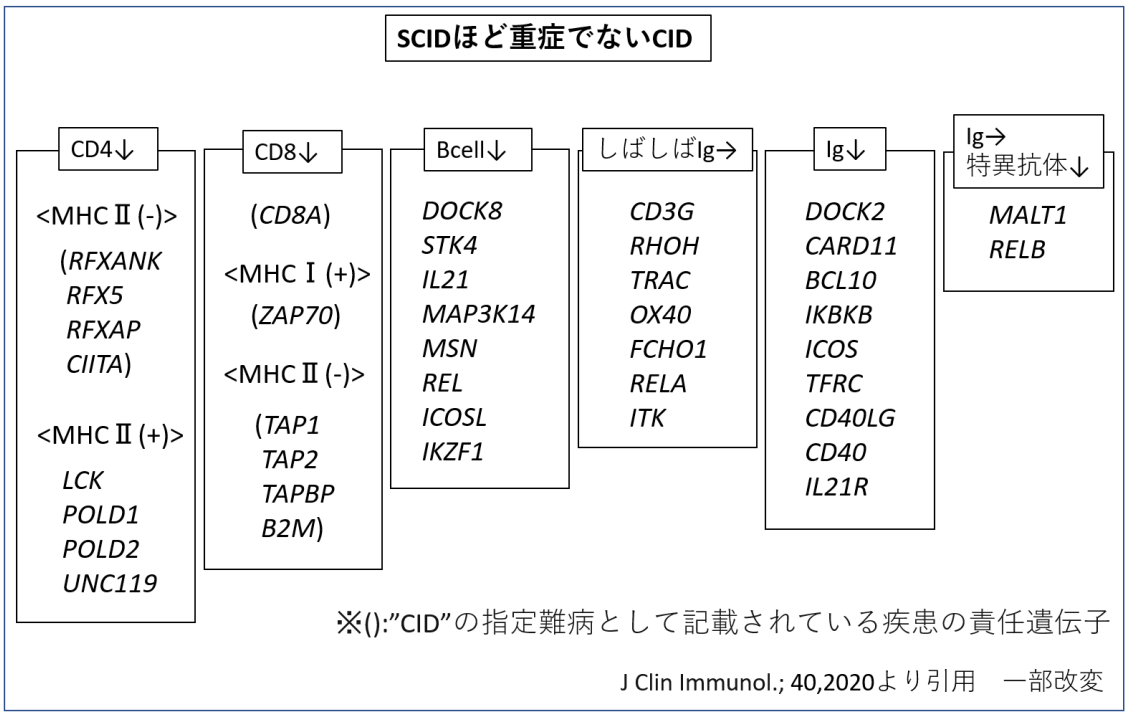
・重症例では末梢血リンパ球の著減（<500/μL)、末梢血 $CD3^+$T 細胞<300/μL、$CD19^+$B 細胞や $CD16^+$NK 細胞の欠損もしくは著減

・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（生後数か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/μL 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[4]でのフローチャートを改変・作成した。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 variant 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（＜300/μL）し

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< 2,000/μL、 2 か月～6 か月未満< 3,000/μL、6 か月～1 歳未満< 2,500/μL、1 歳～2 歳未満< 2,000/μL、2 歳～4 歳未満< 800/μL、4 歳以上< 600/μL

PHA 幼若化反応が正常の 30%未満のもの

合併症

さまざまな感染症や、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：特異抗体産生は認められると報告されており、不活化ワクチンの接種は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、定期接種となったロタウイルスワクチンを含む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 か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 か月未満がより良い）、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

疾患	責任遺伝子	遺伝形式	OMIM	T 細胞	B 細胞	免疫グロブリン	随伴所見
CD40 リガンド(CD154)欠損症	*CD40LG*	XL	308230	正常～減少	$sIgM^+IgD^+$ナイーブ B 細胞が存在 $IgG^+IgA^+IgE^+$メモリーB 細胞が欠損	IgM 正常～増加 その他アイソタイプ減少	重症な日和見感染症、 特発性好中球減少症；肝炎や胆管炎 *Cryptosporidium* 感染症、 胆管細胞癌；自己免疫性血球減少症； 末梢性神経外胚葉性腫瘍
CD40 欠損症	*CD40*	AR	606843	正常	$sIgM^+IgD^+$ナイーブ B 細胞が存在 $IgG^+IgA^+IgE^+$メモリーB 細胞が欠損	IgM 正常～上昇 その他アイソタイプ減少	好中球減少、日和見感染症、 消化管および肝胆道系疾患 *Cryptosporidium* 感染症
ICOS 欠損症	*ICOS*	AR	604558	正常	正常	減少	反復感染症、自己免疫性疾患、 胃腸炎、肉芽腫症
ICOSL 欠損症	*ICOSLG*	AR	605717	減少	減少	減少	反復感染(細菌/ウイルス)、好中球減少
CD3γ 欠損症	*CD3G*	AR	186740	細胞数は正常だが TCR 発現低下	正常	正常	様々な程度の免疫不全症や自己免疫性疾患
CD8 欠損症	*CD8A*	AR	186910	CD 8 欠損 CD 4 正常	正常	正常	反復感染(無症状の変異保有者の報告あり)
ZAP70 欠損症(ZAP70 機能喪失)	*ZAP70*	AR	269840	CD8 減少 CD4 機能低下(細胞数正常)	正常	正常	免疫調節障害、自己免疫性疾患
ZAP70 combined	*ZAP70*	AR	617006	CD8 減少	減少～正常	IgA 正常、IgM 減少	重度の自己免疫性疾患

hypomorphic and activating mutations		(LOF/GOF)		CD4 低下～正常		IgG 減少～正常； ワクチンに対する中和抗体産生あり	(水疱性天疱瘡、炎症性腸疾患)
MHC クラス I 欠損症	*TAP1*	AR	170260	CD 8 減少	正常	正常	血管炎、壊疽性膿皮症
	TAP2	AR	170261	CD 4 正常			気道感染症、皮膚肉芽腫、
	TAPBP	AR	601962	リンパ球表面の			
	B2M	AR	109700	MHC I の欠損			β2m に関連するタンパク質の欠損
							(MHC-I,CD1a,CD1b,CD1c)
MHC クラス II 欠損症(A,B,C,D)	*CIITA*	AR	600005	$CD4^+$T 細胞減少	正常	減少～正常	発育障害、呼吸器および消化管感染症
	RFXANK	AR	603200	リンパ球表面の			肝胆道系疾患
	RFX 5	AR	601863	MHC II 発現低下			
	RFXAP	AR	601861				
IKAROS 欠損症	*IKZF1*	AD DN	603023	メモリーT 細胞欠損	メモリーB 細胞欠損	減少	反復性気道感染症 日和見感染（P. jiroveci、細菌、ウイルス、真菌）
DOCK8 欠損症	*DOCK8*	AR	243700	T 細胞減少・増殖能低下 ナイーブ $CD8^+$T 細胞減少 疲弊 $CD8^+$TEM 増加 MAIT/NKT 細胞減少 $\gamma\delta$T 細胞増加 Treg の減少/機能低下	B 細胞数増加 メモリーB 細胞減少 末梢血 B 細胞トレランス低下	IgM 減少 IgA/IgG 正常～増加 IgE 著明増加 特異抗体産生能低下	細胞数低下を伴う NK 細胞機能不全 好酸球増多、反復感染症、 ウイルス性/真菌性/ブドウ球菌性皮膚感染症、 重症アトピー/アレルギー性疾患、がん素因
DOCK2 欠損症	*DOCK2*	AR	603122	減少	正常	IgG 減少～正常	早期発症の侵襲性ヘルペスウイルス感染症、

						特異抗体産生能低下	細菌感染症、NK 細胞機能異常(細胞数正常)、 造血/非造血細胞のインターフェロン応答の低下
Polymerase and deficiency	*POLD1* *POLD2*	AR	174761 600815	$CD4^+$T 細胞減少	減少(分化成熟は正常)	IgG 減少	反復性気道感染症、皮膚感染症、 いぼ/伝染性軟属腫、低身長、知的障害
RHOH 欠損症	*RHOH*	AR	602037	正常 ナイーブ T 細胞減少 T 細胞受容体多様性の減少 CD3 刺激への増殖反応低下	正常	正常	HPV 感染症、肺肉芽腫、伝染性軟属腫、 リンパ腫
STK4 欠損症	*STK4*	AR	614868	$CD4^+$細胞減少 ナイーブ T 細胞減少 TEM/TEMRA 上昇 増殖能低下	メモリーB 細胞減少	IgM 減少 IgG/IgA/IgE 上昇 特異抗体産生能低下	周期性好中球減少、細菌性/ウイルス性(HPV, EBV, molluscum)/真菌性感染症、 リンパ増殖性疾患、自己免疫性血球減少症、 リンパ腫、先天性心疾患
TCRα 欠損症	*TRAC*	AR	615387	TCR$\alpha\beta$ 欠損 (少数の CD3-dimTCR $\alpha\beta$を除く) ほぼ全ての T 細胞が $\gamma\delta$ 増殖能低下	正常	正常	反復性ウイルス性/細菌性/真菌性感染症、 免疫調節障害、自己免疫疾患、下痢
LCK 欠損症	*LCK*	AR	615758	$CD4^+$減少、Treg 減少 T 細胞受容体多様性の減少 TCR シグナル不良	正常	IgG, IgA 正常 IgM 上昇	反復感染症、免疫調節障害、自己免疫疾患
ITK 欠損症	*ITK*	AR	186973	進行性 CD４リンパ球減少	正常	低下～正常	EBV 関連 B 細胞リンパ増殖症、リンパ腫、

				T 細胞活性化低下			免疫調節障害
MALT1 欠損症	*MALT1*	AR	615468	数は正常、増殖能低下	正常	特異抗体産生能低下	細菌性/ウイルス性/真菌性感染症
CARD11 欠損症	*CARD11*	AR　LOF	615206	数は正常、増殖能低下 ナイーブ T 細胞優位	正常 Transitional B 細胞優位	欠損～低下	*Pneumocystis jiroveci* 肺炎、 細菌性/ウイルス性感染症
BCL10 欠損症	*BCL10*	AR	616098	数は正常、Treg 減少 メモリーT 細胞減少、 抗原/抗 CD3 抗体への 増殖能低下	数は正常 メモリーB 細胞減少 スイッチ B 細胞減少	減少	反復性細菌/ウイルス感染症 カンジダ症、胃腸炎
IL-21 欠損症	*IL21*	AR	615767	数は正常 機能低下～正常	B 細胞数減少 メモリーB 細胞減少 スイッチ B 細胞減少	低ガンマグロブリン血症 特異抗体産生能低下 IgE 上昇	重症早期発症腸炎、反復性気道感染症
IL-21R 欠損症	*IL21R*	AR	615207	数は正常 サイトカイン産生能低下 抗原への反応性低下	数は正常 メモリーB 細胞減少 スイッチ B 細胞減少		反復感染症、*Pneumocystis jiroveci* 感染症、 *Cryptosporidium* 感染症、肝疾患
OX40 欠損症	*TNFRSF4*	AR	615593	数は正常 抗原特異的メモリー $CD4^+$減少	数は正常、メモリーB 細胞減少	正常	HHV8 への免疫応答の低下、カポジ肉腫
IKBKB 欠損症	*IKBKB*	AR	615592	数は正常、 Treg、γ/δT 細胞欠損 TCR 活性化障害	数は正常、機能低下	減少	反復性細菌性/ウイルス性/真菌性感染症、 日和見感染症
NIK 欠損症	*MAP3K14*	AR	604655	数は正常	B 細胞数減少、	減少	NK 細胞数・機能低下、

				抗原へのT細胞増殖能低下	スイッチメモリーB細胞減少		反復性細菌性/ウイルス性/*Cryptosporidium* 感染症
RelB 欠損症	*RELB*	AR	604758	数は正常、多様性低下 マイトジェンに対する反応低下、抗原への反応欠如	B細胞数著明増加	Ig レベル正常、 特異抗体産生能低下	反復感染症
RelA ハプロ不全症	*RELA*	AD	618287	正常～上昇	正常	正常	慢性粘膜皮膚潰瘍、NF-κB 活性化障害 炎症性サイトカイン産生減少
Moesin 欠損症	*MSN*	XL	300988	数は正常 T細胞遊走能/増殖能低下	減少	経時的に減少	反復性細菌感染症、水痘、好中球減少症
TFRC 欠損症	*TFRC*	AR	616740	数は正常、増殖能低下	数は正常、メモリーB細胞減少	減少	反復感染症、好中球減少症、血小板減少症
c-Rel 欠損症	*REL*	AR	164910	メモリーCD4 減少、 増殖能低下	減少、増殖能低下 多くがナイーブ細胞 スイッチメモリーB細胞減少	減少、 特異抗体産生能低下	反復感染症(細菌、マイコバクテリア、サルモネラ日和見菌)、自然免疫障害
FCHO1 欠損症	*FCHO1*	AR	613437	減少、増殖能低下	正常	正常	反復感染症(ウイルス、マイコバクテリア、細菌、真菌)、 リンパ増殖症、発育不良、 活性化誘導T細胞死増加、 クラスリン依存エンドサイトーシス障害

AR: autosomal dominant　常染色体潜性（劣性）遺伝 、AD: autosomal recessive　常染色体顕性（優性）遺伝、XL: X-linked　X 連鎖遺伝、

DN: dominat negative　ドミナントネガティブ(優性阻害)、GOF: gain of function　機能獲得型、LOF: loss of function　機能喪失型、

TEM: effector memory T cells　エフェクターメモリーT 細胞、TEMRA: effector memory T cells re-expresses CD45RA　最終分化 T 細胞、

MAIT：mucosal associated invariant T cells　粘膜関連インバリアント T 細胞

表 1

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

1. Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, Walter JE, Giliani S, Gennery AR, et al. A systematic analysis of recombination activity and genotype-phenotype correlation in human recombination-activating gene 1 deficiency. J Allergy Clin Immun. 2014;133:1099-1108.e12.
2. 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. J Clin Immunol. 2020;24--64.
3. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. Jama. 2014;312:729–38.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020;66--81.
5. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, 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 Immun. 2014;133:1092–8.
6. Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009. New Engl J Medicine. 2014;371:434–46.
7. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. Blood. 2013;122:3749–58.

１章 推奨

CQ1 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

解説

Pneumocystis jiroveci 肺炎（PjP）は細胞性免疫不全症に高率に合併し、死亡率の高い重篤な合併症である。CID のなかでも特に SCID、CD40/CD40L 欠損症は PjP の合併率が高く（SCID で 20－71%、高 IgM 症候群で約 50%）[1]、これらの疾患では速やかに PjP に対する予防的抗菌薬投与を開始するべきである。その他の CID において PjP に対する予防的抗菌薬投与の明確な開始基準は存在しないが、少なくとも SCID の基準を満たすような T リンパ球の細胞数もしくは増殖能の低下がみられる症例には PjP に対する予防的治療を開始するべきである[2]。

本邦および海外のさまざまな教科書やガイドラインなどで ST 合剤は PjP に対する予防および治療の第一選択薬とされている。HIV 以外の原因の免疫不全症患者を対象としたメタアナリシスで、ST 合剤の PjP に対する発症予防効果は 85%と非常に高く[3]、他の既存薬と比較して優れていると報告されている[4]。一方で肝障害、腎障害、顆粒球減少、皮疹、消化管障害などの副作用の発生率は既存薬と比較して同程度もしくは高いことが報告されており、薬剤の中断率も高い[4]。副作用が発生した場合、皮疹などの軽度の副作用であれば脱感作で 8 割以上が投与可能になると報告されている[5]。一方で肝障害や顆粒球減少などの副作用が出現した場合は少量投与も危険であり、アトバコンなどの二次治療への変更が必要である。

ST 合剤は PjP 以外にも多くのグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、レジオネラ、リステリア、抗酸菌、ノカルジアなど免疫不全で問題となる多くの感染症に対して有効である。慢性肉芽腫症、高 IgE 症候群、好中球減少症などさまざまな免

疫不全症において一般細菌感染の予防効果が報告されており、ST 合剤は幅広い原発性免疫不全症の細菌感染予防に推奨されている [1,2]。明確なエビデンスは乏しいものの一般細菌に対する易感染性を呈する CID には ST 合剤の予防的投与が推奨される。

検索式

PubMed で 2021 年 11 月 28 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. ("combined immunodeficiency") AND (pneumocystis) 118 件
2. ("combined immunodeficiency") AND (antibiotics) 205 件
3. ("combined immunodeficiency") AND (prophylaxis) 408 件
4. ("combined immunodeficiency") AND (trimethoprim sulfamethoxazole) 16 件

参考文献

1. Kuruvilla M, Morena MT de la. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:573–82.
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immun. 2015;136:1186-1205.e78.
3. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non‐HIV immunocompromised patients. Cochrane Db Syst Rev. 2014;CD005590.
4. Li R, Tang Z, Liu F, Yang M. Efficacy and safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of pneumocystis pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunodeficient patients: A systematic review and meta-analysis. Plos One. 2021;16:e0248524.
5. Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:241–4.

CQ2 抗真菌薬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

解説

ヒトの真菌に対する免疫監視機構は貪食細胞、液性免疫、細胞性免疫が共同で役割を果たしていると考えられ、液性免疫と細胞性免疫の機能不全を呈する CID においても侵襲性真菌感染症は危険な感染性合併症の一つである。免疫不全状態で真菌感染症を発症した場合、治療に難渋することが多く、例えば侵襲性アスペルギルス症に対するボリコナゾールとアムホテリシン B の比較試験では、前者が有意に生存率を改善したものの同種造血幹細胞移植患者ではボリコナゾール群であっても治療成功率は 32%程度とかなり低い結果であった [1]。そのため免疫不全症において真菌症の発症予防は非常に重要である。SCID を含む CID を対象とした同種造血細胞移植前の抗真菌薬予防投与の有効性を示す明確なエビデンスはないが、特に SCID では免疫状態を考慮して一般に推奨されている [2,3]。また、SCID ほど重症でない CID においても、根拠は乏しいものの SCID に準じた感染予防を考慮するべきと考えられる [2]。

真菌感染予防はヒトの常在菌であるカンジダを主な標的として行われることが多く、フルコナゾール（FLCZ）はカンジダ対策として有効性が高いエビデンスで示されている。明確な根拠は少ないが SCID においても歴史的に FLCZ がよく使用されている [3]。FLCZ はアスペルギルスなどの糸状菌に対する活性がないものの、アゾール系薬剤のなかではチトクローム P 450 への作用が比較的弱く薬剤相互作用が少ないという利点がある。防護環境管理などの糸状菌感染リスクが低い環境では第一選択薬となる。一方、アスペルギルスなどの糸状菌感染リスクが高い環境では抗糸状菌活性を有する抗真菌薬の方が望ましいと考えられる。カンジダおよび糸状菌に対する活性を有する抗真菌薬として効果、安全性が検討されているのがイトラコナゾール（ITCZ）およびボリコナゾール（VRCZ）である。このうち ITCZ は同種造血細胞移植後の患者を対象とした無作為化比較試験で FLCZ よりも侵襲性真菌感染症の予防効果が高いことが報告されているが、一方で消化管毒性などの有害事象の頻度が高く [4,5]、また本邦では小児への保険適応はない。VRCZ は ITCZ と同様に糸状菌に対する予防効果が期待でき、ITCZ よりも忍容性が高い [6]。また国内の小児において予防的投与での VRCZ の薬物動態と安全性について検討が行われ、2015 年には「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の保険適応が承認されている。

検索式

PubMed で 2021 年 11 月 28 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考文献とした。

(prophylaxis) AND (antifung*) AND (immunodeficiency)　1051 件

(prophylaxis) AND (fung*) AND (immunodeficiency)　754 件

(prophylaxis) AND (fung*) AND (primary immunodeficiency)　96 件

(fung*) AND ("primary immunodeficiency")　297 件

(fung*) AND (prophylaxis)　3179 件

参考文献

1. Raoul H, David WD, Thomas FP, John EB, Reginald EG et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347: 408-415
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immun. 2015;136:1186-1205.e78.
3. Kuruvilla M, Morena MT de la. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:573–82.
4. Drew JW, Richard TM, Pranatharthi HC, Hillard ML, Mitchell G, et al. Intravenous and Oral Itraconazole versus Intravenous and Oral Fluconazole for Long-Term Antifungal Prophylaxis in Allogenic Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipient. Ann Intern Med. 2003;138:705-713
5. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. Blood. 2004;103:1527–33.
6. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel C, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem‐cell transplantation. Brit J Haematol. 2011;155:318–27.

CQ3 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

無ガンマグロブリン血症を呈する CID では、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

血清 IgG 値が比較的保たれている CID においても、抗原特異的抗体の産生能が低下している場合は免疫グロブリン補充療法を行うべきである。

根拠の確かさ　　C

解説

免疫グロブリン補充療法は抗体産生不全を伴う免疫不全症には必須の治療法である。多くの CID では B リンパ球の細胞数や機能の低下を伴い、免疫グロブリンの産生低下を呈する。これらの CID では造血細胞移植などの治療後も B リンパ球機能が回復するまで免疫グロブリン補充療法が必要になる[1]。

歴史的に血清 IgG トラフ値を 500 mg/dL 以上に保つことで重症感染症を予防できることが報告されていた[2]。しかし、その後の解析で気管支拡張症などの呼吸器合併症の予防のためにより高いトラフ値を維持する必要性が示唆され[3]、無ガンマグロブリン血症を対象とした近年のメタアナリシスでは血清 IgG トラフ値で 1,000 mg/dL 前後まではトラフ値が高いほど肺炎の発症率が低下することが報告され[4]、2010 年の evidence－based practice guideline では，健常者の血清 lgG 値の下限である 700 mg/dL 以上にすべきであると提唱されている[5]。また、感染症の予防に必要な至適な血清 IgG トラフ値は非常に大きな個人差があることも報告されており[6]、最近では個々の症例ごとに目標トラフ値を検討することが推奨される[2]。特に気管支拡張症を合併する症例では感染症予防のために高い血清 IgG トラフ値が必要であることが多い[6]。

血清 IgG 値が比較的保たれている免疫不全症でも抗原特異的抗体の産生能が低下している場合は免疫グロブリン補充療法を考慮すべきであり、患者ごとに感染症を予防できる至適血清 IgG トラフ値を検討することが推奨される[1]。

検索式

PubMed で 2021 年 11 月 28 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考文献とした。

1. (immunoglobulin) AND ("combined immunodeficiency")　1478 件

2. (immunoglobulin) AND ("primary immunodeficiency") 1720 件

参考文献

1. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immun. 2017;139:S1–46.
2. Ballow M. Practical aspects of immunoglobulin replacement. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119:299–303.
3. Quartier P, Debré M, Blic JD, Sauverzac R de, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. J Pediatrics. 1999;134:589–96.
4. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol. 2010;137:21–30.
5. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients With Primary Immune Deficiency: An Evidence-Based Practice Guideline. Transfus Med Rev. 2010;24:S28–50.
6. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. J Allergy Clin Immun. 2010;125:1354-1360.e4.

CQ4　パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

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

解説

RSV に対する生体防御において，さまざまな免疫細胞やサイトカイン・ケモカインが関与するが，なかでも T 細胞による細胞性免疫が重要と考えられており，T 細胞機能異常を呈する原発性免疫不全症患者は，RSV 感染症の重症化や

ウイルス排泄の遷延が問題となる[1-5]。そのため、T 細胞機能異常が無いか、または軽度で、RSV 感染症の重症化が予測されない場合を除き、パリビズマブによる RSV 感染予防は推奨される。

検索式

PubMed で 2021 年 11 月 20 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. "combined immunodeficiency" AND "palivizumab" 3 件
2. "CID" AND "palivizumab" 1 件
3. "combined immunodeficiency" AND "respiratory syncytial virus" 17 件
4. "CID" AND "RSV" 11 件

参考文献

1. 岡田賢司、水野美穂子、森内浩幸ら（「日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン」改訂検討ワーキンググループ）：日本におけるパリビズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン，日本小児科学会. 2019.
2. Asner S, Stephens D, Pedulla P, et al. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1073-1076.
3. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. N Engl J Med. 1986;315:77-81.
4. Mori M, Kawashima H, Nakamura H, et al. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. J Infect Chemother. 2011;17:254-263.
5. Domínguez-Pinilla N, Allende-Martínez L, Sánchez MDC, et al. Presentation of severe combined immunodeficiency with respiratory syncytial virus and pneumocystis co-infection. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:433-4.

CQ5　造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation; HSCT）

推奨

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

解説

SCID では、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（詳細は SCID の項を参照）。その他の複合免疫不全症（combined immunodeficiency; CID）についても、重症感染を生じたり、頻回に感染を繰り返す場合や、難治性の自己免疫疾患の合併がみられる場合などには考慮されるべきである。近年の網羅的遺伝子解析技術の進歩により、CID を呈する症例においてさまざまな原因遺伝子が同定され、それら原因遺伝子ごとに長期予後や HSCT の適応、移植前処置の要否・適切な強度についての議論が進んでいる [1-38]。

例えば、高 IgM 症候群を呈する CD40L 欠損症あるいは CD40 欠損症は、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。本邦からは HSCT を行った 29 例を含む 56 例の CD40L 欠損症患者が報告されており、HSCT を受けた患者の全生存率（overall survival; OS）HSCT を受けていない患者よりも有意に高かった。また、移植時 5 歳以下の患者では無イベント生存期間（event-free survival; EFS）、および無病生存期間（disease-free survival; DFS）が有意に優れており、早期の HSCT が支持された [3]。また、最近、Ferrua らによる国際共同研究の結果、1993 年から 2015 年の間に HSCT を受けた CD40L 欠損症 130 例が報告された [4]。HSCT 後 5 年の OS、EFS、DFS はそれぞれ 78.2%、58.1%、72.3%であった。移植前の臓器障害は予後不良因子で、硬化性胆管炎が最も重要なリスクファクターだった。骨髄破壊的前処置の使用と、診断から 2 年以内の HSCT はより高い OS、DFS と関連していた。移植後の死亡は HSCT 後早期に多く、感染が主な原因だった。

ZAP70 欠損症については、Cuvelier らが単一施設で 1992 年に移植された 8 症例のレビューを行い移植後観察期間中央値 13 年、生存率 100%と報告した [9]。3 例は HLA 一致同胞ドナーから前処置なしで HSCT を受けたが、残り 5 例は骨髄破壊的前処置を受け、HLA ハプロ一致ドナー、あるいは臍帯血ドナーからの移植を受けた。8 例中 7 例は IgG レベルが正常化したため免疫グロブリン補充から離脱でき、全例が正常な IgA、IgM 濃度となった。また、7 例中 6 例が HSCT 後のワクチン接種に対して特異的抗体産生を示した。（すなわち、ZAP70 欠損症に対する HSCT は、ドナーソースに関係なく、良好な生存率、ドナーT 細胞生着、PHA に対するマイトジェン応答、免疫グロブリン産生調節不全の解消、免疫グロブリン補充の中止、特異的抗体産生反応をもたらした。）

MHC class I 欠損症では、ドナーNK 細胞による GVHD のリスクがあり HSCT は一般的ではないとされてきた[10]。しかし、最近では、HSCT 後 GVHD を発症せず治癒した例も複数報告された[11, 12]。

すなわち、CID は遺伝的、免疫学的、臨床的に幅広いスペクトラムを含む疾患概念であり、その疾患が造血幹細胞移植で根治可能か、GVHD などの移植合併症のリスクと生存率とのバランスはいかほどかなど、専門家との相談が必要である。そのため、可能な限り早期に CID の原因遺伝子を特定することが重要であり、原因遺伝子の移植成績や利用可能なドナーリソースなどを検討した上で個々の症例ごとに造血幹細胞移植の適応を決定することが望ましい。

検索式

PubMed で 2021 年 11 月 20 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 38 件を参考文献とした。

1. "combined immunodeficiency" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 929 件
2. "CID" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 59 件
3. "CD40L" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 44 件
4. "CD40" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 110 件
5. "ICOS" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 26 件
6. "ICOSL" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
7. "CD3G" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 1 件
8. "CD8A" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 2 件
9. "ZAP70" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 29 件
10. "TAP1" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
11. "TAP2" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 4 件
12. "TAPBP" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 1 件
13. "B2M" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 15 件
14. "CIITA" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 8 件
15. "RFXANK" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 10 件
16. "RFX5" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 4 件
17. "RFXAP" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
18. "DOCK8" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 47 件
19. "DOCK2" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 7 件
20. "POLD1" AND "immunodeficiency" 3 件
21. "POLD2" AND "immunodeficiency" 2 件
22. "RHOH" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
23. "STK4" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 4 件
24. "TRAC" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 1 件
25. "LCK" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 5 件
26. "ITK" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 11 件
27. "MALT1" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 6 件

28. "CARD11" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 4 件
29. "BCL10" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 5 件
30. "IL21" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 30 件
31. "IL21R" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 6 件
32. "TNFRSF4" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 4 件
33. "IKBKB" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
34. "NIK" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
35. "RELB" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
36. "RELA" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 8 件
37. "MSN" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 23 件
38. "TFRC" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 1 件
39. "REL" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 32 件
40. "FCHO1" AND "immunodeficiency" 1 件

参考文献

1. Neven B and Ferrua F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Combined Immunodeficiencies, on Behalf of IEWP-EBMT. Front Pediatr. 2020;7:552.
2. Allewelt H, Martin PL, Szabolcs P, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for CD40 Ligand Deficiency: Single Institution Experience. Pediatr Blood Cancer. 2015;62:2216-22.
3. Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, et al. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1018-24.
4. Ferrua F, Galimberti S, Courteille V, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study. J Allergy Clin Immunol. 2019;143:2238-2253.
5. Uygun DFK, Uygun V, Karasu GT, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in CD40 ligand deficiency: A single-center experience. Pediatr Transplant. 2020;24:e13768.
6. Schepp J, Chou J, Skrabl-Baumgartner A, et al. 14 Years after Discovery: Clinical Follow-up on 15 Patients with Inducible Co-Stimulator Deficiency. Front Immunol. 2017;8:964.
7. Abolhassani H, Yasser M El-Sherbiny YM, Arumugakani G, et al. Expanding Clinical Phenotype and Novel Insights into the Pathogenesis of ICOS Deficiency. J Clin Immunol. 2020;40:277-288.
8. Lee WI, Fan WL, Lu CH, et al. A Novel CD3G Mutation in a Taiwanese Patient With Normal T Regulatory Function Presenting With the CVID Phenotype Free of Autoimmunity-Analysis of all Genotypes and Phenotypes. Front Immunol. 2019;10:2833.
9. Cuvelier GDE, Rubin TS, Wall DA, et al. Long-Term Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ZAP70 Deficiency. J Clin

Immunol. 2016;36:713-24.
10. Gadola SD, Moins-Teisserenc HT, Trowsdale J, et al. TAP deficiency syndrome. Clin Exp Immunol. 2000;121:173-8.
11. Gao Y, Arkwright PD, Carter R, et al. Bone marrow transplantation for MHC class I deficiency corrects T-cell immunity but dissociates natural killer cell repertoire formation from function. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:1733-1736.e2.
12. Tsilifis C, Moreira D, Marques L, et al. Stem cell transplantation as treatment for major histocompatibility class I deficiency. Clin Immunol. 2021;229:108801.
13. Klein C, Cavazzana-Calvo M, Deist FL, et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. Blood. 1995;85:580-7.
14. Lum SH, Anderson C, McNaughton P, et al. Improved transplant survival and long-term disease outcome in children with MHC class II deficiency. Blood. 2020;135:954-973.
15. Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Treatment for Patients with DOCK8 Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:848-855.
16. Albert MH and Freeman AF. Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) and Dedicator of Cytokinesis 8- (DOCK8) Deficiency. Front Pediatr. 2019;7:451.
17. Dobbs K, Conde CD, Zhang SY, et al. Inherited DOCK2 Deficiency in Patients with Early-Onset Invasive Infections. N Engl J Med. 2015;372:2409-22.
18. 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;122:3239-47.
19. Schipp C, Schlütermann D, Hönscheid A et al. EBV Negative Lymphoma and Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome Like Phenotype Extend the Clinical Spectrum of Primary Immunodeficiency Caused by STK4 Deficiency. Front Immunol. 2018;9:2400.
20. Morgan NV, Goddard S, Cardno TS, et al. Mutation in the TCRα subunit constant gene (TRAC) leads to a human immunodeficiency disorder characterized by a lack of TCRαβ+ T cells. J Clin Invest. 2011;121:695-702.
21. Hauck F, Randriamampita C, Martin E, et al. Primary T-cell immunodeficiency with immunodysregulation caused by autosomal recessive LCK deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:1144-1152.e11.
22. Ghosh S, Drexler I, Bhatia S, et al. Interleukin-2-Inducible T-Cell Kinase Deficiency-New Patients, New Insight? Front Immunol. 2018;9:979.
23. Youssefian L, Vahidnezhad H, Yousefi M, et al. Inherited Interleukin 2-Inducible T-Cell (ITK) Kinase Deficiency in Siblings With Epidermodysplasia Verruciformis and Hodgkin Lymphoma. Clin Infect Dis. 2019;68:1938-1941.

24. Punwani D, Wang H, Chan AY, et al. Combined immunodeficiency due to MALT1 mutations, treated by hematopoietic cell transplantation. J Clin Immunol. 2015;35:135-46.
25. Rozmus J, McDonald R, Fung SY, et al. Successful clinical treatment and functional immunological normalization of human MALT1 deficiency following hematopoietic stem cell transplantation. Clin Immunol. 2016;168:1-5.
26. Turvey SE, Durandy A, Fischer A, et al. The CARD11-BCL10-MALT1 (CBM) signalosome complex: Stepping into the limelight of human primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:276-84.
27. Lu HY, Sharma M, Sharma AA, et al. Mechanistic understanding of the combined immunodeficiency in complete human CARD11 deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2021;S0091-6749(21)00612-6.
28. Cagdas D, Mayr D, Baris S, et al. Genomic Spectrum and Phenotypic Heterogeneity of Human IL-21 Receptor Deficiency. J Clin Immunol. 2021;41:1272-1290.
29. Pannicke U, Baumann B, Fuchs S, et al. Deficiency of innate and acquired immunity caused by an IKBKB mutation. N Engl J Med. 2013;369:2504-14.
30. Cuvelier GDE, Rubin TS, Junker A, et al. Clinical presentation, immunologic features, and hematopoietic stem cell transplant outcomes for IKBKB immune deficiency. Clin Immunol. 2019;205:138-147.
31. Willmann KL, Klaver S, Doğu F, et al. Biallelic loss-of-function mutation in NIK causes a primary immunodeficiency with multifaceted aberrant lymphoid immunity. Nat Commun. 2014;5:5360.
32. Sharfe N, Merico D, Karanxha A, et al. The effects of RelB deficiency on lymphocyte development and function. J Autoimmun. 2015;65:90-100.
33. Ovadia A, Schejter YD, Grunebaum E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for RelB deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1199-1201.e3.
34. Lagresle-Peyrou C, Luce S, Ouchani F, et al. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:1681-1689.e8.
35. Henrickson SE, Andre-Schmutz I, Lagresle-Peyrou C, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplant for the Treatment of X-MAID. Front Pediatr. 2019;7:170.
36. Whangbo JS, Chou J, Al-Dhekri H, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is a Curative Therapy for Transferrin Receptor 1 (TFRC) Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9:753-759.e2.
37. Lévy R, Langlais D, Béziat V, et al. Inherited human c-Rel deficiency disrupts myeloid and lymphoid immunity to multiple infectious agents. J Clin Invest. 2021;131:e150143.
38. Calzoni E, Platt CD, Keles S, 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;143:2317-2321.e12.

毛細血管拡張性運動失調症

1章　疾患の解説

疾患背景

A-T は 1926 年にチェコの神経学者 Ladislav Syllaba と Kamil Henner によって進行性の舞踏病アテトーゼと眼球の毛細血管拡張をきたす疾患として報告された[1]。その後、1941 年にベルギーの Louis Bar によって小脳性運動失調と毛細血管拡張を示す疾患として Louis Bar 症候群として報告された[2]。1958 年になって米国の Elena Boder と Robert Sedgwick らによって体系的に小脳性運動失調と毛細血管拡張を示す疾患が集積され、A-T として報告された。またこの報告によって、免疫不全症候群の一疾患であることが明らかにされた[3]。疾患の責任遺伝子 ATM は Yosef Shiloh らによって 1995 年にクローニングされた[4]。

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、さまざま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。免疫不全は複合免疫不全であるが、低ガンマグロブリン血症がさまざまな程度に認められる。個々において免疫不全症の程度は異なる。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。悪性腫瘍の治療において化学療法の減弱が必要である。

Global Variome shared LOVD AT（https://databases.lovd.nl/shared/variants/ATM/unique ）

には 2022 年 2 月段階で 286 の likely pathogenic または pathogenic バリアントが報告されている。わが国でも 20-30 人以上の患者が存在すると考えられている。

病因・病態

ATM 遺伝子は 11q22.3 に位置し、全長約 150Kbp で 66 個のエクソンよりな

る巨大な遺伝子であり、ATM cDNA は全長 10140bp で 9168 塩基よりなる open reading frame (ORF) をもち 3056 アミノ酸をコードしている。Phosphoinositide-3 kinase (PI-3K)ドメインを持つが、リン脂質キナーゼ活性はなく、タンパク質セリン(Ser)スレオニン(Thr)キナーゼとして MTOR や PRKDC (DNA-PKcs)、ATR、TRRAP、SMG1 などとともに PI-3K related kinase(PIKK) ファミリーを構成する。 この ATM は DNA 損傷応答の上で中心的な役割を果たすたんぱく質である。ATM は B 細胞の免疫グロブリン遺伝子のクラススィッチ再構成(CSR)時の NHEJ に必要と考えられ[5]、 また switch μ 領域の体細胞高頻度突然変異（SHM）にも関与していることが報告された[6]。ATM 欠損マウスでは高頻度に TCR の distal V α gene セグメント欠損がおこることにより、TCR α ローカスが正常に再構成されず TCRα の発現が減少し TCRα/β ヘテロダイマが正常に発現しない。このため TCRβ(low) $CD4^+CD8^+$ (2 重陽性;DP) 胸腺細胞までは正常に発達するが、この段階から TCRβ(int) DP 胸腺細胞そして TCRβ(hi) 成熟胸腺細胞に至る分化が障害されると報告された[7,8]。また VDJ の再構成を考える上で RAG によって生じる VDJ 領域の DSB を NHEJ によって結合させるとき必要な PRKDC (DNA-PKcs)、KU70/80、DCLRE1C（Artemis)、XRCC4、LIG4 複合体のうち PRKDC、DCLRE1C を ATM がリン酸化する[9,10]。これらの現象から TCR 遺伝子再構成の際に、生じた DNA の切断が ATM 欠損により、再結合が効率的にできないことを示唆している[11]。神経症状に関しえては。ATM が神経細胞の発達段階においてどのような役割を担っているかははっきりとはしないが、様々な神経細胞維持にかかわる機能が明らかになりつつある。ATM 欠損により酸化ストレス応答に関わる遺伝子発現の低下によって酸化ストレスが増強し、更なる ROS の蓄積により、細胞内タンパク、脂質、DNA／RNA のダメージを生じ、発がんや神経変性などの A-T の多彩な病態を引き起こしていると推測される。また ATM 欠損によりミトコンドリア機能異常、不良ミトコンドリアの蓄積が生じ、酸化ストレスの増大を助長していることが示唆される。

臨床像と重症度分類

6) 臨床症状

多くの患者は 1 歳後半より小脳失調による歩行困難が出現し、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。約 2/3 の患者で免疫異常を合併する[12,13]。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、間質性肺炎、気管支拡張症の合併や嚥下調節障害による誤嚥性肺炎を発症するこ

とが多い。20-30%の症例に悪性腫瘍を合併する[14 15]。

上記に示したような症状をもつ A-T を古典的な A-T（Classical A-T）と呼ぶのに対して、小脳症状の軽い表現型が存在する。不随意運動の発症が前景に立ち、小脳失調は軽度から中等度である。免疫不全は明らかではなく、毛細血管拡張も認められないケースもある。一方で血清 α-フェトプロテインは上昇しており、悪性腫瘍の発症頻度も高い。このようなケースを軽症型 A-T もしくは A-T バリアントと表現する[16]。

7) 身体所見

眼球結膜を中心とした毛細血管拡張がみられる。

8) 検査所見

MRI による画像所見として小脳虫部の萎縮が見られる。血液検査では 2 歳以降:95%の症例で α フェトプロテインの上昇がみられ診断の強い根拠となる。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、IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下、T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 $CD4^+CD45RA^+$ 細胞の比率の低下、電離放射線高感受性などがみられる。

9) 鑑別診断

類縁疾患として MRN 複合体にかかわる分子の異常による疾患とし以下の 3 つが知られる。

Nijmegen 断裂症候群：小頭症、低身長、免疫不全、性腺機能障害を伴い、易発がん性がある疾患で、A-T と異なり特徴的な顔貌を呈する。

毛細血管拡張性運動失調症様疾患 1 型（Ataxia-Telangiectasia like disorder type 1 (ATLD1)、 MRE11A 異常症）: A-T に近い症状を示すとされるが、血管拡張、免疫不全はない。

RAD50 異常症（Nijmegen breakage syndrome like disease (NBSLD)）: 小頭症、成長障害を呈し軽微な精神運動発達遅滞、軽微な運動失調を呈する。

他に類似の症状をきたす疾患として眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型失調症、眼球運動を伴う失調症 1 型（Ataxia ocular motor apraxia 1(AOA1) 、APTX 異常症)。眼球運動を伴う失調症 2 型（Ataxia-ocular motor apraxia 2 (AOA2)、SETX 異常症)。RIDDLE 症候群（RNF168 異常症）などがあげられるが、血清 α フェトプロテインの上昇がみられる疾患は A-T、眼球運動を伴う失調症 2 型、RIDDLE 症候群のみである。頻度的には A-T が最多で、眼球運動を伴う失調症 2 型が継ぐが、眼球運動を伴う失調症 2 型は成人期発症が多く、RIDDLE 症候群は 2 家系の報告があるのみの極めて希少疾患である。

10) 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。

①Modified 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	自覚症状およ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	自覚症状およ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	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
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

②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。

③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。

診断

確定診断は ATM 遺伝子の遺伝学的な解析によるが、臨床症状、検査所見によっても診断可能である。

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%が明らかになる。
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

D. 診断の進め方（図 1）
進行性の運動失調があり、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。遺伝学的解析で確定診断ができる。しかしながら現在本邦で行われているエクソン領域を中心としたキャプチャーシークエンスによる方法ではエクソン領域の欠損を検出できないため 1～12%の頻度で、遺伝学的解析で確定診断に至らない可能性がある。その場合は研究的な検査を加味し確定診断を行う必要性がある。

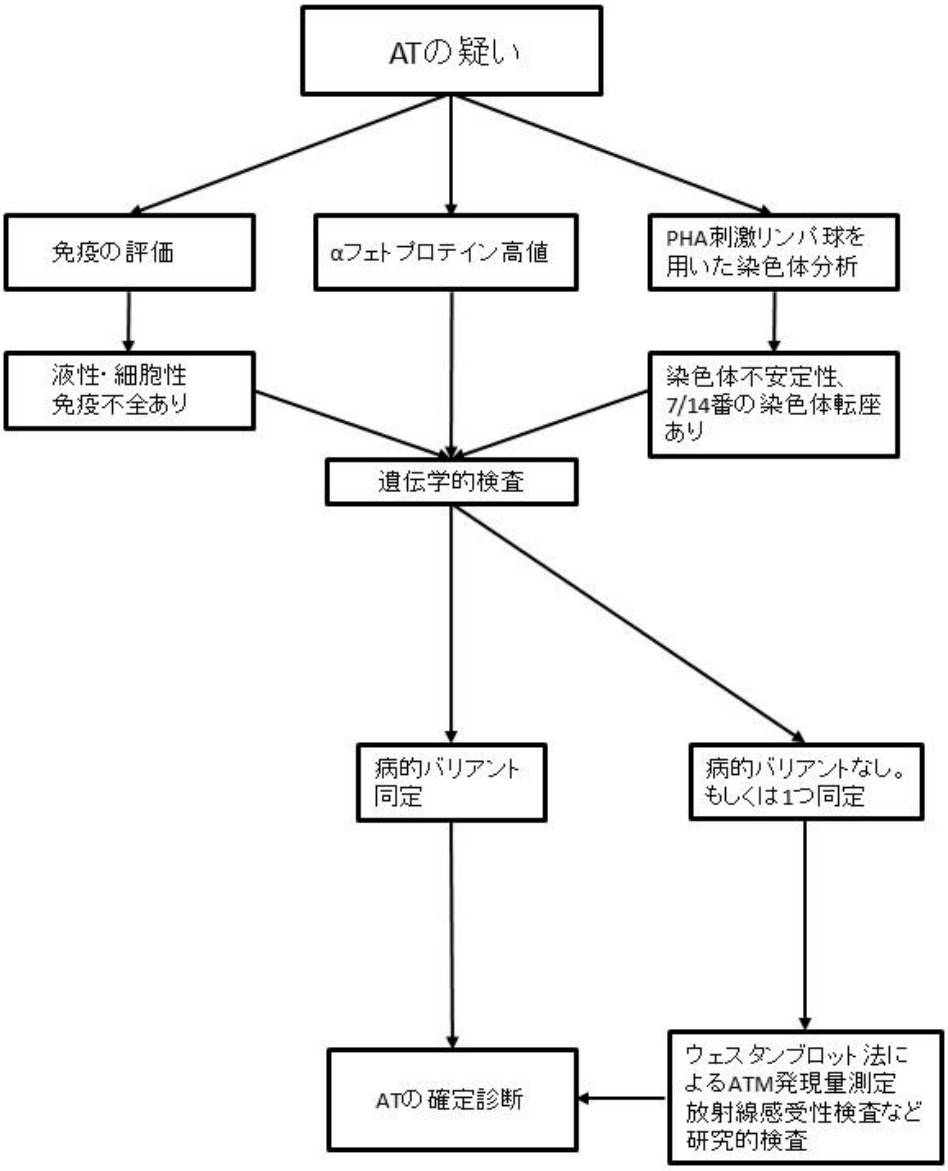


図 1　AT 疑い症例の診断のフローチャート

治療

A.　遺伝カウンセリング

A-T は常染色体潜性（劣性）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 患者の運動障害に有効な薬物はない。全て臨床試験でのトライアルであるが、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。また N-acetyl-DL-leucine の有効例も報告されている。基底核症状に対して L-DOPA やアマンタジンの有効例が散見されている。また変異特異的アンチセンスオリゴ核酸の投与も行われ、その結果が期待されている。

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 1,000/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製剤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 患者ではニューモシスチス肺炎肺炎の報告はない。

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すべて（4 種混合、

肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、麻疹、おたふくかぜ、風疹、水痘）接種する。また患者とその家族はインフルエンザワクチンを毎秋、接種する。

D. 呼吸器

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

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

E. 栄養

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

F. 糖尿病・脂質代謝異常

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

G. 悪性腫瘍

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

化学療法における治療薬選択のガイドライン:

1) A-T の患者は放射線に高感受性を示す。放射線を用いた治療は可能な限り避けるべきと考える。同様に、放射線類似の作用を示す薬剤ブレオマイシンなどの使用も避けるべきである。もし、放射線療法が必須と考えられる場合には、十分な減量(危険量の 1/3 程度)が必要である。

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

3) A-T の患者は毛細血管拡張の存在からも示唆されるように、シクロフォスファミドまたはイフォスファミドによる出血性膀胱炎の発症リスクが高いと考える。さらに、A-T の患者では、投与後数か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。

これまで 15 例の報告をまとめると MAC で行われたものは 5/5 死亡、うち悪性腫瘍合併例の移植では 1/1 死亡、RIST で行われたものは 9/10 生存、うち悪

性腫瘍合併例の移植では 3/4 生存であった。

フォローアップ指針

免疫の専門医、神経専門医、小児がん専門医、内分泌専門医による多角的な診療、理学療法士、作業療法士、栄養専門療法士など多職種によるサポートが必要になる疾患である。肺合併症が死因となることが多く、摂食嚥下へのサポートが重要である。また 20～30%の症例で悪性腫瘍を合併するため、早期診断が必要であり、定期的なフォローアップが必要となる。

診療上注意すべき点

放射線高感受性の疾患であり、被爆は放射線診断による治療上の利益が被爆の不利益を上回る場合にのみ許容され、画像診断は MRI などのモダリティを積極的に活用する。

予後、成人期の課題

平均寿命は 20 歳台と報告されている [17]。軽症例では 40～50 歳の予後が期待できる。本邦の調査での平均寿命は 26 歳であった [18]。ATM の活性が予後にかかわっていて、古典的な ATM の発現の全くないグループは、ATM 発現の見られるハイポモルフイック群に比較して予後が悪かったという報告があるが [17]、近年の解析では ATM の発現量ではなく、高 IgM 型のもの、IgG2 の低下のあるものは予後が不良であったとする報告がある [19]。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
  10　免疫疾患　大分類 2　免疫不全を伴う特徴的な症候群　細分類 17
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

文献

1. Syllaba L, Henner K. Contribution in I'indépendence de I'athéltose double idiopathique at congénital. Rev Neurol. 1926;1:541-562.
2. Louis-Bar D. Sur syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naevoide et de troubles cérébelleux. Confin Neurol 1941;4:32-42.
3. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia; a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent

pulmonary infection. Pediatrics. 1958;21(4):526-554.
4. Savitsky K, Bar SA, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science. 1995;268(5218):1749-1753.
5. Pan Q, Petit-Frere C, Lahdesmaki A, Gregorek H, Chrzanowska KH, Hammarstrom L. Alternative end joining during switch recombination in patients with ataxia-telangiectasia. Eur J Immunol. 2002;32(5):1300-1308.
6. Pan-Hammarstrom Q, Dai S, Zhao Y, et al. ATM is not required in somatic hypermutation of VH, but is involved in the introduction of mutations in the switch mu region. J Immunol. 2003;170(7):3707-3716.
7. Matei IR, Gladdy RA, Nutter LM, Canty A, Guidos CJ, Danska JS. ATM deficiency disrupts TCR{alpha} locus integrity and the maturation of CD4+CD8+ thymocytes. Blood. 2006.
8. Zha S, Bassing CH, Sanda T, et al. ATM-deficient thymic lymphoma is associated with aberrant tcrd rearrangement and gene amplification. J Exp Med. 2010;207(7):1369-1380.
9. Chen L, Morio T, Minegishi Y, et al. Ataxia-telangiectasia-mutated dependent phosphorylation of Artemis in response to DNA damage. Cancer Sci. 2005;96(2):134-141.
10. Chen BP, Uematsu N, Kobayashi J, et al. ATM is essential for DNA-pkcs phosphorylations at T2609 cluster upon DNA double strand break. J Biol Chem. 2006.
11. Hewitt SL, Yin B, Ji Y, et al. RAG-1 and ATM coordinate monoallelic recombination and nuclear positioning of immunoglobulin loci. Nat Immunol. 2009;10(6):655-664.
12. Crawford TO. Ataxia telangiectasia. Semin Pediatr Neurol. 1998;5(4):287-294.
13. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 2004;144(4):505-511.
14. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. J Clin Oncol. 2015;33(2):202-208.
15. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. Blood. 1996;87(2):423-438.

16. Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. Neurology. 2009;73(6):430-437.
17. Micol R, Ben Slama L, Suarez F, et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(2):382-389 e381.
18. Morio T, Takahashi N, Watanabe F, et al. Phenotypic variations between affected siblings with ataxia-telangiectasia: ataxia-telangiectasia in Japan. Int J Hematol. 2009;90(4):455-462.
19. van Os NJH, Jansen AFM, van Deuren M, et al. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. Clin Immunol. 2017;178:45-55.

1章　推奨

CQ１　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

要約

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。

解説

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。剖検でカリニ原虫を証明した報告がある(1)。

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。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(2)。

検索式

PubMed で 2022 年 2 月 7 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 1 件および毛細血管拡張性運動失調症における感染症を報告した文献を参考文献とした。

“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

“ataxia telanigiectasia” AND “pneumocystis jirovecii” 0 件

“ataxia telangiectasia” AND “sulfamethoxazole trimethoprim” 0 件

参考文献

1. 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 145(1-2):121-4.
2. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. Nowak-Wegrzyn A1, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. J Pediatr. 2004 144(4):505-11.

CQ2 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

要約

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。

解説

症例観察研究で、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する報告がある(1)。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は 55.6%の患者が経験したが、その頻度は他の免疫不全症と比較して優位に高いものではないと考えられた(2)。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と考える(3)。

検索式

PubMed で 2022 年 2 月 7 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 1 件および毛細血管拡張性運動失調症における免疫グロブリン補充療法を報告した 2 つの文献、および原発性免疫不全症全般において免疫グロブリン補充療法について報告した論文を参考文献とした。

“ataxia telangiectasia” AND “intravenous immunoglobulin”　14 件

“ataxia telangiectasia” AND “IVIG”　8 件

文献

1. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 2004 144(4):505-11.
2. Esmaeilzadeh H, Askarisarvestani A, Hosseini N, et al. Adverse reactions in a large cohort of patients with inborn errors of immunity receiving intravenous immunoglobulin Clin Immunol. 2021 230:108826.
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 139(3S):S1-S46.

CQ3 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

要約

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。

解説

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。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。

検索式

PubMed で 2022 年 2 月 7 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 7 件の症例報告および後方視的検討の論文を参考文献とした。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。

“ataxia telangiectasia” AND “transplantation”
246 件

そのうち造血細胞移植に関連している文献
10 件（うち総説 2 件）

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;141(1):322-328.e10.

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 ;24(11):2245-2249. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.001.
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;9:2495.
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;51(9):1271-4.
5. Treatment of Granulomas in Patients With Ataxia Telangiectasia. Woelke S, Valesky E, Bakhtiar S, Pommerening H, Pfeffermann LM, Schubert R, Zielen S. Front Immunol. 2018 ;9:2000.
6. 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;32(3):438-40.
7. Long-term survival after allogeneic-matched sibling PBSC transplantation with conditioning consisting of low-dose busilvex and fludarabine in a 3-year-old boy with ataxia-telangiectasia syndrome and ALL. Ussowicz M, Musiał J,

Duszeńko E, Haus O, Kałwak K. Bone Marrow Transplant. 2013;48(5):740-1.

CQ4 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

要約

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。

解説

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。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。少数例の非ランダム化臨床試験(1)および後ろ向き症例研究(2)から減量した化学療法により、安全に化学療法が行えることが示されている。

検索式

PubMed で 2022 年 2 月 7 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる少数例の非ランダム化臨床試験および後ろ向き症例研究の論文 2 つを参考資料とした。

“ataxia telangiectasia” AND “chemotherapy”
538 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

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;61(2):360-2.
2. Sandoval C, Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia-telangiectasia. Med Pediatr Oncol. 1998;31(6):491-7.

CQ5　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

要約

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。

解説

100 名の後方視的な研究からジフテリア 94%、破傷風 89%、麻疹 44%、ヘモフィリスインフルエンザ B 56%、ムンプス 25%、風疹 87%、経口ポリオ 80%、23 価肺炎球菌 69%、水痘 74%で予防可能なレベルでの抗体値の上昇が確認されている。また本報告では生ワクチンでの有害事象は報告されなかった (1-2)。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(1, 3-8)。

一方、風疹ワクチン関連皮膚肉芽腫症の 8 例が報告されている (9, 10)。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(11)。風疹ワクチンに関して接種は慎重であるべきかもしれない。

検索式

PubMed で 2022 年 2 月 7 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる後ろ向き症例研究の論文 12 件を参考資料とした。

“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”　6 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

参考文献

1. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 2004;144(4):505-11.
2. Weemaes CM, The TH, van Munster PJ, Bakkeren JA. Antibody responses in vivo
   in chromosome instability syndromes with immunodeficiency. Clin Exp Immunol. 1984;57(3):529-34.
3. 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;82(2):132-6.
4. 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 ;140(3):507-16.
5. 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;46(3):208-13.
6. 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;24(4):411-7.
7. 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;23(3):269-70.
8. 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;19(5):326-34.
9. 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;39(1):81-89.
10. 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. doi:10.1111/jdv.15568.
11. Pohl KR, Farley JD, Jan JE, Junker AK. Ataxia-telangiectasia in a child with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. J Pediatr. 1992;121(3):405-7.

その他参考論文

1. Davies EG. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. Expert Rev Clin Immunol. 2009;5(5):565-75.

診療ガイドライン

ナイミーヘン染色体不安定症候群

1 章　疾患の解説

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、Wermaes らが 10 代の兄弟例を初めて報告し、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。

本邦では、現在までに本疾患の報告例はない。スラブ人で発症率が高く、チェコ人、ウクライナ、ポーランド人で保因者頻度が高い。

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、本来の一部しか機能を持たない 70kDa と N 末端側の 26kDa の nibrin が産生され、DNA 損傷に対する修復機構が障害されるために、本疾患を発症する[1]。このように、nibrin と ATM は相互に関連し DNA 修復を担うため、それぞれの遺伝子が原因で発症する NBS と毛細血管拡張性運動失調症 (A-T)はいずれも放射線感受性の亢進を認め、悪性腫瘍の発症が高率であるという類似した表現型を示す[2]。

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

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

NBS 患者では、その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 などの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高率に悪性腫瘍を合併し、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]。また、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。軽症から中等症の精神発達遅滞を認め、年長児では社会生活は問題なく送れるが、軽度～中等度の学習障害を呈する場合が多い[4]。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。

2）身体所見

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。ほかに、指趾癒合や彎指趾症などの骨格異常の先天奇形、カフェ・オ・レ斑などの皮膚色素沈着が見られる。本疾患における臨床症状・身体所見につき、表 1 に示す。

表 1. 臨床症状・身体所見

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（特に女児）
5. カフェ･オ･レ斑などの皮膚異常

3）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。本疾患の大部分は、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。ただし、この欠失を認めない、もしくは片アリルのみに認める場合にも、本疾患が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評価することが望ましい。

ほかに、colony survival assay や radio resistant DNA synthesis 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[5]。本疾患における検査所見につき、表 2 に示す。

なお、一部の NBS 患者は、T-cell receptor excision circle（TREC)値、や Kappa-chain recombination excision circles（KREC)値が異常低値を示し、重症複合免疫不全症に対する TREC・KREC 新生児スクリーニングで発見される可能性がある[6, 7]。

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

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[8]。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[9]。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）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。

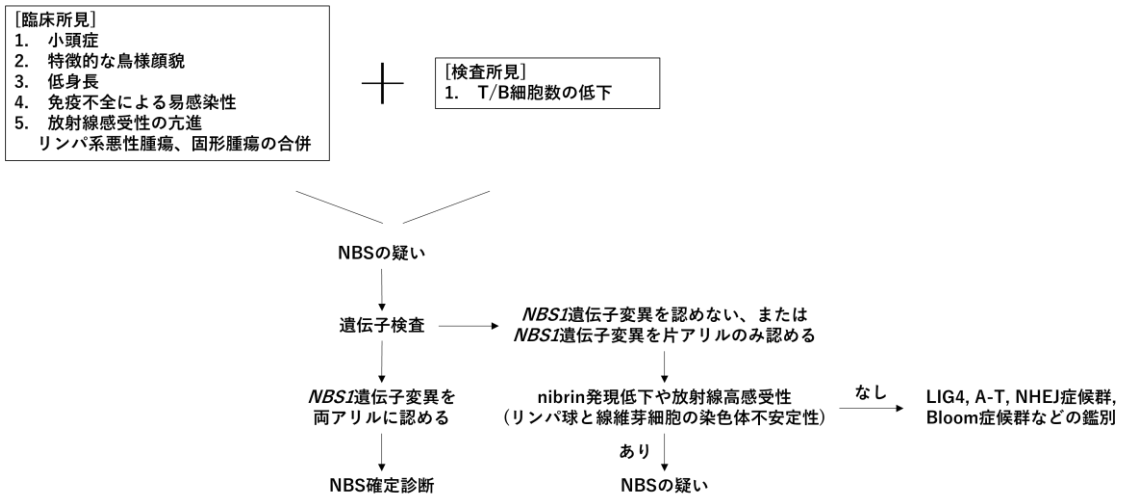
診断

1）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、③NBS1遺伝子における両アリル変異、④NBS1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、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 promotor もしくはsplicing変異、NBS1遺伝子を含む染色体欠失などを検索する。

2）診断フローチャート



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 次がん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、同種造血細胞移植が適応となるが、その際に放射線感受性の亢進による移植関連合併症や 2 次がんが問題となる。NBS に対する同種造血細胞移植に確立された前処置レジメンはないが、ファンコニ貧血に準じたフルダラビンと低用量のアルキル化剤または照射との組み合わせからなる強度減弱前処置が用いられる場合が多い [10, 11]。ただし、症例数が少なく、造血細胞移植に関して、有効性や安全性について明らかではない。

フォローアップ指針

悪性腫瘍や 2 次がんの発症に注意して、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。

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 次がんの発症に注意を要する。

予後、成人期の課題

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 [11]。NBS 患者は、社会生活は問題なく送れるが、軽度～中等度の学習障害を呈する場合が多い。また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る。NBS 患者が妊娠、出産を経験した報告はこれまで存在しない [4]。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
  10　免疫疾患
  大分類 2　免疫不全を伴う特徴的な症候群液性免疫不全を主とする疾患
  細分類 13　ナイミーヘン（Nijmegen）染色体不安定症候群
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

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. Taylor AMR, Rothblum-Oviatt C, Ellis NA, Hickson ID, Meyer S, Crawford TO, et al. Chromosome instability syndromes. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):64.
5. 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.
6. Patel JP, Puck JM, Srinivasan R, Brown C, Sunderam U, Kundu K, et al. Nijmegen Breakage Syndrome Detected by Newborn Screening for T Cell Receptor Excision Circles (TRECs). J Clin Immunol. 2015;35:227-233.
7. 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(5):1437-1440.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

2章　推奨

CQ1　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

要約

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]。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.

CQ2　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

要約
　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。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.

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

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

要約

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。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.

CQ4　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

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

要約

本疾患は軽症から重症までの免疫不全状態を呈し、重症な場合では感染を反復し、感染管理が困難な場合がある。また、患者の約半数が成人期までに悪性腫瘍を発症し、死因として悪性腫瘍が感染症よりも大きな割合を占める。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いる[1, 2]。

このような背景から、本疾患に対する同種造血細胞移植は再発リスクの高い血液悪性腫瘍を発症した少数例での報告に留まっていた[1, 2]。最近、本疾患の免疫不全に対する同種造血細胞移植の有効性が示されるようになってきた[3, 4]。2021 年には欧米の 11 か国 241 例の NBS 患者による大規模な後方視的研究結果が報告され、49 例が造血細胞移植を実施し、うち 14 例が悪性腫瘍の発症前に実施されていた。結果として、造血細胞移植を実施した悪性腫瘍合併の NBS 患者は、移植を実施しなかった悪性腫瘍合併の NBS 患者と比較し、有意に 20 年全生存率が高かった(42.7% vs 30.3%, P = 0.038)。また悪性腫瘍の発症前に造血細胞移植を実施した NBS 患者は、実施していない NBS 患者と比較して、その後の悪性腫瘍発症リスクが 6.7 倍低下した[4]。

DNA 修復障害のある患者では、アルキル化剤や放射線に対する感受性が高いため、本疾患に対する同種造血細胞移植では歴史的に骨髄破壊的前処置は用いられてこなかった。本疾患に対する大部分の報告では、ファンコニ貧血に準じたフルダラビンと低用量のアルキル化剤または照射の組み合わせからなる強度減弱前処置が用いられている。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て同種造血細胞移植を受けた 14 例の NBS 患者では、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、うち 9 例が中央値 6 年（範囲：1.4–11.0 年）のフォロー期間中に悪性腫瘍の再発を認めることなく、免疫能の回復が得られた[1]。

解説

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、同種造血細胞移植を検討することになる。しかしながら、未だ同種造血細胞移植を施行した例は少なく、そ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、さらなる検討が必要である。

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.
3. Deripapa E, Balashov D, Rodina Y, Laberko A, Myakova N, Davydova NV, et al. Prospective study of a cohort of Russian Nijmegen breakage syndrome patients demonstrating predictive value of low kappa-deleting recombination excision circle (KREC) numbers and beneficial effect of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Front Immunol. 2017;8:807.
4. Kusnierz WB, Pastorczak A, Fendler W, Wakulinska A, Baginska DB, Pliszka EH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation positively affects the natural history of cancer in Nijmegen breakage syndrome. Clin Cancer Res. 2021;27(2):575-584.

2章　疾患の解説

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群

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潜性（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、いずれも常染色体潜性（劣性）遺伝形式であり、極めて稀な疾患である。世界では 118 例[6]をまとめた報告があり、わが国では 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。わが国では、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。

病因・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* 遺伝子、*HELLS* 遺伝子の異常はそれぞれ Type3 (ICF3)、Type4 (ICF4)と呼ばれる[7]。2021 年の世界での ICF 症候群の報告によると、118 例のうち ICF1 は 60%、ICF2 は 30%、ICF3 は 4%、ICF4 は 6%であった[6]。わが国での報告では、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おり[7]、その変異ではペリセントロメア領域の低メチル化のみが見られる。*ZBTB24* 遺伝子は B 細胞の分化の DNA メチル化に関わると報告されて

きたが[9]、近年 *CDCA7* 遺伝子の転写活性因子であり維持 DNA メチル化に関与するとわかってきた[13]。*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きたが、*CDCA7* 遺伝子および *HELLS* 遺伝子はクロマチンリモデリング複合体を形成し維持 DNA メチル化に関与すること、これらの変異ではペリセントロメア領域に加えセントロメア領域の反復配列でも低メチル化をきたすこと[13]、その変異が二本鎖 DNA 切断の非相同末端結合（non-homologous end joining: NHEJ）型修復異常を引き起こすこと[12]などが報告されている。

臨床像と重症度分類

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。さらに、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[14]、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]。

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[15]。

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。

自己炎症/自己免疫症状が一部の例で[3][5][16]、性腺機能低下例の報告が一部の例で[5][17]報告されており、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 リンパ腫、骨髄異形成症候群、再生不良貧血、副腎皮質腺腫）[14][15]。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[14][15]。

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[15]。栄養吸収不全に伴う成長障害も一部の例で認める。

3) 検査所見

低ガンマグロブリン血症として IgG もしくは IgG2 は全例で低値（年齢を考慮し-2SD 以下）である。IgA も多くで低値であるが、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[15]。末梢血中の B 細胞は存在するが全 B 細胞中の記憶 B 細胞(CD27$^+$CD19$^+$ or CD27$^+$CD20$^+$) が 10%未満と減少が特徴であり[2)3)]、T 細胞は減少あるいは正常である。

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ため[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)]。

T 細胞増殖能(PHA, Con A)は一部の例で低下を示す[5)]。新生 T 細胞のマーカーである TREC (signal joint TCR recombination excision circles)および新生 B 細胞のマーカーである KREC（signal joint kappa-deleting recombination excision circles）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) 鑑別疾患

ICF1 および ICF2 では CVID と診断された患者や低ガンマグロブリン血症を呈した患者の中から診断された例の報告が散見される[5)]。顔貌異常も軽度であり見逃されることも多いため[15)]、潜在的には多くの患者が存在する可能性がある。原因遺伝子が特定されていない CVID では本疾患の可能性を考慮する。

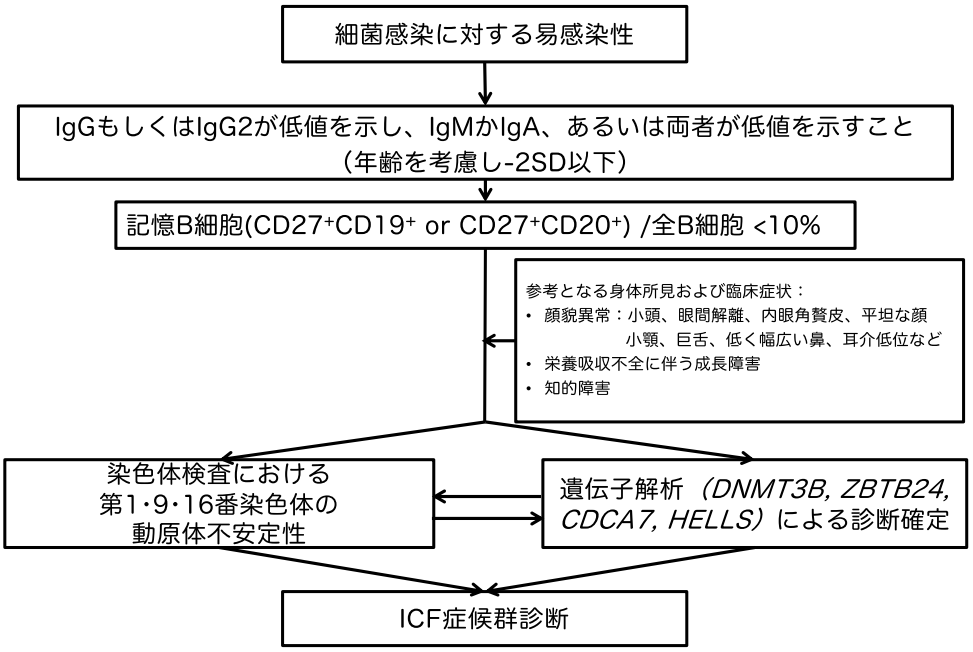


図１　ICF 症候群における診断のフローチャート

5)　重症度分類

通常、免疫グロブリンの定期補充および抗菌薬等の予防投薬等が必要であり、全例重症とする。

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 低値を示しかつ 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））

3. かつ以下のうちいずれかを認める

（ア）染色体異常：第 1･9･16 番染色体の動原体不安定性

および

（イ）*DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS* 遺伝子いずれかの遺伝子解析

2)　参考所見

- 末梢血中の B 細胞のうち記憶 B 細胞($CD27^+CD19^+$ or $CD27^+CD20^+$）の割合が 10%未満
- 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
- 栄養吸収不全に伴う成長障害
- 知的障害
- 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

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炎症/自己免疫症状を合併することは稀であるが、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さらなる検討が必要である[3]。

5)　造血細胞移植療法

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造血細胞移植が検討され、HLA 一致の血縁者がいる場合にはより望ましい。症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である[3][18][19][20]。

フォローアップ指針

・免疫学的評価：白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセット解析、血清 IgG/IgA/IgM、TREC/KREC など

・呼吸機能評価：下気道感染症の反復による気管支拡張症の合併に留意し、胸部レントゲン、胸部 CT 検査も必要に応じて評価する。

・悪性腫瘍のサーベイランス

診療上注意すべき点

遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝であるが、近親婚の明らかではない例の報告もあることに留意する[5]。

予後、成人期の課題

ICF 症候群の予後は不良であり、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不良であると報告されている[14]。自己炎症/自己免疫症状を合併例の一部では死亡例の報告がある[3][5][16]。また、T 細胞機能不全を一部の例で呈するため、造血細胞移植が検討される場合があり、HLA 一致の血縁者がいる場合にはより望ましい[3][18][19][20]。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
  10　免疫疾患　大分類２　免疫不全を伴う特徴的な症候群　細分類 15
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

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. Kiaee F, Zaki-Dizaji M, Hafezi N, Almasi-Hashiani A, Hamedifar H, Sabzevari A, et al. Clinical, Immunologic and Molecular Spectrum of Patients with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomalies (ICF) Syndrome: A Systematic Review. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021;21(4):664-72.
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. Unoki M, Sharif J, Saito Y, Velasco G, Francastel C, Koseki H, et al. CDCA7 and HELLS suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats. Sci Rep. 2020;10(1):17865.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. 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.

3章　推奨

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

要約

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。「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し、「顔貌異常」は軽症であり目立たない例も多く存在する。

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)]。特に、IgG もしくは IgG2 は全例で低値（年齢を考慮し-2SD 以下）であり、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。一方「染色体脆弱性」は染色体検査の方法によっては見逃される例が存在することがある[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)]。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 1 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

4. “immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome " AND “diagnosis”　　62 件

参考文献

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する必要がある。

根拠の確かさ：B

要約

適切に染色体検査が検討されていない場合には、「染色体脆弱性」が見逃される例が存在することを考慮して、慎重に染色体検査を検討する必要がある。

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できる[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)]。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 1 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考文献とした。

1. “immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome " AND “diagnosis” AND “chromosomal anomalies”　41 件

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。症例の集積が少なく、今後注意深い観察およびさらなる検討が必要である。

根拠の確かさ：C

要約

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造血細胞移植が検討され HLA 一致の血縁者がいる場合にはより望ましいが、症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である。

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改善されたと報告されている[1)]。一方、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]。他にも、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]。さらに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]。症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 1 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. “Immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome" AND “hematopoietic cell transplantation” 6 件

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.

１章　疾患の解説

XIV 免疫骨形成異常

免疫骨形成異常（immunoosseous dysplasias）には以下の疾患が該当する

a）疾患名（日本語）：　軟骨毛髪低形成症
疾患名（英語）：　Cartilage Hair Hypoplasia
OMIM 番号：　250250
ICD−9：
ICD-10：

疾患概要

常染色体劣性遺伝で発症する骨格異形成症の一つ。リボヌクレアーゼミトコンドリア RNA プロセシング（*RMRP*）遺伝子の病原性変異によって引き起こされる。四肢短縮型の低身長を特徴とし、毛髪の異常、種々の程度の免疫不全を伴う。ヒルシュスプルング病や悪性腫瘍の合併が多い。免疫不全による感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患が主な死因となる。一部の症例では TREC による新生児スクリーニングを契機に診断される可能性がある。

診断基準

臨床症状

1）四肢短縮型の低身長
2）細くまばらな毛髪
3）再発性の気道感染
4）骨髄不全

合併症

1）Hirschsprung 病
2）悪性腫瘍：非ホジキンリンパ腫、皮膚基底細胞がんなど
3）自己免疫疾患：腸炎、免疫性血小板減少、自己免疫性溶結性貧血、甲状腺機能低下症など

検査所見

1）T 細胞数は正常から著減まで様々
2）免疫グロブリン正常から低下まで様々

確定診断

臨床症状でおよび合併症より本疾患を疑い、遺伝子検査により *RMRP* 遺伝子の変異を同定することで確定診断とする。

重症度分類

原発性免疫不全症全体の分類に従う

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、腹膜透析および血液透析のうち、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。

文献

1. Mäkitie O, Kaitila I. Cartilage-hair hypoplasia--clinical manifestations in 108 Finnish patients. *Eur J Pediatr*. 1993;152(3):211-217. doi:10.1007/BF01956147
2. Hirose Y, Nakashima E, Ohashi H, et al. Identification of novel RMRP mutations and specific founder haplotypes in Japanese patients with cartilage-hair hypoplasia. *J Hum Genet*. 2006;51(8):706-710. doi:10.1007/s10038-006-0015-3
3. Vakkilainen S, Taskinen M, Mäkitie O. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: Pathogenesis, clinical course and management. *Scand J Immunol*. 2020;92(4):e12913. doi:10.1111/sji.12913
4. Scott EM, Chandra S, Li J, Robinette ED, Brown MF, Wenger OK. Abnormal Newborn Screening Follow-up for Severe Combined Immunodeficiency in an Amish Cohort with Cartilage-Hair Hypoplasia. *J Clin Immunol*. 2020;40(2):321-328. doi:10.1007/s10875-019-00739-9
5. Kostjukovits S, Klemetti P, Valta H, et al. Analysis of clinical and immunologic phenotype in a large cohort of children and adults with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):612-614.e5. doi:10.1016/j.jaci.2017.02.016

b) Schimke 症候群
→ 既に難病情報センターに診断基準の提示あり（原発性免疫不全症）

c) 疾患名（日本語）： Roifman syndrome/ Taybi-Linder syndrome (MOPD type 1)
疾患名（英語）:
OMIM 番号：616651/210710

MOPD：microcephalic osteodysplastic primordial dwarfisms

疾患概要

Taybi-Linder syndrome (MIM #210710), Roifman syndrome (MIM #616651)の原因遺伝子として *RNU4ATAC* が共通に挙げられており、これらの臨床症状は互いにオーバーラップする。Roifman syndrome では感染の反復と特異抗体産生の低下など免疫不全が特徴的な症候として知られてきた。一方で、Taybi-Linder syndrome においても特異抗体産生の低下、T 細胞増殖の低下を伴う症例が報告され、これらの疾患はスペクトラムとして免疫不全の合併に注意する。

診断基準

主な臨床症状（Roifman syndrome）
1）発達遅滞
2）低身長
3）脊椎骨端異形成症
4）反復性細菌感染
5）特異顔貌
6）小頭症
7）網膜ジストロフィー

検査所見
1）免疫グロブリン低下
2）特異抗体産生低下

特に発達遅滞、低身長、免疫不全が本疾患の診断に際して重要な所見となる。脊椎骨盤異形成は画像による評価が望ましい。*RNU4ATAC* 遺伝子の病的変異が確定診断の参考となる。

重症度分類

原発性免疫不全症全体の分類に従う

文献

1. Merico D, Roifman M, Braunschweig U, et al. Compound heterozygous mutations in the noncoding RNU4ATAC cause Roifman Syndrome by disrupting minor intron splicing. *Nat Commun*. 2015;6:8718. Published 2015 Nov 2. doi:10.1038/ncomms9718
2. Heremans J, Garcia-Perez JE, Turro E, et al. Abnormal differentiation of B cells and megakaryocytes in patients with Roifman syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):630-646. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.061
3. Cologne A, Benoit-Pilven C, Besson A, et al. New insights into minor splicing-a transcriptomic analysis of cells derived from TALS patients. *RNA*. 2019;25(9):1130-1149. doi:10.1261/rna.071423.119
4. Hagiwara H, Matsumoto H, Uematsu K, et al. Immunodeficiency in a patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I as compared to Roifman syndrome. *Brain Dev*. 2021;43(2):337-342. doi:10.1016/j.braindev.2020.09.007

d) 疾患名（日本語）： 神経発達障害を伴う免疫骨異形成症
疾患名（英語）： Immunoskeletal dysplasia with neurodevelopmental abnormalities
OMIM 番号：617425
ICD−9：
ICD-10：

疾患概要

低身長、頚部脊柱管狭窄、神経発達遅滞を特徴とし、好酸球増多、T 細胞減少などの免疫異常を合併する。*EXTL3 (Exostosin-like 3)*の変異により引き起こされる常染色体潜性（劣性）遺伝形式の疾患であり、これまでに 9 家系、14 人の症例が報告されている。本邦の報告はまだない。乳幼児期の呼吸器感染が主な死因である。

診断基準

臨床症状

1）骨格異常（扁平椎、短指症、低身長、側彎、頚部脊柱管狭窄、骨盤形成異常）

2）運動発達遅滞
3）体幹の筋緊張低下
4）免疫異常（T 細胞減少、好酸球増多症）
5）特異顔貌（粗な顔、眼瞼裂斜上、前額部の突出、突出した鼻、広い鼻尖）
6）肝嚢胞

検査所見
1）T 細胞の減少
2）好酸球の増加
3）高 IgE 血症

上記所見から本疾患を疑い、*EXTL3* の病的変異を同定することにより確定診断とする。

重症度分類

原発性免疫不全症全体の分類に従う

文献

1. Oud MM, Tuijnenburg P, Hempel M, et al. Mutations in EXTL3 Cause Neuro-immuno-skeletal Dysplasia Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2017;100(2):281-296. doi:10.1016/j.ajhg.2017.01.013
2. Guo L, Elcioglu NH, Mizumoto S, et al. Identification of biallelic EXTL3 mutations in a novel type of spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. *J Hum Genet*. 2017;62(8):797-801. doi:10.1038/jhg.2017.38
3. Volpi S, Yamazaki Y, Brauer PM, et al. *EXTL3* mutations cause skeletal dysplasia, immune deficiency, and developmental delay. *J Exp Med*. 2017;214(3):623-637. doi:10.1084/jem.20161525
4. Notarangelo LD. Expanding the spectrum of skeletal dysplasia with immunodeficiency: a commentary on identification of biallelic EXTL3 mutations in a novel type of spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. *J Hum Genet*. 2017;62(8):737-738. doi:10.1038/jhg.2017.47

e）MYSM1 欠損症

疾患名（日本語）： MYSM1 欠損症

疾患名（英語）： MYSM1 deficiency

OMIM 番号：

ICD−9：

ICD-10：

疾患概要

造血およびリンパ球分化に必須である *MYSM 1* 遺伝子の異常により発症する常染色体潜性（劣性）遺伝形式の疾患である。これまで本邦の報告例はない。新生児期～乳児期に身体奇形や発育・発達障害、感染を契機に診断され、汎血球減少を生じる。易感染性には免疫グロブリン製剤の定期補充や予防的抗菌薬の投与が行われる。報告が少なく本疾患の詳細な自然歴は不明であるが、成長に伴い血球が自然回復した症例が報告されている。

診断基準

臨床症状

1）精神運動発達遅滞
2）低身長・成長障害
3）骨格異常
4）骨髄不全

検査所見

1）汎血球減少・リンパ球減少（naïve T/B/NK 細胞の減少）
2）低ガンマグロブリン血症

臨床症状より本疾患を疑い、*MYSM1* の病的変異を両アリルで検出することにより確定診断される。

文献

1. Alsultan A, Shamseldin HE, Osman ME, Aljabri M, Alkuraya FS. MYSM1 is mutated in a family with transient transfusion-dependent anemia, mild thrombocytopenia, and low NK- and B-cell counts. *Blood*. 2013;122(23):3844-3845. doi:10.1182/blood-2013-09-527127
2. Le Guen T, Touzot F, André-Schmutz I, et al. An in vivo genetic reversion highlights the crucial role of Myb-Like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) in human hematopoiesis and lymphocyte differentiation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1619-1626.e5. doi:10.1016/j.jaci.2015.06.008
3. Li N, Xu Y, Yu T, et al. Further delineation of bone marrow failure syndrome caused by novel compound heterozygous variants of MYSM1. *Gene*. 2020;757:144938. doi:10.1016/j.gene.2020.144938
4. Bahrami E, Witzel M, Racek T, et al. Myb-like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) deficiency: Genotoxic stress-associated bone marrow failure and developmental aberrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1112-1119. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.053

XV ビタミン B12・葉酸代謝異常

ビタミン B 12・葉酸代謝異常として以下の 3 疾患があげられる

a) トランスコバラミン 2 欠損症（TCN2 欠損症）

疾患名（日本語）： トランスコバラミン 2 欠損症（TCN2 欠損症）
疾患名（英語）： Transcobalamin 2 deficiency
OMIM 番号： 275350
ICD−9：
ICD-10：

疾患概要

TCN2 のホモ接合性変異で発症し、常染色体潜性（劣性）遺伝を示す稀な疾患である。生後数か月で巨赤芽球性貧血、成長障害、嘔吐、汎血球減少で発症する。新生児白血病や骨髄異形成症候群と診断される可能性があり注意する。治療はヒドロキシコバラミンの筋注である。本邦の報告例あり。また、C3 カルニチンの上昇により新生児マススクリーニングによって診断される可能性がある。

臨床症状

1）成長障害
2）嘔吐、下痢
3）貧血、汎血球減少

検査所見

1）巨赤芽球性貧血
2）血中ビタミン B12（コバラミン）は正常
3）血中ホモシステイン高値
4）血中・尿中メチルマロン酸の増加

上記臨床症状・検査所見から本疾患を疑い、遺伝子検査で *TCN2* 遺伝子の病的変異を同定することにより確定診断される。

重症度分類

原発性免疫不全症全体の分類に従う

文献
1. Trakadis YJ, Alfares A, Bodamer OA, et al. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):461-473. doi:10.1007/s10545-013-9664-5
2. Nashabat M, Maegawa G, Nissen PH, et al. Long-term Outcome of 4 Patients With Transcobalamin Deficiency Caused by 2 Novel TCN2 Mutations. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(8):e430-e436. doi:10.1097/MPH.0000000000000857
3. Kose E, Besci O, Gudeloglu E, et al. Transcobalamin II deficiency in twins with a novel variant in the TCN2 gene: case report and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(11):1487-1499. doi:10.1515/jpem-2020-0096
4. Prasad C, Cairney AE, Rosenblatt DS, Rupar CA. Transcobalamin (TC) deficiency and newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):727. doi:10.1007/s10545-011-9431-4
5. Uchiyama Y. Transcobalamin deficiency. *SEIBUTSU BUTSURI KAGAKU*, 1994, 38.6: 403-410.
6. Tocan V, Ohkubo K, Higashi K, et al. Reappraising newborn screening for cobalamin C disorder. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(4):415-417. doi:10.1016/j.pedneo.2017.11.002

b) 疾患名（日本語）： 先天性葉酸吸収不全（SLC46A1 欠損症）
疾患名（英語）： deficiency causing hereditary folate malabsorbtion

疾患概要

腸管からの葉酸吸収不全および中枢神経系への葉酸輸送障害により、生体内で葉酸欠乏を生じる常染色体潜性遺伝疾患である。腸管からの葉酸吸収に寄与する proton-coupled folate transporter (PCFT)をコードする *SLC46A1* 遺伝子の変異により発症する。葉酸の吸収不全により生後 1 か月頃から血清葉酸が低値となり、臨床症状が生後 2 か月頃から出現する。稀な疾患で正確な発症頻度は不明だが、血球減少と重度の免疫不全により、確定診断の前に死亡する例も少なくないと考えられている。新生児期から乳児期早期に体重増加不良・易感染を呈し、重症複合免疫不全（SCID）が疑われる例では本疾患を鑑別にあげる必要がある。本疾患では早期の診断と治療介入により生命予後・神経予後の改善が期待できる。

臨床症状

1）成長障害

2）汎血球減少（巨赤芽球性貧血）
3）重症感染症（*Peumocystis jirovecii* 肺炎・Cytomegalovirus 感染など）
4）神経発達障害

診断基準・重症度分類については別項参照
指定難病 253　https://www.nanbyou.or.jp/entry/4822
（日本先天代謝異常学会）
小児慢性特定疾患　120
https://www.shouman.jp/disease/details/08_10_120/

文献

1. Borzutzky A, Crompton B, Bergmann AK, et al. Reversible severe combined immunodeficiency phenotype secondary to a mutation of the proton-coupled folate transporter. *Clin Immunol*. 2009;133(3):287-294. doi:10.1016/j.clim.2009.08.006
2. Zhao R, Min SH, Qiu A, et al. The spectrum of mutations in the PCFT gene, coding for an intestinal folate transporter, that are the basis for hereditary folate malabsorption. *Blood*. 2007;110(4):1147-1152. doi:10.1182/blood-2007-02-077099
3. Kishimoto K, Kobayashi R, Sano H, et al. Impact of folate therapy on combined immunodeficiency secondary to hereditary folate malabsorption. *Clin Immunol*. 2014;153(1):17-22. doi:10.1016/j.clim.2014.03.014

c）疾患名（日本語）：メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ 1 欠損症（MTHFD1 欠損症）
疾患名（英語）：　Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 deficiency
OMIM 番号：
ICD−9：
ICD-10：

疾患概要
MTHFD1 の遺伝子異常による常染色体潜性（劣性）遺伝形式の疾患である。MTHFD1 は葉酸代謝回路内の 3 つの酵素として作用する多機能蛋白

で、葉酸代謝回路の機能低下により巨赤芽球性貧血、免疫不全症、神経学的障害を呈する。THF 誘導体は T 細胞の分化・成熟にも関与し、発症早期から重度の易感染性を示す。非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）合併例が報告されている。症状の顕在化は生後 2 か月頃からであり、葉酸・フォリン酸の大量投与など代謝的補充療法により症状の改善が期待できる。

※MTHFR 欠損と同様に高ホモシステイン血症をきたし、血栓リスクが懸念される。MTHFR 欠損では造血障害は報告されていない。

臨床症状
1）巨赤芽球性貧血
2）重症複合免疫不全
3）精神発達遅滞
4）網膜萎縮を伴う進行性黄斑変性

検査所見
1）汎血球減少
2）B 細胞減少、多糖抗原に対する抗体反応低下

上記の所見より本疾患を疑い、*MTHFD1* の病的変異を同定することにより確定診断される。

重症度分類

原発性免疫不全症全体の分類に従う

文献

1. Keller MD, Ganesh J, Heltzer M, et al. Severe combined immunodeficiency resulting from mutations in MTHFD1. *Pediatrics*. 2013;131(2):e629-e634. doi:10.1542/peds.2012-0899
2. Ramakrishnan KA, Pengelly RJ, Gao Y, et al. Precision Molecular Diagnosis Defines Specific Therapy in Combined Immunodeficiency with Megaloblastic Anemia Secondary to MTHFD1 Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1160-1166.e10. doi:10.1016/j.jaip.2016.07.014
3. Burda P, Kuster A, Hjalmarson O, et al. Characterization and review of MTHFD1 deficiency: four new patients, cellular delineation and response to folic and folinic acid treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(5):863-872. doi:10.1007/s10545-015-9810-3

XVI カルシウムチャネル異常症

a）疾患名（日本語）： ORAI1 欠損症
疾患名（英語）： ORAI1 deficiency
OMIM 番号：
ICD−9：
ICD-10：

b）疾患名（日本語）： STIM1 欠損症
疾患名（英語）： STIM1 deficiency
OMIM 番号：
ICD−9：
ICD-10：

疾患概要

ORAI1 および STIM1 はカルシウム放出-活性化カルシウムチャネルの作動に必須の蛋白で、これらの欠損ではリンパ球における抗原刺激に続くカルシウム流入と活性化が損なわれ重症複合免疫不全を引き起こす。リンパ球数は正常で免疫グロブリンは正常から軽度上昇までさまざまだが、特異抗体の上昇はない。いずれの欠損も筋緊張低下・歯牙エナメル質形成不全を引き起こし、易感染性を示す。STIM1 欠損症では部分的な虹彩形成不全が特徴であり、ORAI1 欠損症では無汗症が特徴的である。

臨床症状

1）生後早期からの重症感染症
2）自己免疫疾患
3）非進行性の筋緊張低下
4）歯牙エナメル質の形成不全

検査所見

1）T リンパ球の増殖反応低下
2）特異抗体産生の低下

上記所見から本疾患を疑い、遺伝子検査で *ORAI1* もしくは *STIM1* の病的変異を同定することにより確定診断される。

重症度分類

原発性免疫不全症全体の分類に従う

文献

1. Feske S. CRAC channelopathies. *Pflugers Arch*. 2010;460(2):417-435. doi:10.1007/s00424-009-0777-5
2. Feske S, Picard C, Fischer A. Immunodeficiency due to mutations in ORAI1 and STIM1. *Clin Immunol*. 2010;135(2):169-182. doi:10.1016/j.clim.2010.01.011
3. Feske S, Gwack Y, Prakriya M, et al. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature*. 2006;441(7090):179-185. doi:10.1038/nature04702
4. Picard C, McCarl CA, Papolos A, et al. STIM1 mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1971-1980. doi:10.1056/NEJMoa0900082
5. McCarl CA, Picard C, Khalil S, et al. ORAI1 deficiency and lack of store-operated Ca2+ entry cause immunodeficiency, myopathy, and ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1311-1318.e7. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.007
6. Gwack Y, Feske S, Srikanth S, Hogan PG, Rao A. Signalling to transcription: store-operated Ca2+ entry and NFAT activation in lymphocytes. *Cell Calcium*. 2007;42(2):145-156. doi:10.1016/j.ceca.2007.03.007

２章　推奨

CQ１『Wiskott-Aldrich 症候群に対する根治治療として造血細胞移植は推奨されるか？』

A：Wiskott-Aldrich 症候群に対する造血細胞移植は、
免疫不全症と血小板減少症を含む造血異常の根治治療として推奨されるが、時期と方法については慎重な検討を要する。
（推奨レベル B）

Wiskott-Aldrich 症候群において造血細胞移植は免疫不全症と血小板減少症を含む造血異常の根治治療となる。近年、移植成績は改善傾向し、5 歳未満の造血細胞移植は 5 年全生存率を有意に上昇させた。一方で、長期的な二次発がんリスク、不妊や内分泌疾患などの晩期障害は課題である。適切なドナーがいれば造血細胞移植が考慮される。今後、遺伝子治療が選択肢となる可能性がある。

文献　　※下線は PID 研究班メンバーが著者に入っている報告

1. 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(3):362-366.
2. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, et al. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol*. 2019;110(3):364-369.
3. Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood*. 2020;135(23):2094-2105.
4. Koga Y, Takada H, Suminoe A, Ohga S, Hara T. Successful treatment of non-Hodgkin's lymphoma using R-CHOP in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome followed by a reduced-intensity stem cell transplant. *Pediatr Transplant*. 2014;18(6):E208-E211.
5. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science*. 2013;341(6148):1233151.

CQ２『その他の免疫不全を伴う特徴的な症候群に対する根治治療として造血細胞移植は推奨されるか？』

A：症例数が少ないため、血液免疫学的障害の程度、およびその他の症候や合併症を考慮して、個別に検討が必要である。 （推奨レベル C）

毛細血管拡張性運動失調症（AT）は進行性小脳神経変性、免疫不全、白血病、および悪性腫瘍の合併を特徴とする。血液学的異常に対し造血細胞移植の有効性を示唆する報告はあるが、神経症状などは移植後に改善せず、移植関連合併症のリスクも高い。ナイミーヘン染色体不安定（Nijmegen breakage）症候群では、悪性腫瘍と重症複合免疫不全症に対して造血細胞移植の報告はある。これらの疾患に対する造血細胞移植は一律に推奨されず、個別に慎重な検討が必要である。

完全型 DiGeorge 症候群は胸腺低形成による T 細胞機能不全をきたす複合免疫不全で、病態から根治治療として胸腺移植が行われる。造血細胞移植後の長期生存率は低く、GVHD を含め重大な有害事象が報告され、移植後の免疫再構成も十分でない。22q11.2 欠失または *CHD7* 遺伝子変異による完全型 DiGeorge 症候群の患児に造血細胞移植を行った報告が複数あり、個々の病状に応じて検討される。胸腺移植は世界的にも十分な普及に至っていないが、米国では 2021 年に胸腺移植のための他家培養胸腺組織が FDA の承認を受けている。

先天性角化不全症は骨髄不全が死因となるため、造血細胞移植が選択肢のひとつだが、長期短期の移植関連合併症が問題となる。骨髄非破壊的前処置、20 歳未満の移植、HLA 一致ドナーからの移植で全生存率の改善が得られるが、原疾患に関連した肺病変、二次性悪性腫瘍などの合併症があるため、造血細胞移植の適応および時期と方法については慎重な検討が必要である。小児例では免疫不全を伴う極型も存在するため造血細胞移植の適応については今後の検討が必要である。

STAT3 遺伝子の異常による高 IgE 症候群の造血細胞移植は一律に推奨されないが、造血細胞移植により免疫機能の回復と肺障害の改善が得られた報告がある。Bloom 症候群の移植も一律に推奨されないが、再発難治の小児 AML 合併例に造血細胞移植が行われた報告はある。ICF 症候群は対症療法が主であるが、反復感染のため造血細胞移植が行われた報告はある。本邦での報告がない PMS2 異常症およびリドル症候群に造血細胞移植が行われた報告はみつからな

い。*SP110* 遺伝子変異による肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症では、造血細胞移植の成功例の報告がある。軟骨毛髪低形成症では種々の程度の免疫不全を伴うが、重症複合免疫不全に対しては造血細胞移植の報告がある。ビタミン B12・葉酸代謝異常は早期診断と適切な補充療法で予後の改善が期待できるため、基本的に造血細胞移植は推奨されない。カルシウムチャネル異常症では乳幼児期の感染による早期死亡があるため、細胞性免疫不全の強い症例では造血細胞移植が検討される。

文献　　※下線は PID 研究班メンバーが著者に入っている報告

1. Sabino Pinho de Oliveira B, Putti S, Naro F, Pellegrini M. Bone Marrow Transplantation as Therapy for Ataxia-Telangiectasia: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3207. Published 2020 Oct 31.
2. Slack J, Albert MH, Balashov D, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):322-328.e10.
3. Nie D, Zhang J, Xiong M, et al. Complete remission of refractory juvenile acute myeloid leukaemia with RUNX1-PRDM16 in Bloom syndrome after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2020;190(3):e166-e169.
4. 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(5):e1341-e1344.
5. Kamae C, Imai K, Kato T, et al. Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. *J Clin Immunol*. 2018;38(8):927-937.
6. Collins C, Sharpe E, Silber A, Kulke S, Hsieh EWY. Congenital Athymia: Genetic Etiologies, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *J Clin Immunol*. 2021;41(5):881-895.
7. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, et al. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1471-1473.e4.
8. Inoue H, Takada H, Kusuda T, et al. Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. *Eur J Pediatr*. 2010;169(7):839-844.
9. Hosaka S, Kobayashi C, Saito H, et al. Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion. *Pediatr Transplant*. 2019;23(4):e13424.

10. Kreins AY, Bonfanti P, Davies EG. Current and Future Therapeutic Approaches for Thymic Stromal Cell Defects. *Front Immunol*. 2021;12:655354. Published 2021 Mar 18.
11. Markert ML, Gupton SE, McCarthy EA. Experience with cultured thymus tissue in 105 children [published online ahead of print, 2021 Aug 3]. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;S0091-6749(21)01056-3.
12. Nishio N, Takahashi Y, Ohashi H, et al. Reduced-intensity conditioning for alternative donor hematopoietic stem cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Pediatr Transplant*. 2011;15(2):161-166.
13. Isoda T, Mitsuiki N, Ohkawa T, et al. Irreversible leukoencephalopathy after reduced-intensity stem cell transplantation in a dyskeratosis congenita patient with TINF2 mutation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(4):e178-e182.
14. Moriya K, Niizuma H, Rikiishi T, Yamaguchi H, Sasahara Y, Kure S. Novel Compound Heterozygous RTEL1 Gene Mutations in a Patient With Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(9):1683-1684.
15. 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;22(7):1152-1158.
16. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 2018;183(1):110-118.
17. Yanagimachi M, Ohya T, Yokosuka T, et al. The Potential and Limits of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome. *J Clin Immunol*. 2016;36(5):511-516.
18. Oikonomopoulou C, Goussetis E. Autosomal dominant hyper-IgE syndrome: When hematopoietic stem cell transplantation should be considered?. *Pediatr Transplant*. 2020;24(5):e13699.
19. Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 Hyper-IgE Syndrome-an Update and Unanswered Questions. *J Clin Immunol*. 2021;41(5):864-880.
20. 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;24(3):250-256.
21. Bordon V, Gennery AR, Slatter MA, et al. Clinical and immunologic outcome of patients with cartilage hair hypoplasia after hematopoietic stem cell transplantation [published correction appears in Blood. 2010 Sep 30;116(13):2402. Waseem, Qasim [corrected to Qasim, Waseem];Tayfun, Güngör [corrected to Güngör, Tayfun]] [published correction appears in Blood. 2011 Feb 10;117(6):2077. Cavazanna-Calvo,

Marina [corrected to Cavazzana-Calvo, Marina]]. *Blood*. 2010;116(1):27-35.
22. Nashabat M, Maegawa G, Nissen PH, et al. Long-term Outcome of 4 Patients With Transcobalamin Deficiency Caused by 2 Novel TCN2 Mutations. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(8):e430-e436.
23. Feske S, Gwack Y, Prakriya M, et al. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature*. 2006;441(7090):179-185.
24. Picard C, McCarl CA, Papolos A, et al. STIM1 mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1971-1980.

分類不能型免疫不全症

1章　疾患の解説

疾患背景

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)、当時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 2019 年に発表したもの[1]と、小児慢性特定疾病診断の手引きによるもの[2]が参考になる。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]。

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。欧米で比較的多いとされる TACI 欠損症も日本では数家系にとどまる。

病因・病態

図１に B 細胞分化とその障害による抗体産生不全症の代表的な疾患・遺伝子異常を示す。B 細胞は骨髄の前駆細胞から分化し、末梢に出た後は、二次リンパ組織（扁桃、リンパ節、脾臓、小腸パイエル板などの粘膜関連リンパ組織：mucosa associated lymphoid tissue: MALT）で抗原に出会うと活性化して増殖し、一部は主に濾胞性 T 細胞（follicular helper T：TFH）からの刺激を受けて、クラススイッチした上で、抗体産生細胞（形質細胞）へ分化し、抗体産生する。抗体産生細胞に分化しなかった細胞は体細胞突然変異により抗原に対する親和性が高くなった $CD27^{+}$記憶 B 細胞として、次の感染に備える。T 細胞にも異常がある場合には、複合免疫不全症になるが、完全欠損し、乳児期に発症する重症複合免

疫不全症（SCID）とは異なり、遅発型複合免疫不全症（LOCID）の病型となる。B 細胞の初期分化が障害されると、B 細胞欠損症となる。Ig クラススイッチ異常症は、高 IgM 症候群（HIGM）であるが、活性化 PI3K δ 症候群（APDS）は、B 細胞活性化の度合いにより HIGM にも CVID にもなりうる。移行 B 細胞から直接短期生存形質細胞となるため、IgM が増加することが多い。また、一部は T 細胞非依存性のクラススイッチにより、IgG1 が産生されるが、IgA、IgG2 の低下がよくみられる。ICF 症候群や、NF κ B 経路の異常症などは、メモリーB 細胞が欠損する

図 2 には、B 細胞の活性化・増殖とクラススイッチ、抗体産生細胞への分化に関わる分子の分類を示す。B 細胞受容体シグナルが障害されると B 細胞の初期分化が障害されるため B 細胞欠損症になるが、機能残存型変異では、CVID の表現型となることもある。T 細胞表面のリガンド(①）やサイトカイン（②）、あるいは細胞表面受容体（③）、さらに細胞内シグナル伝達分子（④）や分化に必要な転写因子（⑤）の障害で、活性化・増殖や記憶細胞、抗体産生細胞への分化、抗体の産生・分泌が障害されると CVID を呈する。

図 1：B 細胞分化と CVID

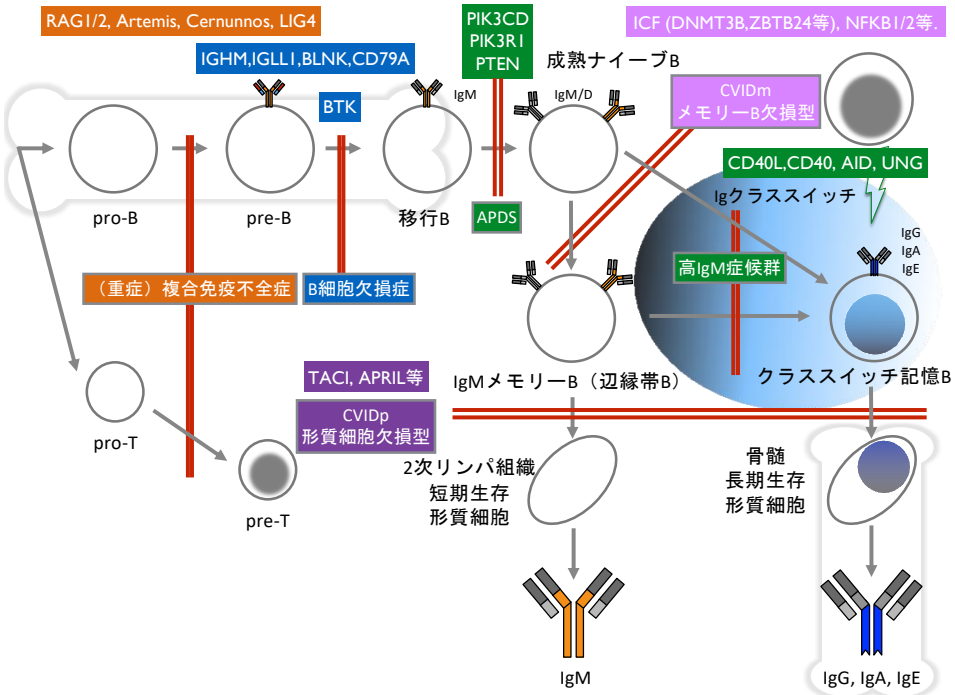
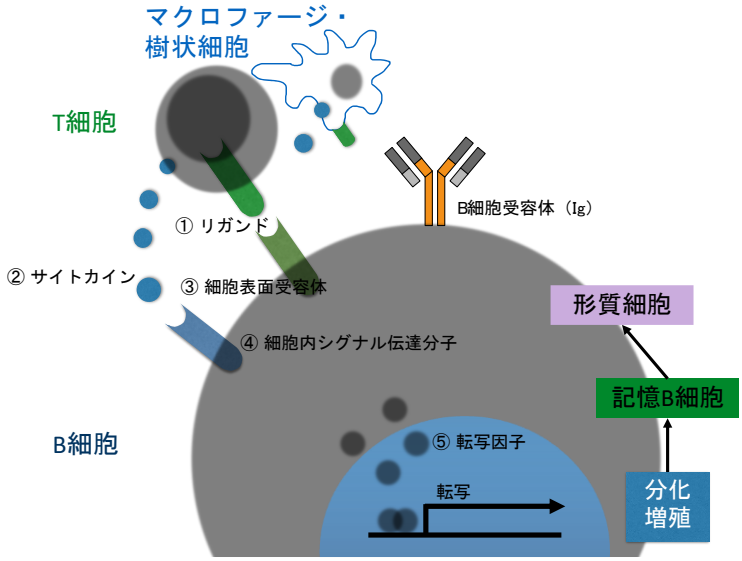


図 2：B 細胞への刺激・細胞内シグナル伝達と CVID の原因遺伝子



CVID の原因遺伝子については、以下のものが知られているが、不明なものがほとんどである

(1) CD19 複合体分子異常: CD19, CD21, CD81

(2) 副刺激分子異常: CD20, ICOS, ICOSL, TACI, BAFF-R, TWEAK, APRIL, IL-21, IL-21R

(4) NF κ B 異常: NF κ B1, NF κ B2

(5) PI3K 異常: PIK3CD, PIK3R1, PTEN, PIK3CG など

(6) 転写因子異常: Ikaros (IKZF1), Aiolos/IKZF3, TCF3(E2A,E47)など

(7) その他: MOGS, TRNT1, IRFBP2, ATP6AP1, ARHGEF1, SH3KBP1/CIN85, SEC61A1, CTNNBL1 など

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

反復する細菌感染症（主に呼吸器感染症）を主徴とするが、重症感染症は比較的少ない。日和見感染症を呈する場合は、T 細胞性免疫不全症の合併（遅発型複合免疫不全症）を考える。合併症による症状が前面に出ることもある。

2) 身体所見

リンパ増殖症（扁桃腫大、肝腫大、脾腫、表在・深部リンパ節腫脹、腸内リンパ組織腫脹など）、肉芽腫様病変、自己免疫疾患（自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少症、自己免疫性内分泌疾患、腸炎など）、悪性腫瘍（悪性リンパ腫など）をしばしば合併する。

3) 検査所見

１．血清 IgG の低下を示し、IgA または IgM の低下も伴う。いずれも、年齢正常値を確認する。B 細胞分化障害による B 細胞減少、あるいは形質細胞分化障害では IgM の低下が多く見られる。

２．予防接種に対する反応の低下または欠損を示す。

３．CD27+CD19+メモリーB 細胞の減少を認める。多くの症例で、IgD-IgM-CD27+CD19+クラススイッチ記憶 B 細胞の減少を認める。一部の症例では、クラススイッチ記憶 B 細胞は存在するが、IgM＋CD27+CD19+辺縁帯（記憶）B 細胞が減少している。

４．CD27＋38＋24−19＋形質芽細胞の減少を認める。

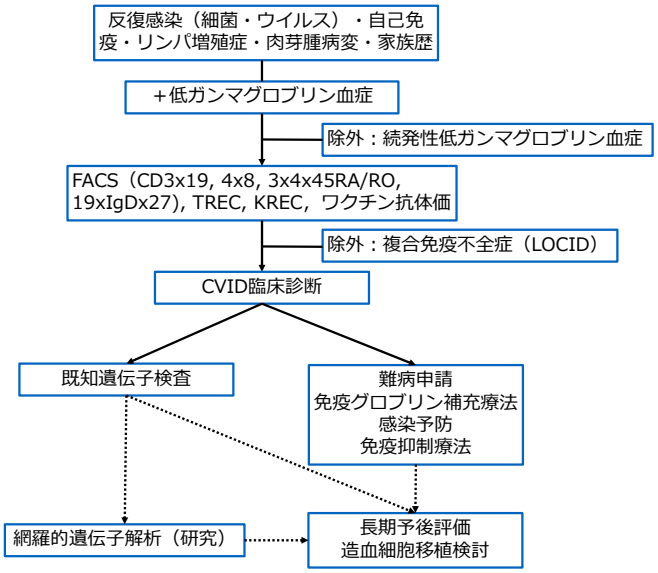
4) 合併症

1. 自己免疫疾患・自己炎症性疾患：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、などを 10-20%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。

5) 鑑別診断

診断基準に従った診断のフローチャートを図 3 に示す。反復感染（細菌・ウイルス）・自己免疫・リンパ増殖症・肉芽腫病変・家族歴のいずれかを認める患者で、低ガンマグロブリン血症を伴っている場合（年齢正常値に気をつける）、続発性低ガンマグロブリン血症となる原因がないか検討し、ある場合は除外する。続発性低ガンマグロブリン血症になる原因としては、感染症、蛋白喪失、薬剤、悪性腫瘍などがあげられる。次にワクチン抗体価の低下あるいは、FACS によりメモリーB 細胞減少を確認できれば、CVID の臨床診断となる。TREC 低値や PHA 芽球化反応の低下、CD45RA+CD4+CD3+T 細胞の減少がある場合は、遅発型複合免疫不全症の可能性があるため注意する。

図 3：診断フローチャート



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, LIG4, Cernunnos/NHEJ1, ADA, CD25, STAT5b, ITK, DOCK8, DOCK2, MSN **など**

(2) 胸腺異常症

DGS(22q11.2del, *TBX1*), CHARGE 症候群（*CHD*）, *FoxN1*, Jacobsen 症候群など

(3) DNA 修復異常症

ATM, NBS1, BLM, POLE1, POLE2, LIG1, PMS2, RNF168 など

(4) ICF 症候群

DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS

(5) 骨異型性を伴う免疫不全症

CHH（*RMRP*）, *MYSM1, MOPD1, EXTL3*

(6) NF κ B 経路異常症

NEMO/IKBKG, IKB α /NFKBIA, IKBKB,HOIL1/RBCK1, HOIP/RNF31

(7) B 細胞欠損症

BTK, μ heavy chain, Igα, Igβ, λ5, BLNK など

(8) 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,INO80, MSH6 など

(9)リンパ増殖性疾患

SAP, XIAP, ITK, CD27, CD70, CD137/TNFRSF9/4-1BB, MAGT1, PRKCD など

(10) 自己免疫性リンパ増殖性疾患: *CTLA4, LRBA* など

(11) 胸腺腫を伴う免疫不全症：Good 症候群

(12) その他の症候群

WHIM, Kabuki 症候群(KMT2D,KDM6A),WDSTS(KMT2A), TTC7A, THE 症候群 (TTC37, SKIV2L), Vici 症候群 (EPG5), VODI(SP110),Hennekam 症候群 (CCBE1, FAT4), NFE2L2 など

6) 重症度分類

免疫グロブリン補充療法が生涯にわたり必要であり、全例重症とする。

診断

以下の①、かつ②、かつ③または④または⑤、かつ⑥を満たす患者

①下記の臨床症状のうち少なくとも一つを有する

- 易感染性
- 自己免疫症状
- リンパ増殖症（扁桃腫大、肝腫大、脾腫、表在・深部リンパ節腫脹、腸内リンパ組織腫脹など）
- 肉芽腫様病変
- 抗体産生不全症の家族歴

②IgG 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）

③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

④クラススイッチ記憶 B 細胞(IgD-CD27+CD19+または CD20+)の減少

⑤CD27+24-38+CD19+形質細胞の減少

（Ding Y, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018 PMID: 29746882.参照）

⑥続発性抗体産生不全症ではないこと（感染症、蛋白喪失、薬剤性、悪性腫瘍など）

参考所見

①2 歳以降の発症であること。2 歳までは、乳児一過性低ガンマグロブリン血症の可能性、逆に LOCID（軽症 SCID）の可能性もあるため注意する。

②末梢血 B 細胞 1%以上であること（進行性に 1%以下になり B 細胞欠損にな

る場合もある）
③遅発型複合免疫不全症（TREC 低値、PHA 芽球化反応低値）であることもあるので注意する。
④IgA 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
⑤CVID の既知の原因遺伝子には以下のものがあるので、保険診療での遺伝子検査を行うが、不明なものがほとんどである
(1) CD19 複合体分子異常: CD19, CD21, CD81
(2) 副刺激分子異常: CD20, ICOS, ICOSL, TACI, BAFF-R, TWEAK, APRIL, IL-21, IL-21R
(4) NF κ B 異常: NF κ B1, NF κ B2
(5) PI3K 異常: PIK3CD, PIK3R1, PTEN, PIK3CG など
(6) 転写因子異常: Ikaros (IKZF1), Aiolos/IKZF3, TCF3(E2A,E47)など
(7) その他: MOGS, TRNT1, IRFBP2, ATP6AP1, ARHGEF1, SH3KBP1/CIN85, SEC61A1, CTNNBL1 など

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 700～1000mg/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。

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. 造血細胞移植

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。

フォローアップ指針

小児期（特に年少児）診断例では、常に複合免疫不全症の可能性を考え、定期的に TREC、ナイーブ T 細胞の測定を行う。逆にメモリーB 細胞が回復してくる例もあるため、IgA の推移に気をつける。成人科への移行についても 15 歳以後には積極的に検討する。

成人期診断例でも、複合免疫不全症の可能性を考え、日和見感染症の有無に気をつける。合併症は小児例に比べ、高頻度に見られるため、内科などと適宜連携して診療を行う。

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。

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。

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 24

- 指定難病

  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

文献

1. http://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria

2. https://www.shouman.jp/disease/details/10_03_024/

3. 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.

4. 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.

5. 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.

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[1]。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）[2,3]。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[3]。

1. Salzer U, Warnatz K, and Peter HH. Common variable immunodeficiency: an update. Arthritis Res Ther 2012 24;14:223.

2. 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.

3. 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.

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、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 2 例の観察研究が報告され[1]、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（症例 1 は 900mg/dl、症例 2 は 700mg/dl）ことが示された。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[2]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。

同様のメタアナリシス研究は、2020 年に行われ、既報 28 研究 1218 症例（CVID775 例、XLA220 例を含む）を対象とし、感染症罹患率が、960mg/dl までは、100mg/dl 上がるごとに 13%減少することが示された[3]。

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, and Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection.
① J Allergy Clin Immunol 2008 122:210-2.

2. 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.

3. Lee JL, Mohamed Shah N, Makmor-Bakry M, et al. A Systematic Review and Meta-regression Analysis on the Impact of Increasing IgG Trough Level on Infection Rates in Primary Immunodeficiency Patients on Intravenous IgG Therapy. J Clin Immunol. 2020 40:682-698

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[1,2]、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（PIK3CD、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[3,4,5,6]。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[7]。

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. 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.
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. 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.
4. 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]
5. 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]
6. 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.
7. 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.

.

高 IgM 症候群（Hyper IgM syndrome: HIGM）

4章　疾患の解説

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）[4,5]、CD40 欠損症（HIGM3）[6]、UNG 欠損症（HIGM5）[7]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[8]。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[9,10]。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[11]。

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[12]、最新の IUIS 分類では、カテゴリー3 の抗体産生不全症のなかに、高 IgM 症候群として、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[13]。HIGM1 と HIGM3 は、その病態から、カテゴリー1 の複合免疫不全症に分類されている。また、PMS2 欠損症は、DNA 損傷修復異常症として、カテゴリー2 の免疫不全を伴う特徴的な症候群に分類されている。

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[11]。

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[5]。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[7]。

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。特に UNG から始まる塩基除去修復からの非相同末端修復
NHEJ)と、ミスマッチ修復（MMR）が中心である。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。

図 1：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

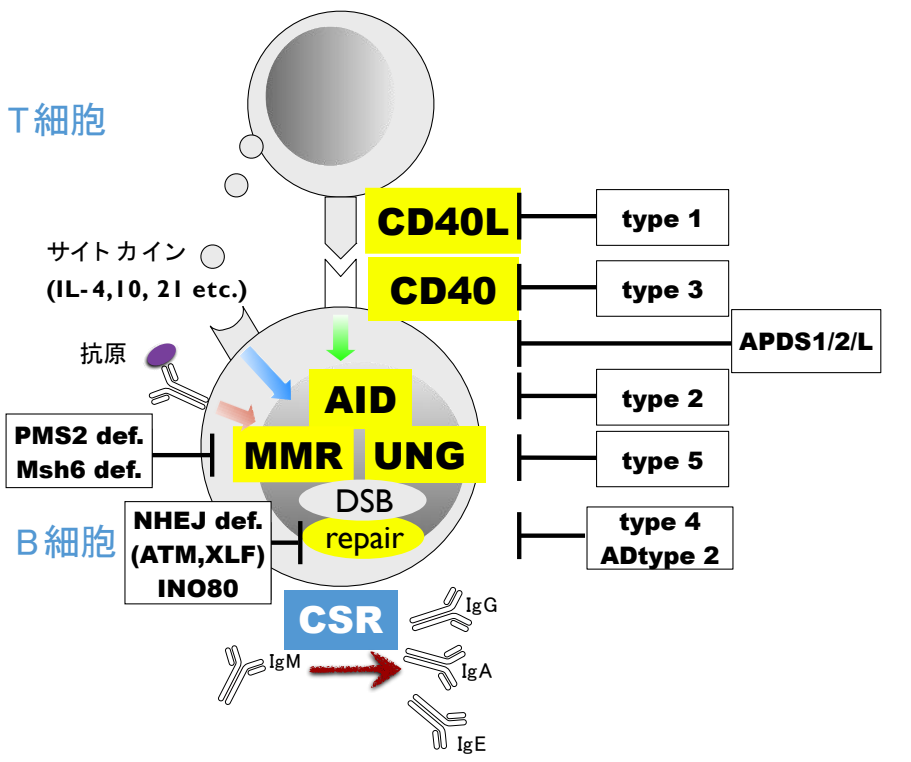


表 1：高 IgM 症候群の病型 [15)]

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

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

IgG、IgA の欠損により、繰り返す細菌感染症を呈する。原理的には、エンテロウイルス感染症などの重症化も考えられるが、症例数が少ないため、明らかな報告は少ない。HIGM1/3 はしばしばニューモシスチス肺炎（PCP)、真菌感染、クリプトスポリジウム感染、単純ヘルペス感染、パルボウイルス、JC ウイルスなどの日和見感染症を発症する[14),15)]。

HIGM1、NEMO 異常症は X 連鎖潜性遺伝形式のため、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。

2) 身体所見

B 細胞性 HIGM（HIGM2、HIGM4、HIGM5）と APDS1/2/L では、二次リンパ組織（扁桃、リンパ節、脾臓、小腸パイエル板など）の腫大を多く認める[4, 7, 8, 16)]。腸重積が初発症状ということもあるので、注意が必要である。

3) 検査所見

血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴う。血清 IgM は正常（年齢正常値をかならず参考にする）または高値である。HIGM1 は Ig 投与を行い、感染症がコントロールされると、IgM の低下が見られるが、HIGM2 では、治療にかかわらず高値であることが多い。

HIGM1 の約半数（45%）で好中球減少を伴う[14,15)]。

4) 合併症

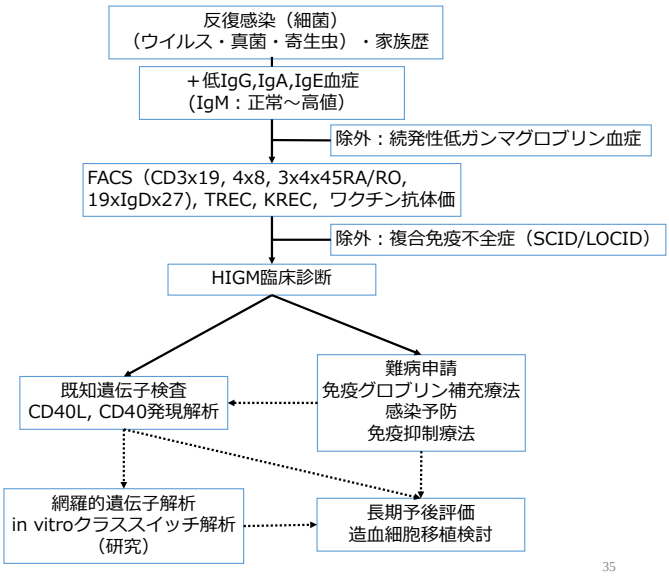
HIGM1 では、自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生も報告されている[15)]。また、HIGM1 におけるクリプトスポリジウム感染は、抗菌薬（アジスロマイシンなど）では治癒困難で持続感染をきたし、下痢の遷延から中心静脈栄養を必要とすることもある。さらに上行性に胆管に到達し、硬化性胆管炎、肝硬変、肝不全、胆管癌、肝細胞癌をおこす[15)]。

HIGM2/4/5 では自己免疫疾患を合併することがある。血球減少症や腸炎が多く見られる。

5) 鑑別診断

疾患背景にも記載したとおり、DNA 損傷修復異常症で HIGM の表現型を示すことがある。その場合、TREC 低下が認められるため、複合免疫不全症として、遺伝子検査、放射線感受性試験、等を検討する。

図 2： 診断フローチャート



6) 重症度分類

免疫グロブリン補充療法が生涯にわたり必要なほか、感染予防、合併症対策が必要な疾患であり、HIGM1/3 は造血細胞移植が必要である。全例重症に分類する。

診断

<u>以下の①～⑤を満たす患者</u>

①下記の臨床症状のうち少なくとも一つを有する

・易感染性（反復細菌感染症、日和見感染症：ニューモシスチス肺炎、クリプトスポリジウム感染症など）

・免疫調節異常（自己免疫症状またはリンパ増殖症（扁桃腫大、肝腫大、脾腫、表在・深部リンパ節腫脹、腸内リンパ組織腫脹による腸重積など）

・血球減少症（好中球減少症あるいは自己免疫性）

・悪性腫瘍（とくに悪性リンパ腫）

・家族歴（HIGM1 では、X 連鎖潜性の家族歴、HIGM2/3/5 では近親婚）

②IgG、IgA の低値（年齢を考慮し-2SD 以下）、IgM の正常あるいは高値

③クラススイッチ記憶 B 細胞(IgD-CD27+CD19+または CD20+)の減少

④複合免疫不全症ではないこと（以下のいずれか）

・TREC 低値

・PHA 芽球化反応低値

⑤続発性抗体産生不全症ではないこと（感染症、蛋白喪失、薬剤性、悪性腫瘍など）

参考所見

①HIGM の既知遺伝子には以下のものがあるので、保険診療での遺伝子検査を行うが、不明なものもある。

CD40L, CD40, AICDA, UNG, MSH6、*INO80*

②複合免疫不全症で HIGM を示すものには、以下のようなものがある。

(1) DNA 修復異常症

ATM, Cernunnos/XLF, PMS2, NBN

(2) NF κ B 経路異常症（外胚葉異形成を伴う免疫不全症）

NEMO/IKBKG, IKB α /NFKBIA, IKBKB

(3) 活性化 PI3K δ 症候群（APDS）

PIK3CD, PIK3R1, PTEN

③遺伝子異常がみとめられる場合、CD40L 異常症では、CD40L 発現解析で低下していることが多い（PMA＋CaI 刺激後、CD4 陽性細胞での発現を見る）。B 細胞での CD40 発現も合わせて確認する。

④B 細胞型 HIGM では、*In vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常がある。（sCD40L+IL-4 刺激での IgE 産生、増殖など）。

⑤APDS では、CD24++38++CD10+CD19+移行 B 細胞の増加、CD45RO+CD4+メモリーT 細胞の増加などが見られる。

治療

F. 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[18]。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[19]。IVIG で副反応の既往があった場合も使用が可能なことが多い。

G. 感染予防

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。

HIGM1/3 のクリプトスポリジウム感染症の予防策として、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。水道水からの感染の報告もあるが、自治体によっては十分な対策を施しているところもあり、確認を行う。

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。

H. 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。

I. 免疫抑制療法

自己免疫性疾患、自己炎症性疾患、リンパ増殖を合併した場合、免疫抑制薬が必要となることがある。B 細胞型 HIGM や APDS での血球減少（自己免疫性血小板減少症：ITP、自己免疫性溶血性貧血）に対しては、ステロイド少量あるいはリツキサン投与を考慮する。ITP に対しては、TPO アナログ製剤も候補となる。APDS に対しては、シロリムス（医師主導治験中：www.ralpid.org）あるいは PI3K δ 阻害薬（本邦未承認）が有効とされている。

J. 造血細胞移植

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、非血縁ドナー（骨髄、臍帯血）が得られる場合には、早期の造血幹細胞移植が推奨される。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]。

フォローアップ指針

HIGM1/3 では、日和見感染の有無、好中球減少に伴う歯肉炎などの合併症の有無に注意が必要である。また、造血細胞移植ドナーの選定を早めに行い、移植時期の相談を行う。他の病型も含め、十分な Ig 補充療法を行う。

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。

APDS は、主に AYA 世代に重症の自己免疫・リンパ増殖症状を示すことがあり注意が必要である。年少時に重症化する例もあるため、注意が

必要である。

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。

HIGM2/5 などは希少であり、症例によって重症度が異なるため、専門医への相談がのぞましい。

APDS は、上記のように、AYA 世代での重症化が知られており、成人科との連携が不可欠である。

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 25

- 指定難病

  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

参考文献

1. F.S. Rosen, et al. Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia: 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. Zhu Y, et al. Type two hyper-IgM syndrome caused by mutation in activation-induced cytidine deaminase. J Med Dent Sci. 50:41-6. 2003.
6. 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.

7. Imai, K., et al. Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. Nature Immun. 4: 1023-1028, 2003.
8. 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.
9. Kasahara Y, Kaneko H, Fukao T, Terada T, Asano T, Kasahara K, Kondo N. Hyper-IgM syndrome with putative dominant negative mutation in activation-induced cytidine deaminase. J Allergy Clin Immunol. 112:755-60, 2003
10. 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.
11. Yazdani R, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. Clin Immunol. 198: 19-30, 2018.
12. 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.
13. Tangye SG, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 40:24-64. 2020.
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. 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.
16. Quartier P, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. Clin Immunol. 110:22-9. 2004
http://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Bousifiha A, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 38: 129-143, 2018

２章　推奨

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。

エビデンスの強さ：B

推奨の強さ：推奨１

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。

参考文献

1. Levy J, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. J Pediatr. 131: 47–54, 1997.
2. Yousef E, Arshad Alvi M. Hyper IgM Syndrome with low IgM and thrombocytosis: an unusual case of immunodeficiency. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2016 Sep;48(5):194-6. PMID: 27608476.
3. 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.
4. 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。

参考文献

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.

IgG サブクラス欠損症

5章　疾患の解説

疾患背景

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。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、ゲノム内の配列の関係で、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]。

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]。

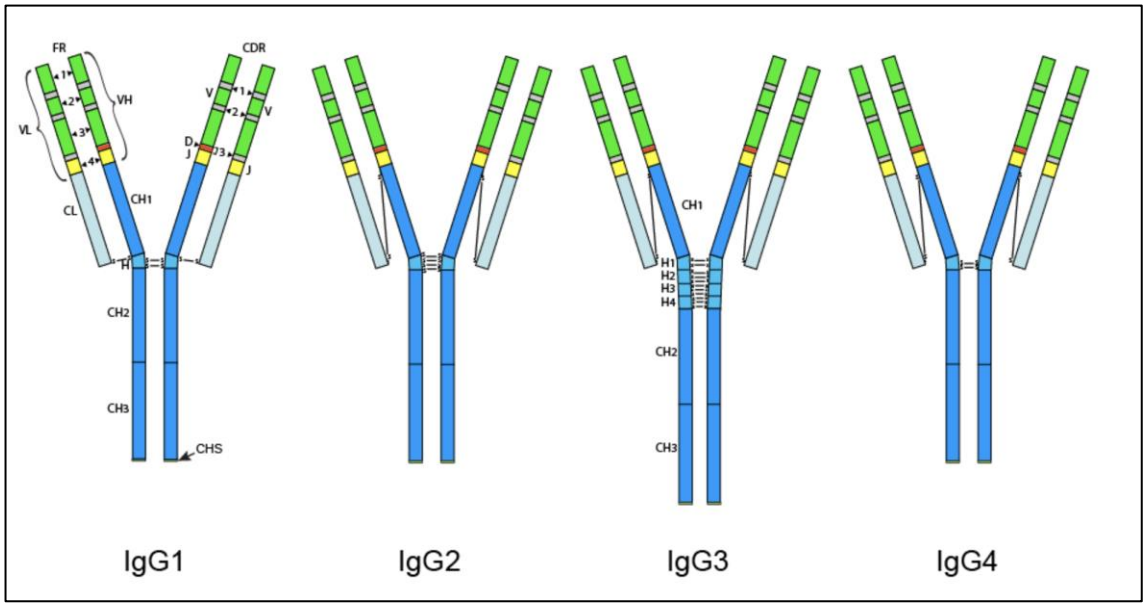
病因・病態

健常者における IgG サブクラススイッチのしくみも完全にはわかっていないため、原因は不明であることが多いが、IgG2、IgG4 の定常領域遺伝子の欠失 [20,21]・点突然変異 [22]、および、活性化 PI3K δ 症候群（*PIK3CD, PIK3R1* 遺伝子異常による activated PI3K delta syndrome: APDS）[13,18,19,23] が原因として同定されている。そのほかに、転写異常、サイトカイン調節異常、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。IgG4 は、他の IgG4 と軽鎖を交換することにより、一分子で異なる 2 つの抗原を認識し、免疫調節作用を有するとされている。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

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状・身体所見

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]。APDS では、十分な IgG トラフレベルを保っていても高率に気管支拡張症を呈する。

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[8,9]。

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[11,12]。

4. 自己免疫疾患

血球系、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きたが[10]、APDS では多く見られるため、自己免疫疾患を伴う場合、APDS の可能性を検討すべきである。

5. 他疾患との関連

APDS[13,23]、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。

2) 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 3　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

3) 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 PI3K δ syndrome（APDS）が報告された[18]。APDS ではしばしば高 IgM 血症に加えて IgG サブクラス欠損症を伴う。PI3K の制御因子である 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 30 例以上同定されている[13,23]。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。

4) 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。

診断

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。

治療

A. 免疫グロブリン補充療法

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。

フォローアップ指針

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。また、APDS のように遅発型複合型免疫不全症の場合もあるため、定期的に T 細胞機能などの検討が必要である。APDS では、免疫抑制療法や造血細胞移植も考慮する必要がある。

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重要である。

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 26
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

文献

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.
20. Tashita H, Fukao T, Kaneko H, et al. Molecular basis of selective IgG2 deficiency. The mutated membrane-bound form of gamma2 heavy chain caused complete IGG2 deficiency in two Japanese siblings. J Clin Invest. 1998;101(3):677-81.
21. Terada T, Kaneko H, Li AL, Kasahara K, Ibe M, Yokota S, Kondo N. 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;108(4):602-6.
22. Zhao Y, Pan-Hammarström Q, Zhao Z, Wen S, Hammarström L. Selective IgG2 deficiency due to a point mutation causing abnormal splicing of the Cgamma2 gene. Int Immunol. 2005;17(1):95-101.
23. Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):210-218.e9.

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。

1 章　疾患の解説

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 および 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 比率の方が有意に高い。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、本邦では約 18,500 人に 1 人と欧米と比較して頻度が低い[1]。血清 IgA 値が 7mg/dL 以下で、他の免疫グロブリン値(IgG および IgM)は正常範囲内であるものを選択的 IgA 欠損症(complete selective IgA deficiency)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(partial IgA deficiency)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[2, 3, 4]。選択的 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先天性免疫異常症の分類の中で、抗体産生不全症のカテゴリーに含まれている[5]。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、選択的 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[6]。

病因・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潜性（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。選択的 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

[7, 8]、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)および IgA 欠損が生じることが報告されている[9]。一方で、この単一遺伝子の変異のみで選択的 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[10]。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 および IgG4)に IgA 欠損が伴う例が報告されている[7]。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 activated PI3K-δ syndrome（APDS）が引き起こされることが報告された。APDS 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[11, 12]。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[13]。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[14]。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

選択的 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、アトピー性皮膚炎といったアレルギー疾患の発生頻度も高い。選択的 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、炎症性腸疾患など)の発症が問題になることが多いとされている[15, 16]。また、長期的には 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。

2) 身体所見

選択的 IgA 欠損症では特記すべき身体所見は示さない。染色体異常症に伴う場合があるため、外表奇形や心雑音等の所見に注意する必要がある。

3) 検査所見

選択的 IgA 欠損症では、通常血清 IgA 値が 7mg/dL 未満である(European Society of Immunodeficiencies: ESID の定義では Definitive)。血清 IgA 値が年齢基準値未満(IgG サブクラス欠損症の項を参照)であるが、7mg/dL 以上の場合は不完全 IgA 欠損症(ESID の定義では Probable)とする。その他の血清免疫グロブリン値(IgG および IgM)は正常であり、かつリンパ球サブセット検査で T 細胞、B 細胞の減少は認めない。ワクチン接種に対する抗体産生応答は正常である[17]。

4) 鑑別診断

血清 IgA 値が年齢基準域と比して低値を示す症例について、選択的 IgA 欠損症を想定した鑑別診断が必要となる。診断のフローチャートを図 1 に示す。まず二次的に IgA 欠損症を示しうる状態、すなわち薬剤投与によるもの（抗てんかん薬のうちフェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミドや NSAIDs、抗リウマチ薬のうちスルファサラジン、ペニシラミン、ヒドロキシクロロキンなど)、ウイルス持続感染（HIV、EBV、HCV など)、悪性疾患（白血病など)、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデスなど)、ネフローゼ症候群、リンパ管拡張症、重度の下痢症などの確認、評価を行う。次に IgA 欠損症の表現型を示す原発性免疫不全症、例えば、Ataxia-telangiectasia、APDS や染色体異常症などを除外する。

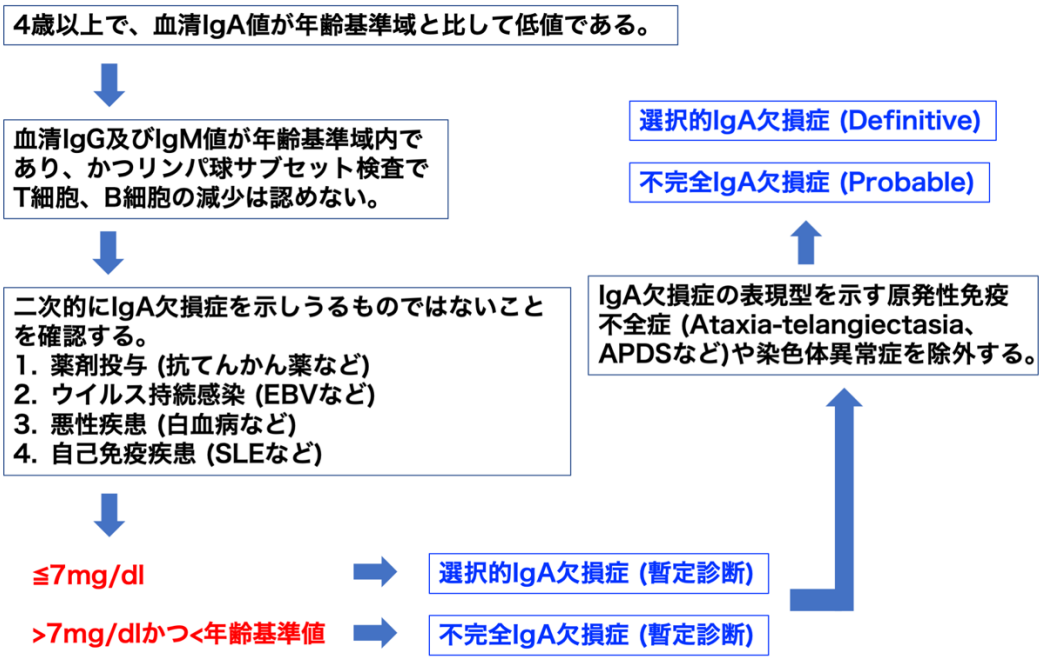


図 1　選択的 IgA 欠損症の診断のフローチャート（原則 4 歳以上で診断する）

5）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。

診断

確定診断は 4 歳以上で､期間を空けて 2 回の血清 IgA 値の確認と二次的に IgA 低下をきたす病態の除外により行う。IgM 値と IgG 値(サブクラスも含め)は原則年齢基準値内である。初期には選択的 IgA 欠損症と診断されていたが、その後 IgG が低下し CVID と診断される場合もあるため、経過フォローによる定期的な診断の見直しが必要である。

治療

選択的 IgA 欠損症では、免疫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、免疫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。

フォローアップ指針

選択的 IgA 欠損症の多くの症例は無症状に経過するが、中には易感染性が問題になる症例が存在しており、抗菌薬の予防内服やワクチン接種により感染予防を試みることになる。小児期では易感染性が問題になることが多く、長じて二次性の気管支拡張症を発症することがある。また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、炎症性腸疾患など)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ため留意が必要である。このため定期的な専門医(血液内科、膠原病内科、消化器内科)の診察が推奨される。

診療上注意すべき点

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、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。

予後、成人期の課題

選択的 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、長期間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るが、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ことが明らかになっている。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、6－12 か月間隔で定期的に経過観察する必要性がある[12]。

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 27

- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

文献

1. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, Koya M, Ohno Y, Uchino H, Yoshimura K, Ohkubo Y, Yamaguchi H. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. Vox Sang. 1986;50(2):81-6.
2. 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.
3. 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.
4. Koenen MH, van Montfrans JM, Sanders EAM, et al. Immunoglobulin A deficiency in children, an undervalued clinical issue. Clin Immunol. 2019 Dec;209:108293.
5. 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 Jan;40(1):24-64.
6. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. Nat Rev Immunol. 2013 Jul;13(7):519-33.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Hammarström L. Monogenic mutations associated with IgA deficiency. Expert Rev Clin Immunol. 2016 Dec;12(12):1321-1335.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. Clin Rev Allergy Immunol. 2020 Feb;58(1):107-133.
17. European Society for Immunodeficiencies, Diagnostic criteria PID: IgA deficiency diagnostic criteria, European Society for Immunodeficiencies, 2016 Accessed: 3 september 2019 https://esid.org/Education/IgA-Deficiency.

2章　推奨

CQ1　免疫グロブリン製剤の定期投与は感染予防として必要か？

推奨

選択的IgA欠損症に対して免疫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

要約

選択的 IgA 欠損症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[1]、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

選択的 IgA 欠損症の多くは無症状に経過するとされるが、ブラジルおよ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[4,5]。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、なかには易感染性の継続する症例もみられる。国内で認可されている免疫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(武田薬品工業)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[1,6,7]。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十分な体制を整えた上で投与することが推奨される[6,8]。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 8 件を参考文献とした。

5. “IgA deficiency” 2636 件
6. “therapy " AND “IgA deficiency” 581 件
7. “immunoglobulin therapy" AND “primary immunodeficiency” 95 件
8. “immunoglobulin therapy" AND “IgA deficiency” 13 件
9. “anti-IgA antibody” 575 件

参考文献

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. Bonagura VR. Illustrative cases on individualizing immunoglobulin therapy in primary immunodeficiency disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Dec;111(6 Suppl):S10-3.
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.
4. 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.
5. 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.
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.

CQ2　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十分注意をして行う必要がある。

根拠の確かさ　C

要約

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[1,2]。

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。IgA 混入血液製剤を投与する前に免疫グロブリン製剤を緩徐投与あるいは皮下注射しておくことで脱感作に成功した例も報告されている[3,4]。また、医療者がアナフィラキシーに対応できる十分な体制を整えた上で投与することが推奨される[5,6,7]。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。また重要と考えられる日本語文献を 1 件追加した。

1. “IgA deficiency”　2636 件
2. “therapy " AND “IgA deficiency”　581 件
3. “blood transfusion" AND “IgA deficiency”　60 件
4. “anti-IgA antibody”　575 件

参考文献

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. Sandler SG, Eder AF, Goldman M, et al. The entity of immunoglobulin A-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based. Transfusion. 2015 Jan;55(1):199-204.
3. Kiani-Alikhan S, Yong PF, Grosse-Kreul D, et al. Successful desensitization to immunoglobulin A in a case of transfusion-related anaphylaxis. Transfusion. 2010 Sep;50(9):1897-901.
4. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JW. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. Neth J Med. 2003
5. Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2010 Jan;30(1):10-6.
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. 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.

CQ3　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

要約

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[1,2]。

解説

選択的 IgA 欠損症の多くは無症状に経過するとされるが、ブラジルおよ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[3,4]。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。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。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。また重要と考えられる英語文献を 1 件追加した。

2. “IgA deficiency”　2636 件
3. “therapy " AND “IgA deficiency”　581 件
4. “IgA deficiency " AND “prophylactic antibiotics”　7 件

参考文献

1. Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2010 Jan;30(1):10-6.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
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.

X-linked agammaglobulinemia(XLA)を除く B 細胞欠損症

1 章　疾患の解説

疾患背景

B 細胞欠損症は、伴性無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia； XLA)を典型とする液性免疫不全症である。XLA を含む B 細胞欠損症の患児は、生後早期より中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の細菌感染症に反復罹患する。感染症の反復罹患により B 細胞欠損症が疑われ、血清免疫グロブリンが定量されると IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM が 20mg/dl 以下であることが多い。さらに、B 細胞欠損症では末梢血中の B 細胞の割合が 2%以下と著減している。この B 細胞欠損症の約 85%は X 染色体上に存在する Bruton’s tyrosine kinase (BTK)の機能喪失型変異で発症することが明らかにされたが、BTK 以外の遺伝子異常が原因で発症する B 細胞欠損症が存在することが明らかになってきている。これが本診療ガイドラインの対象疾患である『XLA を除く B 細胞欠損症』である。この中には、プレ B 細胞レセプターの発現とその下流のシグナル伝達異常が原因で発症する疾患群とこれとは異なるメカニズムで発症する疾患群が存在する［1]。

病因・病態

B 細胞は、骨髄において造血幹細胞からプロ B 細胞、プレ B 細胞と分化し、未熟 B 細胞となって末梢血中に移動、さらに成熟 B 細胞へと分化する。プロ B 細胞からプレ B 細胞に移行する段階において、その細胞表面に IGHM, CD79A, CD79B, IGLL1, VPREB の 5 個の遺伝子により構成されるプレ B 細胞レセプターを発現し、これを介するシグナルがプロ B 細胞からプレ B 細胞への分化に必須であることが明らかになった。この異常が XLA を含む B 細胞欠損症の主要な発症メカニズムである[1]。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

本症の患児では、母親からの移行抗体の減少する生後２カ月頃より、通常は５才頃までに発症する。中耳炎、副鼻腔炎、肺炎など細菌感染症の反復罹患を特徴とする。エンテロウイルスの感染症が重症化、慢性化することも本症の特徴である。起炎菌としては、莢膜を有するインフルエンザ桿菌や肺炎球菌が多く、これは血清中の免疫グロブリンによるオプソニン化がこれらの感染症の防御に重要

であるためと考えられている。その他の臨床的に重要な感染症の原因因子としては、エンテロウイルス、カンピロバクター、ヘリコバクターなどがある。

2) 身体所見

身体所見では、リンパ節を触知しないこと、口蓋扁桃が著明に小さいことが特徴である。

3) 検査所見

典型的には、血清 IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM は 20mg/dl 以下であるが、血清 IgG が 200mg/dl 以上の症例が一定数見られる。免疫学的には感染症罹患後やワクチン接種後の特異抗体の産生不全を認める。また、同種凝集素価の低値を認める。フローサイトメトリーによる解析で、末梢血単核球中のＣＤ１９陽性 B 細胞は 2%以下と減少している。T 細胞、好中球、補体等は正常である。約 20%の症例で好中球減少症を合併する。

4) 鑑別診断

患児が男児の場合には、頻度の高い XLA の原因遺伝子 BTK の遺伝子異常を除外する必要がある。患児が女児の場合でも、まれに本来は保因者になるはずの BTK 片アレルの遺伝子異常を有する女児が X 染色体不活化の異常により B 細胞欠損症を発症することがある。XLA を除く B 細胞欠損症の疾患名、原因遺伝子-変異の機能的変化-遺伝子型は下記のとおりである。

Autosomal recessive; AR

1. Mu heavy chain deficiency（IGHM-LOF homo）[2, 3]
2. Ig・ deficiency（CD79A-LOF homo）[4, 5]
3. Ig・ deficiency（CD79B-LOF homo）[6, 7]
4. BLNK deficiency（BLNK-LOF homo）[8, 9]
5. ・5 deficiency（IGLL1-LOF homo） [10, 11]
6. TCF3/E2A deficiency（TCF3-LOF homo）[12, 13]
7. p85 deficiency（PIK3R1-LOF* homo）[14, 15]
8. p110d deficiency（PIK3CD-LOF homo）[16, 17]
9. ZIP7 deficiency（SLC39A7-LOF/hypomorphic homo）[18]

Autosomal dominant; AD

1. TCF3/E2A deficiency（TCF3-DN hetero）[19]
2. Hoffman syndrome（TOP2B-DN hetero）[20, 21]

5) 重症度分類

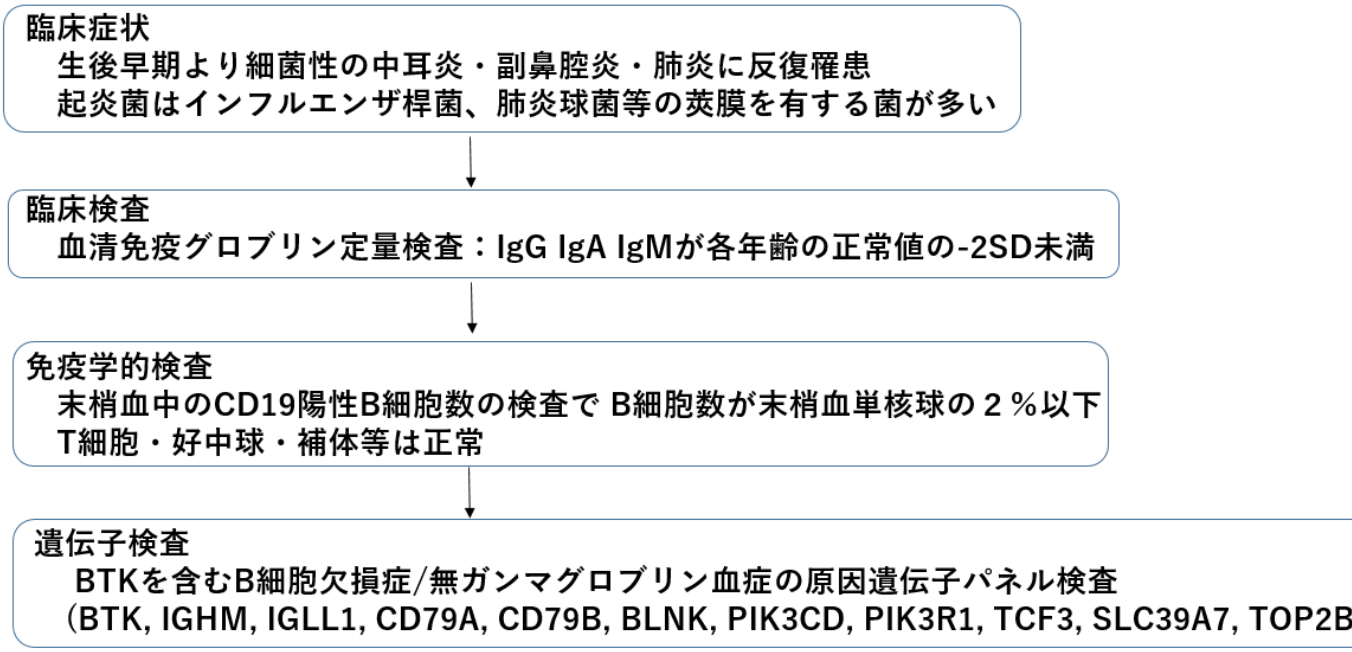
軽症　免疫グロブリンの補充療法や抗菌薬の投与等の治療を必要としないもの。

重症　上記以外のもの

診断

生後早期より、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の細菌感染症に反復罹患する患児の免疫グロブリン値が各年齢の正常値の−２SD 未満の場合の本疾患を考慮する。末梢血単核球中の CD19 陽性 B 細胞の割合が 2%以下（ESID　2%，　IUIS には 1%との記載あり）の場合無ガンマグロブリン血症が強く疑われる。T 細胞、好中球、補体が正常であることを確認し、男児においてはBTKの遺伝子検査を実施する。BTK の遺伝子検査に異常の無い男児と女児全例に常染色体性無ガンマグロブリン血症の原因遺伝子パネル検査（IGHM，　IGLL1，　CD79A，　CD79B，　BLNK，　PIK3CD，　PIK3R1，　TCF3，　SLC39A7，　TOP2B）を実施する。女児には BTK 遺伝子の検討を含める。

診断フロ―チャート



治療

免疫グロブリン補充療法と感染症に対する抗菌薬投与が治療の中心である。静注用製剤に加えて皮下注用製剤も保険適応になったので、患児の QOL の向上

が期待される。感染を予防する免疫グロブリン血清 IgG トラフ値には個人差があり、患児ごとに感染を予防できる十分な量の免疫グロブリンの補充が必要である。700-1000 mg/dl が標準的なトラフ値である

フォローアップ指針

気管支拡張症や慢性気管支炎等の慢性呼吸器感染症の頻度が高く、定期的な胸部 X 線、胸部 CT、呼吸機能検査によるフォローアップが必要である。

診療上注意すべき点

原因遺伝子が IGHM，CD79A，CD79B の B 細胞欠損症においては、XLA 等と比較してその発症が早く合併症の頻度も高い傾向が認められる。具体的には、30%以上の症例で、重症のエンテロウイルス感染症を合併しており、２０%の症例の初発症状が敗血症であった。早期診断と早期の免疫グロブリンの補充療法開始が必要である。免疫グロブリンの補充療法開始後は、臨床経過に特に問題は認めない。

予後・成人期の課題

十分な免疫グロブリンの補充療法を実施して、気管支拡張症や慢性気管支炎等の慢性呼吸器感染症とその後遺症による QOL の低下を予防することが重要である。十分な免疫グロブリンの補充療法を実施していても、エンテロウイルスによる慢性脳炎により患児の QOL が障害されることがあり、既存の治療法では十分に制御できないことがある。ヘリコバクター等の慢性感染症が無ガンマグロブリン血症患児における胃がん等の腫瘍性疾患の原因となっている可能性があり、その制御法の検討が必要である。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
  第 10 群-30　その他の液性免疫不全を主とする疾患
- 指定難病
  65 番　原発性免疫不全症候群

文献

1. Conley ME. **Autosomal recessive agammaglobulinemia.: Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach.** New York: Oxford University Press 1999. 285-291
2. Yel, L., Minegishi, Y., Coustan-Smith, E., Buckley, R. H.,

Trubel, H., Pachman, L. M., Kitchingman, G. R., Campana, D., Rohrer, J., Conley, M. E. **Mutations in the mu heavy-chain gene in patients with agammaglobulinemia.** New Eng. J. Med. 335: 1486-1493, 1996.

3. Lopez Granados, E., Porpiglia, A. S., Hogan, M. B., Matamoros, N., Krasovec, S., Pignata, C., Smith, C. I. E., Hammarstrom, L., Bjorkander, J., Belohradsky, B. H., Casariego, G. F., Garcia Rodriguez, M. C., Conley, M. E. **Clinical and molecular analysis of patients with defects in mu heavy chain gene.** J. Clin. Invest. 110: 1029-1035, 2002.
4. Minegishi, Y., Coustan-Smith, E., Rapalus, L., Ersoy, F., Campana, D., Conley, M. E. **Mutations in Ig-alpha (CD79a) result in a complete block in B-cell development.** J. Clin. Invest. 104: 1115-1121, 1999.
5. Wang, Y., Kanegane, H., Sanal, O., Tezcan, I., Ersoy, F., Futatani, T., Miyawaki, T. **Novel Ig-alpha (CD79a) gene mutation in a Turkish patient with B cell-deficient agammaglobulinemia.** Am. J. Med. Genet. 108: 333-336, 2002.
6. Ferrari, S., Lougaris, V., Caraffi, S., Zuntini, R., Yang, J., Soresina, A., Meini, A., Cazzola, G., Rossi, C., Reth, M., Plebani, A. **Mutations of the Ig-beta gene cause agammaglobulinemia in man.** J. Exp. Med. 204: 2047-2051, 2007.
7. Dobbs, A. K., Yang, T., Farmer, D., Kager, L., Parolini, O., Conley, M. E. **Cutting edge: a hypomorphic mutation in Ig-beta (CD79b) in a patient with immunodeficiency and a leaky defect in B cell development.** J. Immun. 179: 2055-2059, 2007.
8. Minegishi, Y., Rohrer, J., Coustan-Smith, E., Lederman, H. M., Pappu, R., Campana, D., Chan, A. C., Conley, M. E. **An essential role for BLNK in human B cell development.** Science 286: 1954-1957, 1999.
9. Pappu, R., Cheng, A. M., Li, B., Gong, Q., Chiu, C., Griffin, N., White, M., Sleckman, B. P., Chan, A. C. **Requirement for B cell linker protein (BLNK) in B cell development.** Science 286: 1949-1954, 1999.
10. Minegishi Y, Coustan-Smith E, Wang Y-H, Cooper MD, Campana D, Conley ME **Mutations in the human lambda-5/14. 1 gene result**

in B cell deficiency and agammaglobulinemia. J. Exp. Med. 187: 71-77, 1998.
11. Moens, L. N., Falk-Sorqvist, E., Asplund, A. C., Bernatowska, E., Smith, C. I. E., Nilsson, M. **Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach.** PLoS One 9: e114901, 2014.
12. Ben-Ali M, Yang J, Chan KW, Ben-Mustapha I, Mekki N, Benabdesselem C, Mellouli F, Bejaoui M, Yang W, Aissaoui L, Lau YL, Barbouche MR. Homozygous transcription factor 3 gene (TCF3) mutation is associated with severe hypogammaglobulinemia and B-cell acute lymphoblastic leukemia. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1191-1194
13. Qureshi S, Sheikh MDA, Qamar FN. Autosomal Recessive Agammaglobulinemia - first case with a novel TCF3 mutation from Pakistan. Clin Immunol. 2019;198:100-101.
14. Conley, M. E., Dobbs, A. K., Quintana, A. M., Bosompem, A., Wang, Y.-D., Coustan-Smith, E., Smith, A. M., Perez, E. E., Murray, P. J. **Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85-alpha subunit of PI3K.** J. Exp. Med. 209: 463-470, 2012.
15. de la Morena, M., Haire, R. N., Ohta, Y., Nelson, R. P., Litman, R. T., Day, N. K., Good, R. A., Litman, G. W. **Predominance of sterile immunoglobulin transcripts in a female phenotypically resembling Bruton's agammaglobulinemia.** Euro. J. Immun. 25: 809-815, 1995.
16. Sogkas, G., Fedchenko, M., Dhingra, A., Jablonka, A., Schmidt, R. E., Atschekzei, F. **Primary immunodeficiency disorder caused by phosphoinositide 3-kinase delta deficiency.** J. Allergy Clin. Immun. 142: 1650-1653. e2, 2018.
17. Cohen, S. B., Bainter, W., Johnson, J. L., Lin, T.-Y., Wong, J. C. Y., Wallace, J. G., Jones, J., Qureshi, S., Mir, F., Qamar, F., Cantley, L. C., Geha, R. S., Chou, J. **Human primary immunodeficiency caused by expression of a kinase-dead p110-delta mutant.** J. Allergy Clin. Immun. 143: 797-799. e2, 2019.
18. Anzillotti C, Swan DJ, Boisson B, Deobagkar-Lele M, Oliveira C

et al, An essential role for the Zn2+ transporter ZIP7 in B cell development. Nat Immunol 20: 350-361, 2019

19. Boisson, B., Wang, Y.-D., Bosompem, A., Ma, C. S., Lim, A., Kochetkov, T., Tangye, S. G., Casanova, J.-L., Conley, M. E. **A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR- B cells.** J. Clin. Invest. 123: 4781-4785, 2013.
20. Broderick, L., Yost, S., Li, D., McGeough, M. D., Booshehri, L. M. et al, **Mutations in topoisomerase II-beta result in a B cell immunodeficiency.** Nature Commun. 10: 3644, 2019.
21. Erdos, M., Lanyi, A., Balazs, G., Casanova, J.-L., Boisson, B., Marodi, L. **Inherited TOP2B mutation: possible confirmation of mutational hotspots in the TOPRIM domain.** J. Clin. Immun. 41: 817-819, 2021.

2 章　推奨

CQ1XLA を除く B 細胞欠損症の確定診断に必要な検査は何か

推奨

XLA を除く B 細胞欠損症の確定診断には遺伝子診断が必要である。

根拠の確かさ　B　推奨の強さ　1

要約

XLA を除く B 細胞欠損症は、通常 2 歳までに発症する細菌性の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎への罹患を特徴とする原発性免疫不全症で、その確定診断には遺伝子診断が必要である。

解説

XLA を除く B 細胞欠損症の原因遺伝子には、IGHM，CD79A，CD79B，BLNK，IGLL1，TCF3，PIK3R1，PIK3CD，SLC39A7，TOP2B が報告されている。

CQ2XLA を除く B 細胞欠損症に免疫グロブリン補充療法は推奨されるか？

推奨

XLA を除く B 細胞欠損症に対して免疫グロブリン補充療法は推奨される。XLA を除く B 細胞欠損症において、無作為試験等の強いエビデンスは存在しないが、XLA におけるデータを参考に、免疫グロブリン補充療法を推奨する。血清 IgG トラフ値は 700mg/dl 以上が望ましいが、必要とされる血清 IgG トラフ値には、個人差が存在するためそれに対応した免疫グロブリン補充量を投与する必要がある[1]。

根拠の確かさ　B　推奨の強さ　1

要約

一般的に血清 IgG トラフ値は 700mg/dl 以上が望ましいと考えられている。肺炎発症のレベルを健常人と同等にするためには、血清 IgG トラフ値は 1000mg/dl が必要とのメタ解析の報告がある[2]。

解説

より頻度の高い XLA においても、免疫グロブリン補充療法の必要性・用量を

検討する無作為試験は実施されていないが、XLA の場合と同様に、XLA を除く B 細胞欠損症に対してもその病態の類似性に基づき、免疫グロブリン補充療法は必要と考える十分な根拠がある。

検索式　“agammaglobulinemia” AND “immunoglobulin replacement” 184 件　2021/12/14
“B cell deficiency” AND “immunoglobulin replacement” 6 件　2021/12/14

参考文献

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, at al. J Allergy Clin Immunol 2008 ; 122, 210-212
2. Orange JS, Grossman WJm Navickis RJ, at al. Clin Immunol 2010;137, 21-30

CQ3XLA を除く B 細胞欠損症に予防的抗菌薬投与は必要か？

推奨

免疫グロブリン補充療法のみでは十分な感染症のコントロールができない場合には、予防的抗菌薬投与を考慮すべきである。

根拠の確かさ　C　　推奨の強さ　1

要約

慢性の中耳炎による聴力障害等の合併症を予防するため、免疫グロブリン補充療法で十分に感染症をコントロールできない症例においては、予防的抗菌薬投与を考慮すべきである。

解説

免疫グロブリン補充療法下の B 細胞欠損症の約半分に耳鼻科的合併症が存在し、予防的抗菌薬投与により聴覚障害や滲出性中耳炎の発症率を低下できるとの報告がある[1]。呼吸器感染症に対してはマクロライド系抗菌薬、その他の感染症に対しては ST 合剤が投与されることが多い。

検索式　“agammaglobulinemia”AND“prophylaxis”73 件　2021/12/14
“B cell deficiency” AND “prophylaxis” 3 件　2021/12/14

参考文献

1. Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, et al, Iran J Allergy Asthma Immunol 2014;13, 166-173

CQ4XLA を除く B 細胞欠損症に予防接種を実施してよいか？

推奨 XLA を除く B 細胞欠損症に BCG を除く生ワクチンは禁忌である。

根拠の確かさ　B　　推奨の強さ　1

mRNA ワクチンを含む不活化ワクチンは接種しても良いが、その有効性は不明である。

根拠の確かさ　C　　推奨の強さ　2

要約

XLA を含む B 細胞欠損症に BCG を除く生ワクチンは禁忌である。これまでに多くの B 細胞欠損症に BCG が接種されているが、副反応の報告はない。

解説

XLA を除く B 細胞欠損症に mRNA ワクチンを含む不活化ワクチンは接種しても良いが、患児に十分な発症予防効果、重症化予防効果があるかどうかは現時点では不明である。

検索式　“agammaglobulinemia” AND “vaccine” 143 件　2021/12/14
“B cell deficiency” AND “vaccine” 8 件　2021/12/14

チェディアック・東症候群（Chédiak-Higashi syndrome: CHS）

1 章　疾患の解説

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 *LYST* 遺伝子の異常により引き起こされる原発性免疫不全症である[1]。常染色体潜性（劣性）遺伝の疾患で、2019 年に発表された原発性免疫不全症の国際分類では、免疫調節障害の中の、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球（FHL）症候群の一つに分類されている[2]。世界で 500 例以下、本邦では 15 例程度の報告にとどまるまれな疾患である[3]。

病因・病態

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[4] 。このため、CHS 患者では、顆粒をもつすべての細胞で巨大顆粒を形成し、分泌顆粒の放出が障害される。その結果、NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞（CTL）の細胞傷害活性低下や脱顆粒の異常を認めるほか、食細胞、特に好中球の減少や機能異常を示す。また、メラニン細胞では色素顆粒異常をきたすことで、部分的白皮症が引き起こされる。

臨床像と重症度分類

1） 臨床症状

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色素脱失を認める。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 1）[5]。虹彩ならびに網膜色素上皮でも色素脱失が認められ、視力障害を引き起こす場合もある。

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、ブドウ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認められ、診断のきっかけとなる場合もある。一方で、非典型例では、易感染性が目立たない症例も存在する。

③ 神経症状

知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の進行性の神経症状を認める。造

血細胞移植（SCT）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おり、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

CHS では、血小板機能異常により、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まれである。

2) 身体所見

毛髪ならびに皮膚の部分的白皮症を認める。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。

3) 検査所見

① 白血球内の巨大顆粒

白血球細胞質内にミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼ陽性の巨大顆粒を認め、CHS の診断において重要な根拠となる。主として顆粒球で認められることが多いが、リンパ球でも確認される。（図 2）[7]。急性白血病や骨髄異形成症候群などでも Pseudo Chédiak-Higashi 顆粒と呼ばれる巨大顆粒が確認されるが、CHS と異なり一部の顆粒球に認めるのみである。

② NK 細胞、CTL 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[8]。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。また、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ている[9]。

③ 毛髪の顕微鏡所見

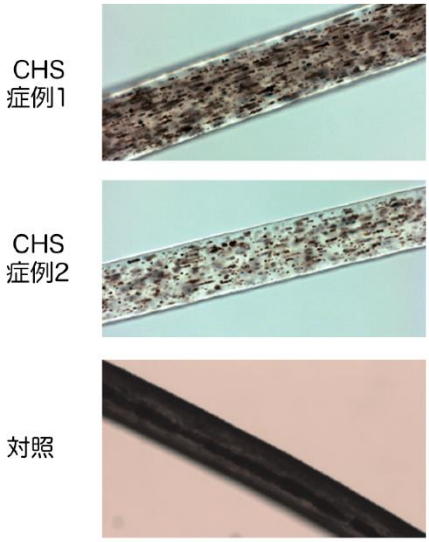
毛髪は銀色の特異な光沢を示し、顕微鏡でメラニン色素の集塊（pigment clumping）が観察される（図 1）[5]。

④ *LYST* 遺伝子変異

LYST 遺伝子は CHS の責任遺伝子であり、変異箇所は遺伝子内に幅広く存在し、多くの症例では両アレルに変異を認める。一方で、変異部位の特定ができない症例も報告されている。本邦では原発性免疫不全症候群遺伝子解析が保険適用となっており、家族性血球貪食性リンパ組織球症パネル（*PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, FAAP24, SLC7A7, LYST, RAB27A, AP3B1, AP3D1,*

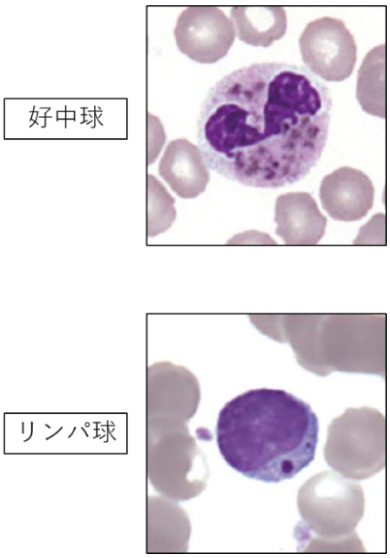
SH2D1A, XIAP）に *LYST* 遺伝子が含まれており（2022 年 1 月現在）、CHS の確定診断、ならびに他の FHL 症候群との鑑別に有用である。

図 1. CHS における毛髪のメラニン凝集
（文献 5 より引用）



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 2. 末梢血白血球内の巨大顆粒
（文献 7 より引用）



CHS 患者では、末梢血の顆粒球やリンパ球において、巨大な細胞内顆粒が認められ、診断の根拠となる[7]

4） 鑑別診断

鑑別疾患として、Hermansky-Pudlak 症候群（HPS）、Griscelli 症候群（GS）があげられる（表 1）[10]。特に HSP2 型（HPS2）、HPS10 型（HSP10）、GS2 型（GS2）はいずれも部分的白皮症を特徴とし、NK 細胞機能低下などの免疫異常を伴う疾患であり、CHS の鑑別疾患として重要である。

HPS2 は、adaptor-related protein complex 3（AP-3）のβ3A サブユニットをコードする *AP3B1* 遺伝子異常による常染色体潜性（劣性）遺伝の疾患である。世界で 33 例、本邦からも 1 例の報告がある[11]。AP-3 は細胞内顆粒の輸送を担う構成分子であり、この異常によって分泌顆粒の輸送に障害を認め、CHS 同様に部分的白皮症、出血傾向、易感染性、好中球減少、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）を呈する。肺線維症の合併も報告されている。白血球細胞質内の巨大顆粒は認めず、CHS との鑑別に有用である。

AP-3 のδサブユニットをコードする *AP3D1* 遺伝子の異常による HPS10 は、世界でも数例の報告にとどまる非常にまれな疾患である。HPS2 同様に、部分的白皮症や易感染性・好中球減少などの免疫異常を認める一方で、てんかん、発達

遅滞、聴力障害などの異なる臨床症状を呈することが報告されている[12]。

GS2 は、*RAB27A* 遺伝子がコードし、細胞内顆粒の融合、移送に関連する Rab27a 蛋白の異常によって、部分的白皮症に加えて、易感染性と HLH の合併を認める。色素減少は CHS と比較して軽度な場合が多い。

表 1. 部分的白皮症を伴う症候群（文献 10 より引用、一部改変）

疾患名	遺伝子異常	遺伝形式	皮膚症状	全身症状
CHS	*LYST*	AR	白皮症 毛髪異常	虹彩脱色、斜視、眼振、重症免疫不全、血球減少、出血傾向、肝脾腫、好中球機能異常、神経症状
HPS1 HPS4	*HPS1* *HPS4*	AR AR	白皮症	眼白皮症（視力低下、眼振、虹彩徹照異常、網膜色素減少）、出血傾向、肉芽種性腸炎、肺線維症
HPS2 HPS10	*AP3B1* *AP3D1*	AR 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、(HPS10: てんかん、精神遅滞)
HPS3 HPS5 HPS6	*AHPS3* *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
GS1	*MYSA*	AR	皮膚・毛髪脱色	眼白皮症、神経症状（発達障害、精神遅滞）
GS2	*RAB27A*	AR	皮膚・毛髪脱色	免疫異常、HLH
GS3	*MLPH*	AR	皮膚・毛髪脱色	なし

CHS: Chédiak-Higashi syndrome, HPS: Hermansky-Pudlak症候群 , GS: Griscelli症候群,
AR: 常染色体潜性（劣性）遺伝, HLH: 血球貪食性リンパ組織球症候群

部分的白皮症を伴う症候群の中で、GS2、HPS2、HPS10 は免疫異常を伴い、CHS の鑑別疾患として重要である。

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。*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。

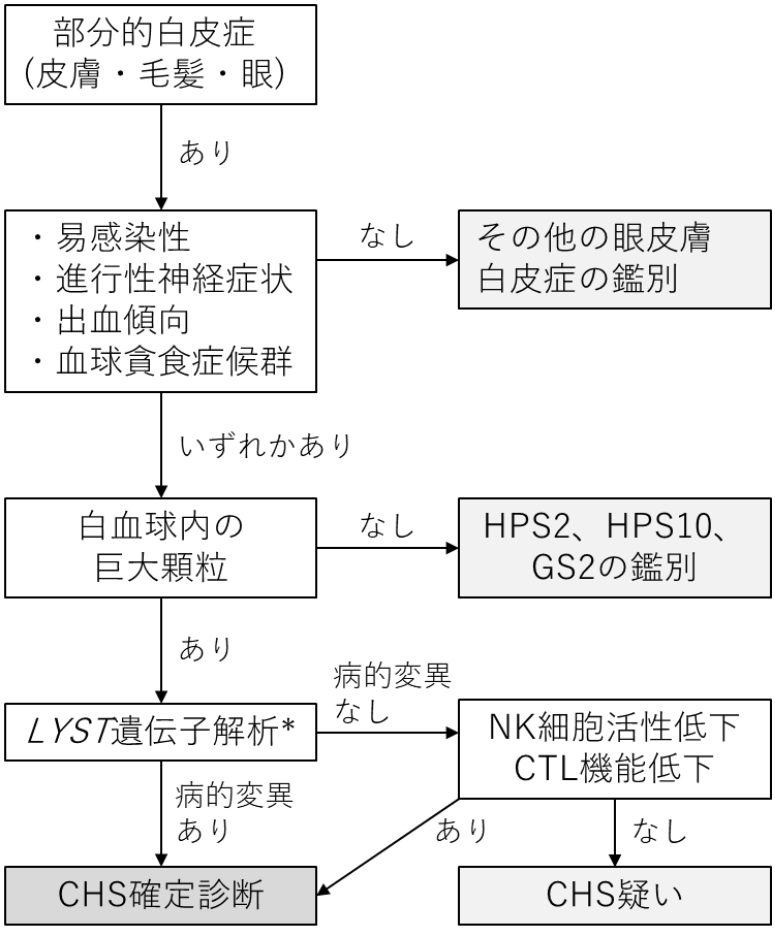
合併症

CHS では NK 細胞数は正常であるが、NK 細胞機能ならびに CTL 機能は低下しているため[13]、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 HLH を経験する[1]。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

部分的白皮症に加えて、CHS に特徴的な臨床像（易感染性、進行性神経症状、出血傾向、HLH など）を認める場合、末梢血で白血球内の巨大顆粒の有無を評価する。巨大顆粒を認める場合、CHS の可能性が高く、*LYST* 遺伝子検査にて確定診断する。ただし、*LYST* 遺伝子変異を認めない CHS 症例も存在し、そのような症例では他の白皮症を伴う症候群を鑑別するとともに、NK 活性や CTL 機能評価などの免疫学的評価を行い、総合的に診断する。

図 4. CHS 診断のためのフローチャート



＊ *LYST* 遺伝子解析は保険収載されている原発性免疫不全症候群遺伝子解析の家族性血球貪食性リンパ組織球症パネルに含まれる。

治療

SCT 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、症状が改善してから移植を行う。SCT 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[15]。SCT 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。

フォローアップ指針

免疫学的異常を認めない、あるいは軽微な非典型例でも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。

診療上注意すべき点

CHS をはじめとする色素脱失を伴う FHL 症候群では、症例ごとに部分的白皮症の程度に幅があり、白皮症がない、もしくは目立たない症例も存在するため、診断の際には注意が必要である。また、CHS が疑われ、*LYST* 遺伝子変異を認めない症例では、臨床症状や検査所見（白血球内の巨大顆粒や脱顆粒障害など）から総合的に判断する必要がある。

NSAID は出血傾向を助長する可能性があり、使用は避ける。典型例では、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、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。

予後、成人期の課題

典型的な CHS では、SCT を施行しなければその予後は不良である。一方で、白皮症や易感染性、出血傾向などの症状が目立たず、Accelerated phase に移行しない非典型例も存在する。そのような例では思春期、成人期に神経症状などから診断される場合もある。近年、本邦における遺伝性対麻痺患者 387

例の遺伝子解析によって、6 例の CHS 患者が見出されており、CHS 非典型例が潜在していることが示唆されている[16]。

社会保障

● 小児慢性特定疾患
細分類 31, 告示番号 43 チェディアック・東症候群（Chédiak-Higashi syndrome: CHS）
● 指定難病
65 番 原発性免疫不全症症候群

文献

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. 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.
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. De Azambuja AP, Balduini CL. Images from the Haematologica atlas of hematologic cytology: Chediak-Higashi syndrome. Haematologica 2021 ; 106: 655.
8. Gil-Krzewska, A, Wood SM, Murakami Y, et al. Chediak-Higashi syndrome: Lysosomal trafficking regulator domains regulate exocytosis of lytic granules but not cytokine secretion by natural killer cells. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1165-1177.
9. 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.
10. 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.
11. Nishikawa T, Okamura K, Moriyama M, et al. Novel AP3B1 compound heterozygous mutations in a Japanese patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 2. J Dermatol 2020; 47: 185-189.
12. Ammann S, Schulz A, Krägeloh-Mann I, et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. Blood 2016; 127: 997-1006.
13. 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.
14. 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.
15. Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. Bone Marrow Transplant 2007; 39: 411-415.
16. Koh K, Tsuchiya M, Ishiura H, et al. Chediak-Higashi syndrome presenting as a hereditary spastic paraplegia. J Hum Genet. 2021; doi: 10.1038/s10038-021-00977-z.

2 章　推奨

CQ1　Accelerated phase はどのように治療すべきか？

推奨

Accelerated phase に対する治療は、HLH-94 プロトコールに準じた治療が推奨される。

根拠の確かさ　B

要約

CHS の Accelerated phase に対する治療は､他の FHL 症候群にみられる HLH と同様に、デキサメタゾンとエトポシドを併用する HLH-94 プロトコールに準じた治療が推奨される。

解説

CHS では、NK 細胞や CTL の活性低下が認められ、感染症等を契機に高率に“Accelerated phase”と呼ばれる HLH を発症する。他の FHL 症候群と同様に、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[1-2]。HLH-2004 プロトコールではシクロスポリンが併用されているが、腎毒性や PRES（posterior reversible encephalopathy syndrome）の発症リスクが懸念され、最近では HLH-94 が HLH の治療として推奨されている[3]。また、EB ウイルス感染症はしばしば accelerated phase 発症の契機になることが知られているが、その場合にリツキシマブを併用することで治療効果を高める可能性が報告されている[4]。

検索式

PubMed で 2020 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

10. “chediak higashi syndrome" AND “treatment”　348 件
11. “chediak higashi syndrome" AND “accelerated phase”　86 件
12. “chediak higashi syndrome" AND “hemophagocytic lymphohistiocytosis” 57 件
13. “chediak higashi syndrome" AND “accelerated phase”　86 件
14. “familial hemophagocytic lymphohistiocytosis " AND “treatment” 3006 件

参考文献
1. 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: 268-272.
2. Lozano ML, Rivera J, Sánchez-Guiu I, Vicente V. Towards the targeted management of Chédiak-Higashi syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:132.
3. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the Use of Etoposide Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6: 1508-1517.
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.

CQ2　造血細胞移植は CHS の根治療法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が推奨される。可能な限り、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　B

要約

CHS 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（SCT）が必要である。Accelerated phase に移行するまでに、SCT を施行することが望ましいが、すでに Accelerated phase に移行した症例では、症状が改善した段階で移植を行うことが推奨される

解説

CHS では、SCT が唯一の根治療法とされ、血液あるいは免疫学的症状は改善する。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]。移植の方法については、本邦より強度減弱前処置を用いた移植が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]。また、最近、移植後シクロフォスファミドを使用したハプロ移植の報告も散見される[5-6]。易感染性を有する症例は基本的に SCT の適応となり、Accelerated phase に移行するまでに施行することが望ましいが、そ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[7]。SCT 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]。

検索式

PubMed で 2020 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 7 件を参考文献とした。

5. “chediak higashi syndrome" AND “transplantation” 152 件
6. “familial hemophagocytic lymphohistiocytosis" AND “transplantation” 973 件

参考文献

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: 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: 40-42.
3. Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chédiak-Higashi syndrome. Bone Marrow Transplant. 2007; 39:411-415.
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. Uppuluri R, Sivasankaran M, Patel S, at al. Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Primary Immune Deficiency Disorders in Children: Challenges and Outcome from a Tertiary Care Center in South India. J Clin Immunol 2019 ; 39:182-187.
6. Sachdev M, Bansal M, Chakraborty S, et al. Haploidentical Stem Cell Transplant With Post-transplant Cyclophosphamide for Chediak-Higashi Syndrome: A Very Rare Case Report. J Pediatr Hematol Oncol 2021 ; 43:e1030-e1032.

7. 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: 1582-1586.

1 章　疾患の解説

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先天性免疫異常症である[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 連鎖潜性（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、XLP2 はそれぞれ 40 名程度と考えられ[3]、諸外国と比べて XLP2 の比率が高い。

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]。

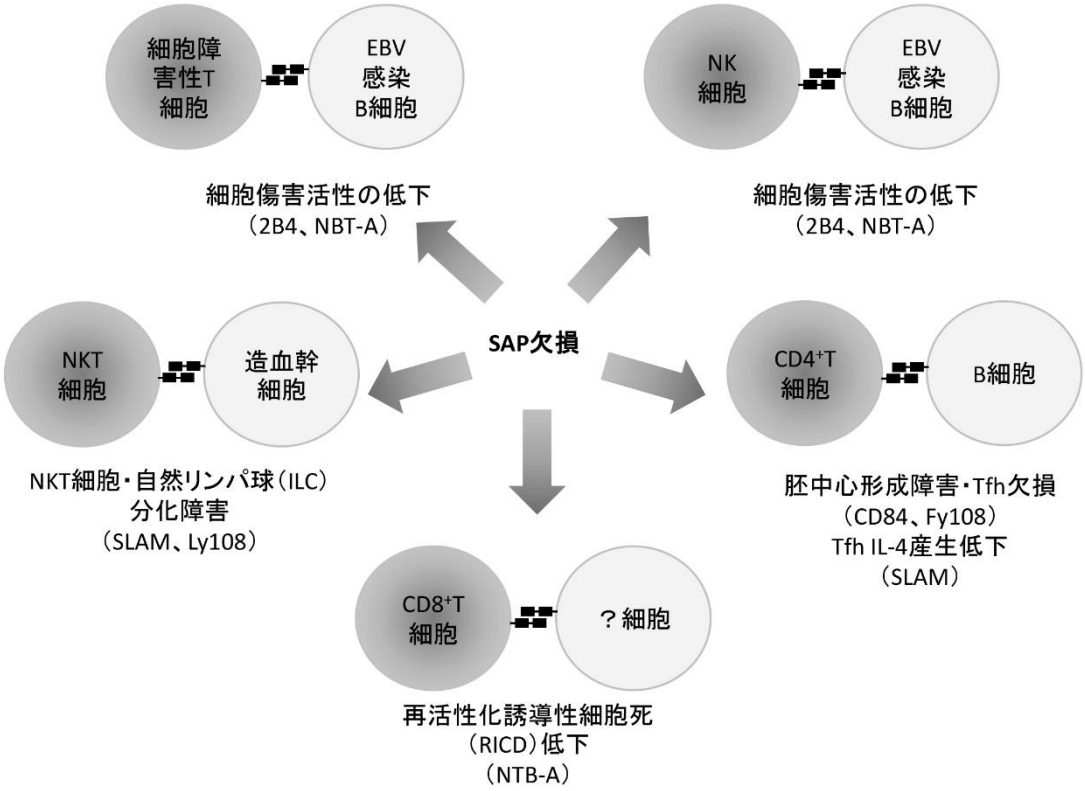


図 1　SLAM レセプターファミリーによる細胞間相互作用

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

6）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 [1]。HLH は EBV 以外に、サイトメガロウイルスや HHV-6 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。

7）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。

8）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。

9）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 感染に易感染性をきたしリンパ増殖症を発症する先天性免疫異常症が次々と明らかにされている（図 2）[14]。ITK 欠損症、CD27 欠損症、CD70/CD137 欠損症、MAGT1 欠損症などがある。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潜性（劣性）遺伝形式をとるため、まれな疾患であるが、今後はこれらの疾患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。

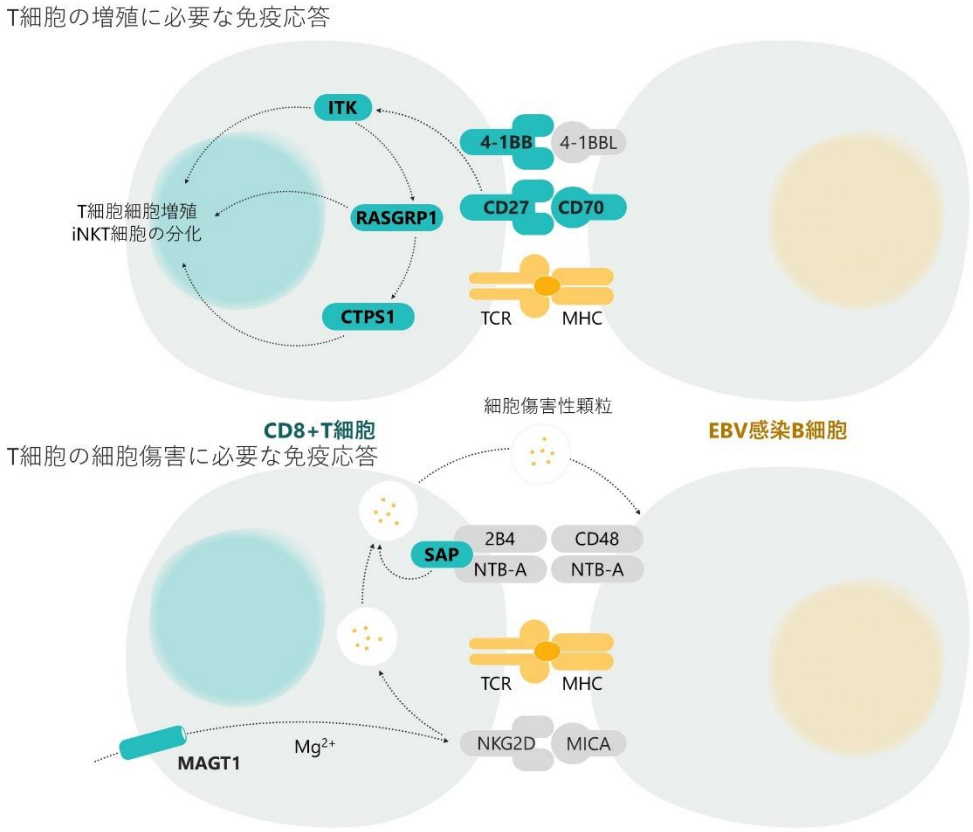


図 2　EBV に易感染性をきたしリンパ増殖症を呈する先天性免疫異常症
太字で書かれた分子のバリアントによって発症する。

10)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

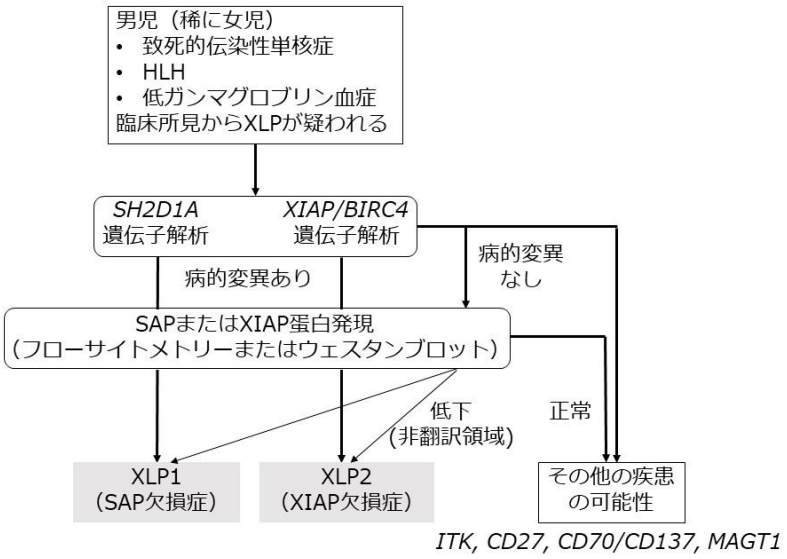
A. 臨床症状	1.	EB ウイルスによる致死的伝染性単核症
	2.	血球貪食性リンパ組織球症
	3.	低ガンマグロブリン血症
	4.	XLP1 では悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
	5.	XLP2 では脾腫、炎症性腸疾患
B. 検査所見	1.	*SH2D1A* または *XIAP* 遺伝子の変異
	2.	リンパ球における SAP または XIAP 蛋白の発現低下[16, 17]
C. 補助事項	1.	XLP1 におけるインバリアント NKT 細胞の低下

2. XLP2 における 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。ただし稀に非翻訳領域に遺伝子変異を認めないことがあるので注意が必要である。

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。治療強度を弱めた前処置による造血細胞移植の方が成績良好である。

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する。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

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.

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？

推奨

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

要約

XLP に生じる EBV 関連 HLH において EBV 感染細胞は B 細胞と考えられているため、リツキシマブの有効性が報告されている。

解説

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[1]、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[2-4]。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[5]。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[6]。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 9 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

15.“X-linked lymphoproliferative" AND “rituximab” 17 件

参考文献

1. Yang X, Wada T, Imadome K, et al. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2. Herpesviridae 2012; 3: 1.
2. 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.

3. 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.
4. Chellapandian D, Das R, Zelley K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. Br J Haematol 2013; 162: 376-82.
5. 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.
6. 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.

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？

推奨

① 同胞例で 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

② 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

要約

XLP1 ではほぼ全例、XLP2 では合併症に応じて造血細胞移植の適応と考える。

解説

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[1]、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、XLP1 の全例が移植適応となるわけではない[2, 3]。一方で、XLP1 と診断された場合には同胞例であれば、無症状であっても早期の移植を考慮する[4]。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 は治療抵抗性であり、造血細胞移植によって治癒が望めるため[5]、IBD 合併例については移植が望ましい。また反復する HLH に対する免疫抑制療法から離脱できない場合にも移植適応

と考えられる。将来的には根治治療として遺伝子治療も可能となるかもしれいない[6]。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 9 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。さらに重要と思われる 2 件を参考論文に追加した。

16. “X-linked lymphoproliferative" AND “transplantation”　176 件

参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Rescues Inflammatory Bowel Disease and Dysbiosis of Gut Microbiota in XIAP Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 3767-3780.
6. Panchal N, Houghton B, Diez B, et al. Transfer of gene-corrected T cells corrects humoral and cytotoxic defects in patients with X-linked lymphoproliferative disease. J Allergy Clin Immunol. 2018; 142: 235-245.e6.

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？

推奨

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

要約

移植関連合併症を軽減するために骨髄非破壊的前処置による造血細胞移植が望ましい。

解説

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[1]。XLP1 ではアレムツマブ、フルダラビン、メルファランによる骨髄非破壊的前処置が推奨されている[2]。XLP2 では骨髄破壊的前処置による移植成績は不良であり[3]、骨髄非破壊的前処置が推奨されている。わが国でも XLP2 の造血移植後の生存例はすべてエトポシド、フルダラビン、メルファラン、低用量全身放射線照射を基本とする骨髄破壊的前処置によるものである[4]。しかしながら、急性 GVHD ならびに移植後 HLH が高頻度で認められ、さらなる前処置の工夫が必要と考えられる。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 10 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

17.“X-linked lymphoproliferative" AND “transplantation”　176 件

参考文献

1. 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.
2. Marsh RA, Bleesing JJ, Chandrakasan S, et al. Reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with SLAM-associated protein deficiency/X-linked lymphoproliferative disease type 1. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20:1641-5.

3. 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.
4. Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Rescues Inflammatory Bowel Disease and Dysbiosis of Gut Microbiota in XIAP Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 3767-3780.

CQ4　XLP 患者に対する予防接種はどうするか？

推奨

予防接種は推奨される。

根拠の確かさ　C

要約

予防接種は推奨されるが、接種後の HLH の発症に注意が必要である。

解説

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[1]。

検索式

PubMed で 2021 年 12 月 10 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 1 件を参考文献とした。

18. “X-linked lymphoproliferative" AND “hemophogocytic lymphohistiocytosis”
117 件

参考文献

1. 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.

32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害

32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害

1 章　疾患の解説

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 (Chédiak-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)、腹膜透析または血液透析など) 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症（HLH)、悪性腫瘍など、疾患ごとの多彩な臨床症状に対して、抗菌薬治療や免疫抑制療法などの個別の治療が必要となる。 FHL や IPEX 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 （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]。尚、2019 年分類から FHL syndrome に加えられた FAAP24 欠損症と SLC7A7 欠損症おいては明確な細胞傷害活性の低下は確認されておらず、異なる病態が想定される。

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: Chédiak-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 細胞はウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対して細胞傷害顆粒を放出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 ではこのメカニズムにかかわる分子の異常によって標的細胞や抗原提示細胞からの刺激が持続する事となり、かつ自身のアポトーシスも誘導されないため CTL が過剰活性化状態となる。これにより IFN-γ を中心とする大量のサイトカインが産生され、結果としてマクロファージが更に活性して炎症性サイトカインの過剰産生状態（サイトカインストーム）となり、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]。

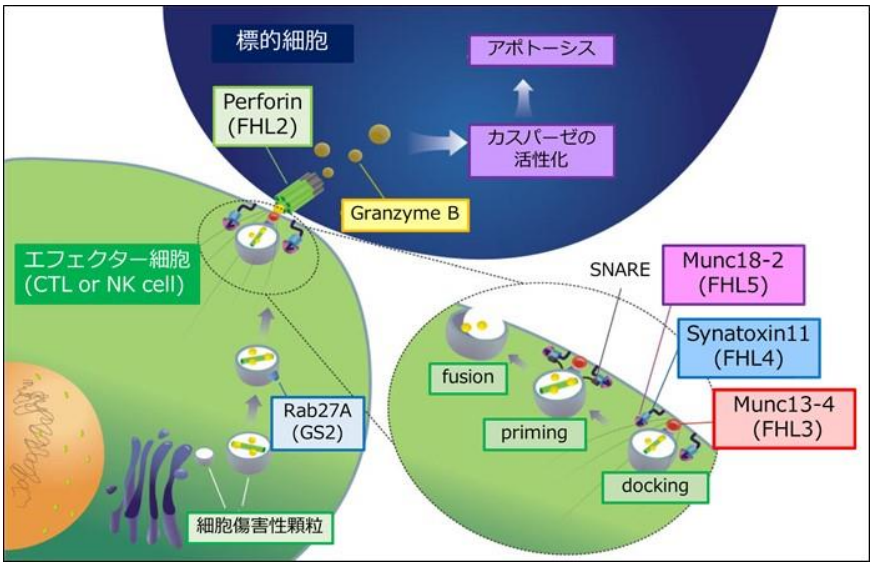


図 1. FHL にかかわる細胞傷害機能のメカニズム（文献 5 より引用）

臨床像

ほとんどの FHL 症例において 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]。罹患率に男女差はない。

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。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し、このような症例では中枢神経系症状のみで発症するなど非典型的な経過を辿るため注意が必要である。

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。

FHL では病初期の一般検査所見に一定の傾向を認めるが[8]、それのみで原発性 HLH を的確に疑うことは困難である。原発性 HLH が疑われる場合には、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。FHL ではほとんどの症例で NK 細胞活性の低下を認めるが、NK 細胞数は多くの場合正常である。但し、NK 細胞活性は二次性 HLH でも低下する場合が多いため、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、初回検査では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。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）[9]。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）[10, 11]。脱顆粒機能スクリーニングとしては、顆粒膜抗原である CD107a（Lamp-1）の細胞膜への表出を 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 [12]。

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。

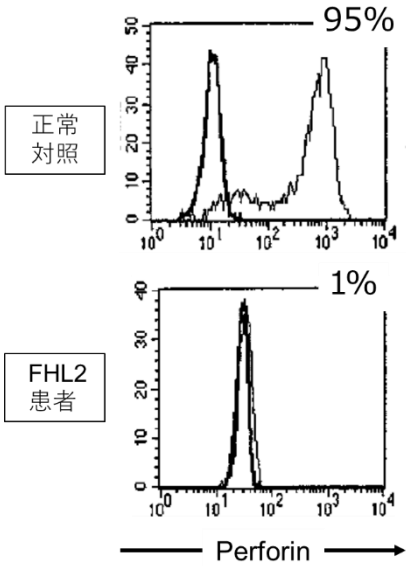


図 2. FCM を用いた NK 細胞における Perforin 発現解析
(文献 8 から引用)

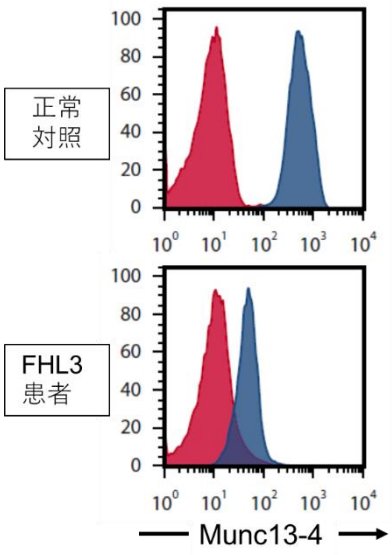
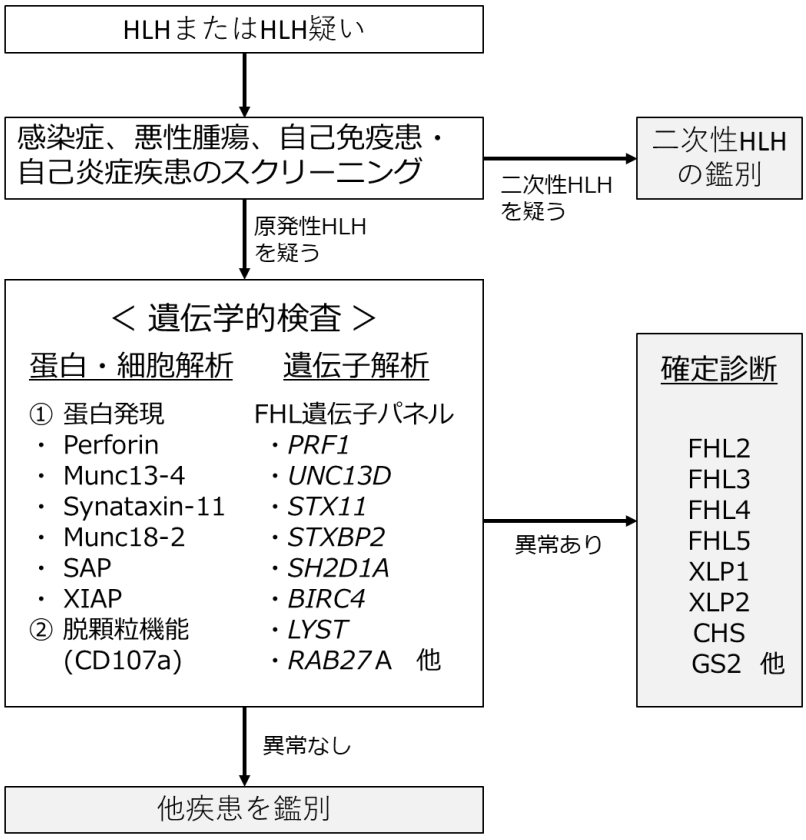


図 3. FCM を用いた血小板における Munc13-4 発現解析
(文献 10 から引用)

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 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、デキサメタゾン、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[13]。近年、IFN-γ に対するモノクローナル抗体製剤の有効性が難治性・再発性の FHL に対して証明され[14]、海外では治療薬として承認されている。

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[13]。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[15]。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[16]。また、神経症状合併例の予後は不良とされている[17]。

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。

○ 制御性 T 細胞異常症

疾患背景

免疫系における恒常性維持において、免疫抑制機能に特化した制御性 T 細胞（Treg）の働きは重要である。Treg による免疫抑制の中心的機序は、インターロイキン 2（IL-2）の産生抑制、CD25 の発現による IL-2 の枯渇、CTLA4 発現による抗原提示細胞の機能抑制等がある。最近の研究から、Treg は腫瘍免疫や移植免疫を含む、生理的あるいは病的な免疫応答の制御に重要であることが明らかになってきた。*FOXP3* 遺伝子は Treg の発生および機能におけるマスター遺伝子であると考えられているが、その *FOXP3* 遺伝子の異常によって生じる IPEX 症候群を含め、Treg の機能異常によって引き起こされるさまざまな自己免疫疾患、炎症性疾患を背景とした疾患群が本分類に該当する（表 4)。代表的疾患として IPEX 症候群，CTLA4 ハプロ不全症に関して詳述する。

疾患名	遺伝形式	遺伝子	タンパク	機能
IPEX 症候群	XL	*FOXP3*	FOXP3	Treg 機能マスター分子
CD25 欠損症	AR	*IL2RA*	IL-2 receptor alpha	IL-2 受容体
CD122 欠損症	AR	*IL2RB*	IL-2 receptor beta	IL-2 受容体
CTLA4 ハプロ不全症	AD	*CTLA4*	CTLA4	T 細胞機能抑制受容体
LRBA 欠損症	AR	*LRBA*	LRBA	CTLA4 分解阻害
DEF6 欠損症	AR	*DEF6*	DEF6	Th2 分化・活性化
STAT3 機能獲得型変異	AD (GOF)	*STAT3*	STAT3	転写因子
BACH2 欠損症	AD	*BACH2*	BACH2	制御性 T 細胞 B 細胞機能維持
FERMT1 欠損症	AR	*FERMT1*	FERMT1	細胞接着

表 4. 制御性 T 細胞異常症に分類される代表的な原発性免疫不全症

○多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う X 連鎖免疫調節障害（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[18]。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[19]。

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

生後数か月から発症し、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)[19]。

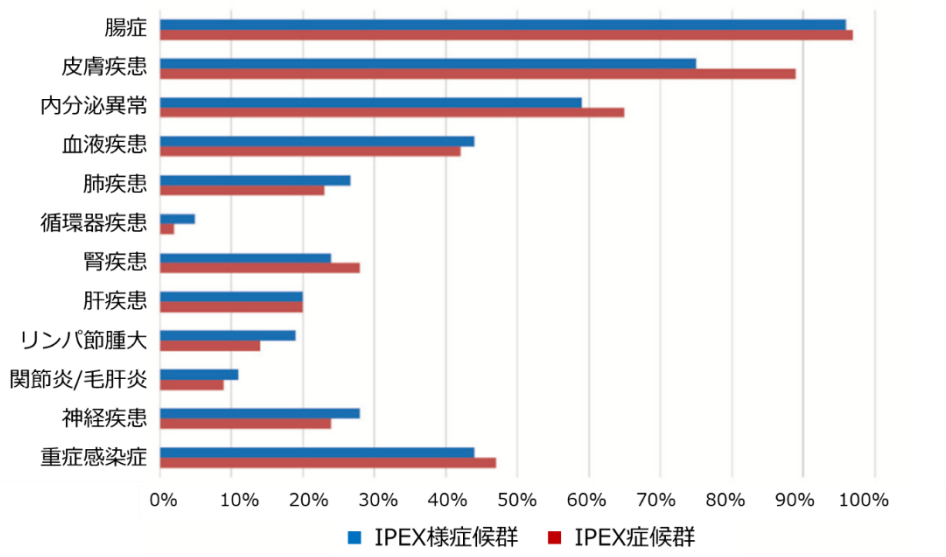


図 4. IPEX 様症候群と IPEX 症候群の臨床症状（文献 19 より引用）

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[20]、抗 Villin 抗体[21]）、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 >1,000 IU/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[19]。

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）[22]。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。

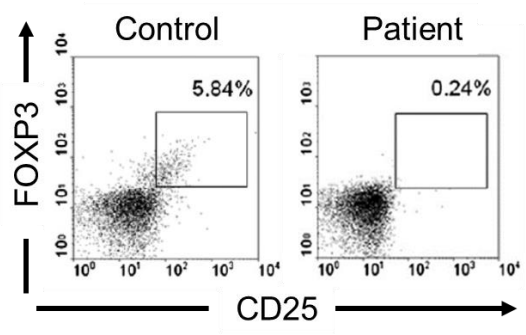
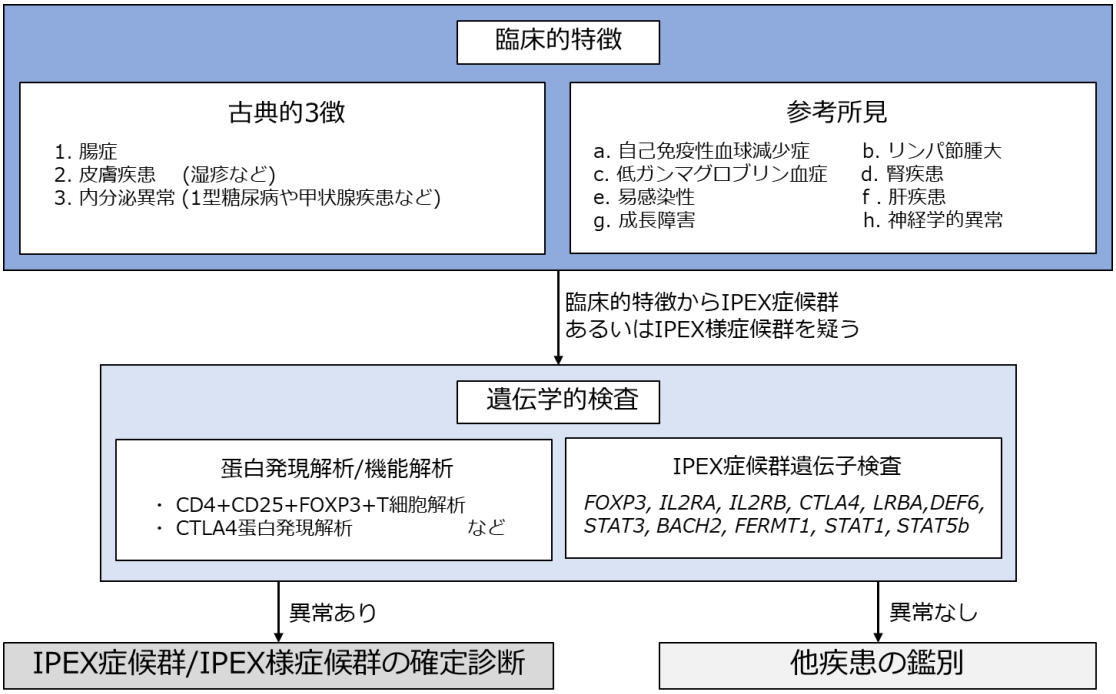


図 5. IPEX 患者における FCM を用いた
$CD4^+CD25^+FOXP3^+$ T 細胞解析
(文献 22 より引用、一部改変)

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[23]、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%)[23]。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[23]。

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[19]。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 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 [24, 25]、それ以降国内からの報告も散見される [26]。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 [27]。

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 [28]。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[28]。

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[29]。

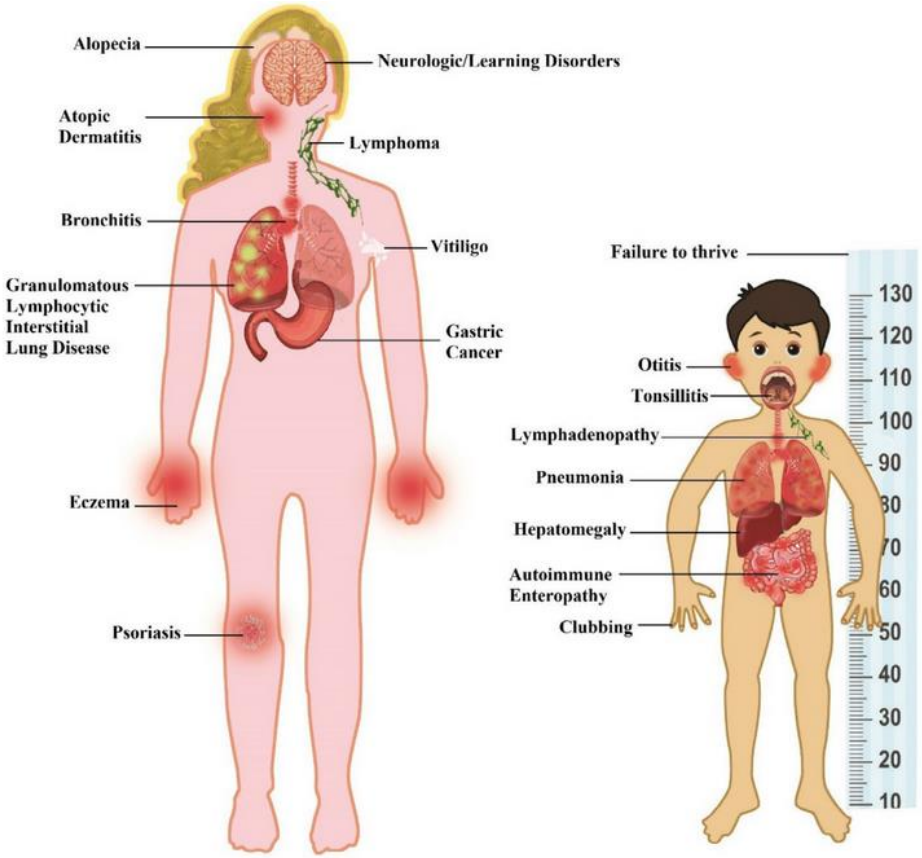


図 6. CTLA4 ハプロ不全症（左）と LRBA 欠損症（右）の臨床症状（文献 29 より引用）

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、免疫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[27]。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[28,30]。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[28,31]。

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。

○ 自己免疫とリンパ組織増殖

疾患背景

体内には非常に巧妙に自己に反応する T 細胞や B 細胞といった獲得免疫系を不活性化・除去する機構が備わっている。この機構が部分的にでも破綻し、自己のタンパク，核酸或いは細胞などを攻撃する反応が起こった結果生じる疾患がいわゆる自己免疫疾患であり、SLE や Sjögren 症候群などさまざまな疾患がこれに該当する。*AIRE* 遺伝子は、胸腺上皮細胞で発現する転写因子で、末梢組織で典型的に発現する器官特異的蛋白質の局所転写を生じ、自己反応性 T 細胞の負の選択を可能にしている。一方で免疫寛容には胸腺におけるそれのような中枢性と呼ばれるものと、主に Treg による末梢性のものが存在する。本疾患群には、末梢性免疫寛容の主体である Treg 細胞の欠損を伴わない一方で、臨床型の主体として自己免疫疾患或いはリンパ組織増殖を来す免疫調節障害が含まれる（表 5)。代表的疾患として *AIRE* 遺伝子異常に伴う APECED に関して詳述する。

疾患名	遺伝形式	遺伝子	タンパク	機能
APECED	AR or AD	*AIRE*	AIRE	中枢性免疫寛容形成
ITCH 欠損症	AR	*ITCH*	ITCH	E3 ユビキチンリガーゼ
Tripeptidyl-Peptidase II 欠損症	AR	*TPP2*	TPPⅡ	ペプチド分解
JAK1 機能獲得型変異	AD (GOF)	*JAK1*	JAK1	非受容体型チロシンキナーゼ
Prolidase 欠損症	AR	*PEPD*	Prolidase	ペプチド分解

表 5. 自己免疫とリンパ組織増殖に分類される代表的な原発性免疫不全症

○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 徴とする常染色体潜性（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 [32]、まれに常染色体顕性（優性）遺伝形式を示す家系も報告されている [33]。人種差が大きい疾患であり、イラン系ユダヤ人(1/9,000)、フィンランド人（1/25,000）、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 [34]。

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 6) [35]。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[35]。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 6. 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[35]。

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。

○ 炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症

疾患背景

炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease：IBD)とは免疫機構の異常により免疫細胞が腸管細胞を攻撃することにより腸管に炎症を引き起こす疾患で、潰瘍性大腸炎やクローン病が該当する。多くは 15 歳から 35 歳頃に診断されるが、乳幼児期を含む小児期に発症することも稀ではない。小児期に発症した場合は両者の区別がつかない分類不能型炎症性腸疾患の割合が成人と比較して高く、炎症のタイプや治療反応性も多彩なため不均一な集団であると考えられてきたが、特に幼年期以前に発症する超早期発症型炎症性腸疾患では遺伝的要因が大きく関与することが明らかになってきた。そのなかで、免疫応答に関与する遺伝子が単一遺伝性に IBD を生じる原因遺伝子として同定されてきた（表 7)。代表的疾患として IL10 受容体異常症（IL-10Ra 欠損症，IL-10Rb 欠損症）に関して詳述する。

疾患名	遺伝形式	遺伝子	タンパク	機能
IL-10 欠損症	AR	*IL10*	IL10	インターロイキン 10, 炎症抑制
IL-10Ra 欠損症	AR	*IL10RA*	IL10Ra	インターロイキン 10 受容体, 炎症抑制
IL-10Rb 欠損症	AR	*IL10RB*	IL10Rb	インターロイキン 10 受容体, 炎症抑制
NFAT5 ハプロ不全症	AD	*NFAT5*	NFAT5	インターフェロンシグナル制御
TGFB1 欠損症	AR	*TGFB1*	TGF-β1	TGF-β シグナル，免疫調節
RIPK1 欠損症	AR	*RIPK1*	RIPK1	アポトーシス制御

表 7. 炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症に分類される代表的な原発性免疫不全症

○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 [36]、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 [37]。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 [39]、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 [40]。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[38]、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[41]、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[38]。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[42]、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。

参考文献

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. Yasumi T, Hori M, Hiejima E, et al. Laboratory parameters identify familial haemophagocytic lymphohistiocytosis from other forms of paediatric haemophagocytosis. *Br J Haematol.* 2015;170:532-8.
9. 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.
10. Murata Y, Yasumi T, Shirakawa R, et al. Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein. *Blood.* 2011;118:1225-30.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Locatelli F, Jordan MB, Allen C,et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2020;382:1811-22.

15. Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2006;107:1233-6.
16. 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.
17. 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.
18. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr.* 1982;100:731-7.
19. 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.
20. 20. 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.
21. 21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Schubert D, Bode C, Kenefeck R et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014;20:1410-16.
25. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014;345:1623-27.
26. Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, et al. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. *J Clin Immunol.* 2016;36:28-32.
27. 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.
28. 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.
29. Jamee M, Hosseinzadeh S, Sharifinejad N, et al. Comprehensive comparison between 222 CTLA-4 haploinsufficiency and 212 LRBA deficiency patients: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2021;205:28-43.
30. 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.
31. Slatter MA, Engelhardt KR, Burroughs LM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA4 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:615-19.
32. Nagamine K, Peterson P, Scott HS et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet.* 1997;17:393-8.
33. 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.
34. Humbert L, Cornu M, Proust-Lemoine E, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *Front Immunol.* 2018;9:2570.
35. Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, et al. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1.
36. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2975-83.
37. 36. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

43. 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　推奨

CQ1. 臨床症状や一般検査所見から原発性 HLH と二次性 HLH を鑑別できるか

推奨

臨床症状から原発性 HLH と二次性 HLH を鑑別することは困難である。

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。

参考文献

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.

CQ２. 造血細胞移植は FHL の治療として適応となるか

推奨

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

根拠の確かさ　B

背景

古典的 FHL では、未治療で経過観察した場合の生命予後は 2 か月といわれている。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。

参考文献

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

CQ3. 造血細胞移植はIPEX症候群の治療として適応となるか

推奨

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

根拠の確かさ　C

背景

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

科学的根拠

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

解説

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

参考文献

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.

CQ4. 造血細胞移植は IL-10 受容体欠損症の治療として適応となるか

推奨

IL10 受容体欠損症に対する造血細胞移植は根治が見込める治療法であり、腸炎のコントロールが困難な症例に対して適切な時期に施行することが推奨される。

根拠の確かさ　C

背景

IL10 受容体欠損症では、ステロイドやその他の免疫抑制療法に対して治療抵抗性を示すことが多い。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。

科学的根拠

IL10 受容体欠損症に対する SCT は 2009 年に初めて症例報告され、移植に関連した大きな有害事象はなく移植後は寛解を維持したとしている[1)]。その後、9 名の IL10/IL10 受容体異常症患者を対象とした観察研究では、移植群（3 名）においては全例で寛解を得たが、非移植群（6 名）では死亡を含め全例で寛解に至らなかったとしている[2)]。IL10 受容体異常症患者 20 名に対して臍帯血移植を行った中国からの報告では、5 名が移植後 2 か月以内に死亡（3 名が敗血症、2 名が生着不全)、1 名が移植後半年以内に死亡（特発性間質性肺炎)、フォローアップ可能であった 7 名で移植後半年以上寛解を維持できたとしている[3)]。なお、長期的な生存率等のデータがなく、概ね 1 年程度という短期間での評価のみとなっている。

解説

希少疾患のため報告数が限られており、移植レジメンや最適な移植時期などについて今後の検討が必要である。

検索式：(IL10) AND (deficiency OR deficient) AND (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

参考文献

1. 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.
2. Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, et al. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem

cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol. 2013;131:825-30.*
3. 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.

診療ガイドライン

36. 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[1, 2]。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。本症の約 90%が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[1]。重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, 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。ELANE 異常症以外にも、先天性好中球減少症に分類されている HAX1 異常症[3, 4]、G6PC3 異常症[5]、Barth 症候群[6, 7]や SRP54 異常症[8]、Shwachman-Diamond 症候群[9]においても CyN を呈する症例報告が挙がっており、遺伝子型に関わらず CyN の表現型を示す可能性はあると考えられる。

発症頻度について、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。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り，実際はより高頻度に存在すると考えられる。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。

病因・病態

最も頻度が高い ELANE 異常症においても、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。ELANE 異常症においては、図 1 に示すように SCN および CyN のそれぞれにおいて ELANE

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（UPR）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[10]。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。2020 年 Mir らは、*ELANE* 変異をもつ CyN の患者では、特に Nadir 期に、変異好中球エラスターゼによる UPR 及び ROS 産生亢進により造血幹細胞や造血前駆細胞が障害されることを報告した[11]。彼らは、SCN と CyN の違いとして、CyN では細胞死を逃れたわずかな造血幹細胞や造血前駆細胞が G-CSF に反応し、ANC の peak から nadir にかけて増殖し好中球を産生するが、SCN では UPR がより重度であり、細胞死を逃れる造血幹細胞や造血前駆細胞がないことが両者の違いを生むとの仮説をたてている。また増殖速度の異なる 2 種類の幹細胞分画が存在することも、病態に関与している可能性を示唆している。

図 1



臨床像

1）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。

2）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。

3）鑑別診断：

前述のように ELANE 異常症以外にも、HAX1 異常症， G6PC3 異常症や、Barth 症候群、SRP54 異常症、Shwachman–Diamond 症候群で周期性好中球減少症を呈する症例報告がされているため、責任遺伝子の検索は重要である。好中球減少を示す先天性角化不全症など他の先天性骨髄不全症の除外も必要である。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 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，2016 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[12]。

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

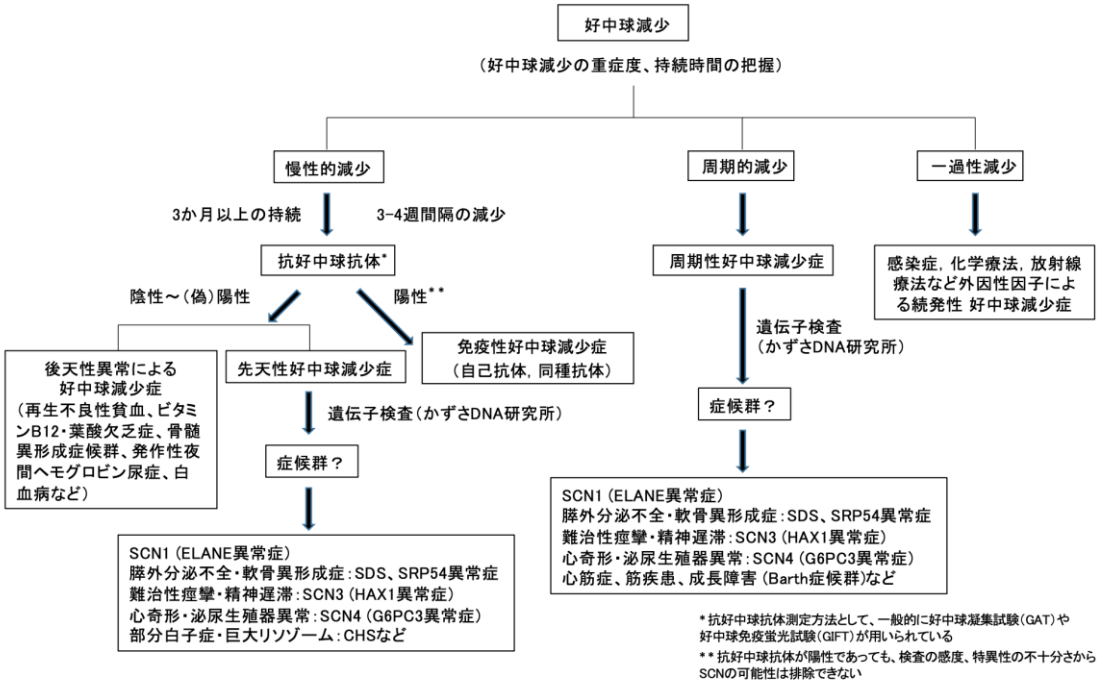
表　重症度分類

軽症から中等症	咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、皮膚感染症、 蜂窩織炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍
重症	肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、 中枢神経系感染症（比較的稀）、MDS/AML への進展

診断

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。

図 2



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（Severe Chronic Neutropenia International Registry）からの報告では、登録されたCyN 239症例において、G-CSF定期的投与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[13]。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[14]。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。

フォローアップ指針

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。しかし本疾患においても稀ではあるが MDS/AML の発症例が報告されており，慎重な経過観察が必要である。

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。また、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

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。

社会保障

- 小児慢性特定疾患

10　免疫疾患　大分類 5　原発性食細胞機能不全症および欠損症　細分類 36

- 指定難病

文献

1. M.Horwitz,K.F.Benson,R.E.Person,A.G.Aprikyan,D.C.Dale,Mutations in ELA2,encoding neutrophil elastase,define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis,Nat Genet 23(4) (1999) 433-6.
2. D.C.Dale,How I manage children with neutropenia,Br J Haematol 178(3) (2017) 351-363.
3. F.E.Cipe,M.H. Celiksoy, B.Erturk,Ç Aydogmus,Cyclic manner of neutropenia in a patient with HAX-1 mutation,Pediatr Hematol Oncol 35(3) (2018) 181-185.
4. A.Tayal,J.P.Meena,R.Kaur,P.Tanwar,N.Gupta,M.Kabra, S.K.Kabra, A Novel Homozygous HAX1 Mutation in a Child With Cyclic Neutropenia:A Case Report and Review,J Pediatr Hematol Oncol(2021).
5. A.A.Alangari,A.Alsultan,M.E.Osman,S.Anazi,F.S.Alkuraya,A novel homozygous mutation in G6PC3 presenting as cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in the same family,J Clin Immunol 33(8) (2013) 1403-6.
6. A.A.Dinca,W.M.Chien,M.T.Chin,Identification of novel mitochondrial localization signals in human Tafazzin, the cause of the inherited cardiomyopathic disorder Barth syndrome,J Mol Cell Cardiol 114 (2018) 83-92.
7. H.N.Sabbah,Elamipretide for Barth syndrome cardiomyopathy:gradual rebuilding of a failed power grid, Heart Fail Rev(2021).
8. R.Carapito,M. Konantz,C.Paillard,Z.Miao,A.Pichot,M.S.Leduc,Y. Yang,K.L.Bergstrom,D.H.Mahoney,D.L.Shardy,G.Alsaleh L.Naegely, A.Kolmer,N. Paul,A.Hanauer,V.Rolli,J.S.Muller,E.Alghisi,L.Sauteur, C.Macquin,A. Morlon,C.S.Sancho, P. Amati-Bonneau,V. Procaccio, A.L Mosca-Boidron,N.Marle,N.Osmani,O.Lefebvre,J.G.Goetz,S.Unal,N.A. Akarsu,M. Radosavljevic,M.P.Chenard,F.Rialland, AGrain, M.C.Bene,M.Eveillard,M Vincent, J.Guy, L.Faivre, C.Thauvin-Robinet,J. Thevenon,K. Myers,M.D.Fleming,A.Shimamura,E.Bottollier-Lemallaz, E. Westhof, C.Lengerke, B.Isidor, S.Bahram,Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features,J Clin Invest 127(11) (2017) 4090-4103.
9. J.H.Lee,S.H Bae,J.J.Yu, R.Lee,Y.M.Yun,E.Y. Song,A case of Shwachman-Diamond syndrome confirmed with genetic analysis in a Korean child,J Korean Med Sci 23(1) (2008) 142-5.
10. I.Kollner B.Sodeik,S.Schreek,H. Heyn, N.von Neuhoff, M.Germeshausen,C. Zeidler,M. Kruger, B. Schlegelberger, K.Welte, C. Beger, Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response, Blood 108(2) (2006) 493-500.

11. P.Mir, M.Klimiankou,B. Findik,K.Hahnel,S.Mellor-Heineke,C. Zeidler,J. Skokowa,K. Welte,New insights into the pathomechanism of cyclic neutropenia,Ann N Y Acad Sci 1466(1) (2020) 83-92.
12. M.Klimiankou,S.Mellor-Heineke,O.Klimenkova,E. Reinel, M.Uenalan,S. Kandabarau,J Skokowa, K. Welte,C.Zeidler,Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML, Blood 127(21) (2016) 2638-41.
13. D.C.Dale,A. Bolyard,T. Marrero,V. Makaryan,M. Bonilla,D.C. Link,P. Newburger,A. Shimamura,L.A. Boxer,C. Spiekerman, Long-Term Effects of G-CSF Therapy in Cyclic Neutropenia, N Engl J Med 377(23) (2017) 2290-2292.
14. M.E.Peacock,R.M.Arce,C.W.Cutler,Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases,Oral Dis 23(7) (2017) 866-888.

37. 35 及び 36 に掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症

1 章　疾患の解説

重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia: SCN）以外に先天性好中球減少症に分類された疾患について概説する。

1.糖原病 1b 型

疾患背景

糖原病 1b 型は、glucose-6-phosphatase translocase (G6PT) の欠損を背景に、グルコース産生障害とグリコーゲン蓄積による低血糖、肝腫大、好中球の減少と機能障害による易感染性、炎症性腸疾患を呈する常染色体劣性遺伝性疾患である。糖原病 1b 型の罹患率は、50 万出生に 1 人と推計されている[1]。

病因・病態

糖原病 1b 型は、責任遺伝子 G6PT1 の機能喪失型変異により発症する。G6PT は、glucose-6-phosphate (G6P) の小胞体内への輸送を担う他、好中球を含む非糖新生組織においては glucose-6-phosphatase-β (G6Pase-β) と複合体を形成し、エネルギー恒常性と機能維持に寄与している。G6PT 欠損によるエネルギー恒常性の破綻が、好中球減少と機能障害を引き起こす原因と考えられる[2]。

臨床像

① 臨床症状　通常、生後 3～6 か月頃に肝腫大、空腹時の低血糖症状、成長障害、人形様顔貌で発症する。患者のおよそ半数に反復性細菌感染症を認める[3]。
② 身体所見　肝腫大、腹部膨満、低身長、筋緊張低下、人形様顔貌
③ 検査所見　低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症（高トリグリセリド血症)、高尿酸血症などの代謝異常を呈する。栄養不足や合併症などの影響から貧血を伴うことがある。患者の多くに断続的ないしは持続的な好中球減少を認める[4]。

診断

臨床症状、検査所見から糖原病 1 型の診断は可能である。糖原病 1b 型の確定診断のためには、遺伝子検査で G6PT1 遺伝子の機能喪失型変異を確認する必要がある。

治療

食事療法を中心に低血糖の治療と予防を行う。G-CSF への反応は良好であり、感染症罹患回数の減少、炎症性腸疾患の重症度軽減の効果が認められる[5]。また少数例の検討ではあるが、ビタミン E 補充により G-CSF の減量が可能であったことが報告されている[6]。骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）への進展例が報告されている[5]。

合併症

炎症性腸疾患、肝腫瘍、腎障害、骨粗鬆症、甲状腺機能低下症、MDS/AML

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

8　先天性代謝異常

大分類 5 糖質代謝異常症

細分類 66　糖原病 I 型

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

肝型糖原病　告知番号 257

2. X 連鎖性好中球減少症

疾患背景

X 連鎖性先天性好中球減少症（XLN: X-linked neutropenia）は、X 染色体上に存在する WAS 遺伝子の機能獲得型変異により発症し、好中球減少症による再発性細菌感染症と骨髄分化の停止を特徴とする疾患である[7, 8]。

病因・病態

WAS タンパク（WASP）は、造血細胞の細胞質に発現するアクチン細胞骨格の調節因子であり、細胞内シグナル伝達および細胞遊走、細胞分裂、細胞間相互作用において重要な役割を果たしている。XLN では、WASP の自己抑制ドメインをコードする領域の変異により、WASP が恒常的に活性化し、アクチン重合制御の破綻をきたすことが細胞増殖減少、アポトーシス増加、ゲノム不安定性を

引き起こすと考えられている[9]。

臨床像［7, 8, 10, 11］

① 臨床症状　反復性細菌感染症

② 身体所見　本疾患に特異的といえる身体的特徴の報告はない。

③ 検査所見　血液：好中球減少、単球減少、NK 細胞減少、CD4/CD8 比低下、血清 IgA 値低下、IgA＋B 細胞およびメモリ―B 細胞サブセットの減少、メモリーB 細胞減少。骨髄：前骨髄球から骨髄球への分化停止。

診断

遺伝子検査で WAS 遺伝子変異を確認する。

治療

感染症に対しては、罹患時の適切な抗菌薬治療と予防的抗菌薬投与が行われる。好中球減少に対する G-CSF は有効であるが、好中球数と感染症罹患率に関連が乏しいことや、骨髄異形成症候群合併時の急性骨髄性白血病転化への懸念から、乳児期あるいは重症感染症時の使用が推奨されている。

合併症

骨髄異形成症候群

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

3.　P14/LAMTOR2 欠損症

疾患背景

p14 欠損症は、*p14 (LAMTOR2)* 遺伝子のホモ接合性変異によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。2007 年に Bohn らが 1 家系 4 人の p14 欠損症患者を報告しており、重度の好中球減少、皮膚色素脱失、低身長を特徴とする

[12]。

病因・病態 [12-14]

p14 は後期エンドソーム/リソソームに局在するアダプタータンパクで、LAMTOR2 または MAPBPIP としても知られる。p14 は、p18 (LAMTOR1)、MP1 (LAMTOR3)、C7ORF59 (LAMTOR4)、HBXIP (LAMTOR5) と共に LAMTOR 複合体を形成している。LAMTOR 複合体は、後期エンドソームに局在した足場タンパクとして機能しており、ERK-MAPK や mTOR シグナル伝達カスケードを介したエンドソーム輸送、細胞増殖に関与している。本疾患の病態は、p14 欠損による好中球、B 細胞、細胞傷害性 T 細胞、メラノサイトにおけるリソソームの動態と機能の障害に起因すると考えられるが、詳細な機序は不明である。

臨床像 [12]

① 臨床症状　肺炎レンサ球菌による反復性呼吸器感染症
② 身体所見　低身長、皮膚色素低下、粗造な顔貌
③ 検査所見　血液：好中球減少 (500/μL 未満)、細胞傷害性 T 細胞活性低下、メモリーB 細胞サブセットの減少、血清 IgM 低値、血清 IgG 低値。骨髄：好中球成熟正常。

診断

遺伝子検査で p14 遺伝子変異を確認する。

治療

好中球減少症に対しては G-CSF 投与が行われる。低用量の G-CSF で好中球数の正常化が期待できる。

合併症

特記事項なし

社会保障

・小児慢性特定疾患
10　免疫疾患
大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症
細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

4. Barth 症候群

疾患背景

Barth 症候群（BTHS）は、Xq28 に存在する TAZ 遺伝子の機能喪失型変異によって生じる X 連鎖性遺伝性疾患であり、心筋症、好中球減少症、骨格筋ミオパチー、成長障害、有機酸尿症を特徴とする。未診断例が多く存在すると考えられ、罹患率は 14～40 万出生に 1 人程度と幅がある[15]。

病因・病態

TAZ 遺伝子は、ミトコンドリア内膜に局在する Tafazzin をコードしている。Tafazzin はミトコンドリア固有のリン脂質であるカルジオリピン（CL）の代謝に関わるトランスアシラーゼであり、未熟な CL から成熟した tetralinoleoyl cardiolipin（L4-CL）へのリモデリングを触媒している。心筋や骨格筋のようにエネルギー需要の高い組織の CL は約 70～80%が L4-CL で構成されているが、BTHS では L4-CL が減少し、前駆物質 monolyso CL（ML-CL）が蓄積している。この CL 組成の変化が、ミトコンドリアの構造と機能を障害し、ATP の産生低下をきたすことが本疾患の病態と考えられている[15, 16]。

臨床像 [15, 16]

① 臨床症状　拡張型心筋症、心内膜線維弾性症、左室緻密化障害、肥大型心筋症などの心筋症を呈する。好中球減少症の影響は、持続的な口腔内感染症など軽微なものが多いが、時に重症感染症を発症することがある。
② 身体所見　多くの症例で思春期前の低身長と骨年齢遅延を認めるが、思春期以降の成長は良好である。また小児期には筋緊張低下に伴う運動発達遅滞、特徴的顔貌を呈するが、成長に伴い目立たなくなる。
③ 検査所見　血液：好中球減少の程度は、正常から重度の減少を示すものまで様々であり、経時的な変動を認める。骨髄：骨髄球の分化停止。

診断

臨床症状、尿中 3-メチルグルタコン酸高値、遺伝子検査から診断されるが、典型的症状が揃わないこともあり注意を要する。液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）等を用いた ML-CL/L4-CL 比測定の有用性が報告されている[17]。

治療

治療は対症療法が基本である。好中球減少症に対しては、G-CSF と予防的抗菌薬の投与を行う。好中球数の経時的変動が大きいため、投与タイミングによっては好中球増多を呈すことがある。好中球数の恒常的な正常化を目指すのではなく、平均を押し上げることを目標とする。G-CSF 投与を受けた多くの患者で、アフタ性潰瘍や歯肉痛の予防、細菌感染症の減少、倦怠感の改善が認められる[15]。

合併症

不整脈による突然死のリスクがある。

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

5. Cohen 症候群

疾患背景

Cohen 症候群は、成長障害、体幹部肥満、筋緊張低下、関節過伸展、精神運動発達遅滞、知的障害、小頭症を伴う特徴的顔貌、脈絡網膜ジストロフィーや高度近視、間欠性好中球減少症を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。1973 年の Cohen らによる初報以降約 200 例の報告があるが、未診断例が多く存在すると考えられ、正確な有病率・罹患率は不明である。特定地域に症例が集簇する創始者効果が認められる。

病因・病態

Cohen 症候群は、VPS13B 遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。VPS13B は、ゴルジ体におけるタンパク質への糖鎖付加の他、エンドソーム-リソソーム輸送、細胞内小胞の輸送・選別に重要な役割を果たしている。VPS13B 欠損による糖鎖合成障害が、Cohen 症候群の多彩な臨床症状をもたらす一因と考えられるが、詳細な機序は不明である[18, 19]。

臨床像

① 臨床症状　幼児期から進行する高度近視、脈絡網膜ジストロフィーを認める。再発性口内炎、歯肉炎、中耳炎、皮膚感染症を反復するが、通常は軽症であり重症感染症は少ない。様々な程度の精神運動発達遅滞、知的障害を示すが、性格は明るく友好的で社会性は保たれる。

② 身体所見　小頭症、短い人中、突出した上顎および上顎切歯などの特徴的顔貌を示す[20]。出生時から乳幼児期にかけては成長障害を示すが、10 歳代にかけて急激な体重増加をきたし体幹部肥満となる。乳幼児期早期からの筋緊張低下に付随した哺乳障害、摂食障害、呼吸障害、関節過伸展などの筋骨格系症状を認める。

③ 検査所見　血液：軽度から中等度の好中球減少を示すが、周期性はない、好中球接着能の増加を認める[21]。骨髄：正常ないし過形成。

診断

網膜ジストロフィーと高度近視、小頭症、発達遅滞、関節過伸展、特徴的顔貌、細い四肢と体幹部肥満、社交的な性格、好中球減少症の 8 つの主要な特徴のうち少なくとも 6 つの特徴を認めるか、遺伝子検査で VPS13B 遺伝子の機能喪失型変異を認めた場合に確定診断する。

治療

治療は対症療法が基本である。感染症に対しては適切な抗菌薬治療を行う。G-CSF に対する反応は良好であり、状況に応じて使用を検討する。

合併症

特記事項なし

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

6. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症（Clericuzio 症候群）

疾患背景

Clericuzio 症候群は、好中球減少症を伴う多型皮膚萎縮症とも呼ばれ、炎症性湿疹に続発する多型皮膚萎縮症と慢性好中球減少症に伴う反復性気道感染症を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である[22]。1991 年に Clericuzio らによるアメリカ南西部の先住民族 Navajo 族における 14 例の報告以降 100 例程の文献報告があるが、正確な有病率・罹患率は不明である。

病因・病態

Clericuzio 症候群は、USB1 遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。USB1 は、RNA の核酸配列を末端から逐次的に切断するエクソリボヌクレアーゼの一つである。特に、スプライソソーム複合体を構成する snRNA U6 の転写後修飾に関わっており、同分子の細胞内安定化に寄与している。USB1 欠損による U6 活性低下と、それに伴うスプライシング異常が、本疾患の病態と考えられている[23]。

臨床像 [22]

①　臨床症状　小児期より反復する呼吸器感染症、副鼻腔炎、中耳炎を認め、気

管支拡張症を伴うことが多い。

② 身体所見　出生時の皮膚は正常である。生後 6〜12 か月頃から四肢末端を中心とした炎症性湿疹を生じ、その後全身へと拡大する。炎症性湿疹は徐々に改善するが、色素沈着、色素脱失、萎縮、毛細血管拡張などを伴う多型皮膚萎縮症へと移行する。通常、掌蹠の過角化と爪甲肥厚を認める。

③ 検査所見　血液：中等度から重度の好中球減少を示す。骨髄：幼若細胞数の増加や骨髄球分化障害を含む前骨髄異形成様の像を呈すことがある。

診断

特徴的な皮膚症状と好中球減少症の合併を認めるか、遺伝子検査で USB1 遺伝子の機能喪失型変異を認めた場合に確定診断する。

治療

感染症に対しては、罹患時の適切な抗菌薬治療と予防的抗菌薬投与を行う。好中球減少に対する G-CSF は必ずしも有効ではなく、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病発症への懸念もあることから、重度の好中球減少を伴う重症感染症罹患時など限定的な使用が推奨される[24]。

合併症

骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病の合併報告がある。

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

7. JAGN1 欠損症

疾患背景

2014 年 Boztug らにより、9 家族 14 人の患者において重症先天性好中球減少症の責任遺伝子として、jagunal homolog 1 をコードする JAGN1 遺伝子が同定された[25]。常染色体劣性遺伝形式をとり、他の SCN と同様に好中球減少によ

る易感染性を示す。

病因・病態

JAGN1 は小胞体に常駐し、初期分泌経路で機能するタンパク質である。JAGN1 変異体の好中球は、小胞体の超微細構造の欠損、顆粒の欠如、複数のタンパク質の N-グリコシル化の異常、アポトーシスの増加などの特徴をもつ。また JAGN1 は顆粒球コロニー刺激因子（G-SCF）受容体を介したシグナル伝達に必要であることが示されている。これらより JAGN1 は、好中球の分化と維持に重要な因子として考えられている。

臨床像[25]

① 臨床症状 好中球減少による呼吸器感染症、敗血症、皮膚膿瘍などの細菌感染症を繰り返す。
② 身体所見　骨や歯牙形成に異常をきたす症例が多く、逆三角形の顔などの特異顔貌を示す例もある。
③ 検査所見 骨髄では前骨髄球から骨髄球期での maturation arrest を示し、全例で好中球減少症を呈する。また低ガンマグロブリン血症を呈した症例も報告されている。

診断

好中球減少を認める患者に対し、責任遺伝子（JAGN1)の解析を行うことで確定診断にいたる。

治療

G-CSF がほとんどの症例で投与されているが、反応性は不良であり、好中球数の有意な改善が得られない例が多い。予後は比較的良好であるが、感染症コントロール不良例や急性骨髄性白血病に移行した例では造血幹細胞移植が施行されている。

合併症

造血器外症状として、低身長、幽門狭窄症、脊柱管狭窄症、痙攣、股関節形成不全、骨粗鬆症、骨形成異常、膵臓機能不全、エナメル形成不全、大動脈縮窄症、泌尿器系奇形、甲状腺機能低下などの合併が報告されている。骨関連の合併症が多く、本疾患の特徴かもしれない。

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

8.　3-Methylglutaconic aciduria

疾患背景

3-メチルグルタコン酸尿症（3-metylglutaconic aciduria: MGCA）はロイシン異化過程の代謝産物である 3-メチルグルタコン酸（MGA）の尿中排泄を認める疾患群の総称であり、現在 I 型からⅦ型に分類されている。2015 年 Wortmann らにより、神経学的症状と好中球減少を伴う 3-MGCA の 9 家族 14 人の患者において、CLPB 遺伝子のホモ接合変異もしくはヘテロ接合複合変異が同定された[26] 。本症は MGCA Ⅶ型に分類され、常染色体劣性遺伝形式をとる。また 2021 年 Warren らにより、MGCA がない先天性重症好中球減少症の 5 人の患者から、CLPB 遺伝子のヘテロ接合性ドミナントネガティブ変異が責任遺伝子として同定されている[5]。

病因・病態

CLPB 遺伝子は、ATP 結合部位を持つ AAA+タンパク質ファミリーに属する ClpB caseinolytic peptidase B homolog をコードする[27, 28]。CLPB タンパク質はミトコンドリアに局在し、ヒトの組織に広く発現しており、成人の脳では高発現、顆粒球では低発現であることが示されている[26, 27]。CLPB 遺伝子異常による 3MGA の尿中排泄増加の詳細な機序は不明であるが、ロイシン生合成に関与するリンゴ酸脱水素酵素の可溶化とリフォールディングに ClpB タンパクが重要なことから、ロイシン生合成に関与している可能性が考えられている[26] 。また好中球減少の詳細な機序も不明であるが、CLPB タンパク質は ATPase 活性を持ち、HAX1 などの重要なタンパク質と相互作用することから、過剰なアポトーシスが関連していると考えられている。

臨床像

① 臨床症状　表現型は非常に多様であるが、ほとんどの患者は幼児期に発症し、さまざまな運動異常や精神運動発達遅滞を伴う進行性の脳症を示す。重症度も様々で、生後早期から重度の神経障害を認める例から神経発達が正常な例まで報告されている。好中球減少も程度はさまざまであるが、その重症度は神経学的な表現型の重症度と一致する。また急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群/骨髄単球性前白血病に進行した例も報告されている[26]。

② 身体所見　ほとんどの症例で錐体路に病変がみられ、生後数ヶ月から重度の筋緊張低下を認め、その後重度の両側性痙縮へ進行する。最重症例では出生時から全身の筋緊張が高まった「stiff baby」として生まれた。約半数の例で小頭症を示し、顔面奇形を認める例もある。

③ 検査所見　全例で尿中 3-MGA の増加を認める。骨髄検査では、前骨髄球の段階での maturation arrest を示す。

診断

特徴的な臨床症状や尿中 3-MGS の増加を認める患者に対し、責任遺伝子（CLPB）の解析を行うことで確定診断にいたる。ただし、先天性好中球減少症の患者に対しても CLPB 遺伝子変異は考慮されるべきである。

治療

現在のところ特異的治療はなく、対症療法のみ行われている。

合併症

白内障を 14 例中 5 例に認めた他、痙攣や心筋症、甲状腺機能低下、注意欠陥多動性障害、失読症、書字障害などが報告されている。

社会保障

・小児慢性特定疾患

8 有機酸代謝異常症　大分類 2 メチルグルタコン尿症 細分類 28

・指定難病

メチルグルタコン酸尿症　告知番号 324

9. G-CSF 受容体欠損症

疾患背景

2014 年 Triot らにより、2 家族 4 人の患者において重症先天性好中球減少症の責任遺伝子として、顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-colony stimulation factor: G-CSF)受容体をコードする CSF3R 遺伝子が同定された[29]。常染色体劣性遺伝形式をとり、乳児期より好中球減少による感染を繰り返す。

病因・病態

G-CSF は単球・マクロファージ、血管内皮細胞、骨髄間質細胞、線維芽細胞などで産生される造血系サイトカインの一つであり、顆粒球・好中球系前駆細胞や顆粒球・マクロファージ系前駆細胞に作用して、細胞の分裂を促し、成熟好中球への分化を誘導する。このような細胞の分化増殖作用は、G-CSF 受容体との結合に強く依存する。本疾患は、G-CSF 受容体の細胞外ドメインをコードする CSF3R 遺伝子の変異が原因である。報告されている変異の機能解析では、G-CSF と G-CSF 受容体との結合能は正常だが、WSXWS モチーフが不安定となることで、活性タンパク質の適切なフォールディングが阻害され細胞膜への輸送が障害される。そのため好中球減少が起こるとされるが、詳細な病態は不明である。

臨床像 [29]

① 臨床症状　乳児期より重症細菌感染症を繰り返す。
② 身体所見　特記すべき身体所見は認めない。
③ 検査所見　骨髄では ELANE や HAX1 遺伝子異常とは異なり、好中球の成熟障害はみられない。

診断

好中球減少を認める患者に対し、責任遺伝子（CSF3R)の解析を行うことで確定診断にいたる。

治療

G-CSF 製剤に対して反応不良である。GM-CSF の投与により好中球数が回復した症例も報告されている[30]。

合併症

これまでに 13 名の患者が報告されているが、MDS/AML の発症は報告されて

いない[29-31]。また、その他の疾患の合併の報告もない。

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

10. SMARCD2 欠損症

疾患背景

2017 年 Witzel らにより、好中球減少症、特異的顆粒欠乏症、芽球増加を伴う骨髄異形成、および様々な発生異常を特徴とする 3 家族 4 人の患者から、SMARCD2 遺伝子のホモ接合性機能喪失変異が同定された[32]。常染色体劣性遺伝形式をとり、好中球二次顆粒欠損症（neutrophil-specifiv granule deficiency: SGD）の 2 型に分類される。

病因・病態

SMARCD2 遺伝子は、SWI/SNF(SWItch/Surose Non-Fermenting)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 をコードする。SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体は、骨髄系細胞に特異的な転写因子である CCAAT/Enhancer Binding Protein-ε（CEBPε）を好中球の二次顆粒遺伝子のプロモーターに誘導し、顆粒球の分化に必要である。本疾患では SMARDCD2 タンパクの欠損により、二次顆粒遺伝子の発現が障害される。二次顆粒の産生は、前骨髄球から骨髄球の分化に重要であり、また二次顆粒欠損により機能的にも異常をきたす。

臨床像

① 臨床症状　新生児期に臍帯脱落遅延を呈し、その後、肺炎、敗血症、慢性下痢などの重篤な再発性細菌感染症や真菌感染症を発症する。

② 身体所見　耳介低位や特異顔貌、歯牙形成不全などが報告されている。

③ 検査所見　血液学的検査では、ミエロペルオキシダーゼやラクトフェリンなどの二次顆粒の発現低下または欠如を伴う好中球減少を認める。骨髄では好中球顆粒球の減少、好中球の成熟停止、異形巨核球などを伴う過形成像を認め、進行性の骨髄異形成を呈する。4 名中 2 名は貧血を呈し、1 名は血小板減少症を呈していた。

診断

好中球減少、二次顆粒欠損を認める患者に対し、責任遺伝子（SMARCD2)の解析を行うことで確定診断にいたる。

治療

これまで報告されている 6 例のうち、4 例で造血幹細胞移植が行われたいず

れも生存している。一方、移植が行われなかった 2 例はともに幼児期に死亡している。症例数は限られるが、造血幹細胞移植が有効な可能性がある。G-CSF 製剤に対する反応は不良と考えられる。

合併症

軽度から中等度の発達遅滞や学習障害、特異顔貌や骨粗鬆症、股関節形成不全など骨の異常、歯牙形成不全などが報告されている。

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

11. Specific granule 欠損症

疾患背景

好中球特異的顆粒欠損症（SGD）1 型は、好中球の機能障害、好中球核の両葉化、好中球特異的顆粒の欠如を特徴とするまれな常染色体劣性の原発性免疫不全症である。SGD の責任遺伝子として CCAAT/Enhancer Binding Protein-ε をコードする CEBPE 遺伝子が同定されており、これまでに 3 例が報告されている[33-35]。

病因・病態

C/EBPε は、広く発現する転写因子である CEBP ファミリーのメンバーであり、顆粒球の分化に必須である。また C/EBPε は、ラクトフェリンやディフェンシンなどの二次顆粒タンパク質をコードする遺伝子の発現に不可欠である。C/EBPε 異常症の患者の好中球は、非典型的な両葉状の核を示し、すべての二次および三次顆粒タンパク質の発現を欠き、走化性、凝集性、受容体のアップレギュレーション、および殺菌活性などの機能にも欠陥があるため、再発性の重篤な細菌感染症を引き起こす。

臨床像

① 臨床症状　好中球の機能異常により、生後早期から特に皮膚、耳、肺、リンパ節などの重篤な細菌感染症を繰り返す。
② 身体所見　明らかな身体的異常は報告されていない。
③ 検査所見　末梢血塗末標本で好中球に特徴的な両葉状の核と細胞質顆粒の欠如を認める。

診断

重症細菌感染症を繰り返し、二次顆粒欠損を認める患者に対し、責任遺伝子（CEBPE)の解析を行うことで確定診断にいたる。

治療

感染症治療を中心とした対症療法を行う。これまでに造血幹細胞移植を試行した報告はない。また G-CSF を使用した報告はなく、その有効性は不明である。

合併症

SGD2 型のような神経、骨の合併症はこれまでに報告されていない。MDS/AML を発症した報告もない。

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

12. Scwachmann-Diamond 症候群

疾患背景

Scwachmann-Diamond 症候群（SDS）は、膵外分泌不全、骨髄不全、骨格異常を主徴とする先天性骨髄不全症候群である。1964 年に Shwachman らによって初めて報告された。常染色体劣性遺伝形式をとり、これまでに責任遺伝子として SBDS、DNAJC21、EFL1 が報告されている[36-38]。SDS のほとんどは SBDS 遺伝子異常により、DNAJC21 遺伝子異常、EFL1 遺伝子異常はそれぞれ 1%未満と稀である。

病因・病態

SBDS、DNAJC21、EFL1 タンパクはいずれもリボソーム生成、特に 60S サブユニットの成熟に重要な役割を果たす。これらのタンパクの異常により、成熟したリボソームの形成が阻害されることで骨髄不全などの症状をきたすと考えられている[38, 39]。特に SDS 患者の CD34 陽性骨髄細胞では、Fas を介したアポトーシスが亢進していることが報告されている[40]。

臨床像

① 臨床症状

血液学的異常：ほとんどの症例で好中球減少を認め、幼少期からの再発性細菌感染症をきたす。貧血、血小板減少も大部分に認められ、多くは断続的であったり、臨床的に無症状であったりするが、一部の患者では重症再生不良性貧血の診断基準を満たす。また SDS では骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の発症リスクが高く、これらの予後は不良である。

膵外分泌不全：乳児期より脂肪性下痢、発育不全をきたす。重症度は軽症から重症までさまざまであるが、多くの患者で年齢とともに症状が改善し、4 歳までに脂肪吸収が正常となり、半数の患者で膵酵素補充を中止することができる。

② 身体所見　胸郭異常や骨幹端形成異常証などの骨格異常を高率に認め、約半数で低身長を認める。

③ 検査所見

血液学的検査：末梢血では上記のような血球減少を認め、MCV、HbF の高値がしばしば認められる。骨髄では、軽度の異形成がしばしば認められる。また MDS/AML を発症していないにもかかわらず del(20)(q11)や i(7)(q10)などの染色体異常を起こすことが知られている。これらは自然に消失する場合が多く、解釈には注意が必要である。また、好中球の遊走能異常が報告さ

れており、細菌感染症の重要な要因と考えられる。

膵外分泌不全：血清トリプシノーゲン、膵型アミラーゼの低値、便中脂肪定量検査の異常、腹部画像検査で膵臓脂肪腫症などを認める。病理学的には腺房が広範に脂肪に置換されている。

骨異常：低回転性の骨粗鬆症が報告されている。

診断

膵外分泌不全および血液学的異常を認める症例について、責任遺伝子（DNAJC21、EFL1、SBDS）の解析を行い、両アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

治療

膵外分泌性不全に対しては、膵酵素の経口投与と脂溶性ビタミンの補給が行われる。貧血や血小板減少に対しては、赤血球や血小板の輸血が考慮される。重症感染症や、好中球数が 500/mm3 以下の状態が続く場合には、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）が使用される。重度の汎血球減少症、MDS/AML の治療には造血幹細胞移植（HSCT）を考慮すべきである。

合併症

血清アミノトランスフェラーゼの上昇を伴う肝腫大および肝機能障害がしばしば認められ、特に DNAJC21 異常症で多い。そのほか認知障害、行動障害、皮膚の異常、歯牙の異常、先天性下垂機能低下症、糖尿病、成長ホルモン欠乏症、心疾患などが報告されている。

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 39：シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

13. HYOU1 欠損症

疾患背景

2017 年に好中球減少、複合免疫不全、糖代謝異常を示す 45 歳の女性の症例において HYOU1 遺伝子異常が同定された[41]。現時点でこの一例の報告のみである。

病因・病態

HYOU1 は小胞体やミトコンドリアに局在するシャペロンであり、酸化ストレスや小胞体ストレス反応等の細胞ストレス反応に関与する分子である。HYOU1 の ATPase domain の変異によりシャペロン機能に必要な構造変化が障害され、小胞体ストレス反応やミトコンドリア機能障害から細胞死が誘導されると考えられている[41]。

臨床像

① 臨床症状　出生時より発育不全、複合免疫不全、糖代謝異常（ストレス誘導性低血糖）や、重症の細菌ヘルペス歯肉口内炎、成人期にヘルペス脳炎、外陰部疣贅を発症する。免疫調節障害の症状として、思春期に化膿性汗腺炎、成人期に高安病を発症する。HPV 感染様々な程度の好中球減少を認め、生後より細菌感染症を反復する。また遅発月経を認める。

② 身体所見　成長障害、顔面形成異常（瓜実顔、傾斜の大きい前額, 毛髪線高位、耳介低位、高口蓋など）鳩胸、長管骨の骨幹端の拡大が認められる。

③ 検査所見　好中球減少症、樹状細胞、B 細胞欠損の他、小球性低色素性貧血や変動性の血小板減少症を認める。好中球遊走能の軽度低下、活性酸素産生能の亢進も合併する。骨髄所見では顆粒球の成熟障害を認める。

診断

好中球減少及び複合免疫不全、成長障害や糖代謝異常を認める症例において、責任遺伝子（HYOU1）の解析を行い、両アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

治療

1 症例のみの報告であるが、G-CSF 製剤の投与により骨髄でみられた顆粒球成熟障害は改善されている。またガンマグロブリン製剤の投与により細菌感染症の頻度が低下している。悪性転化は認められていない。

合併症

成長障害、顔面形成異常、複合免疫不全、糖代謝異常

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類 5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

14. SRP54 欠損症

疾患背景

2017 年に Shwachman-Diamond 症候群（SDS）において SRP54 遺伝子異常が同定された[42]。その後 2018 年に SCN においても新たな責任遺伝子として、SRP54 が報告された[43]。SCN の原因として ELANE 異常症の次に頻度が多いとの報告もあり、本邦でも症例報告が挙がってきている。

病因・病態

SRP (Signal Recognition Particle)は一つの RNA 分子と 6 つの蛋白質(SRP54, SRP19, SRP68, SRP72, SRP9, SRP14)より構成されているリボ核蛋白質複合体であり、リボソームで翻訳が始まった新生蛋白質の小胞体内への輸送に関与する。GTPase 蛋白である SRP54 遺伝子異常により、小胞体ストレス及びオートファジーが誘導され細胞死に至ると考えられている[43]。SRP54 の G1 ドメインの変異は血液学的異常のみ呈し、G4, G5 ドメインの変異は血液学的異常に加えて神経発達遅滞や膵外分泌不全と関連がある推定されている。参考までに SRP72 遺伝子異常は再生不良性貧血及び MDS を呈した 2 家系で同定されている。また、最近 SRP68 のホモ接合性変異が好中球減少症において同定されている[44]。

臨床像と重症度分類

① 臨床症状　多くの患者において ANC 500/μl 未満の好中球減少を認め、生後より細菌感染症を反復する。周期性好中球減少症を呈する症例報告もある。一部の患者に膵外分泌不全や神経症状（神経発達遅滞、学習障害、てんかん、自閉症など）、骨症状がみられる。

② 身体所見　神経発達遅滞や骨格異常を合併することがある。骨異常を呈する症例では、胸郭異常や骨幹端形成異常証などの骨格異常を認める。

③ 検査所見　好中球減少症が認められる。便中エラスターゼ、血清リパーゼ、血清トリプシノーゲン、膵型アミラーゼの低値、便中脂肪定量検査の異常があれば膵外分泌不全を疑う。通常骨髄では前骨髄球の段階での成熟障害を認めるが、成熟障害が間欠的にみられる場合も報告されている[45]。

診断

生後より好中球減少症を呈する症例について、責任遺伝子（SRP54）の解析を行い、片アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

治療

多くの患者においてG-CSF投与で好中球増加が認められているが、約40%の患者はG-CSF抵抗性もしくは高用量を必要としている[45]。膵外分泌不全に対しては、膵酵素の経口投与と脂溶性ビタミンの補給が行われる。歯肉口内炎も多くの患者で認められており、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。

合併症

膵外分泌不全や神経症状、骨格異常の合併に注意が必要である。悪性転化の報告は現時点で認めていない。

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患

大分類5：原発性食細胞機能不全症および欠損症

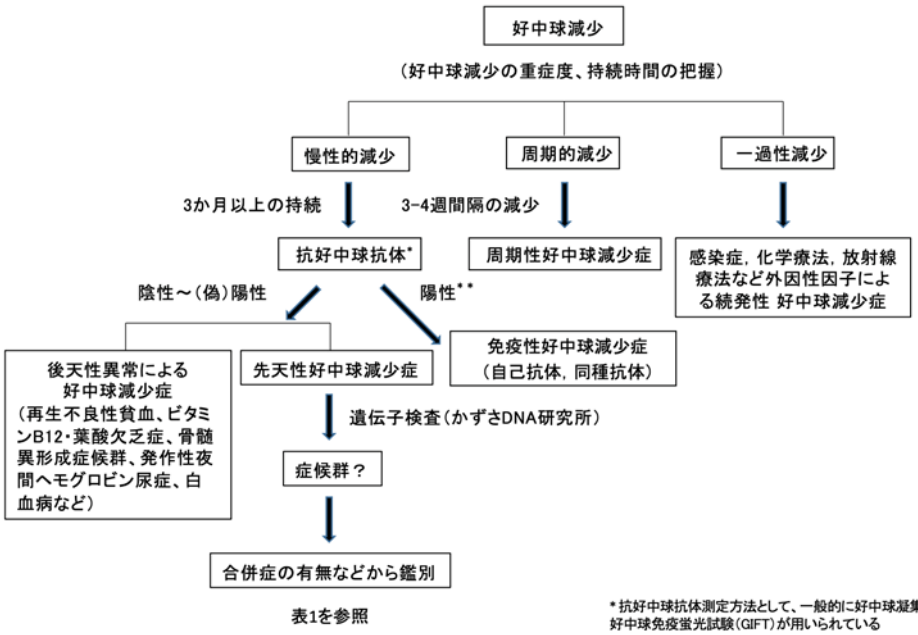
細分類 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号65

診断

好中球減少を認めた場合の診断フローチャートを示す。



* 抗好中球抗体測定方法として、一般的に好中球凝集試験（GAT）や好中球免疫蛍光試験（GIFT）が用いられている

** 抗好中球抗体が陽性であっても、検査の感度、特異性の不十分さからSCNの可能性は排除できない

表 1

先天性好中球減少症	責任遺伝子	遺伝形式	合併所見	G-CSFへの反応性	MDS/AMLのリスク
1. 糖原病1b型	*G6PT1*	AR	空腹時低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症、肝腫大	有り	報告有り
2. X連鎖性好中球減少症	*WAS*	XL GOF	好中球減少、骨髄球分化障害、単球減少、リンパ球異常	有り	報告有り
3. P14/LAMTOR2欠損症	*LAMTOR2*	AR	好中球減少、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	有り	報告無し
4. Barth症候群	*TAZ*	XL	心筋症、筋疾患、成長障害、好中球減少	有り	報告無し
5. Cohen症候群	*VPS13B*	AR	顔面奇形、精神発達遅滞、肥満、難聴、好中球減少	有り	報告無し
6. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	*USB1*	AR	網膜症、発達遅滞、顔面奇形、多形皮膚萎縮	有り	報告有り
7. JAGN1欠損症	*JAGN1*	AR	骨髄球分化障害、骨減少症	無し	報告有り
8. 3-Methylglutaconic aciduria	*CLPB*	AR	神経認知発達異常、小頭症、低血糖、筋緊張低、運動失調、痙攣、白内障、子宮内発育遅延	有り	報告有り
9. G-CSF受容体欠損症	*CSF3R*	AR	ストレス応答性好中球産生障害	無し	報告無し
10. SMARCD2欠損症	*SMARCD2*	AR	好中球減少症、発達障害、骨、造血幹細胞、骨髄異形成	無し	報告有り
11. Specific granule欠損症	*CEBPE*	AR	好中球減少、分葉核好中球	不明	報告無し
12. Shwachman-Diamond症候群	*SBDS*	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成	有り	報告有り
	DNAJC21	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成		報告有り
	EFL1	AR			報告無し
13. HYOU1欠損症	*HYOU1*	AR	低血糖、炎症性合併症	有り	報告無し
14. SRP54欠損症	*SRP54*	AD	好中球減少、膵外分泌不全、骨形成不全	有り	報告無し

重症度分類

好中球減少症における重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は 好中球絶対数の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。G-CSF の使用の有無にかかわらず、MDS/AML への移行・進展症例は最重症である。

表 2 重症度分類

軽症から中等症	咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、皮膚感染症、 蜂窩織炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍
重症	肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、 中枢神経系感染症（比較的稀）、MDS/AML への進展

フォローアップ指針

好中球減少症のみならず、合併症に応じたフォローアップが必要である。一部の疾患で MDS/AML へ進展が報告されており、慎重な経過観察が必要である。

診療上注意すべき点

好中球減少症に伴う感染症のコントロールが重要である。疾患によって G-CSF 製剤に不応であるため、遺伝子型による疾患に応じた治療管理が求められる。MDS/AML 合併例が報告されている疾患については特に注意深いフォローが必要である。

予後、成人期の課題

各疾患において、好中球減少症及び他の身体症状、合併症に応じた治療及びフォローアップが望まれる。

文献

1. A.M. Li, S. Thyagu, D. Maze, R. Schreiber, S. Sirrs, S. Stockler-Ipsiroglu, H. Sutherland, S. Vercauteren, K.R. Schultz, Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length, Pediatr Hematol Oncol 35(1) (2018) 45-51.
2. J.Y. Chou, H.S. Jun, B.C. Mansfield, Neutropenia in type Ib glycogen storage disease, Curr Opin Hematol 17(1) (2010) 36-42.
3. J.P. Rake, G. Visser, P. Labrune, J.V. Leonard, K. Ullrich, G.P. Smit,

Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I), Eur J Pediatr 161 Suppl 1 (2002) S20-34.
4. G. Visser, J.P. Rake, J. Fernandes, P. Labrune, J.V. Leonard, S. Moses, K. Ullrich, G.P. Smit, Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I, J Pediatr 137(2) (2000) 187-91.
5. D.C. Dale, A.A. Bolyard, T. Marrero, M.L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L.A. Boxer, P.S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I.A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D.A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, Curr Opin Hematol 26(1) (2019) 16-21.
6. D. Melis, G. Minopoli, F. Balivo, P. Marcolongo, R. Parini, S. Paci, C. Dionisi-Vici, R. Della Casa, A. Benedetti, G. Andria, G. Parenti, Vitamin E Improves Clinical Outcome of Patients Affected by Glycogen Storage Disease Type Ib, JIMD Rep 25 (2016) 39-45.
7. K. Devriendt, A.S. Kim, G. Mathijs, S.G. Frints, M. Schwartz, J.J. Van Den Oord, G.E. Verhoef, M.A. Boogaerts, J.P. Fryns, D. You, M.K. Rosen, P. Vandenberghe, Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia, Nat Genet 27(3) (2001) 313-7.
8. P.J. Ancliff, M.P. Blundell, G.O. Cory, Y. Calle, A. Worth, H. Kempski, S. Burns, G.E. Jones, J. Sinclair, C. Kinnon, I.M. Hann, R.E. Gale, D.C. Linch, A.J. Thrasher, Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia, Blood 108(7) (2006) 2182-9.
9. D.A. Moulding, M.P. Blundell, D.G. Spiller, M.R. White, G.O. Cory, Y. Calle, H. Kempski, J. Sinclair, P.J. Ancliff, C. Kinnon, G.E. Jones, A.J. Thrasher, Unregulated actin polymerization by WASp causes defects of mitosis and cytokinesis in X-linked neutropenia, J Exp Med 204(9) (2007) 2213-24.
10. K. Beel, M.M. Cotter, J. Blatny, J. Bond, G. Lucas, F. Green, V. Vanduppen, D.W. Leung, S. Rooney, O.P. Smith, M.K. Rosen, P. Vandenberghe, A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene, Br J Haematol 144(1) (2009) 120-6.

11. M. He, M.B. Saeed, J. Record, M. Keszei, L. Goncalves Pinho, L. Vasconcelos-Fontes, R. D'Aulerio, R. Vieira, M.M.S. Oliveira, C. Geyer, L. Bohaumilitzky, M. Thiemann, E. Deordieva, L. Buedts, J.P. Matias Lopes, D. Pershin, L. Hammarstrom, Y. Xia, X. Zhao, C. Cunningham-Rundles, A.J. Thrasher, S.O. Burns, V. Cotta-de-Almeida, C. Liu, A. Shcherbina, P. Vandenberghe, L.S. Westerberg, Overactive WASp in X-linked neutropenia leads to aberrant B-cell division and accelerated plasma cell generation, J Allergy Clin Immunol (2021).
12. G. Bohn, A. Allroth, G. Brandes, J. Thiel, E. Glocker, A.A. Schaffer, C. Rathinam, N. Taub, D. Teis, C. Zeidler, R.A. Dewey, R. Geffers, J. Buer, L.A. Huber, K. Welte, B. Grimbacher, C. Klein, A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14, Nat Med 13(1) (2007) 38-45.
13. D. Teis, N. Taub, R. Kurzbauer, D. Hilber, M.E. de Araujo, M. Erlacher, M. Offterdinger, A. Villunger, S. Geley, G. Bohn, C. Klein, M.W. Hess, L.A. Huber, p14-MP1-MEK1 signaling regulates endosomal traffic and cellular proliferation during tissue homeostasis, J Cell Biol 175(6) (2006) 861-8.
14. F. Sparber, J.M. Scheffler, N. Amberg, C.H. Tripp, V. Heib, M. Hermann, S.P. Zahner, B.E. Clausen, B. Reizis, L.A. Huber, P. Stoitzner, N. Romani, The late endosomal adaptor molecule p14 (LAMTOR2) represents a novel regulator of Langerhans cell homeostasis, Blood 123(2) (2014) 217-27.
15. S.L. Clarke, A. Bowron, I.L. Gonzalez, S.J. Groves, R. Newbury-Ecob, N. Clayton, R.P. Martin, B. Tsai-Goodman, V. Garratt, M. Ashworth, V.M. Bowen, K.R. McCurdy, M.K. Damin, C.T. Spencer, M.J. Toth, R.I. Kelley, C.G. Steward, Barth syndrome, Orphanet J Rare Dis 8 (2013) 23.
16. C. Ferreira, G. Pierre, R. Thompson, H. Vernon, Barth Syndrome, in: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, G. Mirzaa, A. Amemiya (Eds.), GeneReviews(®), University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), 1993.
17. A. Bowron, R. Frost, V.E. Powers, P.H. Thomas, S.J. Heales, C.G. Steward, Diagnosis of Barth syndrome using a novel LC-MS/MS method for leukocyte cardiolipin analysis, J Inherit Metab Dis 36(5) (2013) 741-6.
18. L. Duplomb, S. Duvet, D. Picot, G. Jego, S. El Chehadeh-Djebbar, N. Marle, N. Gigot, B. Aral, V. Carmignac, J. Thevenon, E. Lopez, J.B.

Riviere, A. Klein, C. Philippe, N. Droin, E. Blair, F. Girodon, J. Donadieu, C. Bellanne-Chantelot, L. Delva, J.C. Michalski, E. Solary, L. Faivre, F. Foulquier, C. Thauvin-Robinet, Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects, Hum Mol Genet 23(9) (2014) 2391-9.
19. S. Koike, R. Jahn, SNAREs define targeting specificity of trafficking vesicles by combinatorial interaction with tethering factors, Nat Commun 10(1) (2019) 1608.
20. K. Hurmerinta, S. Pirinen, O. Kovero, S. Kivitie-Kallio, Craniofacial features in Cohen syndrome: an anthropometric and cephalometric analysis of 14 patients, Clin Genet 62(2) (2002) 157-64.
21. O. Olivieri, S. Lombardi, C. Russo, R. Corrocher, Increased neutrophil adhesive capability in Cohen syndrome, an autosomal recessive disorder associated with granulocytopenia, Haematologica 83(9) (1998) 778-82.
22. L. Wang, C. Clericuzio, L. Larizza, Poikiloderma with Neutropenia, in: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, G. Mirzaa, A. Amemiya (Eds.), GeneReviews(®), University of Washington, Seattle
23. Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), 1993.
24. H. Vahidnezhad, L. Youssefian, A.H. Saeidian, L.M. Boyden, A. Touati, N. Harvey, M. Naji, M. Zabihi, M. Barzegar, S. Sotoudeh, L. Liu, A. Guy, A. Kariminejad, S. Zeinali, K.A. Choate, J.A. McGrath, J. Uitto, Kindler epidermolysis bullosa-like skin phenotype and downregulated basement membrane zone gene expression in poikiloderma with neutropenia and a homozygous USB1 mutation, Matrix Biol 99 (2021) 43-57.
25. S. Bilgic Eltan, A.P. Sefer, I.S. Karakus, A. Ozen, E. Karakoc-Aydiner, S. Baris, Lymphopenia with Low T and NK Cells in a Patient with USB1 Mutation, Rare Findings in Clericuzio-Type Poikiloderma with Neutropenia, J Clin Immunol 41(5) (2021) 1106-1111.
26. K. Boztug, P.M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, A. Antonopoulos, S.M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J.W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C.D. Conde, M.H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J.M. Penninger, K.L. Bennett,

J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, Nat Genet 46(9) (2014) 1021-7.

27. S.B. Wortmann, S. Zietkiewicz, M. Kousi, R. Szklarczyk, T.B. Haack, S.W. Gersting, A.C. Muntau, A. Rakovic, G.H. Renkema, R.J. Rodenburg, T.M. Strom, T. Meitinger, M.E. Rubio-Gozalbo, E. Chrusciel, F. Distelmaier, C. Golzio, J.H. Jansen, C. van Karnebeek, Y. Lillquist, T. Lucke, K. Ounap, R. Zordania, J. Yaplito-Lee, H. van Bokhoven, J.N. Spelbrink, F.M. Vaz, M. Pras-Raves, R. Ploski, E. Pronicka, C. Klein, M.A. Willemsen, A.P. de Brouwer, H. Prokisch, N. Katsanis, R.A. Wevers, CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder, Am J Hum Genet 96(2) (2015) 245-57.
C. Saunders, L. Smith, F. Wibrand, K. Ravn, P. Bross, I. Thiffault, M. Christensen, A. Atherton, E. Farrow, N. Miller, S.F. Kingsmore, E. Ostergaard, CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria, Am J Hum Genet 96(2) (2015) 258-65.
28. J.M. Capo-Chichi, S. Boissel, E. Brustein, S. Pickles, C. Fallet-Bianco, C. Nassif, L. Patry, S. Dobrzeniecka, M. Liao, D. Labuda, M.E. Samuels, F.F. Hamdan, C. Vande Velde, G.A. Rouleau, P. Drapeau, J.L. Michaud, Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria, J Med Genet 52(5) (2015) 303-11.
29. A. Triot, P.M. Jarvinen, J.I. Arostegui, D. Murugan, N. Kohistani, J.L. Dapena Diaz, T. Racek, J. Puchalka, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, D. Kotlarz, D. Pfeifer, C. Diaz de Heredia Rubio, M.A. Ozdemir, T. Patiroglu, M. Karakukcu, J. Sanchez de Toledo Codina, J. Yague, I.P. Touw, E. Unal, C. Klein, Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia, Blood 123(24) (2014) 3811-7.
30. M. Klimiankou, O. Klimenkova, M. Uenalan, A. Zeidler, S. Mellor-Heineke, S. Kandabarau, J. Skokowa, C. Zeidler, K. Welte, GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations, Blood 126(15) (2015) 1865-7.
31. E.G.G. Sprenkeler, A.T.J. Tool, I.C. Kreft, F.P.J. van Alphen, S.L.

Seneviratne, J. Maimaris, A. Luqmani, K. van Leeuwen, R. van Bruggen, S.O. Burns, T.W. Kuijpers, Loss-of-function mutations in CSF3R cause moderate neutropenia with fully mature neutrophils: two novel pedigrees, Br J Haematol 191(5) (2020) 930-934.

32. M. Witzel, D. Petersheim, Y. Fan, E. Bahrami, T. Racek, M. Rohlfs, J. Puchalka, C. Mertes, J. Gagneur, C. Ziegenhain, W. Enard, A. Stray-Pedersen, P.D. Arkwright, M.R. Abboud, V. Pazhakh, G.J. Lieschke, P.M. Krawitz, M. Dahlhoff, M.R. Schneider, E. Wolf, H.P. Horny, H. Schmidt, A.A. Schaffer, C. Klein, Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes, Nat Genet 49(5) (2017) 742-752.
33. J.A. Lekstrom-Himes, S.E. Dorman, P. Kopar, S.M. Holland, J.I. Gallin, Neutrophil-specific granule deficiency results from a novel mutation with loss of function of the transcription factor CCAAT/enhancer binding protein epsilon, J Exp Med 189(11) (1999) 1847-52.
34. A.F. Gombart, M. Shiohara, S.H. Kwok, K. Agematsu, A. Komiyama, H.P. Koeffler, Neutrophil-specific granule deficiency: homozygous recessive inheritance of a frameshift mutation in the gene encoding transcription factor CCAAT/enhancer binding protein--epsilon, Blood 97(9) (2001) 2561-7.
35. T. Wada, T. Akagi, M. Muraoka, T. Toma, K. Kaji, K. Agematsu, H.P. Koeffler, T. Yokota, A. Yachie, A Novel In-Frame Deletion in the Leucine Zipper Domain of C/EBPepsilon Leads to Neutrophil-Specific Granule Deficiency, J Immunol 195(1) (2015) 80-6.
36. J.R. Woloszynek, R.J. Rothbaum, A.S. Rawls, P.J. Minx, R.K. Wilson, P.J. Mason, M. Bessler, D.C. Link, Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome, Blood 104(12) (2004) 3588-90.
37. S. Dhanraj, A. Matveev, H. Li, S. Lauhasurayotin, L. Jardine, M. Cada, B. Zlateska, C.S. Tailor, J. Zhou, R. Mendoza-Londono, A. Vincent, P.R. Durie, S.W. Scherer, J.M. Rommens, E. Heon, Y. Dror, Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome, Blood 129(11) (2017) 1557-1562.
38. S. Tan, L. Kermasson, A. Hoslin, P. Jaako, A. Faille, A. Acevedo-Arozena, E. Lengline, D. Ranta, M. Poirée, O. Fenneteau, H. Ducou le Pointe, S. Fumagalli, B. Beaupain, P. Nitschké, C. Bôle-Feysot, J.P. de Villartay, C.

Bellanné-Chantelot, J. Donadieu, C. Kannengiesser, A.J. Warren, P. Revy, EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman-Diamond syndrome, Blood 134(3) (2019) 277-290.
39. C.C. Wong, D. Traynor, N. Basse, R.R. Kay, A.J. Warren, Defective ribosome assembly in Shwachman-Diamond syndrome, Blood 118(16) (2011) 4305-12.
40. Y. Dror, M.H. Freedman, Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway, Blood 97(10) (2001) 3011-6.
41. E.M. Haapaniemi, C.L. Fogarty, S. Keskitalo, S. Katayama, H. Vihinen, M. Ilander, S. Mustjoki, K. Krjutskov, M. Lehto, T. Hautala, O. Eriksson, E. Jokitalo, V. Velagapudi, M. Varjosalo, M. Seppanen, J. Kere, Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1, J Allergy Clin Immunol 139(4) (2017) 1391-1393 e11.
42. R. Carapito, M. Konantz, C. Paillard, Z. Miao, A. Pichot, M.S. Leduc, Y. Yang, K.L. Bergstrom, D.H. Mahoney, D.L. Shardy, G. Alsaleh, L. Naegely, A. Kolmer, N. Paul, A. Hanauer, V. Rolli, J.S. Muller, E. Alghisi, L. Sauteur, C. Macquin, A. Morlon, C.S. Sancho, P. Amati-Bonneau, V. Procaccio, A.L. Mosca-Boidron, N. Marle, N. Osmani, O. Lefebvre, J.G. Goetz, S. Unal, N.A. Akarsu, M. Radosavljevic, M.P. Chenard, F. Rialland, A. Grain, M.C. Bene, M. Eveillard, M. Vincent, J. Guy, L. Faivre, C. Thauvin-Robinet, J. Thevenon, K. Myers, M.D. Fleming, A. Shimamura, E. Bottollier-Lemallaz, E. Westhof, C. Lengerke, B. Isidor, S. Bahram, Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features, J Clin Invest 127(11) (2017) 4090-4103.
43. C. Bellanné-Chantelot, B. Schmaltz-Panneau, C. Marty, O. Fenneteau, I. Callebaut, S. Clauin, A. Docet, G.L. Damaj, T. Leblanc, I. Pellier, C. Stoven, S. Souquere, I. Antony-Debré, B. Beaupain, N. Aladjidi, V. Barlogis, F. Bauduer, P. Bensaid, O. Boespflug-Tanguy, C. Berger, Y. Bertrand, L. Carausu, C. Fieschi, C. Galambrun, A. Schmidt, H. Journel, F. Mazingue, B. Nelken, T.C. Quah, E. Oksenhendler, M. Ouachée, M. Pasquet, V. Saada, F. Suarez, G. Pierron, W. Vainchenker, I. Plo, J. Donadieu, Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome, Blood

132(12) (2018) 1318-1331.
44. B. Schmaltz-Panneau, A. Pagnier, S. Clauin, J. Buratti, C. Marty, O. Fenneteau, K. Dieterich, B. Beaupain, J. Donadieu, I. Plo, C. Bellanné-Chantelot, Identification of biallelic germline variants of SRP68 in a sporadic case with severe congenital neutropenia, Haematologica 106(4) (2021) 1216-1219.
45. F. Saettini, A. Cattoni, M. D'Angio, P. Corti, S. Maitz, F. Pagni, D. Seminati, L. Pezzoli, M. Iascone, A. Biondi, S. Bonanomi, Intermittent granulocyte maturation arrest, hypocellular bone marrow, and episodic normal neutrophil count can be associated with SRP54 mutations causing Shwachman-Diamond-like syndrome, Br J Haematol 189(4) (2020) e171-e174.

2 章　推奨

CQ 1 先天性好中球減少症を呈する疾患において造血幹細胞移植が必要か？

推奨
G-CSF に不応で重症感染症を繰り返す場合や、MDS/AML の発症あるいはそのリスクが高い疾患では、根治療法として造血幹細胞移植が有用である
根拠の確かさ：C

要約

感染症管理が困難な場合や MDS/AML の発症あるいはハイリスクである場合に、造血幹細胞移植は根治療法として考慮される。

解説

多くの疾患で、G-CSF により好中球の上昇が認められ、抗菌薬との併用により、感染症管理が可能である。一方、糖原病 1b 型[1]や JAGN1 欠損症[2]、SMARCD2 欠損症[3]、Scwachmann-Diamond 症候群[4]などでは造血幹細胞移植の有効性が報告されており、特に G-CSF に不応で重症感染症を繰り返す場合や、MDS/AML の発症あるいはそのリスクが高い場合に検討される。ただし、合併症などが存在する場合には総合的な判断が必要である。

検索式　Pubmed で以下の通り検索を行なったが、heterogenous な稀少疾患群のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。
“congenital neutropenia” and “hematopoietic stem cell transplantation” 77 件

1. D.C. Dale, A.A. Bolyard, T. Marrero, M.L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L.A. Boxer, P.S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I.A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D.A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, Curr Opin Hematol 26(1) (2019) 16-21.
2. K. Boztug, P.M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, A. Antonopoulos, S.M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J.W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C.D. Conde, M.H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni,

C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J.M. Penninger, K.L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, Nat Genet 46(9) (2014) 1021-7.
3. E. Yucel, I.S. Karakus, A. Krolo, A. Kiykim, R.J. Heredia, Z. Tamay, F.E. Cipe, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen, S. Karaman, K. Boztug, S. Baris, Novel Frameshift Autosomal Recessive Loss-of-Function Mutation in SMARCD2 Encoding a Chromatin Remodeling Factor Mediates Granulopoiesis, J Clin Immunol 41(1) (2021) 59-65.
4. Y. Dror, J. Donadieu, J. Koglmeier, J. Dodge, S. Toiviainen-Salo, O. Makitie, E. Kerr, C. Zeidler, A. Shimamura, N. Shah, M. Cipolli, T. Kuijpers, P. Durie, J. Rommens, L. Siderius, J.M. Liu, Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome, Ann N Y Acad Sci 1242 (2011) 40-55.

CQ2 先天性好中球減少症を呈する疾患において G-CSF の投与は有用か？

推奨

G-CSF 製剤への反応性は疾患毎に異なる。G-CSF の有効性が報告されている疾患においては、患者の臨床症状に応じた G-CSF 投与が推奨される。ただし、MDS/AML の発症リスクが報告されている疾患においては、G-CSF 投与の利点とリスクを考慮した慎重な判断が求められる。

根拠の確かさ：C

要約

多くの疾患で G-CSF に対する反応は良好であるが、一部の疾患で臨床的効果が乏しいことが報告されている。また MDS/AML の素因がある疾患については、定期的なモニタリングと共に、重症感染症罹患時に使用を限定するなどの配慮が必要である。

解説

糖原病 1b 型[1]、P14/LAMTOR2 欠損症[2]、Barth 症候群（[3]、Cohen 症候群[4]、3-メチルグルタコン酸尿症[5]は、G-CSF に対する反応は良好であり、好中球数の増加と共に感染症罹患頻度の減少など臨床的有用性が報告されている。

一方、JAGN1 欠損症[6]や G-CSF 受容体欠損症[7]、SMARCD2 欠損症[8, 9]については、G-CSF に対する反応は不良とされる。X 連鎖性好中球減少症[10, 11]と Clericuzio 症候群[12]に関しては、好中球数の増加作用はあるものの臨床的に必ずしも有効とはいえないため、重症化リスクの高い乳児期、重度の好中球減少を伴う重症感染症罹患時などに限定した使用が推奨される。また、MDS/AML の発症あるいはその素因が報告されている糖原病 1b 型[1]、X 連鎖性好中球減少症[10]、Clericuzio 症候群[12]、JAGN1 欠損症[6]、3-メチルグルタコン酸尿症[5]、SMARCD2 欠損症[8]、Scwachmann-Diamond 症候群[13]では、G-CSF の漫然とした投与を避け、定期的な骨髄検査を考慮する必要がある。

検索式

Pubmed で以下の通り検索を行なったが、heterogenous な稀少疾患群のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。

“congenital neutropenia” and “G-CSF” 358 件

1. D.C. Dale, A.A. Bolyard, T. Marrero, M.L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L.A. Boxer, P.S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I.A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D.A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, Curr Opin Hematol 26(1) (2019) 16-21.
2. G. Bohn, A. Allroth, G. Brandes, J. Thiel, E. Glocker, A.A. Schaffer, C. Rathinam, N. Taub, D. Teis, C. Zeidler, R.A. Dewey, R. Geffers, J. Buer, L.A. Huber, K. Welte, B. Grimbacher, C. Klein, A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14, Nat Med 13(1) (2007) 38-45.
3. S.L. Clarke, A. Bowron, I.L. Gonzalez, S.J. Groves, R. Newbury-Ecob, N. Clayton, R.P. Martin, B. Tsai-Goodman, V. Garratt, M. Ashworth, V.M. Bowen, K.R. McCurdy, M.K. Damin, C.T. Spencer, M.J. Toth, R.I. Kelley, C.G. Steward, Barth syndrome, Orphanet J Rare Dis 8 (2013) 23.
4. [4] S. Kivitie-Kallio, J. Rajantie, E. Juvonen, R. Norio, Granulocytopenia in Cohen syndrome, Br J Haematol 98(2) (1997) 308-11.
5. S.B. Wortmann, S. Zietkiewicz, M. Kousi, R. Szklarczyk, T.B. Haack, S.W. Gersting, A.C. Muntau, A. Rakovic, G.H. Renkema, R.J. Rodenburg, T.M. Strom, T. Meitinger, M.E. Rubio-Gozalbo, E. Chrusciel, F. Distelmaier, C. Golzio, J.H. Jansen, C. van Karnebeek, Y. Lillquist, T. Lucke, K. Ounap,

R. Zordania, J. Yaplito-Lee, H. van Bokhoven, J.N. Spelbrink, F.M. Vaz, M. Pras-Raves, R. Ploski, E. Pronicka, C. Klein, M.A. Willemsen, A.P. de Brouwer, H. Prokisch, N. Katsanis, R.A. Wevers, CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder, Am J Hum Genet 96(2) (2015) 245-57.

6. K. Boztug, P.M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, A. Antonopoulos, S.M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J.W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C.D. Conde, M.H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J.M. Penninger, K.L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, Nat Genet 46(9) (2014) 1021-7.
7. A. Triot, P.M. Jarvinen, J.I. Arostegui, D. Murugan, N. Kohistani, J.L. Dapena Diaz, T. Racek, J. Puchalka, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, D. Kotlarz, D. Pfeifer, C. Diaz de Heredia Rubio, M.A. Ozdemir, T. Patiroglu, M. Karakukcu, J. Sanchez de Toledo Codina, J. Yague, I.P. Touw, E. Unal, C. Klein, Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia, Blood 123(24) (2014) 3811-7.
8. M. Witzel, D. Petersheim, Y. Fan, E. Bahrami, T. Racek, M. Rohlfs, J. Puchalka, C. Mertes, J. Gagneur, C. Ziegenhain, W. Enard, A. Stray-Pedersen, P.D. Arkwright, M.R. Abboud, V. Pazhakh, G.J. Lieschke, P.M. Krawitz, M. Dahlhoff, M.R. Schneider, E. Wolf, H.P. Horny, H. Schmidt, A.A. Schaffer, C. Klein, Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes, Nat Genet 49(5) (2017) 742-752.
9. E. Yucel, I.S. Karakus, A. Krolo, A. Kiykim, R.J. Heredia, Z. Tamay, F.E. Cipe, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen, S. Karaman, K. Boztug, S. Baris, Novel Frameshift Autosomal Recessive Loss-of-Function Mutation in SMARCD2 Encoding a Chromatin Remodeling Factor Mediates Granulopoiesis, J Clin Immunol 41(1) (2021) 59-65.
10. P.J. Ancliff, M.P. Blundell, G.O. Cory, Y. Calle, A. Worth, H. Kempski, S. Burns, G.E. Jones, J. Sinclair, C. Kinnon, I.M. Hann, R.E. Gale, D.C. Linch, A.J. Thrasher, Two novel activating mutations in the Wiskott-

Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia, Blood 108(7) (2006) 2182-9.
11. K. Beel, M.M. Cotter, J. Blatny, J. Bond, G. Lucas, F. Green, V. Vanduppen, D.W. Leung, S. Rooney, O.P. Smith, M.K. Rosen, P. Vandenberghe, A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene, Br J Haematol 144(1) (2009) 120-6.
12. S. Bilgic Eltan, A.P. Sefer, I.S. Karakus, A. Ozen, E. Karakoc-Aydiner, S. Baris, Lymphopenia with Low T and NK Cells in a Patient with USB1 Mutation, Rare Findings in Clericuzio-Type Poikiloderma with Neutropenia, J Clin Immunol 41(5) (2021) 1106-1111.
13. Y. Dror, J. Donadieu, J. Koglmeier, J. Dodge, S. Toiviainen-Salo, O. Makitie, E. Kerr, C. Zeidler, A. Shimamura, N. Shah, M. Cipolli, T. Kuijpers, P. Durie, J. Rommens, L. Siderius, J.M. Liu, Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome, Ann N Y Acad Sci 1242 (2011) 40-55.

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

1 章　疾患の解説

疾患背景

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。細胞内寄生菌の排除に IFN-γ が重要で、患者の多くは基本病態として IFN-γ 産生障害、ないしは IFN-γ 作用障害を持つ。本症の最初の報告は 1996 年で、重篤なマイコバクテリア感染を示した 4 症例において、IFN-γ の受容体の一つである IFN-γR1 の欠損が同定さている(1)。その後の検討で、現在までに 18 の遺伝子（*IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1*）が MSMD の責任遺伝子として報告されている(2-4)。これらのうち、*CYBB, IKBKG* は X 連鎖の遺伝形式により、*IFNGR1, STAT1, IRF8* は常染色体顕性（優性）遺伝（AD）と常染色体潜性（劣性）遺伝（AR）の双方の遺伝形式により MSMD を発症する。残りの 13 遺伝子は、AR の遺伝形式を示す。このように数多くの責任遺伝子が報告されている一方で、約半数の MSMD 患者は発症原因が不明である。

病因・病態

細胞内寄生菌を貪食した食細胞は IL-12 を産生する。IL-12 は T 細胞、NK 細胞に作用し、その結果 IFN-γ が産生される。IFN-γ により食細胞は活性化され、貪食した細胞内寄生菌の殺菌、さらなる IL-12 の産生が行われる。この IFN-γ/IL-12 の共同作業の障害により MSMD が発症する。なかでも、細胞内寄生菌の排除の鍵となるのは IFN-γ であり、MSMD 患者の多くは、IFN-γ 産生障害（*IL12RB1*, *IL12B*, *IFNG, IRF8, TYK2*, *TBX21, RORC, IKBKG, ISG15*, *SPPL2A*）、ないしは IFN-γ 作用障害（*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*）を発症分子基盤とする(5, 6)。

MSMD は非常に稀な原発性免疫不全症であり、本邦では AD IFN-γR1 異常症（6 家系 7 例）、AR IFN-γR2 異常症（1 例）、AR IL-12Rß1 異常症（1 例）、AD STAT1 異常症（4 家系 11 症例）、AR STAT1 異常症（1 例）、X 連鎖 NEMO（*IKBKG*）異常症（1 例）の報告がある(7-15)。一方、海外では AR IL-12Rß1（*IL12RB1*）異常症の頻度が高く（44%）、AD IFN-γR1（*IFNGR1*）異常症（17%）、

AR IL-12p40（*IL12B*）異常症（12%）がそれに続く(5)。AD STAT1 異常症や AR IL-12Rß1 異常症に代表される一部の MSMD 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(16)。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

結核菌、非結核性抗酸菌（NTM）、BCG による感染症（皮膚病変、リンパ節炎、播種性感染症）を発症する。AR IL-12Rß1 異常症などの一部の MSMD では、重篤なサルモネラ感染症も認める。半数以上の患者は BCG ワクチン後の副反応を示し、接種部位のびらん・潰瘍、所属リンパ節腫大、播種性 BCG 感染症などを発症する。マイコバクテリア感染に伴う多発性骨髄炎は本症に特徴的な症状であり、特に IFN-γ 作用障害（*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*）を持つ患者で頻繁に認められる。細胞内寄生菌による一連の感染症は、難治性・反復性の経過をたどる。

一部の遺伝子異常では、細胞内寄生菌以外の病原体にも易感染性を示す。AR IL-12Rß1 異常症、AR IL-12p40 異常症、RORγT（*RORC*）異常症では、慢性皮膚粘膜カンジダ感染を合併する。AR STAT1 異常症では、ヘルペス族に代表されるウイルスにも易感染性を示す。

2）所見身体

NEMO 異常症では、外胚葉形成不全を合併する。ISG15 異常症では、頭蓋内石灰化を合併する。

3）検査所見

a）一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。

b）遺伝子検査（*IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1*）が診断に有用。これらの責任遺伝子群のうち、*IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, RORC, JAK1, IKBKG* 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 : 8,000 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されたい（https://www.kazusa.or.jp/genetest/initial.html）。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。

c）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 IFN-γR1 異常症では IFN-γR1 発現亢進）、IL-12Rß1 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(10, 17)。

4) 鑑別診断

a) T 細胞障害を伴う既知の原発性免疫不全症、慢性肉芽腫症が主要な鑑別疾患となる。

b) 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(18)。

c) 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(19)。

5) 重症度分類

a) 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、一部の完全欠損症（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8）は最重症で、造血幹細胞移植が唯一の根治療法となる。

b) 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。

c) 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。

診断

以下に示す①あるいは②のいずれかを満たした場合、MSMD と確定診断する。約半数の症例は既知の責任遺伝子に病的変異を認めず、発症原因が不明であることに留意が必要である。

① 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（*IL12RB1, IL12B IL23R, IL12RB2, SPPL2A, IRF8, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, IKBKG, CYBB, TYK2, JAK1, TBX21, RORC, ISG15, ZNFX1*）に病的変異を認める。

診断フローシート

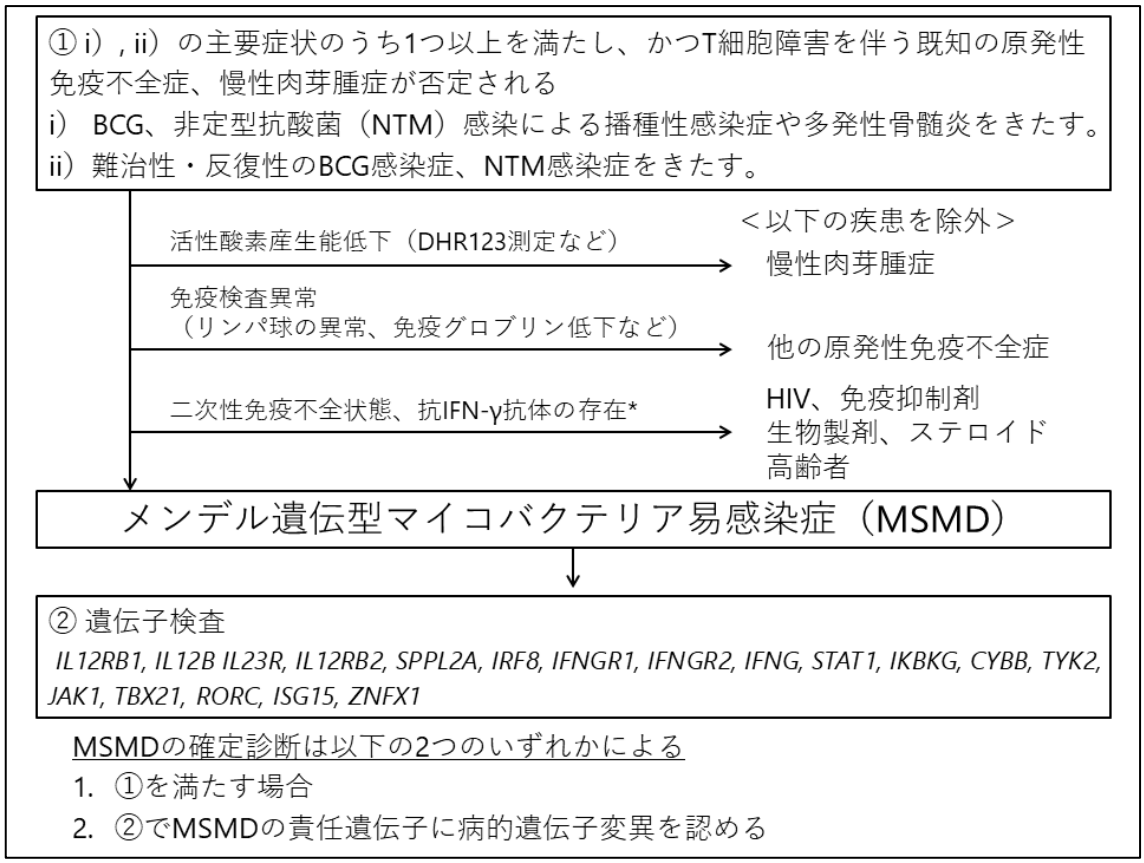


図 1　MSMD 診断のフローチャート

*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

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 か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）が用いられることが多く、少なくとも 1 年程度の治療が必要となる。同定される菌により感受性が異なるため、至適な抗菌薬の選択が重要になる(20-22)。IFN-γ 産生障害がある場合は IFN-γ の投与が治療に有効である。IFN-γ に対する反応性が低下する AD *IFNGR1* 部分欠損症でも IFN-γ 投与は有効と報告されており、そのような症例では 125-200 万単位/m²/week（週 1-2 回で投与）の大量投与が行われている(23, 24)。一部の完全欠損症（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8）は最重症で、造血細胞移植が唯一の根治療法となる(5, 25, 26)。

フォローアップ指針

マイコバクテリアによる感染症は難治・再発性であり、長期間にわたる抗菌薬治療が必要になることが多い。無症状期の予防的な抗菌薬投与について定まった基準はないが、特に無投薬の場合は、骨痛、慢性炎症（CRP 陽性、IgG 高値）の出現に注意をして経過観察を行う必要がある。BCG は禁忌であるが、多くの MSMD 患者において他の予防接種は可能である。他方で、ウイルス対する易感染性を併発する AR STAT1 異常症などでは、生ワクチンの接種は禁忌となる。

診療上注意すべき点

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫大、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。
3. 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(6, 16, 27-29)。*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(30)。

予後、成人期の課題

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。一部の完全欠損症（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8）は重症で、長期生存には造血細胞移植が必要となる。AD STAT1 異常症、AD IFN-γR1 異常症では、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。

社会保障

・小児慢性特定疾患

10　免疫疾患　大分類 5　食細胞機能不全症および欠損症　細分類 43

・指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

文献

1. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Engl J Med. 1996;335(26):1941-9.
2. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. Hum Genet. 2020;139(6-7):993-1000.
3. Le Voyer T, Neehus AL, Yang R, Ogishi M, Rosain J, Alroqi F, et al. Inherited deficiency of stress granule ZNFX1 in patients with monocytosis and mycobacterial disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(15).
4. Yang R, Mele F, Worley L, Langlais D, Rosain J, Benhsaien I, et al. Human T-bet Governs Innate and Innate-like Adaptive IFN-gamma Immunity against Mycobacteria. Cell. 2020;183(7):1826-47 e31.
5. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. Semin Immunol. 2014;26(6):454-70.
6. Okada S, Markle JG, Deenick EK, Mele F, Averbuch D, Lagos M, et al. IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. Science. 2015;349(6248):606-13.
7. Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31(3):309-14.
8. Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kawaguchi H, Tsumura M, Ohno Y, 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(8):485-91.
9. Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. Hum Mutat. 2012;33(9):1377-87.
10. Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. Haematologica. 2013;98(10):1641-9.
11. Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. J Clin Immunol. 2011;31(5):802-10.
12. Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, 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.
13. Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, et al. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. Int Immunol. 2020;32(10):663-

71.
14. Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor beta1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against Mycobacterium avium complex infection. Blood. 2001;97(9):2688-94.
15. Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, 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(1):232-41.
16. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. Medicine (Baltimore). 2010;89(6):381-402.
17. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondaneche MC, Dupuis S, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. Nat Genet. 1999;21(4):370-8.
18. Edgar JD, Smyth AE, Pritchard J, Lammas D, Jouanguy E, Hague R, et al. Interferon-gamma receptor deficiency mimicking Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr. 2001;139(4):600-3.
19. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med. 2012;367(8):725-34.
20. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416.
21. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Jr., Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):e1-e36.
22. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):905-13.
23. Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, Komuro H, Shoji K, Morita K, et al. Augmentation of antitubercular therapy with IFNgamma in a patient with dominant partial IFNgamma receptor 1 deficiency. Clin Immunol. 2014;151(1):25-8.
24. Sharma VK, Pai G, Deswarte C, Lodha R, Singh S, Kang LW, 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(5):459-62.
25. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. N Engl J Med. 2011;365(2):127-38.

26. Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, et al. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. J Clin Immunol. 2020;40(8):1065-81.
27. Prando C, Samarina A, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Cobat A, Picard C, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. Medicine (Baltimore). 2013;92(2):109-22.
28. Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, Ramirez-Alejo N, Kilic SS, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. J Exp Med. 2015;212(10):1641-62.
29. Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity. 2006;25(5):745-55.
30. Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, Francois-Newton V, Speer SD, Yuan C, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. Nature. 2015;517(7532):89-93.

2章　推奨

CQ1BCG 接種後に接種側腋窩リンパ節腫大を発症した症例で、直ちに MSMD を疑った精査が必要か

推奨

BCG 接種後に接種側腋窩リンパ腫大を発症した症例のうち、無治療で接種後 6 か月までに自然軽快した症例では、ルーチンに精査を行う必要性は低い。

根拠の確かさ　C

要約

1 歳未満で BCG 接種を受けた児のうち、接種部位の有害事象、リンパ節炎を認める頻度は、100 万人当たりそれぞれ 61.8 件、64.1 件と報告されている[126]。それに基づき計算すると、本邦では年間約 80 万回の BCG 接種が行われることから、100 件程度の接種部位の有害事象ないしはリンパ節炎の発生が予測される。実際、厚生労働省の平成 25 年度の予防接種後副反応報告書集計報告書では、BCG 接種後の副反応は 174 件（平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日まで）あり、内訳は化膿性リンパ節炎（74 件）、皮膚結核様病変（40 件）、BCG 骨炎（10 件）、全身播種性 BCG 感染症（2 件）、アナフィラキシー（1 件）、その他（45 件）と報告されている。報告漏れも考えると、実臨床での BCG 接種後の有害事象の頻度はさらに高いと予想される。一方、MSMD は稀少疾患であり、本邦での報告例は 20 例程度に限られている[105-113]。

解説

MSMD 患者の多くは、BCG による有害事象を経験するが、その病変は局所に留まらず、多発性骨髄炎のような全身的な有害事象に進展することが多い[105]。そのため、BCG 接種後に接種側腋窩リンパ腫大を発症した症例のうち、無治療で接種後 6 か月までに自然軽快した症例では MSMD の可能性は低いと考えられる。一方で、治療反応性の悪い症例や、所属リンパ節に留まらず播種性 BCG 感染症を呈した場合、またサルモネラなど他の病原体に対しても易感染性を合併する場合は、慢性肉芽腫症や MSMD の鑑別が必要となる。

検索式

PubMed で 2021 年 10 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考論文にした。さらに、重要論文と考えられる 4 件を

参考文献として追加した。

“BCG” AND “adverse” AND “frequency” 254 件

“mendelian susceptibility to mycobacterial diseases” AND “Japan” 17 件

参考文献

1. Huang W, Chiu NC, Chi H, Huang FY, Huang CY. Inoculation Age of Bacillus Calmette-Guerin Tokyo-172 Strain and Vaccine-related Adverse Reactions in Taiwan Birth Cohort of 2012-2017. Clin Infect Dis. 2021;73(7):e1554-e9.
2. Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31(3):309-14.
3. Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kawaguchi H, Tsumura M, Ohno Y, 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(8):485-91.
4. Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. Hum Mutat. 2012;33(9):1377-87.
5. Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. Haematologica. 2013;98(10):1641-9.
6. Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. J Clin Immunol. 2011;31(5):802-10.
7. Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, 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.
8. Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, et al. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. Int Immunol. 2020;32(10):663-71.
9. Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor beta1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against Mycobacterium avium complex infection. Blood. 2001;97(9):2688-94.
10. Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, 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(1):232-41.

CQ2 重篤な症状を示す MSMD において造血細胞移植は必要か？

推奨

AR STAT1、AR IFN-γR1、AR IFN-γR2、AR IRF8 完全欠損症では、重篤な症状に対して造血細胞移植が必要となる。

根拠の確かさ　B

要約

MSMD 患者は、難治性・反復性のマイコバクテリア感染症を示すものの、抗菌薬によりコントロール可能であることが多く、通常は移植適応とならない。一方、IFN-γ シグナル伝達が完全に欠如した AR STAT1 欠損症、AR IFN-γR1 欠損症、AR IFN-γR2 欠損症では、抗菌薬によるマイコバクテリア感染症の制御ができないため造血細胞移植が必要となる。また AR IRF8 異常症では、マイコバクテリア以外の病原体にも易感染性を示し、重篤な経過をたどるために造血細胞移植が行われる。マイコバクテリアに選択的に易感染性を示す一部の NEMO 患者は MSMD に含まれるが、その移植適応については他の項目で議論されるため本項では言及しない。

解説

生体は肉芽腫を形成することで、マイコバクテリアの増殖を阻害する微小環境を構築する。IFN-γ のシグナル伝達が完全に欠如した患者は、肉芽腫の形成が著しく障害されており、マイコバクテリア感染は非常に重篤となる。これまでの報告では、AR IFN-γR1 完全欠損症の 12 例で造血幹胞移植が報告されており、うち 4 例で長期生存が得られている[127]。これらの患者は、IFN-γ 不応状態により二次的に血清中の IFN-γ が高値となり、それがドナー細胞に有害に働くため移植成績が悪いと考えられていた。一方、同様の機序で発症する AR IFN-γR2 完全欠損症では、造血幹胞移植が行われた 6 例中 5 例で長期生存が得られている[127]。そのため、IFN-γ シグナルが完全に欠損した患者に対する移植成績は、症例の蓄積に基づく再検証が必要である。AR STAT1 完全欠損症は、IFN-γ に加えて IFN-α/β にも不応を示す。そのため細胞内寄生菌に加えて、ウイルスに対しても易感染性を示す。本症は非常に重篤で、過去に報告されている 24 例の

うち長期生存例は 7 例に限られており、全例が造血幹細胞移植により骨髄再構築が得られた症例である（造血細胞移植は 24 例中 12 例で施行）[128]。AR IRF8 欠損は、これまで 2 例が報告されているが、いずれの症例も乳児期に造血細胞移植を受け、致死的経過を免れている[129]。

検索式

PubMed で 2021 年 10 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 1 件を参考文献とした。さらに、重要論文と考えられる 4 件を参考文献として追加した。

“mendelian susceptibility to mycobacterial disease" AND “transplantation” 23 件

参考文献

1. Tovo PA, Garazzino S, Saglio F, Scolfaro C, Bustamante J, Badolato R, et al. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Complete IFN-gamma Receptor 2 Deficiency: a Case Report and Literature Review. J Clin Immunol. 2020;40(8):1191-5.
2. Le Voyer T, Sakata S, Tsumura M, Khan T, Esteve-Sole A, Al-Saud BK, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. J Immunol. 2021.
3. Radwan N, Nademi Z, Lum SH, Flood T, Abinun M, Owens S, et al. Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases. J Clin Immunol. 2021.

36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常

1章　疾患の概要

1. Beta-Actin deficiency

疾患背景

β-actin 欠損症はアクチン重合経路の機能障害による好中球遊走能異常を来す先天性免疫異常症で、遺伝様式は常染色体顕性（優性）遺伝を示し、責任遺伝子は*ACTB*である。β-actin の機能障害に関連する疾患は 2 病型（Baraitser-Winter syndrome: BWS, juvenile-onset dystonia: DJO）が報告されている。DJO および BWS は奇形を伴う神経症状を呈する疾患として報告されており、易感染性は主要症状として記載されていない。好中球機能障害を主要症状として報告したのは、Nunoi ら(1)による本邦の 1 例のみである。したがって本項では、Nunoi らの報告例を参考に記載する。

病因・病態

アクチン重合経路の中心的役割を担うβ-actin をコードする *ACTB* のヘテロ接合性変異により発症する。変異アリルの優性阻害効果により profilin などのアクチン関連タンパク質の結合が障害され、アクチン重合が阻害されることにより遊走能異常をきたすと考えられている(2)。好中球や神経細胞の遊走能異常により種々の症状を発症する。

臨床像

① 臨床症状：好中球機能障害に基づく感染症状と精神発達遅滞を主とする神経症状を呈する。報告例では、再発性口内炎、再発性中耳炎、虹彩炎、多発性毛嚢炎を認め、中等度の精神発達遅滞、甲状腺機能低下症も認めていた[1]。
② 身体所見：低身長、精神発達遅滞、光線過敏症
③ 検査所見：好中球分画の異常を伴わない白血球減少、血小板減少、血清 IgG 上昇、IgE 上昇などを呈する。

診断

再発性口内炎や中耳炎など易感染性および、精神発達遅滞や多系統の外表奇形を認める症例では本疾患を考慮する。*ACTB* の病的変異が同定された場合に診断を確定する。

治療

予防的抗菌薬・抗真菌薬投与が必要で、根治療法は造血細胞移植である。

2. Localized juvenile periodontitis

疾患背景

若年性歯周炎（juvenile periodontitis）は、10～30 歳代の若年で発症し、家族性集積を認める侵襲性の歯周炎である。病変が第一臼歯や切歯周囲に限局するものを、限局性若年性歯周炎（localized juvenile periodontitis）と呼ぶ。アフリカ系人種で有病率が高く、約 3%と見積もられている(3, 4)。Fc ガンマ受容体やインターロイキンに関連するさまざまな遺伝子の遺伝子多型（single nucleotide polymorphism: SNP）が本症の発症に関連すると考えられているが[3]、本項では好中球遊走能に関わる遺伝子である *FPR1* (Formyl Peptide Receptor 1) に着目する。

病因・病態

FPR1 は G タンパク質共役型受容体に属し、好中球に高発現する。好中球走化性誘因物質である N ホルミルペプチドに結合し、炎症巣へ好中球を誘導する役割を担う。HapMap 計画を用いた解析により、*FPR1* c.348C<T の SNP が疾患高リスクと考えられており(5)、ホモ接合性変異では好中球遊走能低下が示唆されているが詳細なメカニズムは明らかになっていない(6)。

臨床像

① 臨床症状：10～30 歳台の若年層に発症し、急速に進行する歯周炎と炎症に伴う歯牙欠損を認める。病変は第一臼歯や切歯に限局し、全身症状は伴わない。
② 身体所見：歯肉炎、歯牙欠損。
③ 検査所見：本疾患に特徴的な検査所見はない。

診断

若年で臼歯や切歯に限局した歯周炎を認めた場合に診断する。疾患高リスクとなる SNP は数多く同定されているが、本疾患は単一遺伝子疾患とは考えられていないため遺伝子診断の重要性はそれほど高くない。

治療

本疾患に特異的な治療は存在せず、歯科的治療を行う。予防的抗菌薬投与は行われていない。

3. Papillon-Lefèvre syndrome

疾患背景

Papillon-Lefèvre syndrome (PLS) は若年発症の重症歯周炎と掌蹠角化症を特徴とし、常染色体潜性（劣性）の遺伝様式を示す(7, 8)。有病率は 100 万人あたり 1～4 人とされており(9)、本邦では 3 家系 3 症例の報告を認めるのみの稀

少疾患である(10, 11)。責任遺伝子は cathepsin C (CTSC) をコードする *CTSC* である。

病因・病態

CTSC は好中球アズール顆粒に含まれるエラスターゼやカテプシン G、プロテアーゼ 3 などのセリンプロテアーゼの活性化を行い、免疫・炎症反応に関与する。CTSC の機能障害により成熟好中球による NETs 形成が阻害されるという報告もあるが(12)、歯周炎に関しては細菌増殖よりも前炎症性サイトカインやケモカインの分解が阻害される影響が大きいと考えられている(8)。また、表皮細胞の分化や落屑にも CTSC の活性化が関与しており、皮膚症状の病因と考えられている(13)。

臨床像

① 臨床症状：幼少期から歯周炎を発症し、乳歯および永久歯の欠損を来す。乳歯の萌出後、間もなく高度の歯肉炎を発症し歯周病を引き起こす。歯周病は口臭とリンパ節腫大を伴う。歯牙脱落後あるいは抜歯後、速やかに炎症は沈静化するが新たな乳歯の萌出により再燃するのが特徴である。歯周炎と同時期に掌蹠角化症も発症し、徐々に範囲が拡大していく。多発毛嚢炎や腹部膿瘍などの細菌感染症も発症する。頭蓋内石灰化や精神発達遅滞の報告もある(14)。
② 身体所見：角化症（手掌、足底、踵、肘など）、歯周炎、精神発達遅滞、毛嚢炎
③ 検査所見：好中球機能障害を認めるが好中球減少は認めない。本疾患に特徴的な血液生化学的検査所見はない。

診断

幼少期に再発する歯周炎と掌蹠角化症を認めた場合、本疾患を疑い遺伝子検査を行う。*CTSC* に病的変異を認めた場合診断を確定する。

治療

歯周炎に対する歯科的治療と抗菌薬内服、皮膚症状に対する皮膚軟化剤や角栓溶解剤などの対症療法が主である。レチノイン酸内服が治療的あるいは予防的効果があるとする報告もある。近年では、リコンビナント CTSC による酵素補充療法が新たな治療法として期待されている。

4. WDR1 deficiency

疾患背景

WDR1 欠損症は白血球細胞骨格の異常により軽度好中球減少症、易感染性、創傷治癒遅延、難治性口内炎などを示す。actin-interacting-protein 1（AIP1）をコードする *WDR1*(WD repeat protein 1)の病的変異により発症し、遺伝様式

は常染色体潜性（劣性）遺伝を示す。これまで 7 家系 12 症例の報告のみで、本邦における本症例の報告はない(15-17)。

病因・病態

AIP1 は cofilin、F-actin と 3 量体を形成し F-actin の重合を解体することにより、白血球遊走能を制御する(15)。AIP1 の機能障害によりアクチン重合が解体されず、細胞質内の細胞骨格形成が阻害されることで遊走障害や細胞分裂障害を来す。さらに本症では、T 細胞活性化障害と B 細胞分化障害も来すと考えられている(17)。

臨床像

① 臨床症状：再発性口内炎はほぼ必発で、繰り返す感染症を発症し、軽度好中球減少症を認める。自己炎症性疾患を示す症例では、周期性発熱や血小板減少症を認める。低ガンマグロブリン血症や軽度精神発達遅滞、外表奇形を呈する症例も認められる(16)。
② 身体所見：難治性口内炎、精神発達遅滞、前額突出、眼間解離
③ 検査所見：軽度好中球減少、低ガンマグロブリン血症、血小板減少などを認める。自己炎症性疾患像を示す症例では高フェリチン血症、高 IgA 血症などが認められる。

診断

難治性口内炎、好中球減少症、自己炎症性疾患などから本疾患を疑う。*WDR1* の病的変異が認められた場合診断を確定する。

治療

症例報告レベルの根拠しかないが、予防的抗菌薬投与や免疫グロブリン補充など対症療法が主である。報告例のうち 1 例は播種性水痘感染症により死亡している。感染症コントロールに難渋する症例では造血幹細胞移植も考慮される。

5. Cystic fibrosis

疾患背景

嚢胞性線維症（cystic fibrosis: CF）は膵外分泌機能不全による脂肪吸収障害と細菌のコロニー形成による肺閉塞性疾患を主症状とし、多臓器に渡る幅広い臨床像を示す。責任遺伝子は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)をコードする *CFTR* で、遺伝様式は常染色体潜性（劣性）遺伝を示す。欧米人で有病率が高く 2,500 人に 1 人であるが(18)、本邦においては約 200 万人に 1 人と稀な疾患である(19)。

病因・病態

CFTR は管腔臓器の主要な陰イオンチャンネルで、以下に示す 3 つの機能が嚢胞性線維症の病態に大きく関わっている：1) 上皮細胞インフラマソームとの相互作用による炎症の制御、2) Cl^-、HCO_3^-による管腔内 pH 調整、3) 上皮 Na チャンネルとの相互作用における管腔内水分調整。嚢胞性線維症ではこれらの機能障害によりインフラマソームを介する炎症反応の惹起、管腔内殺菌能の低下と外分泌酵素活性の低下、管腔クリアランスの低下をきたす(20)。特に肺病変では、気道粘膜内における好中球を中心とする炎症細胞の集積と細菌増殖が病態の悪循環をもたらすと考えられている(18)。具体的には、増殖した細菌と気道粘膜の相互作用により IL-8 が過剰分泌され好中球が動員集積されるが、CF の好中球は食作用が障害されているため細菌増殖を抑制することができない。その結果、過剰に分泌される NETs、プロテアーゼと活性酸素種が粘液の粘性増加や更なる粘膜障害を引き起こすと考えられている(21)。

臨床像

① 臨床症状：多臓器に渡る種々の症状を認めるが、年齢毎に各臓器における表現型が異なる。
生後～10 歳：生後早期より膵外分泌機能障害、胎便性イレウス、肝機能障害、先天性精管欠損症などを発症する。気道粘膜栓や気管支拡張症などの胚病変も学童期までにほぼ全例で発症する。気道感染症の起炎菌の多くは黄色ブドウ球菌である。
10～20 歳：気管支拡張症はさらに進行し、緑膿菌による気道感染症も認められる。頻度は少ないが肝硬変を発症する場合もある。
20～35 歳：気管支拡張症は重症化し肺出血や気胸を合併する。気道感染症の起炎菌はアスペルギルスや種々のグラム陰性菌まで幅広いスペクトラムを示す。膵内分泌機能障害に伴う糖尿病を発症し、肝硬変は門脈圧亢進症を合併する。一部の症例では骨粗鬆症や関節炎を発症する。
35 歳以上：肺病変や肝硬変の進行により臓器移植が必要となる場合もある。
② 身体所見：精管欠損症、胎便性イレウス、気管支拡張症、肺出血、肝硬変
③ 検査所見：汗中 Cl 濃度上昇、便中エラスターゼ低下が本疾患に特徴的な所見である。

診断

本疾患に特徴的な所見である、汗中 Cl 濃度上昇と便中エラスターゼ低下を用いた診断アルゴリズムが提唱されている(19)。その概要は、1. 膵外分泌不全、2. 呼吸器症状、3. 胎便性イレウス、4. 家族歴から本疾患を疑い、汗中 Cl 濃度＞60 mmol/L かつ便中エラスターゼ＜200 mg/g であれば確定診断とするものである。汗中 Cl 濃度が 40~60 mmol/L の境界領域を示す場合は遺伝子検査を行い *CFTR* に病的変異を認めた場合は診断を確定する。本邦では汗中 Cl 濃度の測定が容易でなく、臨床像と *CFTR* の病的変異を持っての確定診断も妥当と考える。

治療

肺病変の治療管理は気道クリアランスの確保と抗菌薬による感染コントロールが基本である。近年ではトブラマイシン吸入療法も抗緑膿菌療法として行われる。予防的抗菌薬投与も試みられているが、治療的エビデンスに乏しい。また、ドルナーゼアルファ吸入療法は肺病変進行予防、および呼吸機能改善効果が認められている。

膵外分泌機能障害に対してはパンクレアチン製剤による膵酵素補充療法を行う。酵素投与量と摂取カロリーの厳密な管理が必要であり、本疾患に精通した栄養管理チームとの連携が望ましい。

肝硬変、インスリン分泌低下による糖尿病、骨粗鬆症などを発症した場合はそれぞれに応じた治療を行う。肺病変や肝硬変が進行した場合には臓器移植も検討される。

最近、CFTR に直接作用し機能是正する薬物として Ivacaftor と Lumacaftor、およびこれらの合剤が開発され、呼吸機能を改善することが示された(22)。Ivacaftor は商品名 Kalydeco として、合剤は商品名 Orkambi として FDA に認可されている。さらに、遺伝子治療も試みられており新たな治療法として期待される(20)。

6. Neutropenia with combined immune deficiency due to MKL1 deficiency

疾患背景

MKL1 欠損症は細胞骨格異常による好中球の遊走能障害を主病態とする原発性免疫不全症候群で、常染色体潜性（劣性）遺伝の様式を示す。責任遺伝子は Megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1)をコードする *MKL1* である(23)。2015 年に発見された新しい疾患で、これまで 2 家系 3 症例の報告があるのみであり(24, 25)、本邦における本疾患の報告はない。

病因・病態

MKL1 は MKL2、myocardin と共にミオカルディン関連転写因子ファミリーに属し、serum response factor (SRF)と共活性化することで ACTB、WIPF1、WDR1、MSN などのアクチン重合を調整する遺伝子の転写を制御する(23)。MKL1 の機能障害によりアクチン重合に関わる遺伝子群の発現量が低下し、アクチン重合が阻害されることで好中球遊走能が障害される。

臨床像

① 臨床症状：生後早期から重症細菌感染症を繰り返す。これまでの報告例では新生児期に ECMO 管理を要する重症肺炎を発症した例(24)、緑膿菌による敗血症と髄膜炎、多発性の皮膚膿瘍などを発症した例が報告されている(25)。

② 身体所見：重症皮下膿瘍、BCG 接種後皮下膿瘍

③ 検査所見：末梢血好中球数は正常であり、本疾患に特徴的な血液生化学的検査所見はない。

診断

難治再発性の細菌感染症や重症皮下膿瘍などを認め、好中球減少症を認めない場合、本疾患を考慮する。*MKL1* に病的変異を認めた場合に診断を確定する。

治療

症例報告レベルのエビデンスしか存在しないが、予防的投与を含めた抗菌薬投与や免疫グロブリン補充などによる感染症コントロールが主である。

診断

好中球減少がないにも関わらず、再発性口内炎や若年発症の侵襲性歯周炎を呈する症例は、これらの疾患群を疑い、遺伝子検査を考慮する。それぞれの疾患でみられる特徴的な臨床症状は診断の一助となる。

フォローアップ指針

細胞骨格異常による好中球の遊走能障害による歯肉口内炎については、歯科医による早期の治療介入が必要である。

診療上注意すべき点

再発性口内炎や若年発症の侵襲性歯周炎を呈する場合は、好中球遊走障害による疾患を念頭におき、診断のための遺伝子検査を考慮する必要がある。

予後、成人期の課題

各疾患において、白血球機能異常以外の他の身体症状、合併症に応じた治療及びフォローアップが望まれる。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
  10 免疫疾患　大分類 5　原発性食細胞機能不全症および欠損症　細分類 44
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

文献

1. H. Nunoi, T. Yamazaki, H. Tsuchiya, S. Kato, H.L. Malech, I. Matsuda, S. Kanegasaki, A heterozygous mutation of beta-actin associated with

neutrophil dysfunction and recurrent infection, Proc Natl Acad Sci U S A 96(15) (1999) 8693-8.
2. H. Nunoi, T. Yamazaki, S. Kanegasaki, Neutrophil cytoskeletal disease, Int J Hematol 74(2) (2001) 119-24.
3. P.F. Goncalves, T.H. Harris, T. Elmariah, I. Aukhil, M.R. Wallace, L.M. Shaddox, Genetic polymorphisms and periodontal disease in populations of African descent: A review, J Periodontal Res 53(2) (2018) 164-173.
4. J.M. Albandar, E.M. Tinoco, Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons, Periodontol 2000 29 (2002) 153-76.
5. P. Maney, P. Emecen, J.S. Mills, J.D. Walters, Neutrophil formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C in aggressive periodontitis, J Periodontol 80(3) (2009) 492-8.
6. P. Maney, J.D. Walters, Formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C and its relationship to polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in aggressive periodontitis, J Periodontol 80(9) (2009) 1498-505.
7. R.A. Machado, F.J.M. Cuadra-Zelaya, H. Martelli-Junior, R.T. Miranda, R.C.V. Casarin, M.G. Correa, F. Nociti, R.D. Coletta, Clinical and molecular analysis in Papillon-Lefevre syndrome, Am J Med Genet A 179(10) (2019) 2124-2131.
8. S. Jung, V. Gies, A.S. Korganow, A. Guffroy, Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations, Front Immunol 11 (2020) 1065.
9. N. Nagy, P. Valyi, Z. Csoma, A. Sulak, K. Tripolszki, K. Farkas, E. Paschali, F. Papp, L. Toth, B. Fabos, L. Kemeny, K. Nagy, M. Szell, CTSC and Papillon-Lefevre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update, Mol Genet Genomic Med 2(3) (2014) 217-28.
10. A. Nakano, K. Nomura, H. Nakano, Y. Ono, S. LaForgia, L. Pulkkinen, I. Hashimoto, J. Uitto, Papillon-Lefevre syndrome: mutations and polymorphisms in the cathepsin C gene, J Invest Dermatol 116(2) (2001) 339-43.
11. M. Hayashi, H. Nakano, D. Sawamura, T. Suzuki, Japanese case of Papillon-Lefèvre syndrome with novel compound heterozygous mutations, J Dermatol 47(8) (2020) e293-e295.
12. O.E. Sorensen, S.N. Clemmensen, S.L. Dahl, O. Ostergaard, N.H. Heegaard, A. Glenthoj, F.C. Nielsen, N. Borregaard, Papillon-Lefevre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses, J Clin Invest 124(10) (2014) 4539-48.
13. C. Toomes, J. James, A.J. Wood, C.L. Wu, D. McCormick, N. Lench, C. Hewitt, L. Moynihan, E. Roberts, C.G. Woods, A. Markham, M. Wong,

R. Widmer, K.A. Ghaffar, M. Pemberton, I.R. Hussein, S.A. Temtamy, R. Davies, A.P. Read, P. Sloan, M.J. Dixon, N.S. Thakker, Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis, Nat Genet 23(4) (1999) 421-4.
14. E. Haneke, The Papillon-Lefèvre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature, Hum Genet 51(1) (1979) 1-35.
15. D.B. Kuhns, D.L. Fink, U. Choi, C. Sweeney, K. Lau, D.L. Priel, D. Riva, L. Mendez, G. Uzel, A.F. Freeman, K.N. Olivier, V.L. Anderson, R. Currens, V. Mackley, A. Kang, M. Al-Adeli, E. Mace, J.S. Orange, E. Kang, S.J. Lockett, Chen, P.J. Steinbach, A.P. Hsu, K.A. Zarember, H.L. Malech, J.I. Gallin, S.M. Holland, Cytoskeletal abnormalities and neutrophil dysfunction in WDR1 deficiency, Blood 128(17) (2016) 2135-2143.
16. L. Pfajfer, N.K. Mair, R. Jimenez-Heredia, F. Genel, N. Gulez, O. Ardeniz, B. Hoeger, S.K. Bal, C. Madritsch, A. Kalinichenko, R. Chandra Ardy, B. Gerceker, J. Rey-Barroso, H. Ijspeert, S.G. Tangye, I. Simonitsch-Klupp, J.B. Huppa, M. van der Burg, L. Dupre, K. Boztug, Mutations affecting the actin regulator WD repeat-containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity, J Allergy Clin Immunol 142(5) (2018) 1589-1604 e11.
17. A.S. Standing, D. Malinova, Y. Hong, J. Record, D. Moulding, M.P. Blundell, K. Nowak, H. Jones, E. Omoyinmi, K.C. Gilmour, A. Medlar, H. Stanescu, R. Kleta, G. Anderson, S. Nanthapisal, S.M. Gomes, N. Klein, D. Eleftheriou, A.J. Thrasher, P.A. Brogan, Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1, J Exp Med 214(1) (2017) 59-71.
18. S.C. Bell, M.A. Mall, H. Gutierrez, M. Macek, S. Madge, J.C. Davies, P.R. Burgel, E. Tullis, C. Castaños, C. Castellani, C.A. Byrnes, F. Cathcart, S.H. Chotirmall, R. Cosgriff, I. Eichler, I. Fajac, C.H. Goss, P. Drevinek, P.M. Farrell, A.M. Gravelle, T. Havermans, N. Mayer-Hamblett, N. Kashirskaya, E. Kerem, J.L. Mathew, E.F. McKone, L. Naehrlich, S.Z. Nasr, G.R. Oates, C. O'Neill, U. Pypops, K.S. Raraigh, S.M. Rowe, K.W. Southern, S. Sivam, A.L. Stephenson, M. Zampoli, F. Ratjen, The future of cystic fibrosis care: a global perspective, Lancet Respir Med 8(1) (2020) 65-124.
19. 竹 宜典, 厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業 嚢胞性繊維症の診療の手引き改訂 2 版.
20. J.S. Elborn, Cystic fibrosis, Lancet 388(10059) (2016) 2519-2531.
21. G. Cabrini, A. Rimessi, M. Borgatti, I. Lampronti, A. Finotti, P. Pinton, R. Gambari, Role of Cystic Fibrosis Bronchial Epithelium in Neutrophil Chemotaxis, Front Immunol 11 (2020) 1438.

22. K.H. Harwood, R.M. McQuade, A. Jarnicki, E.K. Schneider-Futschik, Anti-Inflammatory Influences of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Drugs on Lung Inflammation in Cystic Fibrosis, Int J Mol Sci 22(14) (2021).
23. E.G.G. Sprenkeler, C. Guenther, I. Faisal, T.W. Kuijpers, S.C. Fagerholm, Molecular Mechanisms of Leukocyte Migration and Its Potential Targeting-Lessons Learned From MKL1/SRF-Related Primary Immunodeficiency Diseases, Front Immunol 12 (2021) 615477.
24. J. Record, D. Malinova, H.L. Zenner, V. Plagnol, K. Nowak, F. Syed, G. Bouma, J. Curtis, K. Gilmour, C. Cale, S. Hackett, G. Charras, D. Moulding, S. Nejentsev, A.J. Thrasher, S.O. Burns, Immunodeficiency and severe susceptibility to bacterial infection associated with a loss-of-function homozygous mutation of MKL1, Blood 126(13) (2015) 1527-35.
25. E.G.G. Sprenkeler, S.S.V. Henriet, A.T.J. Tool, I.C. Kreft, I. van der Bijl, C.E.M. Aarts, M. van Houdt, P. Verkuijlen, K. van Aerde, G. Jaspers, A. van Heijst, W. Koole, T. Gardeitchik, J. Geissler, M. de Boer, S. Tol, C.W. Bruggeman, F.P.J. van Alphen, H. Verhagen, E. van den Akker, H. Janssen, R. van Bruggen, T.K. van den Berg, K.D. Liem, T.W. Kuijpers, MKL1 deficiency results in a severe neutrophil motility defect due to impaired actin polymerization, Blood 135(24) (2020) 2171-2181.

2章　推奨

CQ 1 好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎に対し、予防的抗菌薬投与は必要か？

推奨

好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎に対し、予防的抗菌薬投与を実施することを提案する

（Grade C、推奨 2）

要約

好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎は、過剰な炎症反応と細菌増殖の双方の要因により発症する。本項に挙げた疾患群においても細菌増殖抑制のため予防的抗菌薬投与が行われている。使用される抗菌薬はテトラサイクリン、アモキシシリンとメトロニダゾールの併用、エリスロマイシン、クラブラン酸などである。全身性の細菌感染症状を伴う疾患においては ST 合剤も投与されている。

解説

本項に挙げた疾患の中で再発性口内炎、歯周炎を発症し得る疾患は Beta-actin deficiency、Localized juvenile periodontitis (LJP)、Papillon-Lefèvre syndrome (PLS)、WDR1 deficiency であるが、LJP においては治療的投与しか行われていないため予防的投与の意義は不明である(26)。いずれの疾患も非常に稀な疾患のため症例報告レベルのエビデンスしか存在せず、提案に留めている。PLS においては口腔内衛生保持のため長期的な抗菌薬投与が行われており、歯科的ケアと併用することでその治療効果は認められている(27)。しかし、抗菌薬投与にも関わらず永久歯欠損を来す報告が多い(8)。WDR1 deficiency は全身性細菌感染症を伴う疾患であり、予防的抗菌薬投与は行われるべきであるが、口腔内病変に対する治療効果は不明である。好中球遊走能異常による口内炎と歯周炎の発症には細菌増殖と過剰炎症の双方が関与しており(8, 16)、細菌増殖抑制という観点において予防的抗菌薬投与は提案されるべきと考えられる。

検索式

Pubmed で以下の通り検索を行なったが、希少疾患のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。

1. “neutrophil chemotaxis” and “periodontitis” 74 件
2. “neutrophil chemotaxis” and “stomatitis” 4 件

1. 1. Nunoi H, Yamazaki T, Tsuchiya H, Kato S, Malech HL, Matsuda I, et al. A heterozygous mutation of beta-actin associated with neutrophil dysfunction and recurrent infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(15):8693-8.
2. Nunoi H, Yamazaki T, Kanegasaki S. Neutrophil cytoskeletal disease. Int J Hematol. 2001;74(2):119-24.
3. Goncalves PF, Harris TH, Elmariah T, Aukhil I, Wallace MR, Shaddox LM. Genetic polymorphisms and periodontal disease in populations of African descent: A review. J Periodontal Res. 2018;53(2):164-73.
4. Albandar JM, Tinoco EM. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. Periodontol 2000. 2002;29:153-76.
5. Maney P, Emecen P, Mills JS, Walters JD. Neutrophil formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C in aggressive periodontitis. J Periodontol. 2009;80(3):492-8.
6. Maney P, Walters JD. Formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C and its relationship to polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in aggressive periodontitis. J Periodontol. 2009;80(9):1498-505.
7. Machado RA, Cuadra-Zelaya FJM, Martelli-Junior H, Miranda RT, Casarin RCV, Correa MG, et al. Clinical and molecular analysis in Papillon-Lefevre syndrome. Am J Med Genet A. 2019;179(10):2124-31.
8. Jung S, Gies V, Korganow AS, Guffroy A. Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations. Front Immunol. 2020;11:1065.
9. Nagy N, Valyi P, Csoma Z, Sulak A, Tripolszki K, Farkas K, et al. CTSC and Papillon-Lefevre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update. Mol Genet Genomic Med. 2014;2(3):217-28.
10. Nakano A, Nomura K, Nakano H, Ono Y, LaForgia S, Pulkkinen L, et al. Papillon-Lefevre syndrome: mutations and polymorphisms in the cathepsin C gene. J Invest Dermatol. 2001;116(2):339-43.
11. Hayashi M, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T. Japanese case of Papillon-Lefèvre syndrome with novel compound heterozygous mutations. J Dermatol. 2020;47(8):e293-e5.
12. Sorensen OE, Clemmensen SN, Dahl SL, Ostergaard O, Heegaard NH, Glenthoj A, et al. Papillon-Lefevre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses. J Clin Invest.

2014;124(10):4539-48.
13. Toomes C, James J, Wood AJ, Wu CL, McCormick D, Lench N, et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. Nat Genet. 1999;23(4):421-4.
14. Haneke E. The Papillon-Lefèvre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature. Hum Genet. 1979;51(1):1-35.
15. Kuhns DB, Fink DL, Choi U, Sweeney C, Lau K, Priel DL, et al. Cytoskeletal abnormalities and neutrophil dysfunction in WDR1 deficiency. Blood. 2016;128(17):2135-43.
16. Pfajfer L, Mair NK, Jimenez-Heredia R, Genel F, Gulez N, Ardeniz O, et al. Mutations affecting the actin regulator WD repeat-containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-604 e11.
17. Standing AS, Malinova D, Hong Y, Record J, Moulding D, Blundell MP, et al. Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1. J Exp Med. 2017;214(1):59-71.
18. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med. 2020;8(1):65-124.
19. 宜典 竹. 厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業 嚢胞性繊維症の診療の手引き改訂 2 版.
20. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519-31.
21. Cabrini G, Rimessi A, Borgatti M, Lampronti I, Finotti A, Pinton P, et al. Role of Cystic Fibrosis Bronchial Epithelium in Neutrophil Chemotaxis. Front Immunol. 2020;11:1438.
22. Harwood KH, McQuade RM, Jarnicki A, Schneider-Futschik EK. Anti-Inflammatory Influences of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Drugs on Lung Inflammation in Cystic Fibrosis. Int J Mol Sci. 2021;22(14).
23. Sprenkeler EGG, Guenther C, Faisal I, Kuijpers TW, Fagerholm SC. Molecular Mechanisms of Leukocyte Migration and Its Potential Targeting-Lessons Learned From MKL1/SRF-Related Primary Immunodeficiency Diseases. Front Immunol. 2021;12:615477.
24. Record J, Malinova D, Zenner HL, Plagnol V, Nowak K, Syed F, et al. Immunodeficiency and severe susceptibility to bacterial infection associated with a loss-of-function homozygous mutation of MKL1. Blood. 2015;126(13):1527-35.
25. Sprenkeler EGG, Henriet SSV, Tool ATJ, Kreft IC, van der Bijl I, Aarts CEM, et al. MKL1 deficiency results in a severe neutrophil motility defect due to impaired actin polymerization. Blood. 2020;135(24):2171-81.
26. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced

periodontitis. Periodontol 2000. 2016;71(1):82-112.
27. Nickles K, Schacher B, Ratka-Kruger P, Krebs M, Eickholz P. Long-term results after treatment of periodontitis in patients with Papillon-Lefevre syndrome: success and failure. J Clin Periodontol. 2013;40(8):789-98.

IRAK4 欠損症
MyD88 欠損症

1 章　疾患の解説

疾患背景

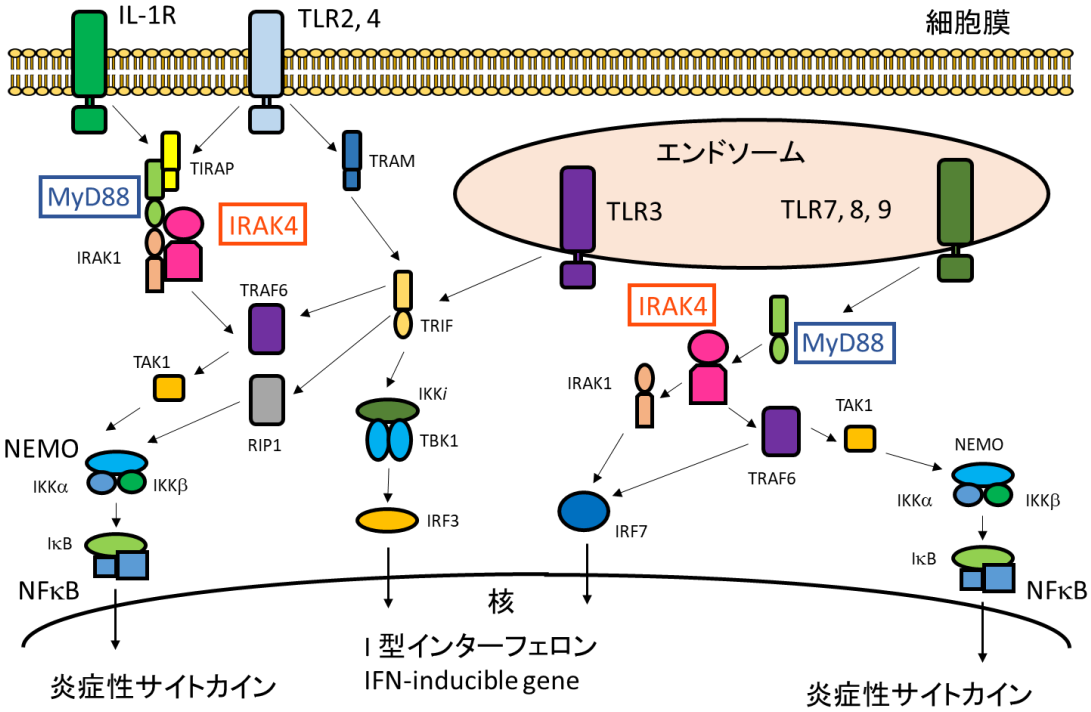
Toll 様受容体（TLR）や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達を担う細胞内蛋白には、interleukin-1 receptor-associated kinase 4（IRAK4）や myeloid differentiation primary response gene 88（MyD88）などがある。IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症は、これらの分子の遺伝的欠損によって生じる自然免疫不全症であり、いずれも常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとる[1,2]。獲得免疫が未熟である乳幼児期に、化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎/骨髄炎、深部組織膿瘍などの重症な、いわゆる侵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 10 名以上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。侵襲性細菌感染症の一部は IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症を背景として発症しているものと考えられ、早期診断が望まれる。しかし 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、特に家系内の発端者の診断は困難である。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特に乳幼児期におこることが特徴であり、抗体産生能が成熟するとしだいに易感染性

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。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

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。IRAK4 欠損症では新生児期に臍帯脱落遅延を呈する事が多い。IRAK4 欠損症を疑う臨床像や家族

歴が見られた場合には、臍帯脱落の時期を確認する事が診断に重要である。なお、臍帯脱落遅延は免疫能に異常がなくても一部の小児で認められる事であり、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は稀な疾患であるため、臍帯脱落のみで IRAK4 欠損症が直接的に疑われるわけではない。

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			

文献 4 より改変。GBS: B 群溶血性連鎖球菌。

2) 身体所見

特に特徴的な身体所見は見られない。

3) 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。

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]。

4）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。

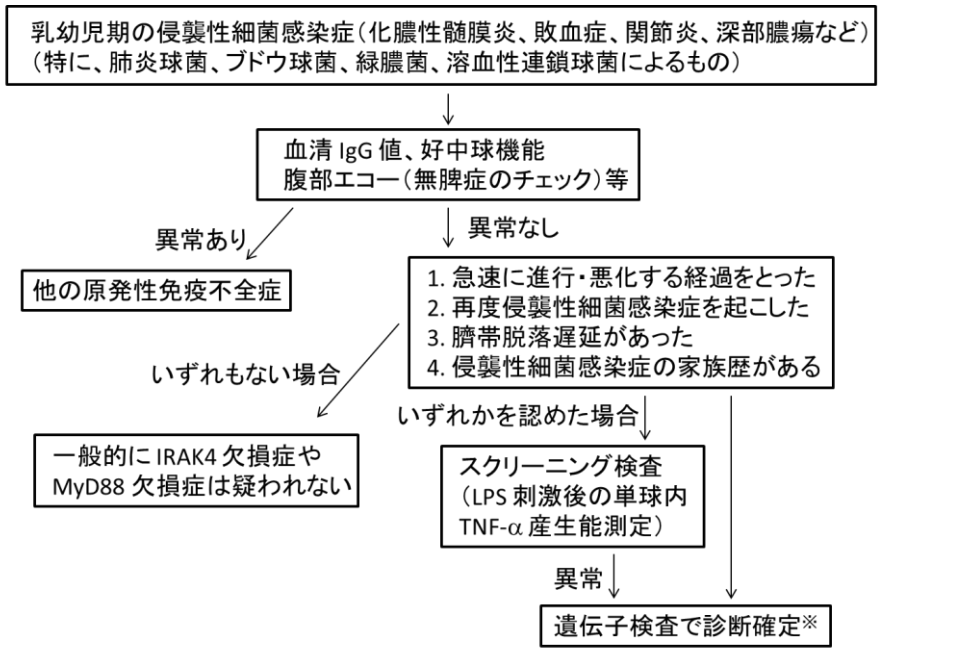
5）重症度分類

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。

診断

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な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。

図 2. 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。

治療

IRAK4 欠損症あるいは MyD88 欠損症と診断されれば、13 歳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（AMPC 20mg/kg/日、最大量 500～1000mg/日、分 2）と ST 合剤（トリメトプリムとして 5mg/kg/日、最大量トリメトプリムとして 160 ㎎/日、分 2：連日服用）を併用した予防内服を行う[6]。ただし新生児期は ST 合剤は避ける。乳幼児期には免疫グロブリン製剤の定期的補充を行う。また、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[6]。無脾症に対するワクチン接種と同様、結合型肺炎球菌ワクチン追加免疫終了後に 23 価ポリサッカライドワクチン接種を行う。ただし、23 価ポリサッカライドワクチン接種は 2 歳以上で行う。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ことが示されている[3]。感染症発症後は早期に抗菌薬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。

フォローアップ指針

感染予防のための抗菌薬を確実に内服するように指導する。13 歳を超えれば

感染予防は不要である。発熱した場合や全身状態が悪い場合には、できるだけ早期に受診するように指導する。このような緊急時にどの医療機関に受診するかをあらかじめ話し合っておく必要がある。予防接種はすべて積極的に行っていく。これらの疾患は常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとるため、患者の同胞は無症状であってもIRAK4欠損症あるいはMyD88欠損症がないかどうか確認する事が必要である。特に、新たに同胞が出生した場合には、できるだけ早期に疾患の有無を確認する。

診療上注意すべき点

IRAK4欠損症やMyD88欠損症では、侵襲性細菌感染症の初期に、身体的所見（例えば髄膜刺激症状）や血液検査所見（炎症所見）が明確ではないことがある点に注意が必要である。その後急速に悪化し、予後不良の転機をとることが多い。即ち、一見、侵襲性細菌感染症とは思えない場合でも、積極的に血液培養や髄液検査を行う事が必要である。感染症が疑われる場合には、侵襲性細菌感染症、特に化膿性髄膜炎を想定した治療を早期に開始しておく事が必要である。また、軽症と思われる症状であっても、できるだけ早期に受診するよう日頃から患者や家族に指導しておく必要がある。

予後、成人期の課題

学童期を過ぎると重症感染症は発症しなくなっていく。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。成人期以降は易感染性を示さないと報告されているが、高齢者の臨床像については明らかになっていない。

社会保障

- 小児慢性特定疾病

10 免疫疾患　大分類　6. 自然免疫異常　細分類 45（IRAK4欠損症）、細分類 46（MyD88欠損症）

- 指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

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.
6. Uehara T, Morino S, Oishi K, et al. Serotype specific opsonophagocytic activity in interleukin-1 receptor-associated kinase 4-deficient patients. *Pediatr.Infect Dis J.* 2021;40(5):460-463.

2 章　推奨

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

要約

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。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みられない場合もあるが、その後、急速に悪化する。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、無脾症や無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。侵襲性細菌感染症に罹患した児で、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には、これらの疾患が疑われる。

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 欠損症を区別することは困難である。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い[2]。しかも、侵襲性細菌感染症が一旦治癒した後に再度、侵襲性細菌感染症を起こす症例も確認されている。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、侵襲性細菌感染症の初期には、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。侵襲性細

菌感染症に罹患した乳幼児で、新生児期に臍帯脱落遅延がみられていた場合[2,3]や、家族歴で侵襲性細菌感染症に罹患したことのある同胞がいる場合には、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症が強く疑われる。

検索式

PubMed で 2021 年 11 月 4 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

“interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency” 319 件

“MyD88 deficiency” 146 件

参考文献

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製剤の定期補充、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製剤の定期補充、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。少なくとも 13 歳までは抗菌薬予防投薬を継続することが推奨される。

根拠の確かさ　C

要約

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は乳幼児期に侵襲性細菌感染症を起こしやすい。適切な抗菌薬予防投与や免疫グロブリン製剤の定期補充、肺炎球菌ワクチン接種を行うことによって、侵襲性細菌感染症の頻度を著しく低下させることができる。13 歳を超えると重症感染症がみられなくなると報告されている。

解説

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製剤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]。

抗菌薬の予防投与としては、ST 合剤やペニシリン系抗菌薬が用いられていることが多く [1,3]、近年は両者を併用することが勧められている [4]。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次第になくなっていく [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ことから、免疫グロブリンの投与は理論上有効であると考えられ、乳幼児期には定期的投与が必要である。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 欠損症では必ず接種する必要がある。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、実際に患者でも抗体価が上昇することが確認されている [4]。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外から報告されている。即ち肺炎球菌ワクチンのみでは、侵襲性肺炎球菌感染症を予防することはできない。それに加えて、抗菌薬の予防内服（少なくとも 13

歳まで）と乳幼児期の免疫グロブリンの定期補充が必要である。

検索式

PubMed で 2021 年 11 月 4 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

“interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency” 319 件

“MyD88 deficiency” 146 件

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. Uehara T, Morino S, Oishi K, et al. Serotype specific opsonophagocytic activity in interleukin-1 receptor-associated kinase 4-deficient patients. *Pediatr.Infect Dis J.* 2021;40(5):460-463.

慢性皮膚粘膜カンジダ症

1 章　疾患の解説

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。2020 年の国際分類[2]によると、Predisposition to mucocutaneous candidiasis と分類されており、これが慢性皮膚粘膜カンジダ症に該当する。これには、IL-17RA 欠損症[3]、IL-17RC 欠損症[4]、IL-17F 欠損症[3]、STAT1 機能獲得型変異[5,6]、ACT1 欠損症[7]に加えて、2021 に発表された中間報告（Interim）[8]に記載されている JNK1 欠損症[9]の計 6 疾患が含まれるが、原因が解明されていない病型もある。

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いにくい臨床像を呈する場合があることもわかってきた。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[10]。JNK1 欠損症では、関節可動亢進型エーラスダンロス症候群を伴う事が特徴的である。IL-17F 欠損症、STAT1 機能獲得型変異および JNK1 欠損症は常染色体顕性（優性）遺伝形式をとり、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症、ACT1 欠損症は常染色体潜性（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 400 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、*IL17RA* [3]、*IL17RC* [4]、*IL17F*[3]、*STAT1*[5,6]、および ACT1 をコードする *TRAF3IP2*[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。*MAPK8* 遺伝子がコードする JNK1 は、IL17 受容体からのシグナル伝達および TGF-β 受容体からのシグナル伝達に必須の分子であることから、JNK1 欠損症では慢性皮膚粘膜カンジダ症と関節可動亢進型エーラスダンロス症候群の両方の臨床像を呈する [9]。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

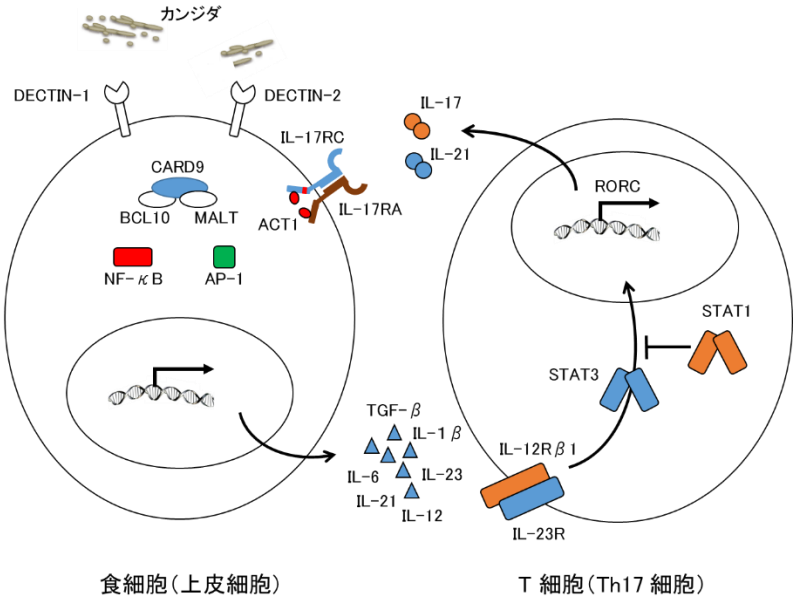


図 1. Th17 細胞の分化と Th17 細胞の抗真菌作用

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。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

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 [10] 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[11]。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]。

JNK1 欠損症は、慢性皮膚粘膜カンジダ症に加えて、関節可動亢進型エーラスダンロス症候群を呈するが、これまで 3 名しか報告がない[9]。この 2 つの病態に加えて、慢性の広範な痛み、片頭痛、消化管機能障害、手掌足底発汗障害、皮膚の細菌感染症、尿路感染症、レイノー様症状、皮膚伸展線条、乳歯脱落遅延、骨粗鬆症、など多彩な症状がみられている。

2) 身体所見

皮膚、爪、口腔粘膜などの慢性、難治性カンジダ感染症がみられる。STAT1 機能獲得型変異では、カンジダ以外の感染症、および種々の自己免疫疾患が見られることがある。JNK1 欠損症では、関節可動亢進型エーラスダンロス症候群や手掌足底発汗障害、皮膚進展線条、レイノー様症状、乳歯脱落遅延による歯列不正などがみられる。

3) 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。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。

4) 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）

皮膚粘膜カンジダ感染症に加えて、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 高 IgE 症候群（STAT3 遺伝子異常症）

高 IgE 血症、アトピー性皮膚炎様の皮疹、ブドウ球菌や真菌に対する易感染性を特徴とする疾患である。*STAT3* 遺伝子異常による高 IgE 症候群では Th17 細胞の分化障害と Th17 サイトカインの産生障害がみられるため、真菌感染症が起こりやすい。

④ IL-12p40 欠損症、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が真菌感染も起こりやすい。IL-12p40 欠損症では IL-23 が欠損することによって（IL-12p40 は IL-23 の構成分子でもある）、IL-12 受容体 β1 欠損症では IL-23 シグナル伝達障害が起こることによって（IL-12 受容体 β1 は IL-23 受容体の構成分子でもある）Th17 細胞の分化が障害され、真菌に易感染性を呈する。

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。RORγT 欠損症患者では IL-17 産生障害があるため真菌感染症を起こしやすい。

5）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。

診断

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*、*TRAF3IP2*、あるいは *MAPK8* 遺伝子の疾患関連変異が確認されれば診断が確定する。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こと、細菌やウイルス感染症も起こりやすいこと、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ことに留意する必要がある。

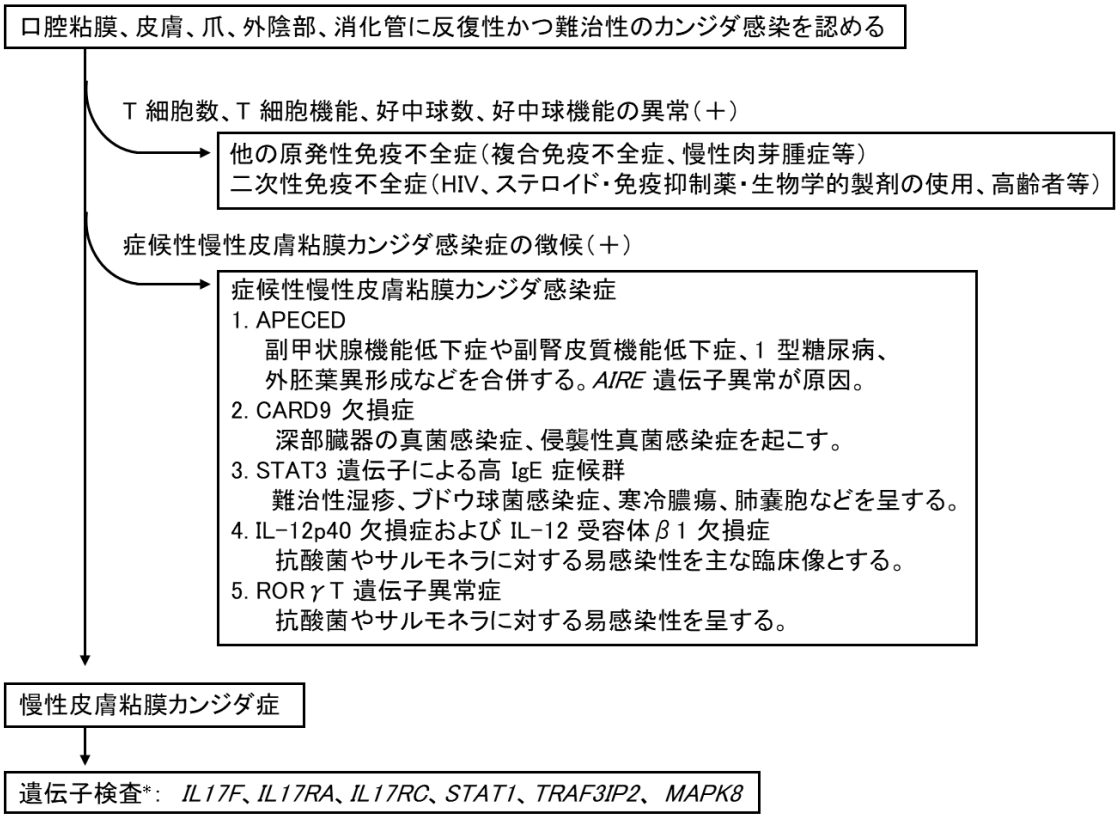


図 2. 診断フローチャート

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、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、免疫グロブリン製剤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良くない[11,12]。

フォローアップ指針

慢性皮膚粘膜カンジダ症では、その原因によって臨床像が異なるため、その遺伝的背景を明らかにしておくことが重要である。定期的な診察時には、カンジダの感染部位や広がり方、他の感染症の有無、抗真菌薬の効果などを詳細に記録し、その後の治療方針の参考にする。脳動脈瘤や自己免疫疾患などの合併症については、定期的にチェックを行う。

診療上注意すべき点

長期的な観点からカンジダ感染を管理することが重要である。完全にコントロールすることは難しく、漫然と強力な抗真菌薬を継続することは避けるべきである。自己免疫疾患や脳動脈瘤の合併にも注意が必要である。STAT1 機能獲得型変異では、真菌以外の感染症も起こりやすく重症化しやすいことにも注意する必要があり、患者や家族にも充分説明しておく。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[10]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[10]。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。

予後、成人期の課題

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。

社会保障

- 小児慢性特定疾病

  10 免疫疾患　大分類　6. 自然免疫異常　細分類 47（慢性皮膚粘膜カンジダ

症）

- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告示番号 65

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. 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(1):24-64.
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. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol* 2021;41(3):666-679.
9. Li J, Ritelli M, Ma CS, Rao G, Habib T, Corvilain E, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis and connective tissue disorder in humans with impaired JNK1-dependent responses to IL-17A/F and TGF-beta. *Sci Immunol.* 2019;4(41):eabc2691.
10. 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.

11. Zhang W, Chen X, Gao G et al. Clinical relevance of gain- and loss-of-function germlinie mutations in STAT : a systematic review. Front Immunol. 2021;12:654406.
12. 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.

2章　推奨

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

要約

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きた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もある [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さまざまである[3]。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。

検索式

PubMed で 2021 年 11 月 9 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

“chronic mucocutaneous candidiasis” 1088 件

参考文献

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 e5.
3. Zhang W, Chen X, Gao G et al. Clinical relevance of gain- and loss-of-function germlinie mutations in STAT : a systematic review. Front Immunol. 2021;12:654406.

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

要約

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[1]。STAT1機能獲得型変異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[2]。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[2]。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[1]。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、JNK1欠損症については詳細なデータがないが、造血幹細胞移植の適応ではないと考えられる。

検索式

PubMedで2021年11月9日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる2件を参考文献とした。

“chronic mucocutaneous candidiasis” 1088 件

参考文献

1. 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.
2. 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.

ヒトパピローマウイルスに対し易感染性を有する免疫不全

１章 疾患の解説

疾患背景

難治性の伝染性軟属種や疣贅は原発性免疫不全患者でしばしば認められ、T 細胞機能異常症や高 IgE 症候群においても認めることがある。本項では自然免疫異常に分類される疾患でヒトパピローマウイルスに易感染性を呈する疣贅状表皮発育異常症、WHIM 症候群について解説する。

疣贅状表皮発育異常症は 1922 年に Lewandowsky と Lutz らによって報告された疾患であり、ヒトパピローマウイルスの慢性感染から起こる全身に疣贅性病変が多発する疾患である。遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝で、疣贅状表皮発育異常症の正確な有病率は不明であるが、文献では世界で 500 例以上報告されている[1]。幼児期から手背や耳介などの露光部位に偏平疣贅、脂漏性角化症様の皮膚病変が多発し、癜風様の白斑や紅斑を伴うこともある。原因遺伝子として *EVER1*、 *EVER2*、 *CIB1* が同定されている[1、2]。

WHIM 症候群は 1962 年に Krill らによって新しい好中球減少症として報告された疾患であり、warts(疣贅)、 hypogammaglobulinemia(低ガンマグロブリン血症)、 infection(易感染性)、 myelokathexis（ミエロカテキシス：骨髄中の顆粒球系細胞過形成を伴う好中球減少症)を呈する疾患である[3]。遺伝形式は常染色体顕性（優性）遺伝であり、フランスでの有病率は 1/400 万出生以下(1996–2006)と非常に稀な疾患であり、症例数は全世界で 100 例前後と言われている。原因遺伝子として *CXCR4* が同定されている。慢性的なヒトパピローマウイルス感染症と繰り返す細菌性呼吸器感染症を呈する。

病態・病因

疣贅状表皮発育異常症は角化細胞の小胞体膜上で発現し亜鉛輸送蛋白と複合体を形成する膜蛋白をコードする *EVER1*、 *EVER2*、 *CIB1* の機能喪失型変異により生じる。角化細胞内での亜鉛代謝と免疫応答の障害が genus β ヒトパピローマウイルスに属する様々な HPV(HPV3、 5、 8、 9、 10、 12、 14、 15、 17、 19–25、 28、 29、 36–38、 46、 47、 49、 50 など)に対する異常な感受性の原因と考えられている[1、2、4、5]。これらの HPV は健常者では普遍的に不顕性感染である。

WHIM 症候群は *CXCR4* 変異によって生じる C 末端の欠損が原因である。T 細胞等の免疫細胞の表面に存在する CXC モチーフ型ケモカイン受容体ファミリーである CXCR4 蛋白の C 末端の欠損により引き起こされるシグナル伝達増

強が前述の特徴的な症状をもたらすと言われている[3、6]。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

疣贅状表皮発育異常症は幼児、小児期に発症することが多く、頸部、顔面、手背、足背、体幹に進行性の皮膚病変を呈する。皮膚の症状としては色素沈着または色素脱失を伴う扁平な疣贅様丘疹、不規則な赤褐色の局面、脂漏性角化症様の病変、および癜風様の斑状皮疹など様々である。病理組織学的には、細胞質が明るく腫大した澄明変性細胞が有棘層上層に多くみられる。皮疹は徐々に全身へ拡大し、青年期以降に約半数の症例で皮膚悪性腫瘍（有棘細胞癌、基底細胞癌、Bowen 病など）を発症する[4]。

ＷＨＩＭ症候群は慢性的な HPV 感染と繰り返す細菌性呼吸器感染症を呈する。幼少期から咽頭炎、副鼻腔炎、中耳炎、髄膜炎、肺炎等の感染を繰り返すが、抗菌薬治療には比較的反応することが多い。ワクチン接種に対する免疫応答は、特異抗体の力価は、最初は低い反応を認めるが、その後特異抗体は急速に消失する。80%以上の患者が 30 歳までに、治療が困難な HPV による広範囲の疣贅性病変を発症する。一般的には手や足に認めることが多い。25%は尖圭コンジロームを発症し、難治性の HPV 関連の異形成病変や浸潤性性器癌に進行する可能性がある。約 1/4 の症例でファロー四徴症の合併が報告されている[3、6]。

2）身体所見

両疾患ともに特異的な身体所見はないが、HPV 感染を示唆する疣贅等が多発する場合は両疾患を疑う。

3）検査所見

疣贅状表皮発育異常症では皮膚の病理組織検査において表皮に軽度の角質増殖、顆粒層肥厚、および有棘層肥厚を伴う扁平疣贅様の病変を認める。表皮上層の角化細胞は増大し、核周囲空胞および典型的な青灰色の淡明部を認める。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法を用いることで、角化細胞内の HPV を検出することができる。また HPV の遺伝子型を調べることで診断の精度をあげることができる。これらの所見を認めた場合は最終的には *EVER1*、 *EVER2*、 *CIB1* の遺伝子解析を行う。

ＷＨＩＭ症候群では比較的多くの症例で好中球減少だけではなくリンパ球減少、単球減少を示し、重度の汎白血球減少となるが、ヘモグロビン値と血小板は正常である。免疫グロブリンは IgA、 IgM、 IgG 共に低値を示す。骨髄穿刺において顆粒球系細胞過形成を示し、特徴的な過分葉し凝集した核をもつ好中

球を認める。これらの所見を認めた場合は *CXCR4* 遺伝子解析を行う。

4）鑑別診断

疣贅状表皮発育異常症の鑑別疾患としては HIV 患者や免疫抑制剤投与患者で同様の皮膚症状を呈することがある。また *RHOH*、 *MST1*、 *CORO1A* 等の他の免疫異常をきたす遺伝子変異でも疣贅状表皮発育異常症様の症状を呈することが確認されている。

WHIM 症候群の鑑別疾患としては、遺伝性好中球減少症や自己免疫性好中球減少症、骨髄異形成症候群などが重要であるが、骨髄所見や自己抗体・抗好中球抗体の有無で鑑別な可能なことが多い。分類不能型免疫不全症の患者で疣贅と低ガンマグロブリン血症を呈することがあるが、分類不能型免疫不全症では好中球減少は示さない。

5）重症度分類

両疾患ともに悪性腫瘍を合併頻度が高く生涯経過を見る必要があるため全て重症と分類する。

6）診断

両疾患とも前述した各遺伝子の解析にて行う。

7）治療

疣贅状表皮発育異常症の治療として、現在根治療法はない。報告されている治療としては凍結療法、イミキモドおよびフルオロウラシルの外用、レチノイドの全身投与の報告がある。皮膚の悪性腫瘍に関しては外科的切除が行われる。

WHIM 症候群の治療としては、重症細菌感染症予防に免疫グロブリン定期補充療法と抗菌薬の予防投与を行う。また感染症のコントロールができない場合は顆粒球コロニー刺激因子を投与することもある。今後、標的治療として CXCR4 アンタゴニストの投与や遺伝子治療、造血幹細胞移植の確立が望まれる[3、6、7]。疣贅の治療としてはレーザー治療や外科的切除が行われることもある。

8）フォローアップ指針

両疾患とも皮膚の悪性腫瘍を高率に合併するため定期的なフォローが必要である。疣贅状表皮発育異常症例では日光暴露回避の指導が必要である。

9）診療上注意すべき点

複合免疫不全症例でも同様の皮膚症状を呈することがあるため、見逃さないように注意が必要である。

10)予後、成人期の課題

悪性腫瘍の早期発見治療が重要である。皮膚科医と連携し継続的なフォローを行う。また遺伝カウンセリングも行う必要がある。

11)社会保障

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患　大分類 6　自然免疫異常　細分類 48

指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

文献

1. Jong SJ, Crequer A, Motos I, et al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to β-papillomaviruses. J. Exp. Med. 2018; 215 (9): 2289-2310
2. Imahon E, Auchev M, Herms S, et al. Gene expression is stable in a complete CIB1 knockout keratinocyte model. Scientific Reports 2020; 10: 14952
3. Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao JL, et al. WHIM Syndrome: from Pathogenesis towards Personalized Medicine and Cure. J Clin Immunol. 2019; 39(6): 532-556.
4. Youssefian L, Vahidnezhad H, Mahmoudi H, et al. Epidermodysplasia Verruciformis: Genetic Heterogeneity and EVER1 and EVER2 Mutations Revealed by Genome-Wide Analysis. Journal of Investigative Dermatology 2019; 139: 241-244
5. Huang S, Wu J, LewisDJ, et al. A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis. International Journal of Dermatology 2018; 57: 1344-1350
6. Majumdar S, Murphy PM. Adaptive Immunodeficiency in WHIM Syndrome. International Journal of Molecular Science 2019; 20(3)
7. McDermott DH, Pastrana DV, Calvo KR, et al. Plerixafor for the Treatment of WHIM Syndrome. N Engl J Med. 2019 January 10; 380(2): 163-170

文責　久留米大学小児科　後藤憲志　西小森隆太

孤発性先天性無脾症（isolated congenital asplenia, ICA）

1 章　疾患の解説

疾患背景

無脾症とは脾臓のない状態を指し、その原因としては外科的な脾臓摘出が最も多い[1]。先天性無脾症は、心臓、大血管、内臓の異常を伴う奇形症候群の一部として生じることが多い。これに対し、他の異常を含まず無脾症のみを認める場合、孤発性先天性無脾症（isolated congenital asplenia, ICA）と言う。ICA は稀な疾患であり、有病率は 60 万分の 1、発症率は出生 100 万分の 0.51 と報告されている[2][3]。幼少期に細菌感染症を発症し、致命的な経過をとることもある。ICA の報告例の多くは家族性であり、その遺伝様式は常染色体顕性（優性）遺伝が多いが、潜性（劣性）遺伝も報告されている[2][3][4]。散発性の症例は、ICA の低浸透度または de novo 変異のいずれかに関連していると推測されている[3]。

病因・病態

正常な脾臓は、細菌感染症に対して特異抗体産生、オプソニン化、IgM メモリーB 細胞による自然免疫、常在マクロファージによる貪食などの免疫応答の場となり、生体防御において重要な役割を果たす臓器である。*Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* type b（Hib）などの莢膜を有する細菌は抗体や補体が結合しにくく、オプソニン化されにくいが、脾臓の辺縁帯に存在する Ig M メモリーB はこれら莢膜を有する細菌の排除に大きな役割を果たす[5]。一方、脾臓摘出後の患者ではこれらの免疫応答が機能しないため、脾臓摘出後重症感染症（Overwhelming post-splenectomy infection, OPSI）を発症するリスクが高い。ICA においても同様の理由で莢膜を有する細菌に対して易感染状態にあると考えられる。ICA 発症に関与する遺伝子としては、*RPSA* と *HMOX* が報告されている。*RPSA* はリボソームタンパク質をコードする遺伝子で、*RPSA* が ICA の発症に関与するとの報告が近年増えており、既報の ICA 症例の少なくとも 50％に *RPSA* の変異が認められると報告されている[3]。*HMOX* はヘムオキシゲナーゼをコードする遺伝子で、心血管系疾患の病態形成に関与する遺伝子として報告されている[6]。*HMOX* のヒトでの変異の報告はこれまで 2 例のみであり、報告された 2 例ではいずれも無脾症に加え、全身炎症、腎炎、貧血、組織への鉄沈着などの臨床像を呈した[6]。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

通常は特異的な臨床症状は示さないが、敗血症や髄膜炎などの侵襲性細菌感

染症の高リスクとされる。Iijima らは 73 例の ICA 症例をまとめ、症例の 78%が初期症状から重度の侵襲性細菌感染症であり、総死亡率は 48%、入院後 24 時間および 48 時間の死亡率はそれぞれ 58%および 75%であったと報告している[7]。記録された敗血症の総エピソードのうち、原因菌として 62%の症例で *S. pneumoniae*、21%の症例で Hib、7%の症例で *Escherichia coli* が同定された[7]。

2) 身体所見

通常は身体所見に異常を認めない。

3) 検査所見

血液検査で Howell-Jolly 小体（脾臓で除去される赤血球内の遺残物）を認めることが発見の契機になることがある。同時に白血球数増多や血小板数増多を認めることもある。免疫学的評価では免疫グロブリン値、リンパ球サブセット、血清補体価などは基本的に正常範囲である。エコー検査、CT、MRI、Tc-99m シンチグラフィーなどの画像検査で脾臓が確認されないことで診断される。

4) 鑑別診断

肺炎球菌や髄膜炎菌等の莢膜を有する細菌による重症感染症を認める無脾症では、液性免疫不全や補体異常症など原発性免疫不全症を広く鑑別する必要がある。また反復性細菌感染症の背景に解剖学的異常を有することもあり（内耳形態異常に伴い細菌性髄膜炎を繰り返す Mondini 奇形など）、画像評価も有用である。

5) 重症度分類

現時点で明確な重症度分類は存在しない。

診断

無症状の成人では血液検査で Howell-Jolly 小体を認めることが診断の契機となることもある。診断にはエコー検査、CT、MRI、Tc-99m シンチグラフィーなどの画像検査を用いる。エコー検査では臓器欠損の証明が困難なことがあり、この場合 Tc-99m シンチグラフィー検査が有用となる。遺伝子検査では上記の *RPSA* や *HMOX* の遺伝子検査を考慮する。

治療

予防接種と患者教育による感染予防が最も重要となる。感染初期に軽症であ

っても、急速に重症化し致死的な敗血症を呈する可能性があるため、ICA 患者が発熱した際には血液培養採取後直ちに広域抗菌薬での治療開始が推奨される。予防的抗菌薬投与に関しては、機能的無脾症となる鎌状赤血球症候群の小児において感染症の発症率、死亡率低下を示したと報告されている[8]。この報告をもとに、一般的に無脾症の小児患者では 5 歳まで経口抗菌薬の予防内服が推奨されている。第一選択は経口ペニシリンであるが、ペニシリンアレルギーの場合はリファンピシンを使用する[9] [10]。ICA の小児患者についても同様に予防的抗菌薬投与が考慮されるが、エビデンスは十分でなく知見の集積が必要である。

フォローアップ指針

ICA では、定期のワクチンを欠かすことなく接種することに加え、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）、および 4 価髄膜炎菌ワクチン（MCV4-D）の接種が推奨されている[7] [11]。PPSV23 は保険診療で接種可能であり、2 歳以降で接種を開始し 5 年毎に追加接種を行う。MCV4-D は任意接種となるが、日本では 2 歳以降で接種が可能であり、概ね 3 年毎に追加接種が必要となる。日本小児科学会は「任意接種ワクチンの小児（15 歳未満）への接種」の中で、推奨接種対象者における接種適応年齢と接種回数に関する情報を記載している[12]。

診療上注意すべき点

敗血症や髄膜炎などの侵襲性細菌感染症を発症した小児患者には、無脾症の可能性を考慮し脾臓の画像評価を行うことが重要である。Iijima らは散発性 ICA と家族性 ICA の臨床的特徴を比較し、家族性 ICA の患者ではイベントフリー症例が有意に多いと報告している[7]。ICA 発症患者の血縁者には無症状であっても脾臓の画像評価を考慮する必要がある。

予後、成人期の課題

ICA の予後は重症感染症の発症率に規定されるが、年齢毎の感染症発症リスクは不明である。敗血症などの重症感染症のリスクは基本的には年齢が上がるにつれて減少し、成人期では良好な経過をたどると報告されているが[2]、重症感染症は年齢を問わず発症するリスクがあるとする報告も存在するため[7]、経過観察は慎重に行う必要がある。

社会保障

・指定難病　告知番号 189

文献

1. William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematology.* 2007;12(1):1-13.
2. Mahlaoui N, Minard-Colin V, Picard C, et al. Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr.* 2011;158(1):142-148, 148. e141.
3. Bolze A, Boisson B, Bosch B, et al. Incomplete penetrance for isolated congenital asplenia in humans with mutations in translated and untranslated RPSA exons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(34):E8007-e8016.
4. Gilbert B, Menetrey C, Belin V, Brosset P, de Lumley L, Fisher A. Familial isolated congenital asplenia: a rare, frequently hereditary dominant condition, often detected too late as a cause of overwhelming pneumococcal sepsis. Report of a new case and review of 31 others. *Eur J Pediatr.* 2002;161(7):368-372.
5. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet.* 2011;378(9785):86-97.
6. Ayer A, Zarjou A, Agarwal A, Stocker R. Heme Oxygenases in Cardiovascular Health and Disease. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1449-1508.
7. Iijima S. Sporadic isolated congenital asplenia with fulminant pneumococcal meningitis: a case report and updated literature review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):777.
8. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1593-1599.
9. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med.* 2014;371(4):349-356.
10. Squire JD, Sher M. Asplenia and Hyposplenism: An Underrecognized Immune Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(3):471-483.
11. Forstner C, Plefka S, Tobudic S, Winkler HM, Burgmann K, Burgmann H. Effectiveness and immunogenicity of pneumococcal vaccination in splenectomized and functionally asplenic patients.

Vaccine. 2012;30(37):5449-5452.
12.予防接種・感染症対策委員会. 任意接種ワクチンの小児（15 歳未満）への接種, 2021 年 5 月改定,
URL:http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/nini_vaccine202105.pdf,
2021 年 12 月 10 日 参照

文責　久留米大学小児科　井手水紀　後藤憲志　西小森隆太

ウイルス感染症に易感染性を示す免疫不全

１章　疾患の解説

疾患背景

ウイルス感染症の重症化, 遷延化は複合型免疫不全を含む他の免疫異常疾患においても認められるが, 本項では自然免疫異常に分類されるⅠ型インターフェロン(Interferon: IFN)のシグナル伝達経路の機能低下に伴いウイルス感染症に対して易感染性を示す疾患を中心に解説する. また IFN 産生が関与する MDA5 欠損症, RNA ポリメラーゼⅢ欠損症, 自然免疫を担う NK 細胞の異常である CD16 欠損症も本項で概説する.

IFN はウイルスに対する最初の自然免疫防御として働くサイトカインの 1 つである. 1957 年に発見され, ウイルスの複製を interfere(干渉)する能力にちなんで名付けられた[1, 2]. Ⅰ型 IFN には IFN-α/β が含まれ, 自然免疫における抗ウイルス活性の中心的な役割を担っているサイトカインであり, ウイルス感染によって一過的に分泌され, 周囲の細胞に働きかけて強力な抗ウイルス活性をもたらす. Ⅰ型 IFN のプロモーター領域には共通に IRF 結合配列が存在し, IRF は全ての IFN 遺伝子の発現に必須な転写調節因子である. IRF は, IRF-1 から IRF-9 までの 9 つのファミリー分子からなり, N 末に相同性の高い DNA 結合ドメインを持つことから, ほぼ同一の DNA 配列に結合する. このⅠ型 IFN 産生に関与する遺伝子の変異でシグナル伝達機能低下が起こり, ウイルス感染症に対して易感染性を示す. この疾患群には *STAT1* 欠損症, *STAT2* 欠損症, *IRF9* 欠損症, *IRF7* 欠損症, *IFNAR1* 欠損症, *IFNAR2* 欠損症が該当する[2].

病態・病因

STAT1, *STAT2*, *IRF9*, *IRF7*, *IFNAR1*, *IFNAR2* は IFN の転写因子をコードする遺伝子でありⅠ型, Ⅱ型 IFN の産生において重要な役割をになう. *STAT1* 異常症は遺伝形式(AD or AR)と機能獲得型変異(gain of function: GOF)なのか, 機能喪失型変異(loss of function: LOF)なのかで表現型が異なる. ウイルス感染症が重症化するのは AR-LOF の場合だが, 中でもヘルペスウイルス属の感染症が重症化する. また MSMD と同様に抗酸菌感染症にも易感染性を示す. *STAT2* 欠損症は MMR ワクチンでワクチン株による播種性感染症を呈することが報告されており[3], 生ワクチン接種は禁忌である. *IRF9* 欠損症, *IRF7* 欠損症では季節性インフルエンザ, ウエストナイルウイルスの重症化を認める[1, 2,]. *IFNAR1* 欠損症, *IFNAR2* 欠損症では HHV6 感染症, 黄熱や麻疹ワクチン等の生ワクチン接種での重症感染を認める[4]. 遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝である.

CD16 欠損症は NK 細胞の細胞傷害能の低下, 抗体依存性細胞傷害能の維持を特徴とする. 呼吸器および皮膚のウイルス感染症（EB ウイルス, 単純ヘルペスウイルス, 水痘帯状疱疹ウイルス, ヒトパピローマウイルス）の再発, 重症化を認める[5]. その他の免疫学的検査では異常は認めない. 遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝である.

MDA5 は RIG-1 と同様に IFN の産生を誘導することが知られている. MDA5 も定常状態では不活性型に保持されており，ウイルス感染に応答して CARD が解放された活性型へと構造変化を起こし，MAVS との相互作用を経て IFN 産生シグナルを伝達する．*MDA5* 欠損症はライノウイルスやコクサッキーウイルスでの重症化をきたす[6]. 遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝である.

RNA ポリメラーゼ（Pol）III は, 自然免疫系において一部のウイルス DNA を感知するという役割を担っており, このポリメラーゼはウイルスのゲノムを転写し, I 型 IFN の誘導につながる RNA を生成する. RNA ポリメラーゼⅢ欠損症は水痘帯状疱疹ウイルスやサイトメガロウイスの重症化を認める. Langerhans cell histiocytosis を合併することも知られている[7-9]. 遺伝形式は常染色体顕性（優性）遺伝である.

臨床像と重症度分類

12) 臨床症状

生ワクチン接種後のワクチン株による感染症. 播種性ウイルス感染症を呈する.

13) 身体所見

各遺伝子異常に特徴的な身体所見はない. CD16 欠損症では皮膚の感染症を起こしやすく, RNA ポリメラーゼⅢ欠損症では Langerhans cell histiocytosis を合併するため皮膚の所見を認めることがある.

14) 検査所見

特徴的な検査所見はないが, 通常検出されることがない部位の検体からウイルスが分離されることがある.

15) 鑑別診断

ウイルス感染症が重症化する他の免疫不全の鑑別が必要である. 液性免疫不全, 細胞性免疫不全, 複合免疫不全の鑑別が必要である.

16) 重症度分類

本項での疾患は疾患感受性のあるウイルスによる致死的な感染症が生じるため全て重症である.

17) 診断

前述した各責任遺伝子の解析にて行う.

18) 治療

抗ウイルス薬が存在する感染症には治療薬を投与する. 造血細胞移植は有効な治療法である.

19) フォローアップ指針

ほとんどの症例で診断前に致死的なウイルス感染症をきたすので, 明確なフォローアップ指針はない. 患者および患者家族に対して遺伝カウンセリングを行う必要がある.

20) 診療上注意すべき点

生ワクチン接種は中止する.

21) 予後, 成人期の課題

長期予後に関しての報告が少ないため, 現時点では明確なものは無い.

22) 社会保障

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患　大分類 6　自然免疫異常　細分類 48

指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

文献

1. Jing H, Su HC. New Immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. Curr Opin Pediatr. 2019; 31(6): 815-820
2. Bourdon M, Manet C, Montagutelli X. Host genetic susceptibility to viral infections: the role of type I interferon induction. Genes & Immunity 2020; 21:365-379

3. Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, et al. STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. PNAS 2013; 110(8) 3053-3058
4. Duncan C J. A, Randall RE, Hambleton S. Genetic Lesions of Type I Interferon Signalling in Human Antiviral Immunity. Trends in Genetics 2021; 37, (1): 46-58
5. Jawahar S, Moody M, Chan M, et al. Natural killer (NK) cell deficiency associated with an epitope-deficient Fc receptor type IIIA (CDl6-II). Clinical and Experimental Immunology 1996; 103, 408-413
6. Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. PNAS 2006; 103(22): 8459-8464
7. Ogunjimi B, Zhang SY, Sorensen KB et al. Inborn errors in RNA polymerase III underlie severe varicella zoster virus infections. The Journal of Clinical Investigation 2017; 127(9): 3543-3456
8. Madalina E, Anerson FH, Maibritt M, et al. Varicella-zoster virus CNS vasculitis and RNA polymerase III gene mutation in identical twins. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5(6): 1-7
9. Ramanathan A, Weintraub M, Orlovetskie N, et al. A mutation in POLR3E impairs antiviral immune response and RNA polymerase III. PNAS 2020; 117(36): 22113-22121

２章　推奨

CQ1, 本疾患において予防接種は可能か？

推奨

① 生ワクチンは全て接種不可である.
根拠の確かさ　B

② 不活化ワクチンは接種可能である.
根拠の確かさ　C

要約

BCG を含む生ワクチンは接種禁忌である. 不活化ワクチンは接種可能であり,

有効である可能性がある.

解説

ワクチン株での播種性感染症や脳炎の報告があるので生ワクチンは接種禁忌である(1–3). 細胞内寄生菌に対してもインターフェロンは重要な役割を担っているため, BCG に関しても接種不可である(4, 5). 本項の疾患は超希少疾患でありワクチンの有効性に関する検討はない. しかしながら不活化ワクチン接種に関しては本疾患の病態において問題なく接種可能であり, 抗体獲得が期待できる. 不活化ワクチンが存在する VPD(vaccine preventable diseases)に関してはワクチン接種で予防することを推奨する.

CQ2, どのようなワクチンが接種可能か？

推奨

不活化ワクチンであれば全て接種可能である.

根拠の確かさ　C

要約、解説

Hib ワクチン, 肺炎球菌ワクチン(結合型ワクチン, ポリサッカライドワクチン), 四種混合ワクチン(DPT–IPV), 日本脳炎ワクチン, A 型肝炎ワクチン, B 型肝炎ワクチン, 狂犬病ワクチン, 髄膜炎菌ワクチン、インフルエンザワクチン等の不活化ワクチンは接種可能である。日本脳炎ワクチンに関してはアジアでは広く生ワクチンが接種されており, ポリオに関しても一部地域では経口生ポリオワクチンが使用されている. また欧米では経鼻インフルエンザ生ワクチンが存在するため, 日本国外でワクチンを接種する場合は注意が必要である.

検索式

Pubmed で 2022 年 3 月 1 日までの文献に関して以下の通り検索を行い, 重要と思われる 5 件を参考文献とした.

1. “STAT1 deficiency” AND “vaccination”　69 件
2. “STATA2 deficiency” AND “vaccination”　17 件
3. “IFNAR deficiency” AND “vaccination”　57 件
4. “IRF deficiency” AND “vaccination”　13 件
5. “MDA5 deficiency” AND “vaccination”　10 件
6. “CD16 deficiency” AND “vaccination”　17 件

7. “RNA polymerase Ⅲ deficiency ” AND “vaccination” AND ” primary immunodeficiency” 4 件

参考文献

1. Nicholas H, Giorgia B, Leen M, 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): 2057-2070
2. Voyer T L, Sakata S, Tsumura M, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. J Immunol 2021; 207:133-152
3. Jing H, Su HC. New Immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. Curr Opin Pediatr. 2019; 31(6): 815-820
4. Nunes-Santos C d J and. Rosenzweig S D. Bacille Calmette-Guerin Complications in Newly Described Primary immunodeficiency Diseases: 2010-2017. Frontiers in Immunology 2018; 9 Article 1423
5. Hoyos-Bachiloglu R, Chou J, Sodroski C N, et al. A digenic human immunodeficiency characterized by IFNAR1 and IFNGR2 mutations. The Journal of Clinical Investigation 2017; 127(12):4415-4420

文責　久留米大学小児科　後藤憲志、西小森隆太

アフリカトリパノソーマ症

1章　疾患の解説

疾患背景(1)（2)

Trypanosoma brucei はツェツェバエで媒介されるアフリカ睡眠病の原因となる原虫である。ヒトは APOL1 により Trypanosoma brucei を溶解するが、Trypanosoma brucei gambiense と Trypanosoma brucei rhodesiense が APOL1 に対して耐性を示し、アフリカ睡眠病を発症させる。これに対してアフリカ住民は、それぞれのトリパノソーマ感染症を軽症化すべく、ヒト APOL1 に G1 変異（S342G+I384M）, G2 変異（p. Asn388_Tyr389del）を多型として有している。一方、これらの変異を有することは慢性腎疾患による腎不全のリスクを伴う。

一方、APOL1 の機能喪失変異によりヒトアフリカトリパノソーマ症に罹患することが知られている(3)。

病因・病態(1)

アフリカ睡眠病を来す原虫である Trypanosoma brucei はツェツェバエで媒介される。ツェツェバエに皮膚を介して吸血され原虫が感染するが、ヒトの末梢血 HDL に存在する APOL1 は同原虫に対して溶解作用を持ち、Trypanosoma brucei に対して抵抗性を有する。APOL1 の機能喪失型変異により、ヒトアフリカトリパノソーマ症に罹患した症例が報告されている。

また、アフリカ南部･東部に存在する Trypanosoma brucei rhodesiense は主に動物が宿主となり zoonosis として急性型のヒトアフリカトリパノソーマ症の原因となる。一方、アフリカ中西部には Trypanosoma brucei gambiense が蔓延し、ヒトが宿主となり慢性型のヒトアフリカトリパノソーマ症を発症させる。これらの感染症に対してアフリカ住民はそれぞれ APOL1 G2（p. Asn388_Tyr389del）、G1（S342G+I384M）多型を持ち病原性を低下させるべく適応している。APOL1 G1 変異は Trypanosoma brucei gambiense の重症化を防ぎ、G2 変異は Trypanosoma brucei rhodesiense の感染自体を防御する。それぞれ、ヘテロ、ホモ接合体、いずれも抵抗性を示すが、G1、G2 ともに慢性腎疾患のリスク因子で、特にホモ接合体では慢性腎疾患の発症が問題となる。ただし、リスク因子をホモで持つことだけでは発症せず、慢性ウイルス感染症などの環境因子が関与することが知られている。特に HIV 感染症はリスク因子として知られている。

臨床像と重症度分類(1)

1) 臨床症状

2) 身体所見

ヒトアフリカトリパノソーマ症（HAT）の臨床症状は、寄生虫の亜種、病期、および宿主因子によって異なる。一般的に、ガンビエンセ HAT とローデシエンセ HAT の臨床症状は、その頻度、重症度、および進行度に関して異なる。

疾患ステージ : ローデシエンセ HAT の潜伏期間は 3 週間未満である。ガンビエンセ HAT の潜伏期間は様々で、全身症状の発現前に数週間から数ヶ月の範囲である。感染には 2 つの段階がある。トリパノソームが皮膚に侵入し血液やリンパ管を循環する第 1 段階と、中枢神経系（CNS）の病変が見られる第 2 段階である。両ステージの臨床症状は重複しており、通常、臨床的に区別することは不可能で、治療の指針として腰椎穿刺が必要になることもある。ガンビエンセ HAT は、通常ゆっくりと進行し、数ヶ月から数年にわたる寡症候性の段階を経る。患者は通常、発熱、神経学的症状、体重減少、およびリンパ節腫脹を伴って不定愁訴で発症する。第一期の推定平均期間は 526 日（95%CI 357–833）、第二期の推定平均期間は 252 日（95%CI 171–399）である。ローデシエンセ HAT は通常、数週間以内に急速に進行する。患者はしばしば重篤な急性熱性疾患を呈し、しばしば血行動態の不安定さを示す。患者は重篤な状態に陥ることもあり、多臓器への浸潤、血小板減少、出血につながる播種性血管内凝固症候群などが見られる。

3) 検査所見

HAT には、多くの非特異的な検査所見が見られる。貧血は一般的で（患者の半数以上に認められる）、免疫介在性溶血およびサイトカイン関連の骨髄抑制が原因の一つであると考えられる。白血球および血小板減少が見られることがあり、これは脾臓への血球貯留およびサイトカインの大量放出が関連している可能性がある。高ガンマグロブリン血症も特徴的で、主にポリクローナル IgM の上昇に関連し、他の疾患の血清検査で偽陽性となる可能性がある。低アルブミン血症、低補体血症、赤血球沈降速度の上昇、CRP の上昇などが高頻度に見られる。

4) 鑑別診断

細菌性髄膜炎、マラリア、HIV 感染症、結核、クリプトコッカス髄膜炎、トキソプラスマ症、中枢神経系リンパ腫、神経梅毒、腸チフス、精神科疾患、ウイルス性出血熱、Chancre（下疳）を来す疾患

5) 重症度分類

はっきりした重症度の定義は未確立である。

診断(1)

HAT の確定診断には、体液（血液および／または脳脊髄液）または組織（リンパ節または下疳吸引液）中のトリパノソームを顕微鏡で確認する。

ガンビエンセ HAT:流行地域では、疫学的暴露(流行地域での居住)がある人は、ガンビエンセ HAT の診断を疑う必要がある。これらの地域では、HAT はスクリーニングで診断されることが多く、患者に症状がある場合もない場合もある。流行地域以外の地域では、疫学的暴露（流行地域への旅行）を受けた人が、関連する徴候や症状（初期には発熱、トリパノソーマの下疳や発疹、頭痛、関節痛、リンパ節腫脹などの症状、後期には神経学的症状）が現れた場合には、ガンビエンセ HAT の診断を疑う必要がある。タイムリーな診断のためには、高度な臨床的疑念が必要である。　診断評価は、迅速診断テストを用いた血清学的評価から始まる。このようなテストには、トリパノソーマ症のカード凝集テスト(CATT)や迅速ラテラルフローテストなどがある。血清学的検査で陽性となった患者は確認検査で診断確定する。リンパ節腫脹のある患者はリンパ節吸引を行い、寄生虫の有無を調べる。リンパ節腫脹がない場合、またはリンパ節吸引でトリパノソーマが検出されない場合は、濃縮法による血液検査を行う。微小ヘマトクリット遠心分離法（mHCT）やミニ陰イオン交換遠心分離法（mAECT）などがある。髄液検査の適応は、初期診断の結果、臨床症状、利用可能な治療法によって異なる。

ローデシエンセ HAT:ローデシエンセ HAT の診断は、疫学的暴露（流行地域への旅行または居住（図 1））をしている人で、関連する徴候や症状（初期症状は発熱、トリパノソーマの下疳または発疹、頭痛、関節痛、リンパ節腫脹、後期症状は神経学的症状）がある場合に疑う。ローデシエンセ HAT の診断は多くの場合、血液塗抹標本または下疳液を介して行うことができるが、場合によっては追加の血液検査が役立つことがある。

ヒトでは通常 APOL1 の存在で感染しないようなトリパノソーマに罹患した場合、APOL1 の変異を疑い、遺伝子解析を行い APOL1 の変異の有無を確認する(3)。

治療(2)

アフリカトリパノソーマ症と診断されたすべての人に抗トリパノソーマ治療が適応される。治療法の選択は、寄生虫の感染亜種と病期によって異なる。第一段階、第二段階ともに第一選択薬は非常に効果的である。ペンタミジンは T. b. gambiense の第 1 期感染の治療に使用される。一般に忍容性は良好だが、低血圧、低血糖、注射部位痛、下痢、吐き気、嘔吐などの副作用を引き起こすことが

ある。また、スラミンはT. b. gambienseとT. b. rhodesienseの両方の第1期治療に有効だが、T. b. gambienseの流行地域で起こりうるオンコセルカ症の併発患者における重篤な副作用リスクがあるため、T. b. rhodesienseの第1期治療にのみ使用することが推奨される。ローデシエンセHAT患者におけるスラミン治療の副作用は頻繁に起こるが、通常は軽度で可逆的である。これらには、薬物発疹、腎毒性、および末梢神経障害が含まれる。まれに、スラミンの投与により過敏性反応が生じることがあり、このため、通常、初回投与の前に少量の試験投与が行われる。

第2期のT. b. gambienseは、ニフルチモックス-エフロルチン併用療法（NECT）で治療する。この併用療法は、エフロルニチン単剤療法よりも効果が高く、毒性も低い。エフロルニチンの有害事象には、発熱、そう痒、高血圧、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、骨髄抑制、さらに稀にけいれん、がある。エフロルニチンはT. b. rhodesienseには効果がなく、ローデシエンセHATに対する治療には推奨されない。有機ヒ素化合物であるメラルソプロールは、第2期のT. b. rhodesienseの治療に使用できる唯一の薬剤である。メラルソプロールの副作用は、重篤で生命を脅かす可能性がある。脳症反応は患者の5-10%に発生し、発生した場合の致死率は約50%である。脳症のリスクを軽減するために、メラルソプロールで治療を受けている患者には、しばしばプレドニゾンまたはプレドニゾロンが投与される。メラルソプロールで観察されるその他の有害反応には、胃腸反応、皮膚反応、発熱、末梢神経障害などがあり、メラルソプロールの静脈内注射は痛みを伴い、静脈炎を引き起こす可能性がある。

2019年のWHOのヒト西アフリカトリパノソーマ症の治療に関する中間ガイドラインでは、ガンビエンセHATの治療薬として、フェキシニダゾールによる治療に関する推奨が示されている。アフリカの農村部の医療施設での使用に推奨され、適応されている。アフリカ・トリパノソーマ症には治癒のテストはなし。治療後、患者は24ヶ月間注意深く経過観察し、再発を監視する必要がある。症状の再発には、CSFを含む体液を検査し、トリパノソーマの存在を検出することが必要である。

Speicies 病期	第一選択治療	投与量	第2選択治療･投与量	コメント
ガンビエンセHAT，第1期	Pentamidine	4 mg/kg/day IM or IV（生食で希釈、2時間で点滴） x 7 days.		

ガンビエンセ HAT，第2期	Nifurtimox–eflornithine † combination therapy (NECT)	Nifurtimox 15 mg/kg per day orally in three doses x 10 days, and eflornithine 400 mg/kg/day IV in two 2–hour infusions（蒸留水 250ml で希釈）x 7 days.	NECT long : 10 days of nifurtimox 15 mg/kg/day orally in three doses, and eflornithine 400 mg/kg per day IV in four 2–hour infusions（蒸留水 100m l で希釈）× 14 days. Treatment for relapse is with melarsoprol 2. 2 mg/kg per day IV × 10 days.	Eflornithine in children 体重<10 kg：蒸留水 50 ml で希釈．Children 体重< 10-25 kg：蒸留水 100 ml で希釈．蒸留水がなければ 5%ブドウ糖もしくは生食で代用．Eflornithine might not be effective in immunosuppressed patients because it is trypanostatic and not trypanocidal.
ローデシエンセ HAT 第1期	Suramin	Test dose of 4-5 mg/kg（day 0) slowly IV，then 20 mg/kg IV (max 1 gm/injection) over several hours on days 1, 3，7，14，and 21.	Pentamidine 4 mg/kg per day IM or IV (diluted in saline，in 2–hour infusions）× 7 days.	Suramin in children (test dose)：2 mg/kg; maximum，100 mg Suramin in children (treatment dose)：10-20 mg/kg，maximum 1 gm In case of renal toxicity, consider alternative treatment schedules adjusting the daily dose and the interval between doses.
ローデシエンセ HAT 第2期	Melarsoprol	2. 2 mg/kg per day（max 180-200 mg/day）IV × 10 days.		Corticosteroid pretreatment should be considered as it can reduce the risk of encephalopathic reaction to melarsoprol.

Table 1. ヒトアフリカトリパノソーマ症の治療(2)
トリパノソーマの種、病期によって治療を使い分ける。

フォローアップ指針(1)

・ペンタミジン、ニフルチモックス-エフロルニチン併用療法、エフロルニチンで治療したガンビエンセ HAT 患者
・スラミン、メラソプロールで治療したローデシエンセ HAT 患者
以上の治療法は有効性が高く、静脈内または筋肉内への投与を必要とするため、治療完了の記録を取ることができる。このような患者には、症状が再発した場合、評価のために再診する。

フェキシニダゾールによる治療は、再発の早期発見のための適切なフォローアップに高い信頼性がある場合にのみ進めるべきである。フェキシニダゾールは、入院または外来で訓練を受けた医療従事者の直接観察下で投与すべきである。精神疾患の既往歴のある患者は、精神神経系の有害反応を観察するために治療中は入院させるべきである。外来での治療の基準は、確実な食事摂取、予想されるアドヒアランス、精神疾患がないこと、体重が 35kg 以上であることである。

診療上注意すべき点(1)

ヒトアフリカトリパノソーマ症（HAT）は、主に東・南アフリカで発生し、Trypanosoma brucei rhodesiense（ローデシエンセ HAT）によって引き起こされる急性型と、主に西・中央アフリカで発生し、Trypanosoma brucei gambiense（ガンビエンセ HAT）によって引き起こされるより慢性的な型がある。どちらもツェツェバエ（Glossina）によって媒介される。しかし、この 2 つの HAT は、疫学、臨床症状、治療法が異なる。
ガンビエンセ HAT の管理には、患者の年齢・体重、臨床症状、脳脊髄液（CSF）所見などが考慮される。

ローデシエンセ HAT の管理は、腰椎穿刺の所見に基づいて行う。第一期（血リンパ）病の管理は、（WBC/μL が 5 以下で CSF にトリパノソーマがない）スラミンを投与する。第 2 ステージ（髄膜脳炎）の管理は、メラルソプロールと、メラルソプロールによる脳症の可能性を減らすためにプレドニゾロンの経口投与を併用する。

再発を示唆する徴候・症状がある場合には、血液検査および腰椎穿刺を行うこと。再発時の治療方法は、初期治療に依存する。
HAT の予防には、ワクチンや化学予防薬は無いが、(1) 媒介生物コントロールと獣医学的対策、(2) ガンビエンセ HAT のサーベイランスと確認された症例の早期治療がある。旅行者はツェツェバエが生息することが知られている地域を避けるべきである。中性的な色の服を着て、虫除けスプレーを使用する。

予後、成人期の課題(1)

一般的にガンビエンセとローデシエンセの HAT は、治療しなければ致命的であると考えられている。ただし、無症候性の T. b. gambiense に感染したり、治療せずに治癒したりする稀な症例が報告されている。

社会保障

APOL1 欠損症は原発性免疫不全症として指定難病とされている。

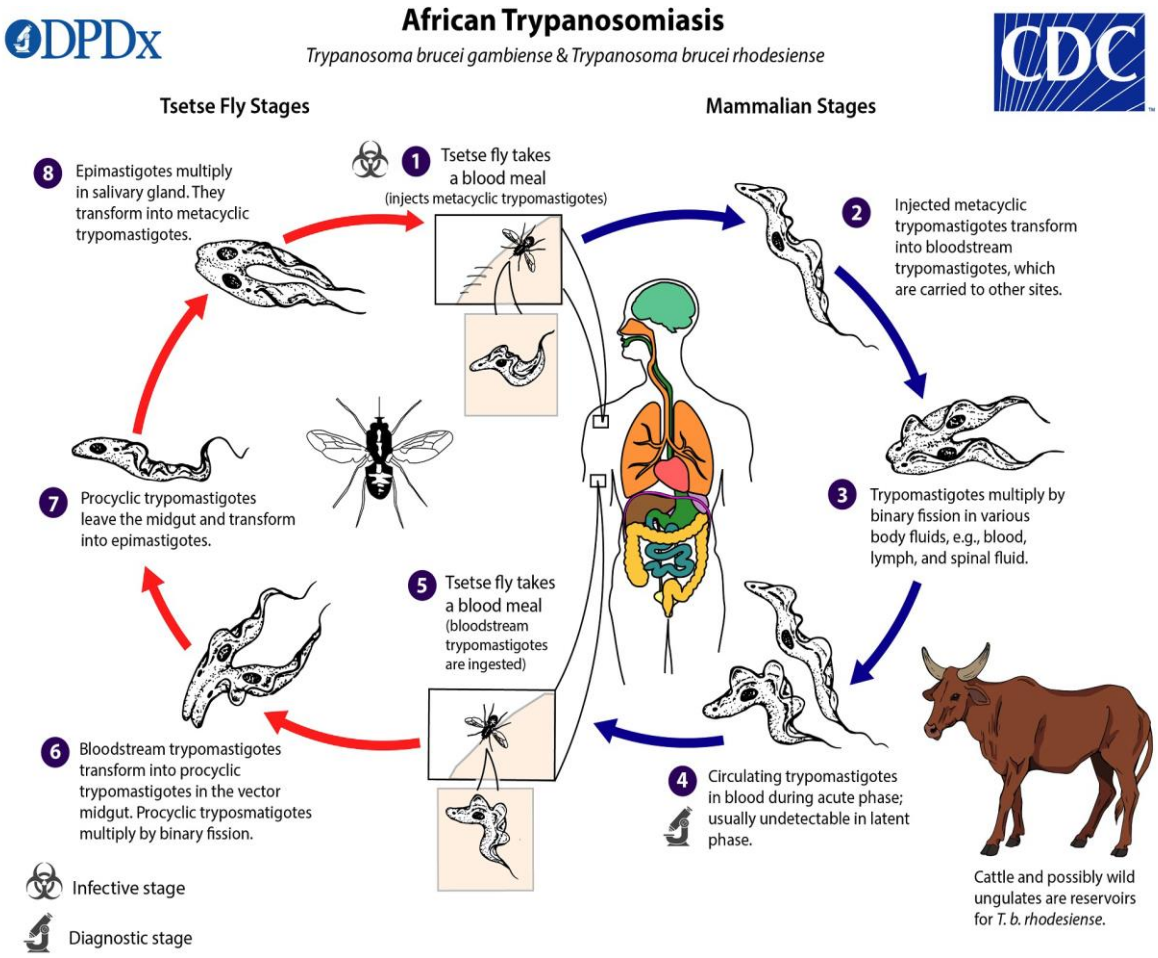


図 1　アフリカトリパノソーマのライフサイクル(2)

感染したツェツェバエ（Glossina 属）は、哺乳類の宿主を吸血する際に、メタサイクリックトリポマスチゴートを皮膚組織に注入する。寄生虫はリンパ系に入り、血流に移行する(1)。宿主の体内で血流中のトリポマスチゴートに変化し（2)、全身の他の部位に運ばれて他の血液液（例えば、リンパ液、髄液）に達し、二分裂によって複製を継続する（3)。アフリカトリパノソーマのライフサイクルは、すべて細胞外ステージで表現される。ツェツェバエは、感染した哺乳類宿主の血液を摂取することで、血流中のトリポマスチゴートに感染する(4, 5)。トリポマスチゴテはハエの中腸でプロサイクリックトリポマスチゴテに変化し、二分裂にて増殖し(6)、中腸を出て、エピマスチゴテに変化する(7)。エピマスティゴテはハエの唾液腺に到達し、二分裂により増殖を続ける(8)。ハエのこのサイクルは約 3 週間である。トリパノソーマ・ブルセイガンビエンセの主な保菌者はヒトであるが、この種は動物にも存在する。野生の狩猟動物は Trypanosoma brucei rhodesiense の主な宿主である。

文献・参考資料

1. UpToDate. Trypanosimiasis.
2. Prevention CfDCa. Parasites- African Trypanosomiasis (also known as Sleeping Sickness). https://wwwcdcgov/parasites/sleepingsickness/indexhtml.
3. Vanhollebeke B, Truc P, Poelvoorde P, Pays A, Joshi PP, Katti R, Jannin JG, Pays E. Human Trypanosoma evansi infection linked to a lack of apolipoprotein L-I. N Engl J Med. 2006;355(26):2752-6.

1. 文責　久留米大学小児科　西小森隆太

単純ヘルペス脳炎

1 章　疾患の解説

疾患背景(1) (2)

中枢神経系（CNS）のウイルス感染症の発生率は、毎年 10 万人あたり約 1～2 例であり、これは生涯累積発生率が出生 1, 000 分の 1 程度と推定されることに相当する。単純ヘルペスウイルス（HSV)、インフルエンザウイルス、ノロウイルスなどの一般的なウイルスを含む、少なくとも 20 種類のウイルスが脳炎を引き起こす可能性がある。

単純ヘルペス脳炎は散在性に発生することが多いが、一部家族集積性を認める家系、またその家系に血族婚がみられることから、遺伝的要因が関与していることが推定された。Casanova らにより一連の単純ヘルペス脳炎に対する易感染性の宿主側の遺伝的要因が解明され、*TLR3* からインターフェロン産生系に到る経路に関与する分子の異常が関与することが報告された(3-9)。これらの報告は、食細胞にも異常を認める症候性 HSV 脳炎を来す常染色体潜性(劣性)遺伝 *STAT1* 欠損症、NEMO 異常症からの知見とあわせ、*TLR3* からインターフェロン産生系に到る経路が HSV-1 に対する宿主免疫において必要不可欠である事を示唆する。

HSV-1 に対する応答性において、免疫関連細胞においては *TLR3* 以外の経路の存在により *TLR3* は必ずしも必須では無い。一方、繊維芽細胞、神経系細胞においては、HSV-1 に応答性において *TLR3* が必須とされる。また、これらの宿主側の異常をもつ患者では HSV 脳炎において、通常中枢神経系でも前頭葉、側頭葉に病変を認める。一方、脳幹に HSV 脳炎を来す一群の患者が存在しこれらの患者では前頭葉、側頭葉に病変を来さないことが知られていた。一群の脳幹を中心としたウイルス性脳炎のコホートより、*DBR1* 遺伝子異常が同定された(2)。また前頭葉、側頭葉に病変を認める HSV 脳炎のコホートから *SNORA31* 遺伝子が原因遺伝子として報告された(10)。

病因・病態

宿主側の要因としてHSV脳炎に対する易感染性を有し、HSV脳炎に罹患する。これまで知られている原因遺伝子としては、*TLR3*(常染色体潜性（劣性）遺伝、顕性（優性）遺伝)、*UNC93B1*（常染色体潜性(劣性)遺伝）、*TRAF3*(常染色体顕性（優性）遺伝)、*TRIF*(常染色体潜性（劣性）遺伝、顕性（優性）遺伝)、*TBK1*（常染色体顕性（優性）遺伝）、*IRF3*(常染色体顕性（優性）遺伝)、*DBR1*（常染色体潜性（劣性）遺伝）が2019年IUISのHuman

errors of immunityのレポートで報告された。さらに、2019年、*SNORA31*（常染色体顕性（優性）遺伝）が原因遺伝子として報告された。*TLR3, UNC93B1, TRAP3, TRIF, TBK1, IRF3*は*TLR3*からインターフェロン産生系へのシグナル伝達分子であり、前頭葉、側頭葉に脳炎を認める。*SNORA31*の機能は、18S rRNAの218位ならびに28S rRNAの3713位のウリジン残基をシュードウリジン残基へ異性化する事である。その機能異常によりHSV脳炎を来す詳細な機序は不明であるが、前頭葉、側頭葉に脳炎を認める。

一方、*DBR1*はヒトで知られている唯一のRNA lariat-debranching enzymeであり、その機能低下により単純ヘルペスを含めたウイルス性脳炎に対して易感染性を示し、脳幹に病変部位を認める。 *DBR1*欠損がHSV脳炎をきたす詳細な機序は不明である。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

2）身体所見 （11）

小児期に単純ヘルペス脳炎に罹患する患者が多いが、浸透度は 100%ではない。発熱、頭痛、上気道炎症状（咳･鼻水）で発症し、数日後に意識障害、けいれん、構音障害、異常行動、性格変化、などの多彩な高次脳機能障害をきたす。経過中に巣症状を伴う事もある。ヘルペス性歯肉口内炎を認める事は少なく、口内疹を認めないことが単純ヘルペス脳炎の否定にはならない。

3）検査所見 （11）

髄液検査にて髄液圧の上昇、細胞数増多、蛋白の増加を認めるが、髄液糖は正常である事が多い。HSV DNA 高感度 PCR が感度 95%、特異度 99%と非常に有用である。ただし、視神経乳頭浮腫など脳ヘルニアを疑う臨床所見がある場合は頭部画像検査を行い、髄液検査が安全に行えるか検討する。また、凝固系の異常、穿刺部の感染、ショック状態など全身状態不良の場合など、髄液穿刺の禁忌に注意する。

頭部画像検査は診断上重要で、MRI は CT に比べ検出感度に優れる。特に MRI 拡散強調画像（DWI）は単純ヘルペス脳炎の早期変化を捉える可能性が高く、撮影条件に加えるべきである。

脳波検査は特異的な検査ではないが、単純ヘルペス脳炎で高率に異常を認め、特に非けいれん性てんかん重積状態や精神科領域の疾患との鑑別において有用な検査である。

4）鑑別診断 （11）

症候性 HSV 脳炎の原因遺伝子として *STAT1, IKBKG*（NEMO）が知られ、

HSV 脳炎の新規原因遺伝子として、*IFNAR1* が同定された(12)。

小児の単純性ヘルペス脳炎の臨床的な所見からの鑑別診断として、熱性けいれん(複雑型)、熱せん妄、てんかん重積、急性脳症、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、ウイルス性脳炎（単純ヘルペスウイルス以外)、ウイルス性髄膜炎、細菌性髄膜炎、その他の中枢神経感染症などがある。新生児期には、発熱、哺乳不良、活気の低下などの非特異的症状を呈するあらゆる疾患が鑑別の対象となる。

同様に、単純性ヘルペス脳炎の検査所見からの鑑別診断として、ウイルス性脳炎、脳血管障害、脳膿瘍、硬膜下膿瘍、結核性脳炎、脳腫瘍、硬膜下血腫などがある。

5) 重症度分類

未確立である。

診断

単純性ヘルペス脳炎、特に幼少期発症、家族集積性を認める場合、複数回罹患した症例では、遺伝子検査にて診断を確定する。ただし、必ずしも家族歴がない場合もあり、注意を要する。HSV-1 による脳幹脳炎、特にウイルス性脳幹脳炎の家族歴を有する場合は *DBR1* 遺伝子の検査を行い、診断を確定する。

治療(11)

単純性ヘルペス脳炎の治療はアシクロビルの静脈投与が推奨される。アシクロビル耐性ウイルスが疑われる場合、ビダラビン、フォスカーネットの使用を考慮する。

フォローアップ指針(11)

繰り返し罹患する症例があり、罹患者の経過をフォローする必要がある。

診療上注意すべき点(11)

単純ヘルペス脳炎で一般的にいえることであるが、予後が不良である事が多く、できるだけ早期の発見、早期の治療を行う。遺伝子変異が同定された症例では、将来的な再発を念頭に注意深い経過観察を行う。

予後、成人期の課題(11)

小児期･成人期ともに単純性ヘルペス脳炎で死亡、後遺症を残す事が多い。特に新生児･未熟児例は高率に死亡、重篤な後遺症を残す。

社会保障

原発性免疫不全症として指定難病に指定されている。

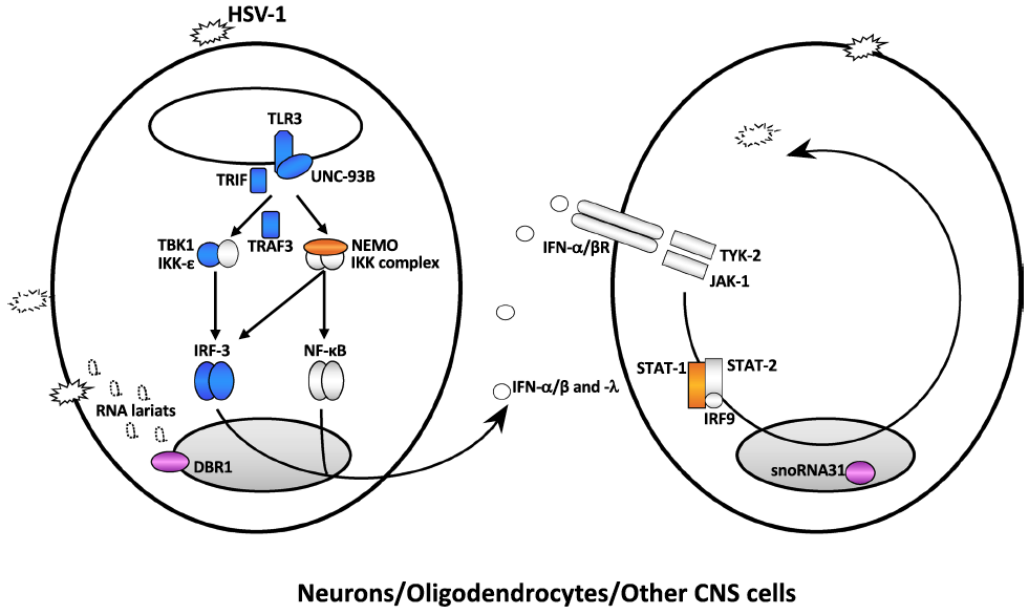


図 1 小児 HSE の素因となる先天性免疫異常

TLR3-IFN 経路や *snoRNA31* の単発性先天性異常は前脳 HSE を発症させるが、*DBR1* の先天性異常は脳幹 HSE を発症させる。*TLR3* シグナルは、2 本鎖の RNA を認識することで開始され、*TRIF* を介して *IRF3* および NF-κB 経路の活性化を誘発し、IFN-α/β および/または IFN-λ の産生につながる。前脳の HSE 患者では、6 つの TLR3 シグナル伝達経路の遺伝子（*TLR3*、*UNC93B1*、*TRIF*、*TRAF3*、*TBK1*、*IRF3*、青で表示）の変異が見つかっている。また、TLR3-IFN 回路の他の 2 つの遺伝子（NEMO（*IKBKG*）、*STAT1*、オレンジ色で表示）の変異が、マイコバクテリア感染症を併発した HSE 患者に見られた。TLR3 依存性、IFN を介した大脳皮質の神経細胞とオリゴデンドロサイトの抗 HSV-1 免疫の障害が、TLR3 経路遺伝子異常を持つ患者の HSE の病因となっている可能性がある。*snoRNA31* の欠損は、HSV-1 に対する皮質ニューロンの内在性免疫を障害する。*DBR1* は、細胞核と細胞質の間を行き来するタンパク質である。*DBR1* の欠損は、TLR3 や IFN-α/β による刺激に対して正常な細胞応答を示すにもかかわらず、RNA ラリアットの代謝に欠陥があり、HSV-1 に対する細胞内在性免疫が損なわれる。*snoRNA31* や *DBR1*（紫色）の欠損が、それぞれ前脳や脳幹の HSE を引き起こす詳細な分子・細胞メカニズムについては、まだ解明されていない。(1)

文献

1. Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. Hum Genet. 2020;139(6-7):911-8.
2. Zhang SY, Clark NE, Freije CA, et al. Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. Cell. 2018;172(5):952-65.e18.
3. Andersen LL, Mørk N, Reinert LS, et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. J Exp Med. 2015;212(9):1371-9.
4. Lim HK, Seppänen M, Hautala T, et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology. 2014;83(21):1888-97.
5. Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. J Exp Med. 2012;209(9):1567-82.
6. Guo Y, Audry M, Ciancanelli M, et al. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity. J Exp Med. 2011;208(10):2083-98.
7. Pérez 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. 2010;33(3):400-11.
8. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science. 2007;317(5844):1522-7.
9. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. Science. 2006;314(5797):308-12.
10. Lafaille FG, Harschnitz O, Lee YS, et al. Human SNORA31 variations impair cortical neuron-intrinsic immunity to HSV-1 and underlie herpes simplex encephalitis. Nat Med. 2019;25(12):1873-84.
11. 日本神経感染症学会, 日本神経学会, 日本神経治療学会. 単純性ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017.
12. Bastard P, Manry J, Chen J, et al. Herpes simplex encephalitis in a patient with a distinctive form of inherited IFNAR1 deficiency. J Clin Invest. 2021;131(1).

文責　久留米大学小児科　西小森隆太

IRF4 ハプロ不全症

1 章　疾患の解説

疾患背景(1) (2)

Whipple 病は、1961 年には感染症が病因である事が疑われ、1992 年には原因微生物であるグラム陽性放線菌の *Tropheryma whipplei*（Tw）が PCR で検出された。Whipple 病は、多臓器に影響を及ぼす遅発性（平均発症年齢 : 55 歳）の慢性疾患である。古典的な Whipple 病の臨床症状は、関節痛、下痢、腹痛、体重減少である。しかし、Whipple 病は原因細菌とされる *Tropheryma whipplei* に罹患したもののうちごく一部が, 年齢依存的に発症し、浸透度が低い事が知られている。Whipple 病の家族集積性を認める家系を調査したところ、遺伝子解析より IRF4 ハプロ不全症が原因疾患として報告された(1)。

病因・病態

ウィップル病（WD）は、ジョージ・H・ウィップルが腸の炎症性疾患として初めて発表した病気である(Whipple, 1907)。1961 年にはその感染源が疑われ、1992 年には原因微生物であるグラム陽性放線菌の *Tropheryma whipplei*(Tw)が PCR で検出された。WD は、多臓器に影響を及ぼす遅発性（平均発症年齢 : 55 歳）の慢性疾患である。WD は稀な疾患で、100 万人に 1 人の割合で発症すると推定されているが、Tw の慢性的な無症候性保菌は一般人にも多く、この細菌は糞便、唾液、腸管粘膜から検出されている。糞便中の Tw 保菌の有病率は、一般人口では 2～11%と推定されており、下水道作業員では 26%、患者や保菌者の親族では 37%に達する。一般集団における Tw に対する特異的な抗体の血清有病率は、フランスの 50%からセネガルの 70%まで様々である。感染者の少なくとも 75%は Tw 一次感染で治癒するが、少数が無症候性キャリアとなり、そのうちごく少数（0. 01%未満）が WD を発症する。したがって、Tw 感染は WD の発症に必要ではあるが十分ではなく、無症候性キャリアの長期化が必ずしも WD に先行するかどうかは不明である。また、Tw のより病原性の高いクローン株の出現により WD が発生するという仮説は、細菌の遺伝子型解析で否定された。

WD は主にヨーロッパ出身者に発症するが、6 つの患者集積家系が報告されており、遺伝的要素の可能性が示唆されている。Guerin らにより WD の 4 人発症している家系の全エクソーム解析を含めた遺伝子解析で IRF4 ハプロ不全症が同定された。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

2）身体所見

古典的な WD の臨床症状は、関節痛、下痢、腹痛、体重減少である。しかし、WD 患者の約 25%は、胃腸や骨関節の症状を示さず、代わりに心臓･神経学的症状を呈する。WD は、治療せずに放置すると致命的であり、適切な抗生物質による治療を長期間行っても、治療した症例の 2～33%で再発が起こる。

3）検査所見

小腸生検の検査：小腸の生検を伴う上部消化管内視鏡検査は、選択すべき診断検査である。一般的には、消化器症状のある患者の Whipple 病の評価のために行われる最初の検査であるが、腸管外 Whipple 病が疑われる患者にも、診断を明確にするために行われる。小腸に肉眼的な異常がなくても、Whipple 病が疑われる場合には生検を行う。Whipple 病の特徴は、小腸生検での PAS 陽性マクロファージであり、他の疾患と混同される可能性は低い。主な組織学的特徴は、固有層にある広範な PAS 陽性物質と絨毛の萎縮である。

PCR 検査：診断に用いるが、増幅された DNA の塩基配列を決定する必要がある。組織学的に確認された Whipple 病患者の 30 検体を対象としたあるシリーズでは、PCR の感度と特異度はそれぞれ 97%と 100%であった。*T. whipplei* やその近縁の細菌が存在することで偽陽性となる可能性があり、また陽性でも無症候性の *T. whipplei* の定着である可能性もある。

他の検体の検査：小腸生検が診断不能であっても Whipple 病の疑いが残っている場合や、患者が最初に腸管外の症状を呈した場合には、*T. whipplei* 検査（PAS 染色、PCR 検査、可能であれば免疫組織化学検査）のために他の組織または液体の検体を採取することができる。PAS 染色と、可能であれば免疫組織化学は、体液検体を遠心分離して採取した組織や細胞に対して行う。PCR 検査は、新鮮またはホルマリン固定の腸管およびリンパ組織、ウィップルぶどう膜炎の硝子体液、末梢血、心臓弁、脳脊髄液、および滑膜液と組織における *T. whipplei* の同定に使用できる。PCR は、未治療の古典的 Whipple 病患者の尿検体からも *T. whipplei* を検出することができるが、限局性感染の患者では感度が低い可能性がある。

Whipple 病の神経学的症状が最も障害をもたらすため、神経学的症状の原因として Whipple 病の可能性を検討している場合には、脳脊髄液に対して *T. whipplei* DNA の PCR を行う。また、神経症状がなくても、Whipple 病と診断された場合には、脳脊髄液に対して *T. whipplei* PCR を実施する。神経学的に無症状の Whipple 病患者の多くは、脳脊髄液 PCR で *T. whipplei* の DNA が

検出される。神経学的症状のない患者では脳脊髄液の PCR がしばしば陽性であるという観察結果は、後期の CNS 症状はおそらく当初は潜伏していた感染の進行を反映していることを示唆する。

4）鑑別診断

Whipple 病が比較的まれな疾患であることを考えると、下痢、関節痛、中枢神経系（CNS）の症状を引き起こす他のより一般的な疾患をまず除外する必要がある。鑑別する疾患として、多発性関節痛を伴う炎症性腸疾患、慢性下痢症を来す感染症、リウマチ膠原病疾患、甲状腺機能亢進症、HIV 感染症、結核、が含まれる。

5）重症度分類

未確立である。

診断

Whipple 病の診断の難しさは、その稀少性に起因する。Whipple 病は、4 つの主要症状（関節痛、下痢、腹痛、体重減少）を呈するすべての患者において、より一般的な疾患を除外した後に考慮する。消化器症状を発症していない患者では、診断を疑うことは困難である。特に、免疫抑制療法に反応しないリウマトイド因子陰性の遊走性多発性関節炎の患者では、考慮すべきである。Whipple 病の診断の可能性を示唆するその他の臨床所見には、原因不明の発熱、慢性的な漿膜炎、進行性の中枢神経系疾患、またはミオクローヌスや眼筋麻痺を伴う早期発症の認知障害、および全身性のリンパ節腫脹がある。ビタミンまたは鉄欠乏性貧血、低アルブミン血症、および相対的なリンパ球減少を伴う場合は、より疑わしくなる。

ウィップル病が疑われる患者で消化器症状がある場合、まず上部内視鏡検査で小腸を生検、*T. whipplei* 検査（PAS 染色による組織検査、PCR 検査、免疫組織化学検査）を行う。小腸生検の結果が不確定な場合は、他の病変部位（例えば、滑液、リンパ節、脳脊髄液）から *T. whipplei* を検査するための検体を採取する。

ウィップル病が疑われる患者で消化器症状がない場合、*T. whipplei* 検査のための検体は、通常、解剖学的に関連する部位から採取する。例えば、関節痛のある患者の滑液または組織、神経症状のある患者の髄液、リンパ節腫脹のある患者のリンパ節、心内膜炎の患者では切除した弁に対して *T. whipplei* の検査を行う。非侵襲的検体（尿、便、唾液）の PCR は、限局性 Whipple 病（非古典的）の診断には感度が低いため、これらの侵襲的検体は臨床症状に基づいて検査す

る。侵襲的検体の検査が陰性であっても、代替診断が確立されておらず、内視鏡検査と小腸生検を行う。これらの検体の検査で *T. whipplei* が陽性であっても、Whipple 病の腸管外の症状であっても無症状の腸管病変を合併する事が一般的であることから、診断の確からしさを高めるために内視鏡検査と小腸生検を行う。一般に、Whipple 病の診断は、小腸生検の PAS 陽性染色、または消化管および腸管外の検体から得られた 2 つの *T. whipplei* 検査が陽性の場合に下すことができる。

Whipple 病と診断された患者は、中枢神経系の病変を評価するために、腰椎穿刺による CSF の PCR 検査を行う。

上記の WD の診断が確定した症例で、IRF4 ハプロ不全症の診断は、*IRF4* の遺伝子解析にて行う。

治療

Whipple 病では長期の抗生物質治療が必要である。Whipple 病に対する最適なレジメンは不明である。Whipple 病（古典的感染症または限局性慢性感染症）の患者には、*T. whipplei* に対して活性があり、血液脳関門を通過することが知られているペニシリンやセフトリアキソンなどの抗生物質を初期段階で静脈内投与し、その後、トリメトプリム–スルファメトキサゾール（TMP–SMX）を経口投与する維持療法を提案する。点滴療法の投与量と期間、および補助療法の必要性は、臨床症状によって異なる。TMP–SMX の維持療法は 12 ヵ月間行う。別の治療法として、ドキシサイクリンとヒドロキシクロロキンを併用し、CNS に病変がある場合はサルファ剤を追加する。

IRF4 ハプロ不全症による Whipple 病の治療については症例が少なく確立していない。

フォローアップ指針

治療の失敗は、適切な治療に臨床的に反応しなかった患者や、初期の改善後に症状が再発した患者の関連検体で PCR が陽性となることで示唆される。臨床的再発は、17～35%もの患者で報告されており、前述のように、初期治療後に得られた小腸生検で PCR 陽性のままだった 12 人の患者のうち 7 人で報告されている。しかし、これらの研究で再発が疑われた患者の多くは、実際には immune reconstitution inflammatory syndrome（IRIS）であった可能性がある。再発は、初期治療による菌の根絶が不完全であったことを反映していると考えられている。

初期治療に反応しなかった患者や再燃した患者には、ペニシリン G またはセフトリアキソンを 4 週間投与した後、ドキシサイクリンの経口投与とヒドロキシ

クロロキンの併用またはTMP–SMXを1年間投与することを提案する。低用量のセフトリアキソンを投与した後にCNSが再発した場合は、高用量の投与がより効果的である。時折、CNS症状のコントロールのために継続的なセフトリアキソンの静脈内投与が必要となる患者もいる。

診療上注意すべき点

IRIS （immune reconstitution inflammatory syndrome）：抗生物質による治療を開始してから最初の数週間で、適切な治療を受けた患者の中には、高熱やその他の症状を伴うIRISを発症し、病気の再発や病気の進行と見間違うことがある。疾患の再発とは対照的に、関連する検体のPCR検査はしばしば陰性である。IRISは、菌の治療が成功したにもかかわらず発生する炎症プロセスを反映している。Whipple病の治療開始後にIRISを発症するリスクのある人は以下の通りである。

1）Whipple 病と診断される前に、リウマチ性疾患と推定される疾患に対して免疫抑制剤を使用していた患者で、抗生物質治療開始時に免疫抑制剤を中止した場合

2）中枢神経系に病変があるWhipple病の患者

このような状況では、コルチコステロイド療法が有効な場合がある。

予後、成人期の課題

未治療のWhipple病は死に至る可能性がある。しかし、多くの患者は抗生物質の投与により、臨床症状が急速に改善し、寛解が持続する。下痢や発熱は治療開始から 1 週間以内に治まることもあり、関節症やその他の症状も数週間後には多くの症例で改善する。臨床的な改善は、一般的に臨床検査値の正常化と小腸の絨毛構造の漸進的な回復を伴う。IgA の増加や T 細胞亜集団の変化などの免疫学的異常は、ほとんどの患者で数ヶ月以内に消失するが、細胞免疫の微細な欠失は持続する。

患者が良好な臨床反応を示した場合、診断から 6 ヵ月後と 12 ヵ月後に十二指腸生検を行ってフォローアップする。PAS 陽性の物質が確認されなければ、抗生物質による治療を中止することができる。細菌性物質が残存している稀なケースでは、より綿密なフォローアップ治療を継続する必要があり、別の抗生物質レジメンを検討する必要がある。Whipple病の脳症状は、再発時に多く見られ、予後が悪い。これらの患者のフォローアップには、細菌性物質が検出されなくなるまで、6ヶ月ごとに脳脊髄液を分析することが必要である。トリメトプリム・スルファメトキサゾールによる治療後は、テトラサイクリンによる治療後よりも臨床的再発率は低いようだが、それでも有意である。患者の中には、抗生物質

が有効でない症例、原発性もしくは再発性の中枢神経系症状を有する症例が存在し、有効な治療法を確立する必要がある。

社会保障

原発性免疫不全症に含まれ指定難病とされている。

文献

1. Guerin A, Kerner G, Marr N, et al. IRF4 haploinsufficiency in a family with Whipple's disease. Elife. 2018;7.
2. UpToDate®. Whipple's disease.

文責　久留米大学小児科　西小森隆太

遺伝性（家族性）急性壊死性脳症（ANE1）

1 章　疾患の解説(1)

疾患背景

遺伝性（家族性）急性壊死性脳症（ANE1）は、ウイルス性熱性疾患のあとに脳症を呈するまれな疾患である(2)。原因遺伝子として RAN Binding Protein 2 （*RANBP2*)が同定されており、同遺伝子にミスセンス変異を持つ患者が報告されている。常染色体顕性（優性）遺伝性疾患である。

病因・病態

RANBP2 は、あらゆる組織に存在する核膜孔タンパク質で、細胞内で様々な機能を有する。RANBP2 をコードする遺伝子のミスセンス変異（最も一般的には c. 1880C>T： p. Thr585met）は、家族性急性壊死性脳症（ANE1）と関連している(2)。 このような明確な関係性が明らかになったにもかかわらず、*RANBP2* の変異が患者を ANE1 に移行させるメカニズムはまだ解明されていない。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

2) 身体所見

急性壊死性脳症(ANE)は稀な疾患ですが、その臨床像と画像所見は非常によく保存されている。報告されている ANE のほとんどの症例は前駆期、急性期、回復期の 3 つの段階を経て進行する。前駆期は、発熱を伴うウイルス性疾患であることが多く、典型的には上気道感染症であるが、胃腸炎や中耳炎の場合もある。ほとんどの症例で先行感染が認められるが、全例とは限らない。急性期は、前駆症状の発現から 1～3 日後に急性脳症を発症する。この段階では、意識の悪化を伴い昏睡状態へと急速に進行し、けいれんや局所的な神経学的障害を伴うことがある。

ANE1 は、ANE と比較して、再発が多いため、家族歴や個人歴が重要となる。実際、ANE1 の患者の半数は、少なくとも 1 つの追加エピソードを持つ。陽性の家族歴には、第一度の親族以外にも、障害のある親族が含まれることがある。多くの場合、患者または家族の先行する脳症のエピソードは、ANE と診断されていない可能性がある。具体的には、他の個人的または家族的なエピソードは、急性散在性脳脊髄炎（ADEM)、小脳炎、中枢神経系の原発性血管炎、無菌性髄膜炎、ウイルス性脳炎、または「非古典的な」Leigh 症候群と分類されることが

ある(3)。

3) 検査所見

脳の MRI は、ANE1 の診断において CT よりも感度が高く、特に T2 強調画像および FLAIR 画像では、古典的に両側の視床および脳幹に対称的な高信号を示し、視床病変がこの疾患の最も特徴的な所見である（図 1–2）（Wu ら、2015）。病変は T1 強調画像でも低信号であることがほとんどで、しばしば著明な拡散能の低下を示す。 Albayram らは、ANE（特に ANE1 ではない）患者の MRI 拡散強調画像では病変の中心部では出血および/または壊死を表すという拡散能の上昇を、その周囲では著明な拡散能の低下（細胞障害性浮腫を表す）を、さらにその外側は拡散能の上昇（血管原性浮腫を表す）を認めるリングパターンを形成することがあると報告している(4)（図 1)。ANE1 患者の神経放射線学的特徴は、両側の視床と錐体に病変が多く見られることである。少ない頻度で、頸髄、小脳、内側側頭葉または島皮質、および乳頭小体、海馬、扁桃体、口蓋、外被を含むその他の皮質下領域に病変が見られる。これらの多巣性病変は、典型的には左右対称であるが、非対称の場合もある。さらに、病変は病気の経過とともに、浮腫、点状出血、壊死へと進行する。臨床的に回復した後、病変は完全に消失するか、萎縮、ヘモシデリン沈着、白質嚢胞に至ることがある。

特に注目すべき事として、ウイルス性脳炎（特にインフルエンザウイルス）と ANE/ANE1 の神経画像所見で共通部分が存在することがある。インフルエンザ感染症を調査したいくつかの大規模な研究では、ANE の基準を満たす症例の割合が少ないことが指摘されている。この結果は、インフルエンザによる脳症がほぼ同じ神経画像所見であっても、臨床経過が異なるという点で注目される。以上より、たとえインフルエンザが ANE の原因として同定されたとしても、*RANBP2* の遺伝子検査を追加する必要がある。

ANE1 では、他の神経診断検査の有用性は限られている。これらの患者で行われた脳波は、病変部位に基づく非対称性が観察されるものの、全体的な速度低下を伴う典型的な疾患性大脳機能障害のパターンを示す。

ANE1 患者の髄液検査では、94%もの患者で細胞増多がないのに髄液タンパク質の上昇を認める。現時点では、ANE1 の診断のための特定の髄液バイオマーカーはないが、ANE1 の誘因としてインフルエンザが関連していることを考えると、髄液でインフルエンザウイルスの検査を行うことは妥当である。

ANE1 の患者は、ANE の患者によく見られるトランスアミナーゼや DIC を発症していないことが報告されている(2)。

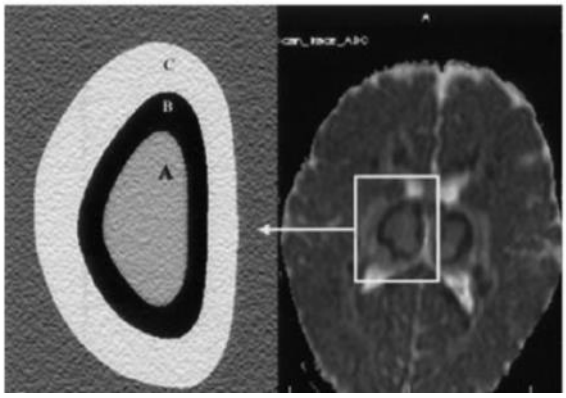


図 1. 2 歳女児の急性期 ANE のジオグラフィー像
右視床の平均 ADC 値とパターン（A, 視床病変の中心部、B, 視床病変の中心部の周辺部、C, 視床病変の外側の部分）。Albayram らによる(4)。

4) 鑑別診断

ANE1 の臨床症状および神経放射線学的特徴をまとめ、Nielson、Singh らにより本疾患の診断基準が作成された(3, 5)。これらの基準は、臨床医が *RANBP2* の変異に対する遺伝学的検査を行うべき所見を点数化して提示している。しかし これらの基準は ANE1 に特異的なものではなく、この基準を満たしても脳炎や ADEM などの他の疾患を除外するものではない。

5) 重症度分類

未確立である。

診断

Nielson、Singh らにより本疾患の診断基準が作成された(3, 5)（Table)。これらの基準は、臨床医が *RANBP2* の変異に対する遺伝学的検査を行うべき所見を提示している。*RANBP2* の遺伝子検査にて *RANBP2* の疾患関連変異を同定することにより、遺伝性（家族性）急性壊死性脳症（ANE1）と診断する。既知の変異として、最も頻度の高いもので *RANBP2* c. 1880C>T, p. Thr585Met が知られている。

Table（文献 5）

	ANE	ANE1:ANE の所見＋臨床所見もしくは MRI 所見の 1 つ	ANE1/RANBP2 遺伝子検査の改訂基準（提案）＊
臨床所見	発熱疾患の発症後 1－3 日で急性脳症 必須項目:意識障害(昏睡) 補助項目：けいれん	発熱後、脳症の既往（ANE の所見の有無にかかわらず） 発熱後の ANE もしくは急性神経学的所見の既往	脳症と多焦点性神経所見の存在 補助項目：脳症の家族歴；再発性；発熱疾患とけいれんが前駆症
血液所見	血中トランスアミナーゼの上昇は様々に検出		
髄液所見	髄液細胞増多は検出せず 髄液蛋白増多あり		髄液タンパク増加（>0. 45g/L)かつ髄液細胞増多なし
MRI 所見	左右対称性、多焦点性病変 必須項目：両側性視床病変 補助項目：脳室周囲白質、内包、被殻、脳幹、小脳	内側側頭葉、島皮質、前障、外包、扁桃核、海馬、乳頭体、脊髄に病変あり	対称性もしくは非対称性で以下の部位に所見：内包、脳幹、内側側頭葉、島皮質、両側視床

ANE ならびに ANE1 の診断基準は Neilson らにより記載された（文献 3）
＊：RANBP2 遺伝子検査の基準、ANE1 の改定基準

治療

高用量のステロイド全身投与が有効とされる。IVIG, 血漿交換、抗ウイルス療法の有効性は未確立である。

フォローアップ指針

繰り返す可能性がある点に留意して経過をフォローする。また常染色体顕（優性）遺伝性疾患で浸透度は 100%でなく、未発症症例が家系内に存在する可能性を考慮、遺伝カウンセリングを行う。

診療上注意すべき点

早期診断後、高用量ステロイド投与を行う事が予後改善において重要である。

予後、成人期の課題

ANEの予後では、完全回復（＜10%）、急性期の状態からは回復するも後遺症を残す、死亡と予後にばらつきを認める。死亡率は30%とされる。予後不良因子としては、1歳未満の発症、脳幹病変を伴うせん妄、MRI上出血もしくは組織喪失、アミノトランスフェラーゼおよび髄液蛋白質の上昇の程度、の関与がしられている。また予後良好因子として、視床の片側性病変、画像上病変部位の正常化、発症早期の高用量ステロイド投与（特に脳幹病変を伴わない）が報告されている。

社会保障

原発性免疫不全症のひとつで、指定難病である。

1. Levine JM, Ahsan N, Ho E, et al. Genetic Acute Necrotizing Encephalopathy Associated with RANBP2: Clinical and Therapeutic Implications in Pediatrics. Mult Scler Relat Disord. 2020;43:102194.
2. Neilson DE, Adams MD, Orr CM, et al. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. Am J Hum Genet. 2009;84(1):44-51.
3. Neilson DE. The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy. Curr Opin Pediatr. 2010;22(6):751-7.
4. Albayram S, Bilgi Z, Selcuk H, et al. Diffusion-weighted MR imaging findings of acute necrotizing encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol. 2004;25(5):792-7.
5. Singh RR, Sedani S, Lim M, et al. RANBP2 mutation and acute necrotizing encephalopathy: 2 cases and a literature review of the expanding clinico-radiological phenotype. Eur J Paediatr Neurol. 2015;19(2):106-13.

CARD9 欠損症

1 章　疾患の解説

疾患背景

疾患背景は真菌由来の PAMPs（pathogen-associated molecular pattern，病原体関連分子パターン）を認識する Dectin-1 等の C タイプレクチン受容体等のパターン認識受容体の下流に存在するシグナル伝達分子で、同分子を欠損する事により深在性カンジダ症、並びに深在性糸状菌感染症を発症する常染色体潜性（劣性）遺伝形式の疾患である(1)。

病因・病態

遺伝子の機能喪失型変異を両アリルに認める常染色体潜性（劣性）疾患である。欠損症は 2009 年 Glocker らによりはじめて報告された(2)。遺伝子はパターン認識受容体である Dectin-1 等のレクチン受容体の下流に存在し、MALT1, BCL10 と複合体を形成、真菌に対して炎症が惹起される。の欠損により、深在性カンジダ感染症、深在性糸状菌感染症、慢性皮膚粘膜カンジダ症に罹患する。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

2）身体所見

深在性カンジダ感染症、深在性糸状菌感染症、に罹患しやすくなる。特に、約 70%の欠損症が深在性カンジダ感染症、中でも中枢神経系感染症に罹患することが知られている。真菌以外の病原体には通常易感染性を示さず、感染症以外の所見も見られない。また、肺、腎臓、脾臓などの中枢神経系以外の組織にはカンジダ感染症を来さないことが特徴とされている。消化管、骨、眼、腹部臓器（肝臓、腸間膜リンパ節）、皮膚粘膜表面が関与する事はあり、重症腸炎、骨髄炎、眼内炎、慢性皮膚粘膜カンジダ症を合併する事は認める。発症年齢は平均21. 9歳（3. 5歳から58歳）と幅広い年齢での発症を認める(1)。

3）検査所見

末梢血免疫担当細胞数において異常なし、血清イムノグロブリン値正常範囲内、活性酸素産生能（DHR123 による）等の免疫学的な機能検査は異常を示さない。これまで報告されている菌種として、Candida 属、特に． が最も多く、その他．，．が報告されている。その他、，，，，，，，，，，，，，，，，，などの真菌が同定されている(3)。

4) 鑑別診断

真菌、特に深在性カンジダ感染症、その他深在性糸状菌感染症に罹患した患者で獲得免疫系に異常を認めなかった患者に欠損症を疑う。鑑別疾患として慢性皮膚粘膜カンジダ症を来す一連の疾患群、重症先天性好中球減少症を鑑別する。

5) 重症度分類

未確立である。

診断

特徴的な深在性真菌感染症で発症し、獲得免疫系の異常を認めないことから疑い、遺伝子検査にて確定診断する。遺伝子検査では粘膜皮膚カンジダ症（, , , , ,,,,,,）、重症先天性好中球減少症の原因遺伝子の検討を行う(1)。

治療

抗真菌剤治療を行う。アンホテリシン B、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、フルコナゾール、カプソファンギン等が使用されているが、難治例には複数の抗真菌剤が投与されている。また症例によっては手術による切除を考慮する。さらに GM-CSF(4) (5)、G-CSF(6)の併用が行われて軽快した難治例が報告されている。根治的療法として造血細胞移植の有効性も報告されている(7)。

フォローアップ指針

長期の抗真菌剤予防投与を要する。

診療上注意すべき点

中枢神経系カンジダ感染症の場合、髄膜脳炎、脳膿瘍以外に、腫瘍、転移性腫瘍と間違われることがあり注意を要する。

予後、成人期の課題

発症年齢が幅広く、成人してからの発症もありうることを考慮する。

社会保障

原発性免疫不全症であり指定難病とされている。

文献

1. Puel A. Human inborn errors of immunity underlying superficial or invasive candidiasis. Hum Genet. 2020;139(6-7):1011-22.
2. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. N Engl J Med. 2009;361(18):1727-35.
3. Wang X, Ding H, Chen Z, et al. CARD9 Deficiency in a Chinese

Man with Cutaneous Mucormycosis, Recurrent Deep Dermatophytosis and a Review of the Literature. Mycopathologia. 2020;185(6):1041-50.
4. Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, et al. CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy. Clin Infect Dis. 2014;59(1):81-4.
5. Drummond RA, Zahra FT, Natarajan M, et al. GM-CSF therapy in human caspase recruitment domain-containing protein 9 deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(4):1334-8 e5.
6. Celmeli F, Oztoprak N, Turkkahraman D, et al. Successful Granulocyte Colony-stimulating Factor Treatment of Relapsing Candida albicans Meningoencephalitis Caused by CARD9 Deficiency. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(4):428-31.
7. Queiroz-Telles F, Mercier T, Maertens J, et al. Successful Allogenic Stem Cell Transplantation in Patients with Inherited CARD9 Deficiency. J Clin Immunol. 2019;39(5):462-9.

文責　久留米大学小児科　西小森隆太

6章　疾患の解説

Acute liver failure due to *NBAS* deficiency

疾患背景

Neuroblastoma amplified sequence（*NBAS*）遺伝子変異により、体温の上昇に伴い発症する繰り返す急性肝不全で、2015 年に Haack らによって初めて報告された疾患である[1]。常染色体潜性（劣性）遺伝形式疾患である。 *NBAS* 遺伝子異常の表現型スペクトラムは広く、変異の部位により 3 グループに分類される[2]（図 1）。*NBAS* 遺伝子のタンパク産物である NBAS のうち、Sec39 領域に変異を来す場合は infantile liver failure syndrome 2 (ILFS2)を発症し、C 末端の変異では低身長、視神経萎縮、Pelger–Huet 核異常を特徴とする多系統障害（SOPH 症候群）を発症し、プロペラ構造における変異は両疾患がオーバーラップした表現型を呈する。Sec39 領域に変異を有する症例では急性肝不全を 96%に発症し、肝外表現型としては NK 細胞数減少(67%)、低身長(36%)、眼瞼狭小などの顔貌異常を認める頻度が高いが、精神発達遅滞の合併頻度は低いとされる[2, 3]。なお、いずれのサブグループでも急性肝不全を発症し得るため、注意を要する。

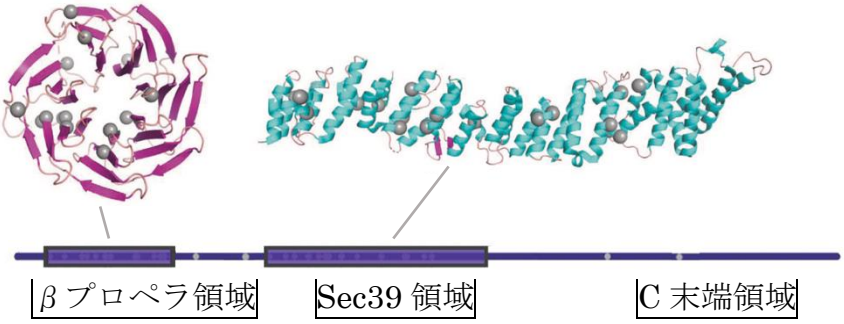


図 1　NBAS の 3 次構造モデリング（文献 2 より引用, 一部改変）

病因・病態

NBAS 遺伝子は 2 番染色体長腕に位置し、小胞輸送に関わる NBAS をタンパク産物とする。NBAS は soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) 複合体の構成タンパクで、特に p31 や ZW10、RINT-1 と結合し、小胞体側に syntaxin18 複合体を形成する（図 2)。SNARE 複合体は輸送小胞とその標的の細胞内小器官の生体膜との膜融合を介在するタンパク質群であり、融合する膜小胞器官により特異的な SNARE 複合体を形成している[4]。輸送小胞(transport vesicles)に局在する v-SNARE と、

標的膜（target membranes）に存在し、その受容体となる t–SNARE が存在する。このうち syntaxin18 複合体は t–SNARE を形成し、小胞体とゴルジ体の逆行輸送に関与するとされる[5]。

NBAS 遺伝子変異が肝不全を来す正確な機序は明らかでないが、以下のような仮説が考えられている。体温が上昇すると、患児の NBAS の発現は消失するか、もしくは大幅に減少する[3]。NBAS は p31 の安定化に関与するため、発熱に伴う NBAS の不活化は p31 の活性も低下させ、それにより小胞体構造が大きく崩れて空胞変性を来す。肝細胞において変性した小胞体は小胞体ストレス応答およびアポトーシスを誘導し[6]、その結果として肝不全を来すという仮説である。

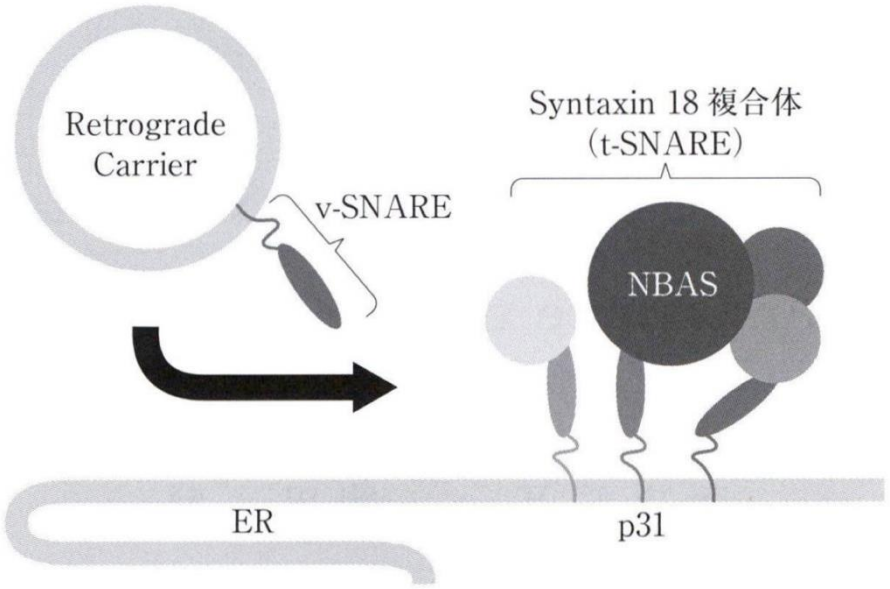


図 2　標的となる小胞体（ER）側に t–SNARE として形成された syntaxin18 複合体のシェーマ（文献 7 より引用）。逆行輸送されてきた小胞（retrograde carrier）と小胞体との膜融合を介在する。このうち NBAS は p31 などと syntaxin18 複合体を形成する。

臨床像と重症度分類

11)臨床症状

発熱性疾患やワクチン接種に伴い体温が上昇すると、著明な肝機能障害、凝固障害および軽度～中等度の黄疸を来し、急性肝不全を呈する。発熱 1～2 日後に繰り返す嘔吐や活気不良を呈する。

肝不全自体は致死的になり得るが、肝不全から回復した後は数日から数週間単位で完全に軽快する。おおむね 2 歳までに最初の肝不全を発症し、発熱に伴い上記のような肝不全を繰り返すことが特徴である（recurrent acute liver

failure：RALF)。

12)身体所見

身体所見上は肝腫大や肝性脳症を認める。

13)検査所見

生化学検査で肝逸脱酵素は最大で数万 U/L まで上昇する。ALP やγ-GTP は正常か、わずかな上昇にとどまる。肝不全に伴う重度の凝固障害を来し、低血糖や高アンモニア血症を認めることもある。代謝異常症の work-up 検査（血液ガス分析、乳酸、尿中ケトン体、アシルカルニチン分析、血中アミノ酸分析、尿中有機酸分析など）は、正常もしくは非特異的な結果となる。

14)鑑別診断

鑑別疾患は主に急性肝不全を来す疾患である、ミトコンドリア肝症・ウィルソン病・高チロシン血症 I 型・脂肪酸酸化異常症・尿素サイクル異常症・Niemann-Pick 病 C 型・ガラクトース血症・遺伝性フルクトース不耐症などが該当する。

15)重症度分類

肝不全の頻度や重症度は乳幼児期の方が高く、年齢を重ねると全ての発熱で肝不全を呈することはなくなる。10 歳以上では肝機能障害を認めないか、わずかな肝逸脱酵素の上昇にとどまることが多い。

低身長や顔貌異常などを呈する症例もあるが、これらの肝外表現型を一切認めず肝不全のみを呈する症例もある。そのため、肝外表現型がないことで本疾患を否定することはできない。また、肝不全を繰り返さない症例も存在する。

診断

生化学的な診断は不可能であり、診断にはエクソーム解析などの遺伝子検査が必須である。

治療

発熱時に肝逸脱酵素が完全に上昇する前に治療を開始できれば、肝不全への移行を予防できるか、もしくは発症しても早期の改善が見込めるとされている[3]。そのため罹患児では、発熱時の早期の治療介入が重要である。適切に解熱を図ることで体温コントロールを行うこと、高濃度のブドウ糖（10～12 g/kg/day）および脂質（1 g/kg/day）の経静脈的投与を行うことが推奨されている[3]。また、肝不全の罹患期にカルニチン 100 mg/kg を併用することも

ある。内科的治療で肝不全のコントロールが困難な場合、肝移植の適応となる場合もある。

発熱のない間欠期では肝機能は正常であるが、現段階では長期的な予後は不明である。Staufner らは、肝移植を行った 6 人では移植後の肝不全の再発は認めていない（移植後追跡期間：0〜14 年）と報告している[2]。

文献

1. Haack TB, et al. Biallelic Mutations in NBAS Cause Recurrent Acute Liver Failure with Onset in Infancy. Am J Hum Genet 97:163-169, 2015.
2. Staufner C, et al. Defining clinical subgroups and genotype-phenotype correlations in NBAS associated disease across 110 patients. Genet Med 22:610-621, 2020.
3. Staufner C, et al. Recurrent acute liver failure due to NBAS deficiency: phenotypic spectrum, disease mechanisms, and therapeutic concepts. J Inherit Metab Dis 39:3-16, 2016.
4. Jahn R, Scheller RH. SNAREs-engines for membrane fusion. Nat Rev Mol Cell Biol 7:631-643, 2006.
5. Aoki T, et al. Identification of the neuroblastoma-amplified gene product as a component of the syntaxin 18 complex implicated in Golgi-to-endoplasmic reticulum retrograde transport. Mol Biol Cell 20:2639-2649, 2009.
6. Uemura T, et al. p31 deficiency influences endoplasmic reticulum tubular morphology and cell survival. Mol Cell Biol 29:1869-1881, 2009.
7. 藤川皓基, 岡田賢. Other Inborn Errors of Immunity Related to Non-Hematopoietic Tissues (1) Acute liver failure due to NBAS deficiency. 日本臨牀 78(増刊号 7): 363-365, 2020.

文責　久留米大学小児科　荒木潤一郎　西小森隆太

IL-18BP 欠損症

疾患背景

IL-18BP 欠損症は 2019 年に Belkaya, Casanova らによって報告された。11 歳時に A 型肝炎ウイルス（HAV : hepatitis A virus）に感染し、劇症型ウイルス性肝炎で死亡した小児について、*IL18BP* に 40 塩基の欠失ホモ接合型を同定し、機能喪失型の変異が起こることを発見した。常染色体潜性(劣性)遺伝形式疾患である。*IL18BP* 欠損症にて劇症型ウイルス性肝炎（FVH : fulminant viral hepatitis）をきたす機序として、IL-18 にて過剰に活性化した NK 細胞による肝細胞の細胞死の誘導が示唆された。*IL18BP* 欠損症は一般集団では 2.5×10^{-8} 人以下と非常に稀である[1]。

病因・病態

本症例の HAV における急性肝炎の経過中に観察される肝臓病変は、HAV の細胞障害作用に直接起因するものではなく、NK、NKT、CD8+ T リンパ球の過剰な細胞障害活性に起因する。IL-18 は基本的には肝臓のマクロファージで産生されるが、ウイルス感染時には肝細胞でも IL-18 が産生される。IL-18 は、(i)細胞死の活性化因子である膜結合型 FasL の発現、(ii)TNF-α や TNF 関連アポトーシス誘導リガンドなどのプロアポトーシスサイトカインの分泌、(iii)パーフォリンやグランザイムなどの細胞溶解酵素の分泌を誘導することにより、NK 細胞や T 細胞を介した細胞傷害性を高める。IL-18 は、IL-2 とともに、ヒト末梢性 NK 細胞の活性化と in vitro の細胞傷害活性を増強する。また、IL-2 で刺激されたヒト肝臓 NK 細胞は、末梢血 NK 細胞以上に強い細胞傷害性を示す。IL-18 は IFN-γ の産生を誘導し、IL-18BP は IFN-γ によって強く誘導され、IL-18 活性の負のフィードバックを引き起こす（図 1）。IL-18BP は IL-18 による NK 細胞による肝障害活性を完全に消失させる。つまり、HAV による劇症肝炎患者では、遺伝的に IL-18BP が欠損しているために、肝細胞に対する IL-18 による細胞傷害活性が制御できず、特に肝臓に最も多く存在するリンパ球である NK 細胞や T 細胞が関与して、肝破壊を悪化させたと考えられる[1]。

健常者の急性ウイルス性肝炎　　*IL18BP* 欠損者の劇症型ウイルス性肝炎

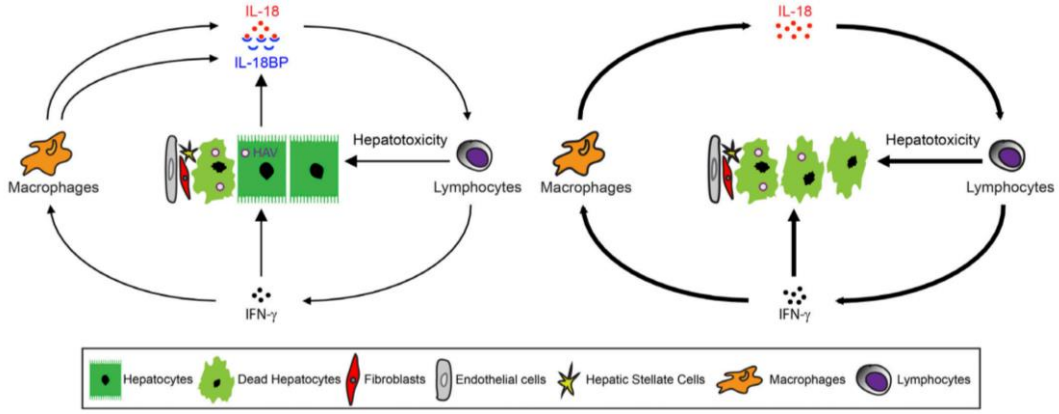


図 1　FVH の原因となる IL-18BP の欠乏のモデル

健康な人が HAV に感染すると、肝臓のマクロファージから IL-18 が分泌される（図 1、左）。NK 細胞などのリンパ球を活性化して IFN-γ の産生を誘導し、HAV に感染した細胞を排除するための細胞傷害を引き起こす。IFN-γ はまた、肝細胞、マクロファージ、その他の非実質細胞（内皮細胞、線維芽細胞、肝星細胞）による IL-18BP の分泌を誘導し、IL-18 の活性を緩衝する。しかし、IL-18BP が存在しない場合（図 1、右）、過剰な IL-18 活性は、制御不能な大量の免疫介在性肝毒性を引き起こし、重篤な肝障害を引き起こす。

臨床像と重症度分類

16)臨床症状

報告された患者は、HAV に伴う劇症型ウイルス性肝炎発症までにインスリン依存型糖尿病と診断され、抗膵島細胞抗体と抗インスリン自己抗体は陽性であった。また、抗サイログロブリン自己抗体・抗チロペルオキシダーゼ抗体が陽性となり、橋本病と診断され、甲状腺ホルモンで加療を受けた。インスリン依存型糖尿病や橋本病と *IL18BP* 欠損症との関連性は不明であった。劇症型ウイルス性肝炎発症後、支離滅裂な会話、黄疸、食欲不振、歯肉出血、点状出血、発熱、肝腫大を認めた。劇症型ウイルス性肝炎発症までに上記以外の臨床症状は認めなかった[1]。

17)身体所見

劇症型ウイルス性肝炎発症まで明らかな身体所見の異常は認めなかった。

18)検査所見

報告された患者は、劇症型ウイルス性肝炎発症までに上記に示したインスリン依存型糖尿病、橋本病を発症した以外では明らかな検査値異常は認めなかった。免疫に関する検査はされていなかった。劇症型ウイルス性肝炎発症後は、劇症型ウイルス性肝炎に伴う肝機能障害、凝固異常を認めた[1]。

診断

報告された患者から、*IL18BP* の c. 508-19_528del のホモ接合が、IL-18BP の機能を喪失させ、この患者の FVH の根本的な原因である可能性が考えられた。確定診断は *IL18BP* の欠損を確認する必要がある[1]。

治療

ヒト IL-18BP は IL-18 を中和する物質である。本疾患で欠損しているヒト IL-18BP を補充する目的で、組換えヒト IL-18BP（Tadekinig Alfa，AB2 Bio Ltd）は治療薬として期待される［1]。

フォローアップ指針

報告されている患者は、劇症型ウイルス性肝炎で発症した 1 例のみであり、不明である。［1]。

診療上注意すべき点

家族歴がなくても劇症型ウイルス性肝炎を発症した患者で経過が不良な場合は *IL18BP* 欠損症を考慮する必要がある。

予後、成人期の課題

報告されている患者は、劇症型ウイルス性肝炎で発症した 1 例のみであり、不明である。［1]。

社会保障

なし

文献

1. Belkaya S, et al. Inherited IL-18BP deficiency in human fulminant viral hepatitis. J Exp Med. 2019;216:1777-1790

文責　久留米大学小児科　日吉祐介、西小森隆太

化膿性汗腺炎　Hidradenitis suppurativa　(HS)

1 章　疾患の解説

疾患背景

化膿性汗腺炎（Hidradenitis suppurativa 以下 HS）または反転型痤瘡（acne inversa）は、慢性炎症性の再発性の消耗性皮膚疾患であり、通常、思春期以降に腋窩、鼠径部、肛門部などのアポクリン腺を有する部位に生じる有痛性の炎症性病変である（Dessau の定義）(1)。

HS は思春期（20～24 歳）以降にみられることが多く、一般的には小児期に認められることは稀（最年少の報告は 5 歳、11 歳以下は HS 患者全体の 2%）で 13 歳以下での発症は HS 患者の 7. 7%とする報告もある(2)。小児 HS の報告でも、患部は鼠径部が最も多く、次いで腋窩、肛門性器となっており、皮膚症状は有痛性結節が最も多く、次いで潰瘍、線維性瘢痕である(2)。

HS 患者の大規模報告では、小児患者（男性 155 名[14. 2%]、女性 939 名[85. 8%]、平均[SD]年齢 14. 3[2. 47]）と 7633 名の成人患者（男性 1748 名[22. 9%]、女性 5885 名[77. 1%]、平均[SD]年齢 37. 2[12. 99]）とされ、女性に多く小児でも同様である(3)。性差については、報告により女性：男性＝2～3：1 とする報告もある(4)。日本での報告では、男性：女性＝２～３：１と男性が多いとされており(5,　6)、10 代でも同様である(5)。頻度については 0. 05~4. 1%と同様に報告により幅がある。HS の小児例では、副腎過形成や早発性副腎皮質炎、肥満やメタボリックシンドロームを伴っている小児にみられる報告があり、ホルモンバランスが関与していると考えられている。また、小児の HS 患者は、尋常性ざ瘡（51. 0%）、集簇性ざ瘡（45. 9%）、肥満（33. 7%）、不安障害（33. 6%）など、皮膚疾患や一般疾患を併発している割合が高かったとする報告もある(3)。

HS の家族歴のある場合に多いとされ、家族歴のある場合はより早期に症状が出現しやすい。HS の家族歴は、患者の 40%にみられると報告されているが(6, 7)、日本では 4%と海外と比較すると低い(6)。

HS の遺伝的基盤は、2010 年に中国の家族で初めて報告された。γセクレターゼは、触媒サブユニットである presenilin（PS）と，それに結合する 3 つのコファクタサブユニット（nicastrin（NCSTN），presenilin enhancer 2（PEN2, PSENEN), anterior pharynx defective1(APH1)）から成る。PS は *PSEN1* および *PSEN2*、APH1 は *APH1A* および *APH1B* からなるが、このうち *PSEN1*、*NCSTN*、*PSENEN* のハプロ不全が関与していることが明らかになった(8, 9)。γセクレターゼ異常の多くは機能不全であり、プロテアーゼ活性が低下し特に Notch シグナルが減衰することがわかっている(10)。*PSEN1*、*NCSTN*、

PSENEN のいずれかに変異を有するのは HS 患者の約 5%とされるが、γセクレターゼに異常を認める HS 患者では病状が重症となることが分かっている(10)。HS で報告されている 14 の潜在的なγセクレターゼの変異のうち、2 つはナンセンス変異、6 つはフレームシフト変異、4 つはスプライシング変異、そして 2 つはミスセンス変異である。それらの変異に伴う機能喪失が本疾患の根底と考えられる(11)。遺伝子型と表現型の相関を明らかにすることは困難である。HS は常染色体顕性（優性）遺伝する疾患であると考えられているが、Fitzsimmons の研究において罹患率は 34%に過ぎなかった(12–14)。デンマークの双子研究で、HS の狭義の遺伝率は 77%であると報告し HS の遺伝的基盤がこれまで想定されていたよりも強いことを示唆している(15)。その後の解析により、γセクレターゼ経路には 41 の配列変異があり、そのうち 30 は γ セクレターゼ複合体の異なるサブユニットを統合し安定化するのに重要な *NCSTN* 遺伝子が関与することが示されているが、家族歴がある人でも、γ–セクレターゼの変異が HS の少数例であることを示す証拠が増えつつある(11，14)。

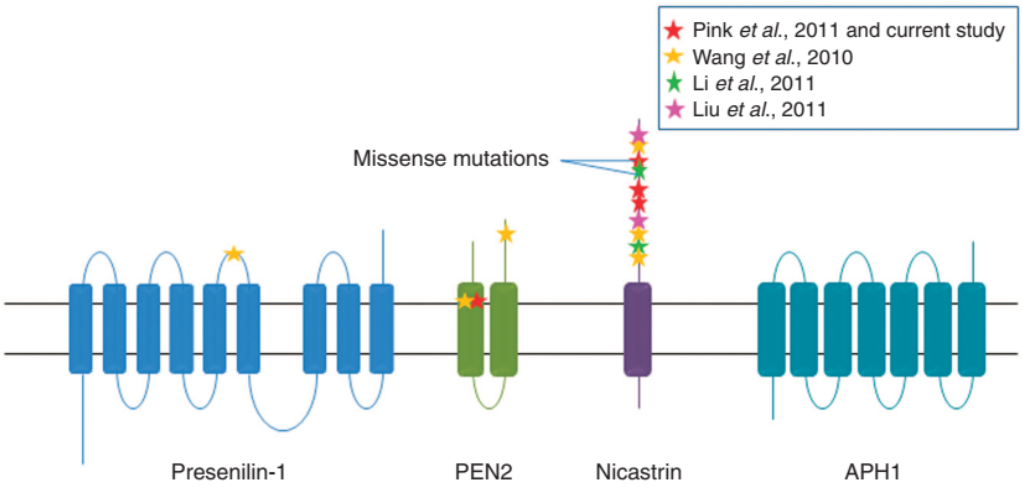


Figure 2. The location of all reported mutations within the γ-secretase complex in HS. Mutations are represented as stars. Both of the missense variants reported to date (p.Asp185Asn (patient HS-01) and the previously reported p.Pro211Arg (Li *et al.*, 2011)) are located within the ectodomain of nicastrin.

文献(11)による。

病因・病態

初期の病理組織所見は毛包閉塞であり、アポクリン腺の初期の炎症はまれである。経過とともに炎症細胞浸潤がみられる。完成された病変では、毛包閉塞、毛包嚢胞、皮脂腺容積減少、乾癬様表皮肥厚、好中球性膿瘍などを示す。長期の重症例では、肉芽腫形成、B 細胞および形質細胞の偽性リンパ濾胞、組織球と巨細胞を含む毛包、膿瘍、瘻孔を伴う肉芽種がみられ、肉芽組織では異物反応も見

られる。広範な線維化は、この炎症の後遺症としてしばしば見られる(9, 10)。
病変部のマクロファージや樹状細胞では TLR2 発現が増強されており、リガンドとなる微生物由来物質が炎症を惹起する可能性を示唆している。浸潤したマクロファージは炎症性サイトカインである IL-12 と IL-23 を豊富に発現している。IL-23 は病変部における Th17 細胞の浸潤に関係すると考えられている。Th17 細胞から産生される IL-17 は，好中球から核内クロマチンや顆粒からなる好中球 NETs（neutrophil extracellular traps）を放出させ，さらなる炎症を惹起すると考えられている。病変部では TNFα、IL-1β、IFN-γ、IL-12、IL-23，IL-36 など Th1 細胞と Th17 細胞に関連すると考えられる種々の炎症性サイトカインの発現がみられるが，乾癬とは異なり IL-20 と IL-22 の発現は低下している。また、IL-1 ファミリーである IL-36 の発現亢進も病変部において認められ， IL-8 の誘導を介して HS の病態に関与すると考えられている。一方で， IFN-γ は病変部で検出されないとする報告もある。IL-10 は病変部で発現亢進しており、IL-22 発現と逆相関する。 β-defensin-2 や psoriasin， cathelicidin などの抗菌ペプチドの産生も病変部で亢進している。(9, 10)。

NCSTN, PSEN1, PSENEN の遺伝子変異の報告がされている。Notch シグナルの異常により皮膚炎症が促進されるとされているが詳細な病態はわかっていない(2)。Notch 経路はあらゆる組織の細胞増殖、分化、細胞死を制御している。*NCSTN*、*PSEN1*、*PSENEN* の遺伝子変異はγセクレターゼのハプロ不全により Notch 経路を阻害する(4)。*POFUT1* や *POGLUT1* はともに Notch 経路のたんぱくをコードしており、それらの変異が HS や Dowling-Degos 病の原因となることが知られている。*PSENEN* の変異は HS や Dowling-Degos 病の患者で認められ、 *PSENEN* のハプロ不全と *POFUT1* や *POGLUT1* 変異による Notch 経路の阻害が臨床的な類似性を示している可能性がある(4)。そのほかに、*KRT17, KRT6A, FGFR2, GJB2* などの遺伝子変異が報告されており、HS の病態における異常な嚢胞形成と毛包閉塞が病態に関与していることが示されている。

また、HS は全身性自己炎症性疾患の症状として出現することがある。PAPASH(pyoderma gangrenosum, acne, pyogenic arthritis) や PASH(pyoderma gangrenosum, acne, and HS)の原因遺伝子としては *PSTPIP1* が原因とされている(4)。 *NCSTN* と *PSTPIP1* の変異は、自己炎症性疾患と直接関連している。TNF-α や T helper-17/interleukin-23 を含むいくつかのサイトカインは、HS の病因における自己炎症性メカニズムと関連している。病変のある皮膚のマイクロバイオームは、正常な皮膚と比較して大きく異なる。HS のリスクは、喫煙、肥満などの生理的および環境的要因によって高め

られる(16)。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

2) 身体所見

絶対的な HS の病理学的徴候はないため、診断は主に症状の臨床症状によって行われる(17)。

HS は通常、アポクリン腺のある部位に限局して発生する。しかし HS の影響を受ける部位は、アポクリン腺の位置だけでなく、低アンドロゲン濃度に依存する末端毛包の位置にもみられる(18)。

深在性の有痛性結節、膿瘍、瘻孔、瘢痕、および両端にある面ぽう（tombstone comedones）が典型的な病変として記述されている。(10, 14)

① 有痛性の結節、膿瘍、瘻孔や瘢痕を伴う

② 腋窩、大腿部、会陰部、臀部、乳房下などを好発部位として、複数の解剖学的部位に 1 個位以上の皮疹が認められる

③ 6 か月以内に 2 回以上再発するような慢性の経過をたどる

上記 3 つが主な診断の根拠となる。

3) 検査所見

絶対的な HS の病理学的徴候はない(17)。診断目的での皮膚生検はルーチンでは実施されない(10)。初期の病理組織所見は毛包閉塞であり、アポクリン腺の初期の炎症はまれである。経過とともに炎症細胞浸潤がみられる。完成された病変では、毛包閉塞、毛包嚢胞、皮脂腺容積減少、乾癬状過形成、好中球性膿瘍などを示す。長期の重症例では、肉芽腫形成、B 細胞および形質細胞の偽性リンパ濾胞、組織球と巨細胞を含む毛包、膿瘍、瘻孔を伴う肉芽種がみられ、肉芽組織では異物反応も見られる。広範な線維化は、この炎症の後遺症としてしばしば見られる。(9, 10)。

4) 鑑別診断

毛包炎、せつ、よう、皮下膿瘍、蜂窩織炎、炎症性表皮嚢胞、毛巣嚢腫、壊死性皮膚炎、放線菌症、鼠径リンパ肉芽腫、クローン病、皮膚腺病、悪性腫瘍（原発、続発）(10, 18)。

5) 重症度分類(9, 10)

HS の重症度を評価するためのスコアリングには、Hurley staging、HS Physician`s Global Assessment(PGA) 、 International Hidradenitis

Supprativa Severity Score System （IHS4）、the modified Sartorius score（MSS）、HS Severity Index（HSSI）などがあるが、絶対的な基準は存在しないため臨床状況に即して使用する（10，18，19）。

診断

臨床所見と同様。修正 Dessau の定義では、典型的な病変の存在、典型的な部位、慢性化という 3 つの診断基準を満たす必要がある。深在性の有痛性結節、膿瘍、瘻孔、架橋された瘢痕、および両端にある面ぽう（tombstone comedones）が典型的な病変として記述されている。（10，14）

① 有痛性の結節、膿瘍、瘻孔や瘢痕を伴う
② 腋窩、大腿部、会陰部、臀部、乳房下などを好発部位として、複数の解剖学的部位に 1 個位以上の皮疹が認められる
③ 6 か月以内に 2 回以上再発するような慢性の経過をたどる

上記 3 つが主な診断の根拠となる。

２次的な補助診断として、HS の家族歴、微生物培養で陰性あるいは皮膚常在菌のみを検出することがあげられる。HS の臨床的分類として、腋窩・乳房型、毛包型、臀部型の 3 つのタイプが報告されている（20）。van der Zee らの別の分類によると、(i)通常型、(ii)摩擦性毛包型、(iii)瘢痕性毛包炎型、(iv)集簇型、(v)症候性型、(vi)異所性型の 6 タイプに分類される（17）。最近では、毛包型と炎症性表現型を区別することが提案されており、炎症性表現型は HS の予後が悪い。（14）

治療

HS の治療目標は、痛みを和らげ、炎症と瘢痕化を最小限に抑え、病気の進行を防ぐことで、重症例に対して生物学的製剤やレーザー治療、手術が選択される。早期発見、早期治療が重要で QOL や自尊心に大きな影響を与えるため、心理サポートも重要である（2）。

軽症（Hurley stage1）：過酸化ベンゾイル外用薬や外用クリンダマイシン（1 日 2 回　3 か月）、内服クリンダマイシン、機械的な刺激（シェービングなど）は避ける。

中等症（Hurley stage2）：経口クリンダマイシン単独（10-25mg/kg/day x3~4 max 1. 8g/day）もしくはリファンピシン併用（治療後 10 週間程度で治療効果が最大となる）。

重症（Hurley stage3）：インフリキシマブ投与や外科治療、2ndline として短期間コルチコステロイド内服やボツリヌス A 毒素や CO2 レーザー治療。

IL-1, IL-17 や TNF-α などのサイトカインをターゲットとして、生物学的製剤（アダムリマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、アナキンラ、ウステキヌマブなど）が使用されている。(4)

フォローアップ指針(10)

急性合併症として *S. aureus* や *S. pyogenes* による重複感染症は稀で、リンパ節の腫大もまれである。リンパ管の閉塞とリンパ浮腫、陰嚢象皮症は会陰肛門部の長期の炎症においてみられることがある。

男性では扁平上皮癌が 10～30 年の経過で見られることがあり、臀部が好発部位である。診断が遅れることがあるため、病変ごとの生検が必要となる。

病変が重症で広範囲な HS においては貧血や低アルブミン血症がみられる。アミロイドーシスは稀な合併症として知られている。

軸性関節炎、末梢性関節炎、関節症、SAPHO などのリウマチ性疾患との合併の報告があるが、これらの疾患の有病率は不明である。最も多く報告されているのは、クローン病と関連することもある脊椎関節症である。HS と関節炎が厳密に並行して進行していないとしても、一般的には HS と関節炎が並行して進行していると考えられる。HS と関節炎は病期が同一でなくても、HS のコントロールがリウマチ症状を改善する。生物学的炎症マーカーは上昇し、HLA-B27 は陰性である。X 線写真では、びらん、骨粗鬆症、仙腸関節炎、掌蹠膿疱症などが見られる。HS に伴うリウマチ性疾患の治療には、非ステロイド系抗炎症剤、コルチコステロイド、メトトレキサート、抗 TNF 製剤などが使用される。

診療上注意すべき点

HS 患者の痛みを伴う病変は、QOL、自尊心や学校生活での活動に大きく影響する。膿汁排泄による皮膚のふやけや臭いは心理社会的、身体的な不快感をもたらす。包帯は、吸収性が高く、刺激性の少ないものを選び、解剖学部位にあった包帯を使用する。包帯は病変部を乾燥させ，臭いを吸収できるものを使用する(9)。

また、肥満が病状を悪化させることが分かっているため、患者教育が重要となる。また、思春期早発症などの内分泌学的な評価は忘れてはならない。治療法が確立されておらず、治療のゴールは、疼痛を緩和し、炎症を抑え瘢痕化を予防することである(2)。

予後、成人期の課題

フォローアップの注意点を参照。

社会保障

不明。

1. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). Dermatoendocrinol. 2010;2(1):9-16.
2. Liy-Wong C, Pope E, Lara-Corrales I. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5 Suppl 1):S36-41.
3. Hallock KK, Mizerak MR, Dempsey A, Maczuga S, Kirby JS. Differences Between Children and Adults With Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol. 2021;157(9):1095-101.
4. Nomura T. Hidradenitis Suppurativa as a Potential Subtype of Autoinflammatory Keratinization Disease. Front Immunol. 2020;11:847.
5. Kurokawa I, Hayashi N. Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. The Journal of Dermatology. 2015;42(7):747-9.
6. Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. Questionnaire‐based epidemiological study of hidradenitis suppurativa in Japan revealing characteristics different from those in Western countries. The Journal of Dermatology. 2020;47(7):743-8.
7. Vossen ARJV, Van Straalen KR, Swagemakers SMA, De Klein JEMM, Stubbs AP, Venter DJ, et al. A novel nicastrin mutation in a three‐generation Dutch family with hidradenitis suppurativa: a search for functional significance. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(10):2353-61.
8. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. Science. 2010;330(6007):1065.
9. 化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会, 正 葉井大大門黒佐清宏高鳥乃林林伸藤前森吉歩照. 日本 皮膚科 化膿性汗腺炎診断手引き. 日皮会誌. 2021;131:1－28.
10. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(4):619-44.

11. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D, Hills A, Mortimer P, et al. Mutations in the γ-Secretase Genes NCSTN , PSENEN , and PSEN1 Underlie Rare Forms of Hidradenitis Suppurativa (Acne Inversa). J Invest Dermatol. 2012;132(10):2459-61.
12. Fitzsimmons JS, Fitzsimmons EM, Gilbert G. Familial hidradenitis suppurativa: evidence in favour of single gene transmission. J Med Genet. 1984;21(4):281-5.
13. Fitzsimmons JS, Guilbert PR, Fitzsimmons EM. Evidence of genetic factors in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 1985;113(1):1-8.
14. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, et al. Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. Cells. 2021;10(8).
15. van Straalen KR, Prens EP, Willemsen G, Boomsma DI, van der Zee HH. Contribution of Genetics to the Susceptibility to Hidradenitis Suppurativa in a Large, Cross-sectional Dutch Twin Cohort. JAMA Dermatol. 2020;156(12):1359-62.
16. Vossen A, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. Front Immunol. 2018;9:2965.
17. van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5 Suppl 1):S23-6.
18. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patruno C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017;10:105-15.
19. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos - Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS 4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. Br J Dermatol. 2017;177(5):1401-9.
20. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. J Invest Dermatol. 2013;133(6):1506-11.

脚注

1） Hurley staging

最も簡便で実臨床で多用されている。

この分類は簡便で利用しやすいが、実臨床での治療効果判定には向かない。

病期Ⅰ：単発あるいは複数の膿瘍形成

病期Ⅱ：瘻孔形成および瘢痕化を伴う再発性の膿瘍で、単数または複数の、広く分離した病変

病期Ⅲ：びまん性またはびまん性に近い病変、または全体的に相互に交通する膿瘍と瘻孔を形成する

2） HS Physician‘s Global Assessment（PGA）

膿瘍、瘻孔、炎症性/非炎症性の結節の数を数える。6 つの病期があり、重症度は 1～6 の間で変化する。ステージ 1：炎症性または非炎症性の結節がない状態で、ステージ 6 ：5 以上の膿瘍や瘻孔がある状態で重症。HS-PGA の重大な限界は、患者が臨床的に重要な改善を経験しても HS-PGA スコアの意味のある減少を得られないことである。比較的使用しやすく、治療介入効果の評価に使用されることが多い。

・clear：炎症性または非炎症性の結節がない

・minimal：非炎症性結節がある

・mild：炎症性結節が 5 個以下、または 1 個の膿瘍または炎症性結節がなく、排膿性瘻孔があるもの

・moderate：炎症性結節が 5 個未満、または 1 個の炎症性結節が 5 個未満、または 1 個の膿瘍または排膿性瘻孔と 1 個以上の炎症性がある場合、または膿瘍もしくは排膿性瘻孔が 2～5 個で 10 個の炎症性結節

・severe：2～5 個の膿瘍または排膿性フィステルと 10 個以上の炎症性結節

・very severe ：膿瘍または排膿性瘻孔が 5 個以上あるもの

3） International Hidradenitis Supprativa Severity Score System （IHS4）(9, 19)

①炎症性結節の数× 1、②膿瘍の数× 2、③瘻孔または排膿路の数× 4 を合計して算出し、軽症（≦3 点）、中等症（4～10 点）、重症（11 点≦）と判定する。簡便かつ正確に重症度評価が行え、瘢痕の評価をしないため薬剤などの治療効果判定にも有用である。

4） the modified Sartorius score（MSS）

臨床的な重症度を動的に計測でき、患者の生活の質や医師による全般的な評

価と相関が高いとされる。しかし、薬剤などによる治療効果が表れにくい瘢痕と2つの病変距離を指標に含んでいるため、時間がかかり、解釈が難しい場合もある。

5) HS Severity Index（HSSI）

このスコアでは、カテゴリー別の客観的／主観的パラメーターが組み合わされている。体表面積、皮膚病変の数、痛みの程度（視覚的アナログスケールで判定)、排膿（回数で判定)。痛みの程度（視覚的アナログスケールで判断)、排膿（ドレッシングの交換回数／作業時間で判断）などである。ドレッシングの交換回数／労働時間で判断)。HSSI スコア 13 以上は 重症、8～12 点は中等症。0～7 の場合は軽症。

Osteopetrosis　大理石病

疾患背景

破骨細胞の異常により骨硬化と骨髄機能不全と脳神経症状を認める大理石骨病（Osteopetrosis）はギリシャ語の Osteo（骨）と petrosis（石）に由来する。1904 年にドイツの放射線医である Albers-Schonberg[1] が報告し marble bone disease ともいわれている。常染色体潜性(劣性)遺伝形式の幼児型と顕性（優性）遺伝形式の成人型と中間型に分類される[2]。現在 10 種類の遺伝子が同定され次の乳児に多い７つ常染色体潜性（劣性）遺伝のうち 50%が *TCIRG1*、10%が *CLCN7*、５%が *OSTM1*、約４%が *TNFSF11* と *TNFRSF11A*、*PLEKHM1* と *SNX10* は稀に報告を認める。中間型である常染色体潜性(劣性)遺伝形式の *CA2*、成人に多い常染色体顕性（優性）形式の *CLCN7* 変異が同定されている[3]。発生率は常染色体潜性（劣性）遺伝形式が 20 万人に１名に対し[4]、常染色体顕性（優性）遺伝形式は 2 万に１名[5]である。その他 X 染色体潜性（劣性）遺伝の *NEMO* 遺伝子の変異を有する患者は、免疫不全に伴う外胚葉異形成不全症 EDA-ID に加え大理石病とリンパ浮腫を合併する OL-EDA-ID に分類される[6] [7]。また Wnt のレセプター Frizzled の共働レセプターである low-density lipoprotein receptor-related protein5（*LRP5*）は常染色体顕性（優性）遺伝形式に機能亢進型変異を示し、骨密度の増加は大理石骨病を引き起こすことも報告されている[8]

病因・病態

大理石骨病は破骨細胞の機能不全により骨吸収障害となりびまん性に骨硬化を認める。そのため骨髄腔の狭小化しまた骨髄機能不全となり造血障害や肝脾腫を認める。

重症型である *TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*PLEKHM1*、*SNX10* 変異では破骨細胞は豊富だがエンドソームやリソソームでの小胞輸送の障害をきたし骨吸収不全をきたす。中でも *OSTM1* は大脳の委縮と欠損を認め非常に重篤な中枢神経障害を認める稀な疾患である。また *TNFSF11*（RANKL）と *TNFRSF11A*（RANK）は破骨細胞の分化に関わり、その機能低下により破骨細胞が乏しく骨硬化を認める。中間型は炭酸脱水酵素２たんぱく質の産生を担う *CA2* の機能損失変異である。常染色体顕性（優性）遺伝形式である *CLCN7* による大理石病の病態は、dominant-negative 変異によるクロライドチャネル７の機能不全により骨硬化となる。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

幼児型では貧血や肝脾腫や汎血球減少を認め発達障害や視力障害、骨硬化による易骨折性や水頭症を認め、感染症により乳児期に死亡することもある。
中間型は低身長や骨折、頭蓋底の骨肥厚による聴力や視力障害や顔面神経麻痺を併発する。
また骨髄炎や歯牙異常も認める。しかし骨髄不全は軽度である。
成人型の生命予後は良好で無症状の事も多く、骨折や下顎の骨髄炎や顔面神経麻痺を併発することもある。

2) 身体所見

幼児型はリンパ節腫大や肝脾腫や歯牙形成不全を認め、水頭症を合併し、中間型は低身長となる。成人型は無症状のことが多く身体症状を示さないことが多い。

3) 検査所見

幼児型では汎血球減少となる。単純 X 線写真ではびまん性の骨硬化、頭蓋底や眼窩縁の硬化、長管骨骨幹端の Erlenmeyer フラスコ状変形、骨皮質と髄腔境界不明瞭、椎体では椎体上下の縁が硬化し帯状の模様のように呈するサンドイッチ椎体・ラガージャージ椎体を呈する。腸骨翼に波紋状又は弧状の硬化を認める。

4) 鑑別疾患

リンパ腫、濃化異骨症、骨斑紋症、流蝋骨症、骨線状症、骨幹異形成症(Camurati-engelmann disease)、異骨性骨硬化症、ベリリウム・鉛・ビスマス中毒、Paget 病、癌転移などが鑑別となる。

診断

X 線画像所見は重要であり、症状（病的骨折、肝脾腫、脳神経障害、骨髄炎、歯牙形成異常）
検査所見（貧血、白血球減少、血小板減少、低 Ca 血症）や遺伝学的検査から鑑別疾患を除外し診断する。

治療

幼児型は造血細胞移植が行われるが救済できても寿命が短いものもあり有用性は限られる。また *TNFSF11* は造血細胞移植では治療は難しい。その他ステロイド、骨髄移植が適応でない又は骨髄移植までのつなぎ治療としてインターフ

ェロンγ1b、高容量のカルシトリオールも使用される。補装具や補聴器によるサポートも重要である。

診療上注意すべき点

貧血や視力聴力障害に注意する。幼児型では *TNFSF11* を移植前に確認する必要がある。

予後

乳児型は 10 歳頃までに死亡することが多く、中間型は不明な点が多い。また成人型は予後良好である。

社会保障

小児慢性特定疾患、難病指定疾患に認定されている。

References

1. Albers-Schonberg：Rontgenbilder einer seltenen Knockenerkrankung. Munch Med Wochenschr 1904, 5：365
2. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, Miller WP, Petryk A, Rush ET, Shoback DM, Ward LM, Polgreen LE. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. J Clin Endocrinol Metab. 2017 1;102：3111-3123.
3. Coudert AE, de Vernejoul MC, Muraca M, Del Fattore A. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. Int J Endocrinol. 2015;2015：372156.
4. Johnston CC Jr, Lavy N, Lord T, Vellios F, Merritt AD, Deiss WP Jr. Osteopetrosis. A clinical, genetic, metabolic, and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. Medicine (Baltimore). 1968 ; 47：149-67.
5. Bollerslev J, Andersen PE Jr. Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. Bone. 1988;9：7-13.
6. Döffinger R, Smahi A, Bessia C, Geissmann F, Feinberg J, Durandy A, Bodemer C, Kenwrick S, Dupuis-Girod S, Blanche S, Wood P, Rabia SH, Headon DJ, Overbeek PA, Le Deist F, Holland SM,

Belani K, Kumararatne DS, Fischer A, Shapiro R, Conley ME, Reimund E, Kalhoff H, Abinun M, Munnich A, Israël A, Courtois G, Casanova JL. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. Nat Genet. 2001 ;27:277-85.
7. Roberts CM, Angus JE, Leach IH, McDermott EM, Walker DA, Ravenscroft JC. A novel NEMO gene mutation causing osteopetrosis, lymphoedema, hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (OL-HED-ID). Eur J Pediatr. 2010;169:1403-7.
8. Chang MK, Kramer I, Keller H, Gooi JH, Collett C, Jenkins D, Ettenberg SA, Cong F, Halleux C, Kneissel M. Reversing LRP5-dependent osteoporosis and SOST deficiency-induced sclerosing bone disorders by altering WNT signaling activity. J Bone Miner Res. 2014 ;29:29-42.
9. Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, Fasth A, Hop WC, Veys P, Porta F, Cant A, Steward CG, Vossen JM, Uckan D, Friedrich W. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. Bone Marrow Transplant. 2003 ;32:657-63.

文責　久留米大学小児科　田中征治　西小森隆太

遺伝性血管浮腫

1 章　疾患の解説

疾患背景

遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema; HAE）は古くから知られた遺伝性疾患である。HAE では突発性の浮腫が体のさまざまな部位に繰り返して生じる。浮腫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浮腫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 1)。

最初の HAE の報告は今から 130 年あまり前の 1888 年にさかのぼる 2)。原因は長らく不明であったが、1963 年に補体 C1 インヒビター（C1-INH）の欠損であることが明らかにされた 3)。このように HAE は古い歴史をもつ疾患であるが、2000 年以降、C1-INH 以外の複数の遺伝子異常によっても HAE が生じることがわかり疾患概念が大きく変貌した。そして HAE の病態が明らかになるにつれて、まったく新しい作用機序を有する治療薬が次々に登場している。このように HAE はその病態解明と治療薬の二つの大きなトピックスについて目覚ましい進歩があり改めて注目を浴びている。HAE は「古くて新しい疾患」といえる。

原因・病態

HAE は遺伝性疾患であり、その大部分の原因は補体 C1-INH の遺伝子異常に伴う機能低下である 1)。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、C1 エステラーゼ抑制因子とも呼ばれる。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。HAE-C1-INH では、国内外で 500 種類以上の C1-INH 遺伝子（*SERPING1*）の異常が報告されている。すべてヘテロ接合性の変異である 4)5)。

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）6)7)。C1-INH の異常を伴う HAE よりもさらにまれな病態であるが、以外の複数の遺伝子異常が同定されている 8)9)。欧米からは凝固第 XII 因子遺伝子(*F12*)、アンギオポエチン 1 遺伝子(*ANGPT1*)，プラスミノーゲン遺伝子（*PLG*）、キニノーゲン 1 遺伝子（*KNG1*）、ミオフェリン遺伝子（*MYOF*）、heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 6 遺伝子（*HS3ST6*）の 6 遺

伝子の遺伝子異常が報告されているが、わが国からは *PLG* 異常のみ報告されている 10)11)。

従来 HAE は、HAEI 型、II 型、III 型と分類されることが多かった。HAEI 型は C1-INH 蛋白質量が低下し（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 異常が原因ではない HAE を HAEIII 型と呼んでいた。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 となり、HAEIII 型は HAEnCI となる。HAEnCI のなかで原因が明らかになったものは、たとえば F12 遺伝子異常であれば HAE-F12 と表記される。

HAE-C1-INH であれ、HAEnCI であれ、浮腫を生じさせるメディエーターはブラジキニンと考えられている（図 1）12)13)。HAE ではキニン系が過剰に活性化されて強力な炎症メディエーターであるブラジキニンが生じる。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と考えられている。

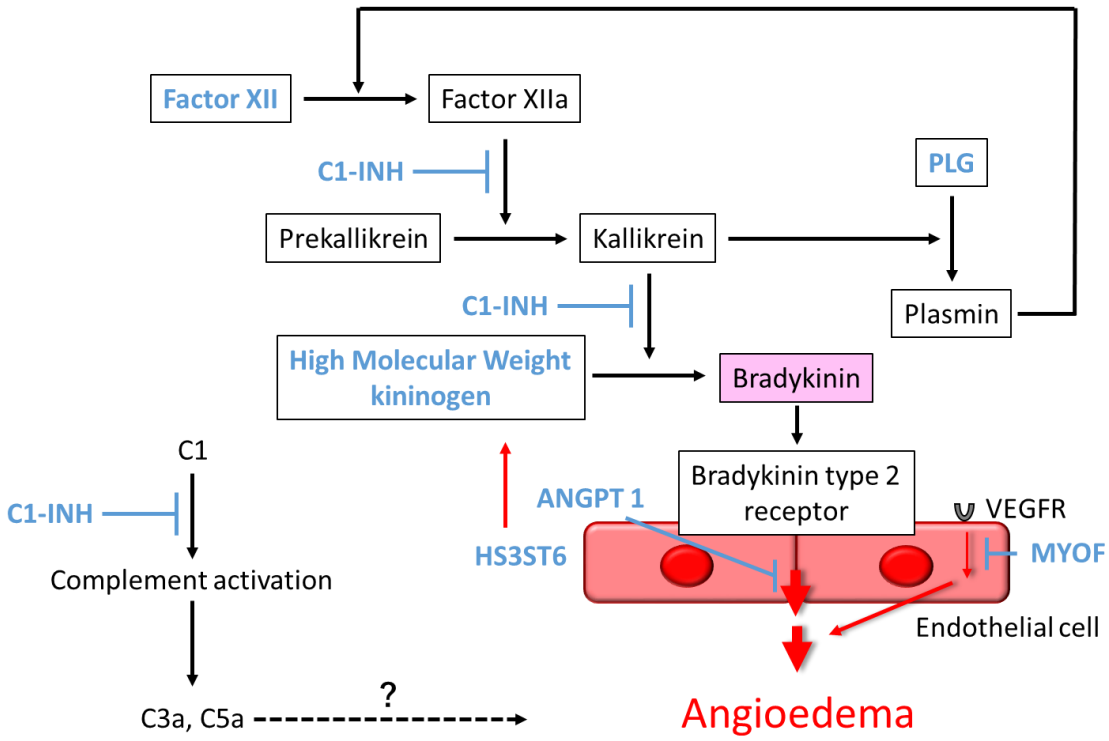


図 1.　HAE の病態

HAE における血管性浮腫（angioedema）の主たるメディエーターはブラジキニン（Bradykinin）である。長い間、HAE の唯一の原因であると考えられて

いた C1-INH は、名前のように C1 を抑制して補体活性化を制御するのみならず、そのほかにも様々な分子を抑制してブラジキニン産生を制御する。ブラジキニン血管内皮細胞のブラジキニン B2 受容体（Bradykinin B2 receptor）に結合して血管透過性を上げる。

アンギオポエチン 1 はブラジキニン B2 受容体の機能を抑制している。ブラジキニンは高分子キニノーゲン（High Molecular Weight kininogen）がカリクレイン（Kallikrein）によって切断されて生じるが、その過程にはキニン系のほか、凝固 XII 因子やプラスミンなどの凝固・線溶系もかかわっている。ミオフェリン（MYOF）の変異によって VEGF 受容体（VEGFR）の機能が亢進する。また HS3ST6 の変異は細胞表面のヘパラン硫酸の異常を生じ結果的に高分子キニノーゲンからのブラジキニン産生を亢進させると推察されている。

補体活性化の結果生じる C3a、C5a などの分解産物は炎症を強力に誘導する。HAE における血管性浮腫などの病態に何らかの役割を果たしている可能性も否定できない。

HAE において遺伝子異常が報告されている分子を青色で示す。

臨床像と重症度分類

1） 臨床症状

常染色体顕性（優性）遺伝形式をとるまれな遺伝性疾患である。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。HAE-C1-INH 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。

HAE における浮腫は突発性で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。HAE-C1-INH の多くは 10 歳代から 20 歳代に初発するが、浮腫がもっともわかりやすいのは四肢、顔面、躯幹や陰部などの皮膚であるが、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。

HAE-C1-INH と HAEnCI の臨床所見は基本的には類似しているが相違点もある（表 1）5) 8)14)。

１）皮膚の症状

まぶたや口唇、手、足、腕、脚、躯幹、陰部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。

	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
頻度	5 万人に 1 人	10 万人に 1 人とされる
浮腫の部位	四肢＞顔面	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 *SERPING1*	*F12*（欧米の HAEnCI の約 25%を占めるが、わが国での報告はない） *PLG*（HAE-F12 に次いで多い、わが国でも報告あり） *ANGPT1*、*KNG1*、*MYOF*、*HS3ST6* は 1 家系のみ欧米から報告
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

表 1　HAE の特徴

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、これも診断が遅れる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さまざまな症状を呈する。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 15)。喉頭浮腫が万一起きた場合には迅速な対処が必要となる。

4）その他の部位の浮腫

頻度はきわめて少ないが、腎臓、膀胱、尿管、食道、筋肉、関節、頭蓋内など

に浮腫が生じることがある 16)。

5）増悪因子

歯科治療や外傷、妊娠や生理、エストロゲン含有薬剤、精神的・肉体的ストレス、過労、呼吸器などの感染症が発作を誘発しうる。

併用が禁忌の薬剤としてアンギオテンシン変換酵素（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)。アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB)、DPP-4 阻害薬も血管性浮腫の副作用が報告されているので注意が必要である。

2) 身体所見

突発性の浮腫が顔面、口腔内、四肢、躯幹、陰部などの表面の皮膚・粘膜のみならず、消化管、喉頭などの気道、その他の内臓にも生じる。浮腫は数日で跡形もなく消失する。

3) 検査所見

HAE 発作時に特異的に変化する臨床検査はない。

血液中の補体 C4 蛋白質濃度は、HAE-C1-INH では発作時に 100%、非発作時でも 98%で低下しているとされるが、感度が 81%とする報告もある。HAE-C1-INH では C1-INH 活性は 50%以下に低下している 18)。

HAEnCI では検査所見で異常を呈することはない。HAEnCI の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、日本免疫不全・自己炎症学会あるいは日本補体学会（http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html）までお問い合わせいただきたい。

4) 鑑別診断

血管性浮腫の原因は多彩である。遺伝性以外の血管性浮腫との鑑別が必要になる（表 2）19)。アレルギー性血管性浮腫は、IgE を介した肥満細胞の活性化でありヒスタミンを介する。非アレルギー性薬剤性血管性浮腫は IgE の介在はない。それぞれの薬剤の薬効による副反応である。遺伝性血管性浮腫（HAE)、後天性血管性浮腫（AAE）はともに C1-INH 活性は低下している。HAE は遺伝子変異で、AAE は後天的に C1-INH 機能が障害されている。ともにメディエーターはブラジキニンである。後天性血管性浮腫では 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 が消費され欠乏した後天

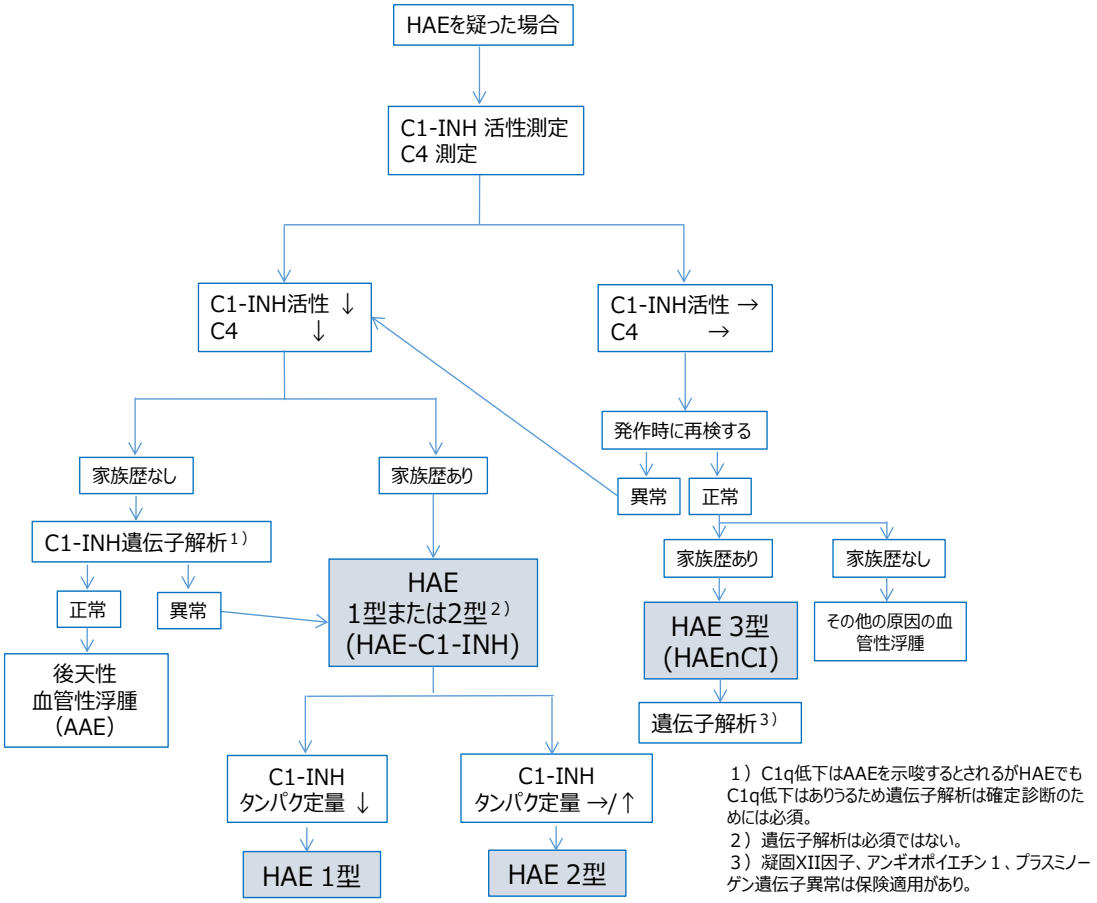
的疾患である。血管性浮腫の約半数は特発性（原因不明）とされる。

表 2　血管性浮腫の分類
１）アレルギー性血管性浮腫*
牛乳、卵、小麦などの食物、ペニシリンなどの薬物、ラテックスや虫刺症
２）遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema; HAE）　C1-INH 遺伝子の先天異常
３）後天性血管性浮腫（Acquired angioedema; AAE）
４）非アレルギー性薬剤性血管性浮腫
アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）、ARB など
５）物理的刺激による血管性浮腫**
６）好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫（Gleich’s syndrome)**　きわめてまれ
７）特発性血管性浮腫**
*蕁麻疹をともなう　**蕁麻疹をともなう場合がある

5)　重症度分類
　遺伝性血管浮腫の診断確定した患者で、浮腫発作を生じた既往がある場合には重症と判断する。浮腫発作をまったく経験していない場合は中等症とする。発作を生じた場合、入院、死亡のリスクがあるからである。

診断
1．診断フローチャート
　HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 2 に示す。
　補体 C4 蛋白質定量は通常の臨床検査項目に入っており、スクリーニング検査として有用である。原因特異的な検査である C1-INH 活性は HAE1 型/2 型であれば 50%以下となる。発作のない場合でも 25%以下となることが多い。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 HAE1 型/2 型と区別がつかないが、C1-INH (蛋白質量、活性), 補体 C4 蛋白質量が正常の場合には、HAE3 型（HAEnCI）と診断する。

図 2　診断フローチャート



2．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 ）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（AAE）と考えられる。AAE 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*）異常の同定が必要である。孤発性の HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認めるが AAE では変異を認めない。

＊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、臨床の現場では必須の検査とはいえない。

治療

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 2021 年 12 月現在、ヒト血漿由来乾燥濃縮 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（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。すべて発作には積極的な投与を推奨する。

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

HAE 発作予防薬であるベロトラルスタット（オラデオ®）が 2021 年 4 月よりわが国でも上市された。経口の血漿カリクレイン阻害薬である。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、適応となる可能性がある。国内外の臨床試験の結果では発作頻度を半分程度に減少させる 21)22)。ただし、費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。

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®）をすでに投与されていて有効な場合には投与継続を検討する。トラネキサム酸については効果のエビデンスが乏しい 23)。蛋白同化ホルモンは小規模の 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あるため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では保険適用がない。トラネキサム酸、タンパク同化ホルモンは長期予防の第一選択にはならないと思われる。

米国、欧州ではヒト血漿由来の C1-INH 製剤の予防投与（静注または皮下注）が承認されているがわが国では未承認である。

フォローアップ指針

気道浮腫による窒息死を防止することがもっとも重要である。イカチバント、ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤をいつでも迅速に投与できる態勢を主治医、患者、製薬会社が連携して整えておくことが重要である。

診療上注意すべき点

家族歴がなくても浮腫発作を繰り返す場合には、補体 C4 蛋白質定量や C1-INH 活性を測定して HAE-C1-INH の診断を進める。HAE-C1-INH の HAE-C1-INH では de novo mutation による孤発例を 25%認める。

HAEnCI の診断においては、家族歴があること、少なくとも本人に蕁麻疹やアレルギーがないこと、浮腫に対して抗アレルギー薬やステロイドが無効であることが条件である。

予後、成人期の課題

予後はおおむね良好である。診断がついていてもまったく発作を呈さない患者もある。遺伝性疾患ではあるが、思春期以降に発症することも多いことに注意が必要である。HAE の浮腫発作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。

参考文献

1. 堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、他．遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema: HAE）診療ガイドライン改訂 2019 年版．補体 57(1)：3-22, 2020
2. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 362-367, 1888
3. Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary

angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C'l-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37-44, 1963
4. Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 51(2): 170-182, 2016
5. Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76: 3529-3534, 2021
6. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 356: 213-217, 2000
7. 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
8. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.*15: 289, 2020
9. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 1041-1048, 2021
10. 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
11. Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018- Progress and problems. Intern. Med. 57: 3065-3066, 2018
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. 堀内孝彦．遺伝性血管性浮腫の治療の進歩．炎症と免疫　29:　518-522, 2021
14. 堀内孝彦．遺伝性血管性浮腫の最近の話題―新しい病型と治療、そして患者レジストリー．医学のあゆみ　257：861-866, 2016
15. 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: 1229-1235, 2003
16. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditry angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 119: 267-274, 2006
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. 堀内孝彦：血管性浮腫（クインケ浮腫）. In：森山寛　監修：今日の耳鼻咽喉科・頭頚部外科治療指針　第 4 版 pp.589-590、医学書院、東京、2018
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. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 164-172, 2021
22. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 76: 1789-1799, 2021
23. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy* 1(4):126-138, 2018

2 章　推奨

CQ1　血縁に遺伝性血管性浮腫患者がいる場合には、血管性浮腫の症状がなくても診断のための検査を受けるべきか？

推奨

検査を受けることを推奨する。

根拠の確かさ　C

要約

補体 C4 蛋白質定量、C1-INH 活性の測定は HAE 診断に有用である。家族の検査は HAE の早期診断、早期治療のために行うことが進められる。

解説

HAE の大部分は C1-INH 遺伝子異常による常染色体顕性（優性）の遺伝形式をとる。この C1-INH 異常による HAE（HAE-C1-INH）の診断は、補体 C4 蛋白質定量によってスクリーニングができるが、非発作時では低下しないこともある 1）2)。したがって、繰り返す浮腫の家族歴がある場合など HAE を疑う場合には、たとえ補体 C4 値が正常範囲であっても C1-INH 活性を測定し 50%以下に低下していれば診断が可能である。なお発作時に補体 C4 値が正常範囲であれば HAE-C1-INH の可能性は低い 2)。HAE-C1-INH は 50%の確率で子孫に遺伝するため、たとえ浮腫症状がない場合でも積極的に診断をおこなうべきである。

C1-INH 正常の HAE（HAE with　normal C1-INH: HAEnCI）も稀ではあるが報告されている。原因遺伝子として 6 遺伝子（*F12*、*ANGPT1*、*PLG*、*KNG1*、*MYOF*、*HS3ST6*）の異常が報告されているが、原因不明のことが多い。また HAE-C1-INH に比べれば HAEnCI の浸透度は低く、また診断に供することのできるバイオマーカーもない。従って HAEnCI を疑う場合には遺伝子解析を行う。上記 6 遺伝子のうち *F12*、*ANGPT1*、*PLG* について保険適用がある。日本免疫不全・自己炎症学会、日本補体学会が相談を受けつけている。

HAE の診断率向上のためには家族の検査(Family studY)は有力な方法である 3)4)。

参考文献

1. 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
2. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin. Exp. Immunol.* 149: 513-516, 2007
3. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 73: 1575-1596, 2018
4. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 15:72, 2019

CQ2　HAE の急性発作は早急に治療すべきか？

推奨

HAE の浮腫発作は可能な限り早急に治療することを推奨する。

根拠の確かさ　B

要約

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 1)。顔面、口腔、腹部、上気道の発作の治療をできるだけ早期に行うことについて疑問はない。四肢の発作については生命の危険はないものの腫れのみでなく痛みや機能障害を来たして患者の QOL を障害するため早期治療を考慮する 2)。

解説

また輪状紅斑などの前駆症状が浮腫発作に先行することもある。ただし前駆症状の出現が浮腫発作の前に常に出現するわけではないこと、前駆症状が必ず発作を予見できるわけではないことにも注意が必要である 3)。

なお 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、症状の推移には細心の注意を払うことが重要である。

参考文献

1. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. Allergy 67: 147-157, 2012
2. Kusuma A, Relan A, Knulst AC, et al. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. Am. J. Med. 125: 937.e17-24,

2012
3. Ohsawa I, Fukunaga A, Imamura S, et al. Survey of actual conditions of erythema marginatum as a prodromal symptom in Japanese patients with hereditary angioedema. World Allergy Organ. J. 14: 100511, 2021

CQ4　HAE のすべての発作は治療の対象になるか？

推奨

すべての発作について治療を考慮する。。

根拠の確かさ　D

要約

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。

解説

上気道周辺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。Bork らは、喉頭浮腫の発作は調査した 209 人の患者のうち 108 人（51.7%）が一度は経験しており、合計 131,110 回の発作のうち 1,229 回（0.9%）であったとしている 1)。喉頭浮腫は、頻度は稀ではあるが致命的になりうるため特に注意が必要である。

参考文献

1. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med 119(3): 267-274, 2006

CQ4　HAE の急性発作に対する第一選択薬はなにか？

推奨

ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P)、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）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合　　根拠の確かさ　A

要約

HAE の急発作時治療には、わが国では 2021 年 12 月現在、ベリナート P®とフィラジル®の 2 種類の製剤が使用可能である。浮腫の進展を抑え込むためにはできるだけ早い治療薬の投与が必要である。HAE-C1-INH については両製剤ともに RCT によって有効性と安全性が証明されている。HAEnCI についてはこれら 2 剤が有効であったとするオープンラベルの報告はあるが、わが国では HAEnCI の原因遺伝子がほとんど不明であることから投与は慎重になるべきである。

解説

HAE-C1-INH に対するベリナート P®とフィラジル®の有効性と安全性は RCT やその後の長期継続試験、観察研究などでも明らかにされている 1)2)。米国ではほかにカリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド、商品名カルビトール®）が承認されているが、わが国、EU では未承認である。

HAEnC は少なくとも 6 種類の原因遺伝子（*F12*, *ANGPT1*, *PLG*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*）が報告されているが、原因遺伝子が不明である場合が多い。また遺伝子異常が明らかになっている場合ですら、詳細な発症のメカニズムは不明である。HAEnCI はヘテロな疾患群であり一概にベリナート P®とフィラジル®の有効性を論じることはできないと思われる。ただし HAE-F12、HAE-PLG に関していえば、ベリナート P®、フィラジル®が有効であったとする報告は散見される 3)。

参考文献

1. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditry angioedema attacks. J. Allergy Clin. Immmunol. 124: 801-808, 2009
2. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor

antagonist, in hereditary angioedema. N. Engl. J. Med. 363: 532-541, 2010
3. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.*15: 289, 2020

CQ5　HAE の短期予防のための第一選択薬はなにか？

推奨

ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合　　根拠の確かさ　A

HAEnCI 患者の場合　　根拠の確かさ　D

要約

外科手術による侵襲、抜歯などの歯科的な処置、および機械的刺激（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。

HAE-C1-INH 患者ではベリナート P®による前処置による予防が強く推奨される。

HAEnCI 患者に現時点で推奨できる短期予防はない。ただし侵襲的処置時にはベリナート P®での治療を考慮してもよい。

解説

HAE-C1-INH 患者 171 名の 577 抜歯の検討では、ベリナート P®の短期予防を受けていない場合、21.5%で顔面浮腫あるいは喉頭浮腫が生じた。そのリスクはベリナート P®500 単位の予防投与で 16%に、1,000 単位の予防投与で 7.5%に軽減された 1)。また HAE-C1-INH 患者 137 名における別の研究でも、抜歯を含む外科的処置の際のベリナート P®の予防投与は発作の回避に有効であった 2)。従ってベリナート P®による予防は、外科手術による侵襲、抜歯などの歯科的な処置、および機械的刺激（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）などに対して推奨される。ベリナート P®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 1,000～1,500 単位を投与する。

一方 HAEnCI では短期予防の効果は体系的に分析されていない。HAEnCI において侵襲を伴う処置の前のベリナート P®短期予防が効果的かどうかは不明である。現時点では、HAEnCI 患者に短期予防が推奨されるべきかは不明である。

参考文献

1. Bork K,Hardt J, Staubach-Renz P, 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: 58-64, 2011
2. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. Allergy 67:1586–1593, 2012

CQ6　HAE の長期予防のための第一選択薬はなにか？

推奨

ベロトラルスタット（商品名：オラデオ）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合　　根拠の確かさ　A

HAEnCI 患者の場合　　根拠の確かさ　D

要約

2021 年 12 月現在、わが国ではオラデオ®のみが承認されている。長期予防の適応については患者の重症度（発作頻度など）、生活環境などに合わせて個別に考えるべきである。

解説

オラデオ®は経口の血漿カリクレイン阻害薬で 1 日 1 回投与である。参考までに欧米、わが国で行われた臨床試験の組み入れ条件を述べると、56 日間に 2 回

以上の発作がある HAE-C1-INH 患者が対象であった 1)2)。血漿カリクレインは高分子キニノーゲンを切断してブラジキニンを生成させる。オラデオ®は血漿カリクレイン活性を低下させることによってブラジキニン生成を抑制して浮腫発作を予防する。ただし臨床試験の結果では、オラデオ®は発作頻度を平均で半分程度に減少させるが消失させるわけではない。従ってブレークスルー発作に対する治療薬の準備も必要である。費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。副作用として下痢、腹痛、肝機能障害などがある。

欧米ではほかにも第一選択薬としてヒト血漿由来 C1-INH 製剤（静注製剤シンライズ®、皮下注製剤ヘガーダ®）、血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体（一般名ラナデルマブ、商品名タクザイロ®）も承認されているが、わが国では未承認である。

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 3)。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。

トラネキサム酸は基本的に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 4)。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。

HAEnCI の長期予防には RCT がなくエビデンスは乏しい。エストロゲンとの関連がとくに HAE-F12 で認められるため、プロゲスチンによるホルモン療法の有効性が報告されている。またトラネキサム酸も有効な場合がある 5)。

1. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J. Allergy Clin. Immunol. 148: 164-172, 2021
2. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. Allergy 76: 1789-1799, 2021
3. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol. 114:281-288e7, 2015
4. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. 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
5. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 9:132-150, 2021

CD55 欠損症（CHAPLE 病）

I 章　疾患の解説

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)。令和 2 年 3 月、厚労省難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班（班長三谷絹子）の研究者を中心に構成されたワーキンググループによって「発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド令和 1 年改訂版」（責任者　金倉譲）（http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/06v2.pdf）が発表された。PNH の診断基準、診療について詳述されており参照されたい。

本稿でとりあげる先天性 CD55 欠損症は CD55 そのものの遺伝子異常であり 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潜性（劣性）遺伝形式をとる極めてまれな CHAPLE 病（MIM226300）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潜性（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 遺伝子異常による補体の過剰な活性化、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病）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の機能喪失は患者において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膜侵襲複合体（membrane attack complex: MAC）沈着を惹起する2)。補体の過剰な活性化が病態に関連していることを強く示唆する。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 細胞の T 細胞受容体を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、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た 2)。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 1 家系 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た。最近、Ozen ら 8)はその研究を CHAPLE 病患者 14 家系 16 名に展開し、エクリズマブ投与が CD55 遺伝子異常の種類に関わらず有効であり、消化器症状、免疫グロブリンの喪失、感染症などの CHAPLE 病の症状を改善させたことを示した。

臨床像と重症度分類

１．臨床症状

常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとるきわめて稀な疾患である。2017 年に初めて報告された 2)7)。世界で少なくとも 14 家系 32 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。わが国からの報告はまだない。

Ozen ら 8)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

ほかにも、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、食思不振、体重減少などの症状を呈する。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。ほかにも

タンパク漏出による低ガンマグロブリン血症により CHAPLE 病患者の血清 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、免疫グロブリン製剤や抗菌薬で治療されている。すなわち CHAPLE 病は原発性免疫不全症の側面を持っているとも言える。補体 C5 を標的とするエクリズマブが CHAPLE 病の諸症状に対して有効である 7)8)。

２．重症度分類

すべての患者は重症のタンパク漏出性腸症を呈し、致死的な状態となる。25%は小児期に死亡しており、命を長らえたものも重症であり頻回の入院による治療が必要である 8)。重症である。

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 病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 病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 病を疑う、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複合ヘテロの変異を確認する。

治療

CHAPLE 病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。

抗ヒト C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が著効する 7)8)9)10)。18-20 か月程度の長期投与でも副作用なく安全に投与できている 8)9)。

フォローアップ指針

疑い例では早急に *CD55* 遺伝子検査を行う。

診療上注意すべき点

腸管からのタンパク漏出に伴う栄養不良、感染症に注意する。

予後、成人期の課題

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、発症した例はほとんどが 5 歳未満であること、患者の 25%が小児期に死亡していること、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。

社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つであるが、わが国での症例の報告はない。

参考文献

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
8. Ozen A, Kasap N, Vujkovic-Cvijin I, et al. Broadly effective metabolic and immune recovery with C5 inhibition in CHAPLE disease. *Nat Immunol* 22: 128-139, 2021
9. Kurolap A, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Eculizumab is safe and effective as a long-term treatment for protein-losing enteropathy due to CD55 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 68(3): 325-333, 2019
10. Hagin D, Lahav D, Freund T, et al. Eculizumab-responsive adult onset protein losing enteropathy, caused by germline CD55-deficiency and complicated by aggressive angiosarcoma. *J Clin Immunol* 41: 477-481, 2021

2 章　推奨

CQ1 CD55 欠損症（CHAPLE 病）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と思われる。 エビデンスレベル　C

要約

CHAPLE 病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、検査値の迅速かつ大幅な改善を認めたとする報告がある 7)8)。2 週間に 1 回のエクリズマブ維持療法で 18-22 か月の長期にわたって有効性、安全性は保たれている 8)9)。

解説

エクリズマブ（商品名ソリリスR）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ファースト・イン・クラスの抗補体薬である。エクリズマブのわが国における適応疾患は 2022 年 1 月現在、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 病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。エクリズマブを CHAPLE 病に投与した研究は 2 つ報告されている。Kurolap ら 7)9)が報告した 3 例、Ozen ら 8)が報告した 16 例いずれにおいても、エクリズマブは投与開始後すみやかに CHAPLE 病の諸症状を改善し、18-22 か月の長期投与でも有効性、安全性を示した。エクリズマブは CHAPLE 病に対する唯一の有効な治療薬であると考えられる。

疾患別 移行支援ガイド案_CVID_Ver1. 0

分類不能型免疫不全症

1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

疾患名： 分類不能型免疫不全症

病態

分類不能型免疫不全症(CVID)は成熟Ｂ細胞、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[1]。記憶Ｂ細胞および形質細胞の分化・維持には、多くの細胞表面分子、サイトカイン、シグナル伝達分子、転写因子が関わっているため、CVIDの原因遺伝子は多岐に渡る。原因遺伝子として、①CD19 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、④NFκB 異常：NFκB1, NFκB2、⑤PI3K 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、が知られている。

2. 小児期における一般的な診療（概略）

診断

CVID を疑う上で易感染性の存在に気づくことが重要である。厚生労働省原発性免疫不全症調査研究班は適切な原発性免疫不全症(PID)診断のため、患者・プライマリーケア医師に向け、次に述べる「PID を疑う 10 の徴候」を提唱している（https://www. nanbyou. or. jp/wp-content/uploads/pdf/031_poster. pdf)。1. 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良がみられる。2. 1 年に 2 回以上肺炎にかかる。3. 気管支拡張症を発症する。4. 2 回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮膚膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。5. 抗菌薬を服用しても 2 か月以上感染症が治癒しない。6. 重症副鼻腔炎を繰り返す。7. 1 年に 4 回以上、中耳炎にかかる。8. 1 歳以降に、持続性の鵞口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅がみられる。9. BCG による重症副反応（骨髄炎など)、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EB ウイルスによる重症血球貪食症候群に罹患したことがある。10. 家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症を疑う家族歴がある。これらの 10 の徴候のうち 1 つでも満たす場合、専門医への相談が推奨される。

CVID の診断には、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)、の 3 項目を満たす必要がある。そのほかの

参考所見として、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、③CD27+記憶 B 細胞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を認めること、⑤T 細胞増殖能正常であること、の 5 項目が挙げられる。

CVID と鑑別が必要な PID として、複合免疫不全症、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)、遺伝性リンパ増殖性疾患、自己免疫性リンパ増殖性疾患、ICF 症候群、胸腺腫を伴う免疫不全症、VODI、WHIM 症候群が挙げられる。CVID と暫定的に診断されている中に、これら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。

治療

感染症を予防するため、免疫グロブリン定期補充療法を行い、血清 IgG 値(トラフ)を 700～1000mg/dl 以上に維持するが、患者の易感染状態に応じて適宜増減する。一部の患者でみられる T 細胞機能不全に対しては、免疫グロブリン定期補充療法に加え、ST 合剤の予防内服、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。細菌・真菌・ウイルス感染症を罹患時には適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入や免疫グロブリンの追加投与が必要となる。

CVID 患者の 30-50%で、自己免疫疾患・自己炎症性疾患(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)を合併する。これらの症例では、ステロイド、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、リツキシマブなど、による治療が必要になることがある。また、患者の 10-20%では悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を合併し、化学療法等が必要となる。

CVID の一部、特に合併症がない群、および TREC（T cell receptor excision circles)，KREC kappa-deleting recombination excision circles）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 T 細胞機能不全を呈する CVID の予後は不良である[2,3]。こうした患者については、HLA 一致のドナーがいる場合、根治治療として造血幹細胞移植が検討される。現在のところ、造血幹細胞移植後の全生存率は 50%程度とよくはないが、原因遺伝子の解明とともに向上することが期待される[4]。

3. **成人期以降も継続すべき診療**（長期フォローアップ計画等を含む）

CVID は、成人期発症、診断の例も少なくないため、小児期と同様に、成人期にも PID を疑う 10 の徴候が提唱されているため、活用して、診断の糸口とする（https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/pdf/10warning-AdultPID2015.pdf)。成人特有の徴候として、04. 非結核性抗酸菌感染症への罹患 06. 体重減少を伴う慢性下痢が挙げられる。感染症、自己免疫疾患・自己炎症性疾患、悪性リンパ腫を合併するため、合併する疾患によって、様々な診療科との連携が必要となる(表 1)。

また、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。感染症については、感染症科が診療の中心となり、自己免疫疾患・自己炎症性疾患については、免疫内科や罹患した臓器の専門領域の診療科（呼吸器科、消化器科、皮膚科など）と連携が必要となる。悪性リンパ腫合併例や根治療法として造血幹細胞移植が検討される症例では、血液内科も主な診療科の一つとなる。また、挙児希望のある女性患者および妊娠症例については、産婦人科との連携が必要である。

4. **成人期の課題**

CVID は成人での発症例も多い。また、感染症だけでなく、自己免疫疾患・自己炎症性疾患を契機に診断されることもあり、様々な診療科において遭遇する可能性がある。成人発症の CVID を適切に診断する上でも「PID を疑う 10 の徴候」を留意することは重要である。

CVID の一部である、合併症を有する群あるいは T 細胞機能不全を呈する群では、小児 CVID 患者と同様に根治療法として造血幹細胞移植が検討される。しかし、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。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に検討が必要である。

挙児希望のある女性患者および妊娠症例の感染予防において、妊娠計画中および妊娠中の ST 合剤、抗真菌薬、抗ウイルス薬の使用は胎児への影響も考慮する必要がある。これらの薬剤使用について、主診療科と産婦人科が連携して、インフォームド・コンセントを行うことが重要である。

社会的な問題として、重症感染症などによって入院が長期化することがあるため、進学や進級、就労に支障をきたすことがある。難病は障害者総合支援法の対象に追加されたが、現行の制度では、原発性免疫不全症の診断だけでは障害者手帳を取得できない。

5. **社会支援**（小児期、成人期）

本疾患は、小児慢性特定疾患に認定されており、18 歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20 歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。

また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

表１．診療科と診療内容

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科 （血液科、感染症科、総合診療科）	感染症科	感染予防(抗生剤、免疫グロブリン補充療法)、感染症の対症療法
		免疫内科、膠原病内科	自己免疫疾患・自己炎症性疾患の治療
		血液内科	悪性リンパ腫治療(化学療法)、根治療法(造血幹細胞移植)、移植後の晩期合併症のフォローアップ
		呼吸器内科	呼吸器感染症、呼吸機能障害の治療
		総合診療科	全般的な管理
診療連携	神経内科		中枢神経病変
	消化器内科		炎症性腸疾患
	内分泌代謝内科		糖尿病、自己免疫性甲状腺炎
	皮膚科		蜂窩織炎、皮膚炎
	産婦人科		妊娠、出産
	遺伝診療科		遺伝カウンセリング
	歯科		齲歯

参考文献

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. 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.
3. 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.
4. 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.

移行期ガイドライン_CGD ver1.0

1. 疾患名

慢性肉芽腫症

2. 小児期における一般的な診療（概略）

慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease: CGD）は、殺菌作用を示す活性酸素の産生障害によって、重篤な感染症に罹患する食細胞機能異常症である。発生頻度は 16 万人あたり約 1 人と推定され、X 連鎖遺伝の gp91phox 型 CGD（X-CGD）が約 70%を占め、男女比はおよそ 7：1 である。好中球や単球など食細胞の殺菌能が低下するため、非 H_2O_2 産生カタラーゼ陽性菌を殺菌できず乳幼児期から重症の感染症を繰り返す。特に、肺や肝臓、リンパ節に感染症を発症しやすく、病原体ではアスペルギルスやカンジダなどの真菌、ぶどう球菌やセパチア、セラチアなど細菌が原因となることが多い。また、様々な臓器に肉芽腫を形成し、本疾患の約半数に肉芽腫を伴う炎症性腸疾患を合併する。

診断は、顆粒球機能検査で殺菌能の低下を認め、遺伝子検査で責任遺伝子（CYBB、CYBA、NCF1、NCF2、NCF4、CYBC1）に疾患関連変異を認めた場合、確定診断となる。診断後は、感染症を予防するために、抗菌薬と抗真菌薬（ST 合剤とイトラコナゾールなど）の予防的投与が行われる。インターフェロンγ製剤の皮下注療法が感染予防として有効な症例もある。根治療法は造血細胞移植であり、骨髄移植や臍帯血移植が行われるが、国内では臍帯血移植と比較して、骨髄移植の方が有意に優れた治療成績が報告されている。また、欧米を中心に、遺伝子治療の臨床試験が行われている。

日常の診療では、定期的に外来受診し、血液検査（血算、生化学、β-D グルカン、真菌抗原検査を含む）や画像検査（レントゲン、CT など）が行われる。下痢や血便が持続する時は、CGD 関連腸疾患が疑われ、内視鏡検査が実施される。造血細胞移植などの根治療法を行わない場合、肉芽腫病変の残存、感染症や長期薬物治療などによる臓器障害を伴うことが多く、将来的的に対症療法が制限されることもある。また、現段階で予後を予測するための基準はないが、根治療法が行われない患者で成人期に達するのは約 4 割といわれており、早期に根治療法を行うことが推奨される。

3. 成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等を含む）

小児期と同様に、成人期にも感染症、肉芽腫、CGD 関連腸疾患などに罹患する。本疾患は食細胞機能異常症であり感染症のリスクが高いことから、診療の中心は血液内科や感染症科、呼吸器内科、総合診療科となる。その他、罹患した臓

器の専門領域の診療科（呼吸器科、消化器科、皮膚科、腎臓科、歯科など）との連携が必要となる。また、小児期に罹患した感染症や肉芽腫の残存病変や、治療に伴う薬剤性の臓器障害を伴うことがあることから、各領域の専門診療科と協力して診療を行う。成人期に造血細胞移植が行われることもあるが、感染症の悪化や移植に関連する合併症の頻度が高いため、免疫不全症の専門医との連携が推奨される。

また、病気の診断を目的として遺伝学検査が行われた時には、本人の心理的負担や血縁者への影響を考慮して、遺伝カウンセリングが推奨される。認定遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーにより、遺伝に関する不安や悩み、遺伝学検査などの専門的な内容の情報共有が行われ、科学的根拠に基づく医学的情報の説明と、心理面や社会面を含めた支援を行う。さらに、本疾患は小児期に診断されても、病気は小児期から成人期へと全てのライフステージにわたるため、継続的なケアが必要となる。小児期に診断された場合、患者が成人期（あるいは遺伝を理解できる年齢）に達した時にも、遺伝カウンセリングを受けることが推奨される。

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科 （免疫科、感染症科、血液科）	感染症科 血液科 呼吸器科 総合診療科	感染予防（抗生剤、抗真菌剤） 感染症の対症療法
診療連携	皮膚科		皮膚炎、皮膚疾患
	消化器科		腸炎、痔瘻
	外科		肛門周囲膿瘍、痔瘻、肉芽腫
	歯科		う歯、歯肉炎
	腎臓科		腎障害
	産婦人科		妊娠、出産
	遺伝診療科		遺伝カウンセリング

主な診療科と診療内容

4. 成人期の課題

治療薬の開発が進み、薬剤性の肝機能障害や腎機能障害の頻度は減少したものの、感染症の残存病変や肉芽腫による臓器障害を合併すると、抗菌薬治療の妨げになることがある。また、女性患者では、妊娠中に重症感染症を発症する症例が報告されているため、あらかじめ妊娠前に感染症の治療を行う。CGD では感染症に罹患するリスクが高いため、妊娠中も ST 合剤による感染予防を検討する。感染症を発症した場合には、産婦人科や感染症科と連携し適切な治療が必要となる。

また、社会的な問題として、重症感染症などによって入院が長期化することがあ

るため、進学や進級、就労に支障をきたすことがある。難病は障害者総合支援法の対象に追加されたが、現行の制度では、原発性免疫不全症の診断だけでは障害者手帳を取得できない。

5. 社会支援（小児期、成人期）

本疾患は、小児慢性特定疾患に認定されており、18 歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20 歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。

また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

進学や就職した後も、感染症など長期治療を必要とする疾患を発症し、生活が制限されることがある。そのため、日常の生活指導や精神的サポートなど、コメディカルと連携した自立支援が求められる。今後、社会的な支援制度の拡充が期待される。

Ⅲ．　研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 （英文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Manry J, Bastard P, Gervais A, et al.	The risk of COVID-19 death is much greater and age-dependent with type I IFN autoantibodies.	Res Sq		[Epub ahead of print]	2022
Yamaguchi Y, Takasawa K, Irabu H, Hiratoko K, Ichigi Y, Hirata K, Tamura Y, Murakoshi M, Yamashita M, Nakatani H, Shimoda M, Ishii T, Udagawa T, Shimizu M, Kanegane H, Morio T.	Infliximab treatment for refractory COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in a Japanese child.	J Infect Chemother.	28（6）	814-818	2022
Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. J Clin Immunol.	Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016.	J Clin Immunol	42（3）	529-545	2022
Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al.	Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016.	J Clin Immunol	42	529-545	2022
Tomomasa D, Tanita K, Higashi S, Tasaka Y, Shimamura T, Sakurai U, Matsubara T, Okada S, Morio T, Kanegane H.	Early diagnosis of partial interferon-γ receptor 1 deficiency prevents the development of Bacille de Calmette et Guérin osteomyelitis.	Clin Immunol.	235	108933	2022
Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, et al.	Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency.	Clin Immunol	149（2）	736-746	2022
Tomomasa D, Sato T, Hasegawa T, Morio T, Kanegane H.	Cartilage-hair hypoplasia with T-cell dysfunction.	Pediatr Int	64（1）	e15080	2022
Toyofuku E, Takeshita K, Ohnishi H, Kiridoshi Y, Masuoka H, Kadowaki T, Nishikomori R, Nishimura K, Kobayashi C, Ebato T, Shigemura T, Inoue Y, Suda W, Hattori M, Morio T, Honda K, Kanegane H.	Dysregulation of the intestinal microbiome in patients with haploinsufficiency of A20.	Front Cell Infect Microbiol	28;11	78766	2022
Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H.	Vaccination for patients with Inborn errors of immunity: a nationwide survey in Japan.	J Clin Immunol	42	183-194	2022
Sasahara Y, Uchida T, Suzuki T, Abukawa D.	Primary immunodeficiencies associated with inflammatory bowel disease in Southeast and East Asia.	Front Immunol	13;12	786538	2022
Kitazawa J, Nakadate H, Matsubara K, Takahashi Y, Ishiguro A, Inoue E, Sasahara Y, Fujisawa K, Maeda N, Oka T, Ishii E, Imaizumi M,	Favorable prognosis of vaccine-associated immune thrombocytopenia in children is correlated with young age at vaccination: Retrospective survey of a nationwide disease registry	Int J Hematol	115（1）	114-122	2022
Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ichimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T.	Hematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency patients: A Japanese retrospective study.	J Clin Immunol	41	1865-1877	2021

Hoshino A, Toyofuku E, Mitsuiki N, Yamashita M, Okamoto K, Yamamoto M, Kanda K, Yamato G, Keino D, Yoshimoto-Suzuki Y, Kamizono J, Onoe Y, Ichimura T, Nagao M, Yoshimura M, Tsugawa K, Igarashi T, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Doi T, Yasumi T, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T, Latour S, Kanegane H.	Clinical courses of IKAROS and CTLA4 deficiencies: A systematic literature review and Rretrospective longitudinal study.	Front Immunol	11;12	784901	2021
Sbihi Z, Tanita K, Shimaa SMAA, Yamada M, Latour S, et al.	Identification of germline non-coding deletions in XIAP gene causing XIAP deficiency reveals a key promoter sequence.	J Clin Immunol	42（3）	559-571	2022
Urata T, Imamura T, Osone S, Muramatsu H, Takahashi Y, Hosoi H.	Genetic Study of Fanconi Anemia in Infancy Revealed FANCI Mutations and Defective ALDH2 Variant: A Case Report.	J Pediatr Hematol Oncol	1;44（2）	438-441	2022
Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsuiki N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H.	Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan.	Front Immunol	23；13	786375	2022
Miyashita K, Matsuda Y, Okajima M, Toma T, Yachie A, Wada T.	Role of E148Q in familial Mediterranean fever with an exon 10 mutation in MEFV.	Pediatr Int	64（1）	14696	2022
Katsuta T, Shimizu N, Okada K, Tanaka-Taya K, Nakano T, Kamiya H, Amo K, Ishiwada N, Iwata S, Oshiro M, Okabe N, Kira R, Korematsu S, Suga S, Tsugawa T, Nishimura N, Hishiki H, Fujioka M, Hosoya M, Mizuno Y, Mine M, Miyairi I, Miyazaki C, Morioka I, Morishima T, Yoshikawa T, Wada T, Azuma H, Kusuhara K, Ouchi K, Saitoh A, Moriuchi H.	The clinical characteristics of pediatriccoronavirus disease 2019 in 2020 in Japan.	Pediatr Int	64（1）	14912	2022
Yamoto K, Okada S, Kato F, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, Ogata T.	A novel intronic PORCN variant creating an alternative splice acceptor site in a mother and her daughter with focal dermal hypoplasia.	Am J Med Genet A	188（5）	1612-1617	2022
Ishikawa N, Eguchi Y, Izumo H, Tateishi Y, Tani H, Kobayashi Y, Okada S.	Clinical impact of the dose and blood concentration of lacosamide in Japanese pediatric patients with epilepsy: A cohort study.	Epilepsy Behav	129	108614	2022
Morita A, Hosaka S, Imagawa K, Ishiodori T, Nozaki Y, Murakami T, Takada H.	ime course of peripheral immunophenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children.	TClin Immunol	236	108955	2022
Seyama R, Tsuchida N, Okada Y, Sakata S, Hamada K, Azuma Y, Hamanaka K, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, Okada S, Okamoto N, Ogata K, Uchiyama Y, Matsumoto N.	wo families with TET3-related disorder showing neurodevelopmental delay with craniofacial dysmorphisms.A cohort study.	T J Hum Genet	67（3）	157-164	2022
Miyazawa H, Matsuda Y, Sakai S, Kamei K, Wada T.	Mesenteric abscess caused by coinfection with Bacillus Calmette-Guérin and Phialemonium sp. in chronic granulomatous disease.	IDCases	3 ;27	1375	2022
Isshiki K, Kawai T, Kanegane H, et al.	Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease.	Int J Hematol	115（4）	590-594	2022
Kuehn HS, Chang J, Yamashita M, Niemela JE, Zou C, Okuyama K, Harada J, Stoddard JL, Nunes-Santos CJ, Boast B, Baxter RM, Hsieh EWY, Garofalo M, Fleisher TA, Morio T, Taniuchi I, Dutmer CM, Rosenzweig SD.	T and B cell abnormalities, pneumocystis pneumonia, and chronic lymphocytic leukemia associated with an AIOLOS defect in patients.	J Exp Med	6;218 (12)	e2021111 8	2021

Takasawa K, Kanegane H, Kashimada K, Morio T.	Endocrinopathies in inborn errors of immunity.	Front Immunol	23;12	786241	2021
Toyohara M, Kajiho Y, Toyofuku E, Takahashi C, Owada K, Kanda S, Harita Y, Ohnishi H, Wada T, Imai K, Kanegane H, Morio T, Oka A.	An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with Pneumocystis pneumonia: A case report.	Clin Case Rep	16;9 (11)	e05093	2021
Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T.	Hematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency patients: a Japanese retrospective study.	J Clin Immunol	41（8）	1865-1877	2021
Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kato M, Kamiya T, Hoshino A, Yanagimachi M, Arai K, Takeuchi I, Toita N, Imamura T, Sasahara Y, Sugita J, Hamamoto K, Takeuchi M, Saito S, Onuma M, Tsujimoto H, Yasui M, Taga T, Arakawa Y, Mitani Y, Yamamoto N, Imai K, Suda W, Hattori M, Ohara O, Morio T, Honda K, Kanegane H.	Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency.	J Allergy Clin Immunol Pract	9（10）	3767-3780	2021
Okmoto K, Morio T.	Inborn errors of immunity with eosinophilia.	Allergol Int	70（4）	415-420	2021
Yamashita M, Morio T.	Another exciting Data-HCT successfully cured patients with DADA2: a commentary on "Hematopoietic cell transplantation cures adenosine deaminase 2 deficiency: report on 30 patients" by Hashem H et al.	J Clin Immunol	41（7）	1443-1445	2021
Asano T, Boisson B, Onodi F, et al.	X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19.	Sci Immunol	19;6 (62)	eabl4348	2021
Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al.	Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~ 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~ 20% of COVID-19 deaths.	Sci Immunol	19;6 (62)	eabl4340	2021
Kato T, Tamura Y, Matsumoto H, Kobayashi O, Ishiguro H, Ogawa M, Tsujikawa K, Hasegawa Y, Sakamoto M, Konagaya M, Houzen H, Takagi M, Imai K, Morio T, Yokoseki A, Onodera O, Nonoyama S.	Immunological abnormalities in patients with early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia.	Clin Immunol	229	108776	2021
Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Morio T, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T.	Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation.	J Allergy Clin Immunol	148（2）	550-562	2021
manaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, Morio T, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K, Kobayashi M, Okada S.	Inherited CARD9 deficiency in a child with invasive disease due to exophiala dermatitidis and two older but asymptomatic siblings.	J Clin Immunol	41（5）	975-986	2021
Nishimura A, Aoki Y, Ishiwata Y, Ichimura T, Ueyama J, Kawahara Y, Tomoda T, Inoue M, Matsumoto K, Inoue K, Hiroki H, Ono S, Yamashita M, Okano T, Tanaka-Kubota M, Ashiarai M, Miyamoto S, Miyawaki R, Yamagishi C, Tezuka M, Okawa T, Hoshino A, Endo A, Yasuhara M, Kamiya T, Mitsuiki N, Ono T, Isoda T, Yanagimachi M, Tomizawa D, Nagasawa M, Mizutani S, Kajiwara M, Takagi M, Kanegane H, Imai K, Morio T.	Hematopoietic cell transplantation with reduced intensity conditioning using Fludarabine/Busulfan or Fludarabine/Melphalan for primary immunodeficiency diseases.	J Clin Immunol	41（5）	944-957	2021

Yamashita M, Kuehn HS, Okuyama K, Okada S, Inoue Y, Mitsuiki N, Imai K, Takagi M, Kanegane H, Takeuchi M, Shimojo N, Tsumura M, Padhi AK, Zhang KYJ, Boisson B, Casanova JL, Ohara O, Rosenzweig SD, Taniuchi I, Morio T.	A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS.	Nat Immunol	22（7）	893-903	2021
Magg T, Okano T, Koenig LM, Boehmer DFR, Schwartz SL, Inoue K, Heimall J, Licciardi F, Ley-Zaporozhan J, Ferdman RM, Caballero-Oteyza A, Park EN, Calderon BM, Dey D, Kanegane H, Cho K, Montin D, Reiter K, Griese M, Albert MH, Rohlfs M, Gray P, Walz C, Conn GL, Sullivan KE, Klein C, Morio T, Hauck F.	Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency.	Sci Immunol	18;6（60）	eabf9564	2021
Nishimura A, Naruto T, Miyamoto S, Grigg A, Bosco JJ, Hoshino A, Amano K, Iwamoto S, Hirayama M, Migita M, Ohara O, Takagi M, Morio T, van Zelm MC, Kanegane H.	Genomics analysis of leukaemia predisposition in X-linked agammaglobulinaemia.	Br J Haematol	193（6）	1277-1281	2021
Morio T, Gotoh K, Imagawa T, Morita K, Ohnishi H, Yasui K, Hofmann J, Lawo JP, Shebl A, Rojavin MA.	Safety and tolerability of IgPro10 in Japanese primary immunodeficiency patients: a registrational study.	Int J Hematol	113（6）	921-929	2021
Tanita K, Sakura F, Nambu R, Tsumura M, Imanaka Y, Ohnishi H, Kato Z, Pan J, Hoshino A, Suzuki K, Yasutomi M, Umetsu S, Okada C, Takagi M, Imai K, Ohara O, Muise AM, Okada S, Morio T, Kanegane H.	Marked Clinical and immunological heterogeneity in Japanese patients with Gain-of-Function variants in STAT3.	J Clin Immunol	41（4）	780-790	2021
Tanita K, Sakura F, Nambu R, Tsumura M, Imanaka Y, Ohnishi H, Kato Z, Pan J, Hoshino A, Suzuki K, Yasutomi M, Umetsu S, Okada C, Takagi M, Imai K, Ohara O, Muise AM, Okada S, Morio T, Kanegane H.	Correction to: Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3.	J Clin Immunol	41（4）	791-794	2021
Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I.	The Ever-Increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS committee.	J Clin Immunol	41（3）	666-679	2021
Inoue M, Isoda T, Yamashita M, Tomoda T, Inoue K, Okano T, Ohkawa T, Endo A, Mitsuiki N, Kamiya T, Yanagimachi M, Yamamoto K, Inaba Y, Sasaki T, Takagi M, Kanegane H, Imai K, Morio T.	Cytomegalovirus laryngitis in primary combined immunodeficiency diseases.	J Clin Immunol.	41（1）	243-247	2021
Terui H, Yamasaki K, Hagiwara-Takita A, Shimada-Omori R, Tsuchiyama K, Takeuchi I, Saito-Nanjyo Y, Rikiishi T, Sasahara Y, Aiba S.	Pediatric psoriasis induced by a transplantation of HLA-B46-Cw1 haplotype: a retrospective study of psoriasis onsets after 378 hematopoietic stem cell transplantation.	J Dermatol	48（9）	1381-1385	2021
Sato D, Moriya K, Nakano T, Katayama S, Niizuma H, Sasahara Y, Kure S.	Ataxia telangiectasia with refractory diffuse large B cell lymphoma caused by novel compound heterozygous ATM variants.	Int J Hematol	114（6）	735-741	2021
Hagiwara M, Niizuma H, Kazama T, Sasahara Y, Kure S.	Catecholamine-induced paralytic ileus with a giant differentiating neuroblastoma controlled by phentolamine.	Pediatr Blood Cancer	68（12）	e29266	2021
Fukui R, Hidaka T, Terui H, Rikiishi T, Sasahara Y, Yamasaki K, Aiba S.	Chronological changes of skin eruptions toward cold abscess formation in hyper-immunoglobulin E syndrome.	J Dermatol,	48（7）	316-317	2021
Irie M, Nakano T, Katayama S, Suzuki T, Moriya M, Watanabe Y, Suzuki N, Saitoh-Nanjyo Y, Onuma M, Rikiishi T, Niizuma H, Sasahara S, Kure S.	Clofarabine monotherapy in two patients with refractory Langerhans cell histiocytosis.	Cancer Rep		e1579	2021

Kuroda K, Moriya K, Nakano T, Saito R, Sato D, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, Watanuki M, Uematsu M, Sasahara Y, Kure S.	A pediatric case of osteosarcoma and tuberous sclerosis complex with a novel germline mutation in the TSC2 gene accompanied by a somatic mutation in the TP53 gene.	Pediatr Blood Cancer	68（6）	e28960	2021
Totsune E, Nakano T, Moriya K, Sato D, Suzuki D, Miura A, Katayama S, Niizuma H, Kanno J, van Zelm MC, Imai K, Kanegane H, Sasahara Y, Kure S.	Infantile-onset fulminant type 1 diabetes mellitus caused by novel compound heterozygous LRBA variants.	Front Immunol	12;12	677572	2021
Uchiyama T, Sirirat Takahashi S, Nakabayashi K, Okamura K, Edasawa K, Yamada M, Watanabe N, Mochizuki E, Yasuda T, Miura A, Kato K, Tomizawa D, Otsu M, ArigaT , Onodera M.	Nonconditioned ADA-SCID gene therapy reveals ADA requirement in the hematopoietic system and clonal dominance of vector-marked clones.	Molecular Therapy: Methods & Clinical Development	16;23	424	2021
Ishikawa T, Okai M, Mochizuki E, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T.	Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infections at high frequency in both AR-CGD and X-CGD patients following BCG vaccination.	Clin Infect Dis	2;73（9）	2538-2544	2021
Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R.	Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector.	Genes Cells	26（11）	891-904	2021
Kataura T, Tashiro E, Nishikawa S, Shibahara K, Muraoka Y, Miura M, Sakai S, Katoh N, Totsuka M, Onodera M, Shin-Ya K, Miyamoto K, Sasazawa Y, Hattori N, Saiki S, Imoto M.	A chemical genomics-aggrephagy integrated method studying functional analysis of autophagy inducers.	Autophagy	17（8）	1856-1872	2021
Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T.	Severe Liver Disorder Following LiverTransplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy.	J Clin Immunol	41（5）	967-974	2021
Nishizawa H, Matsumoto M, Chen G, Ishii Y, Tada K, Onodera M, Kato H, Muto A, Tanaka K, Igarashi K.	Lipid peroxidation and the subsequent cell death transmitting from ferroptotic cells to neighboring cells.	Cell Death Dis	29;12(14)	332	2021
Azami Y, Tsuyama N, Abe Y, Sugai-Takahashi M, Kudo KI, Ota A, Sivasundaram K, Muramatsu M, Shigemura T, Sasatani M, Hashimoto Y, Saji S, Kamiya K, Hanamura I, Ikezoe T, Onodera M, Sakai A.	Chromosomal translocation t(11;14) and p53 deletion induced by the CRISPR/Cas9 system in normal B cell-derived iPS cells.	Sci Rep	4;11（1）	5216	2021
Uchiyama T, Kawakami S, Masuda H, Yoshida K, Niizeki H, Mochizuki E, Edasawa K, Ishiguro A, Onodera M.	A Distinct Feature of T Cell Subpopulations in a Patient with CHARGE Syndrome and Omenn Syndrome.	J Clin Immunol	41（1）	233-237	2021
Abdrabou SSMA, Toita N, Ichihara S, Tozawa Y, Takahashi M, Fujiwara SI, Ashida T, Ohara O, Ariga T, Manabe A, Konno M, Yamada M*.	Absent XIAP expression in T cell blasts and causal XIAP mutations including non-coding deletion.	Pediatr Int	64（1）	e14892	2021
Uchiyama T, Takahashi S, Yamada M, et al.	Nonconditioned ADA-SCID gene therapy reveals ADA requirement in the hematopoietic system and clonal dominance of vector-marked clones.	Mol. Ther. Methods Clin.	16;23	424-433	2021

Iwami K, Nakamichi K, Yamada M, et al:	Progressive multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid.	J. Neurovirol	27（6）	917-922	2021
Youh J, Imafuku K, Yamada M, et al:	Macrolide/ fluoroquinolone-resistant Campylobacter jejuni-induced cellulitis in a patient with X-linked agammaglobulinaemia successfully treated with carbapenem.	Dermatol. Ther.	34（6）	e15176	2021
Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E.	Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia.	Bone Marrow Transplant	56（5）	1013-1020	2021
Takafuji S, Mori T, Nishimura N, Yamamoto N, Uemura S, Nozu K, Terui K, Toki T, Ito E, Muramatsu H, Takahashi Y, Matsuo M, Yamamura T, Iijima K.	Usefulness of functional splicing analysis to confirm precise disease pathogenesis in Diamond-Blackfan anemia caused by intronic variants in RPS19.	Pediatr Hematol Oncol	38（6）	515-527	2021
Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y.	Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor.	J Allergy Clin Immunol	148（2）	639-644	2021
Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, Imaya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Narita K, Kitazawa H, Ichikawa D, Taniguchi R, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y.	Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes.	Haematologica	1;106（9）	2511-2515	2021
Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H.	A20 Haploinsufficiency in East Asia.	Front Immunol	12	780689	2021
Shiraki M., Williams E., Yokoyama N., Shinoda K., Nademi Z., Matsumoto K., Nihira H., Honda Y., Izawa K., Nishikomori R., Slatter M. A., Cant A. J., Gennery A. R., Ohnishi H., Kanegane H.:	Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency.	J Clin Immunol	41（8）	1954-1956	2021
Kanazawa N., Hemmi H., Kinjo N., Ohnishi H., Hamazaki J., Mishima H., Kinoshita A., Mizushima T., Hamada S., Hamada K., Kawamoto N., Kadowaki S., Honda Y., Izawa K., Nishikomori R., Tsumura M., Yamashita Y., Tamura S., Orimo T., Ozasa T., Kato T., Sasaki I., Fukuda-Ohta Y., Wakaki-Nishiyama N., Inaba Y., Kunimoto K., Okada S., Taketani T., Nakanishi K., Murata S., Yoshiura K. I., Kaisho T.:	Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency.	Nat Commun	24;12（1）	6819	2021
Inaba S., Aizawa Y., Miwa Y., Imai C., Ohnishi H., Kanegane H., Saitoh A.:	Case Report: Analysis of Preserved Umbilical Cord Clarified X-Linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia With Immunodeficiency in Deceased, Undiagnosed Uncles.	Front Immunol	22;12	786164	2021
Miyazawa H, Wada T.	Reversion Mosaicism in Primary Immunodeficiency Diseases.	Front Immunol	16;12	783022	2021
Yamashita M, Morio T.	Inborn errors of IKAROS and AIOLOS.	Curr Opin Immunol	72	239-248	2021
Magg T, Okano T, Koenig LM, et al.	Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency.	Sci Immunol	18;6（60）	eabf9564	2021

Goda S, Hayakawa S, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H,Kobayashi M.	Possible involvement of regulatory T cell abnormalities and variational usage of TCR repertoire in children with autoimmune neutropenia.	Clin Exp Immunol	204（1）	1_13	2021
Karakawa S,Shimomura M,Sakata S,Matsubayashi T, Okada S.	Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autosomal Recessive STAT1 Complete Deficiency.	J Clin Immunol	41（3）	684-687	2021
Uehara T, Morino S, Oishi K, Nakamura Y, Togashi N, Imaizumi M, Nishimura S, Okada S, Yara A, Fukushima H, Imagawa K, Takada H.	Pneumococcal Serotype-specific Opsonophagocytic Activity in Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4-deficient Patients.	Pediatr Infect Dis J	1;40（5）	460-463	2021
Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S.	Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant.	Int J Neonatal Screen	28;7（3）	35	2021
Le Voyer Tom,Sakata S,Tsumura, M, Khan Taushif, Esteve-Sole Ana, Al-Saud Bandar K Gungor Hatice Eke,Taur Prasad, Jeanne-Julien Valentine, Christiansen Mette, Koehler Lisa-Maria, ElGhazali Gehad Eltayeb, Rosain Jeremie, Nishimura S, Sakura F,Bouaziz Matthieu, Oleaga-Quintas Carmen, Nieto-Patlan Alejandro,Deya-Martinez Angela;Torun Yasemin Altuner,Neehus Anna-Lena, Roynard Manon,Bozdemir Sefika Elmas, Al Kaabi Nawal, Al Hassani Moza, Mersiyanova Irina, Rozenberg Flore, Speckmann Carsten, Hainmann Ina, Hauck Fabian, Alzahrani Mohammed Hamdan, Alhajjar Sami Hussain, Al-Muhsen Saleh, Cole Theresa, Fuleihan Ramsay, Arkwright Peter D, Badolato Raffaele, Alsina Laia, Abel Laurent, Desai Mukesh, Al-Mousa Hamoud, Shcherbina Anna, Marr Nico, Boisson-Dupuis Stephanie, Casanova Jean-Laurent, Okada S, Bustamante Jacinta.	Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency.	J Immunol	1;207 (1)	133-152	2021
Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S.	Pilot Study on Neonatal Screening for Methylmalonic Acidemia Caused by Defects in the Adenosylcobalamin Synthesis Pathway and Homocystinuria Caused by Defects in Homocysteine Remethylation.	Int J Neonatal Screen	7;7（3）	39	2021
Erdos Melinda, Tsumura M, Kallai Judit, Lanyi Arpad, Nyul Zoltan, Balazs Gyorgy, Okada S, Marodi Laszlo.	Novel STAT-3 gain-of-function variant with hypogammaglobulinemia and recurrent infection phenotype.	Clin Exp Immunol	205（3）	354-362	2021
Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu Silvia Natsuko, Yanagihara H, Fujita K, Royba, Ekaterina, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S.	NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations.	Sci Rep	4;11（1）	19661	2021

Keller Baerbel, Strohmeier Valentina, Harder Ina, Unger Susanne, Payne Kathryn J., Andrieux Geoffroy, Boerries Melanie, Felixberger Peter Tobias, Landry Jonathan J. M., Nieters Alexandra, Rensing-Ehl Anne, Salzer Ulrich, Frede Natalie, Usadel Susanne, Elling Roland, Speckmann Carsten, Hainmann Ina, Ralph Elizabeth, Gilmour Kimberly, Wentink Marjolein W. J., van der Burg Mirjam, Kuehn Hye Sun, Rosenzweig Sergio D., Kolsch Uwe, von Bernuth Horst, Kaiser-Labusch Petra, Gothe Florian, Hambleton Sophie, Daniel Vlagea Alexandru, Garcia Garcia Ana, Alsina Laia, Markelj Gasper, Avcin Tadej, Vasconcelos Julia, Guedes Margarida, Ding Jing-Ya, Ku Cheng-Lung, Shadur Bella, Avery Danielle T., Venhoff Nils, Thiel Jens, Becker, Heiko, Erazo-Borras Lucia, Milena Trujillo-Vargas Claudia, Luis Franco Jose, Fieschi Claire, Okada S, Gray Paul E., Uzel Gulbu, Casanova Jean-Laurent, Fliegauf Manfred, Grimbacher Bodo, Eibel Hermann, Ehl Stephan, Voll Reinhard E., Rizzi Marta, Stepensky Polina, Benes Vladimir, Ma Cindy S., Bossen Claudia, Tangye Stuart G., Warnatz Klaus.	The expansion of human T-bet(high)CD21(low) B cells is T cell dependent.	Sci Immunol	15;6 (65)	eabh0891	2021
Mizoguchi Y, Okada S.	Inborn errors of STAT1 immunity.	Curr Opin Immunol	72	59-64	2021
Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori Ryuta, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y,Kunimoto K,Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura K, Kaisho T,.	Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency.	Nat Commun	12	6819	2021
Bayrak Cigdem Sevim, Stein David, Jain Aayushee, Chaudhary Kumardeep, Nadkarni Girish N., Van Vleck Tielman T., Puel Anne, Boisson-Dupuis Stephanie, Okada S, Stenson Peter D., Cooper David N., Schlessinger Avner, Itan Yuval.	I Identification of discriminative gene-level and protein-level features associated with pathogenic gain-of-function and loss-of-function variants.	Am J Hum Genet	108 (12)	2301-2318	2021
Tsumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Hirata O, Nishimura S, Tamaura M, Kagawa R, Hayakawa S, Kobayashi M, Okada S.	Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN-gamma.	J Allergy Clin Immunol	149（1）	252-261	2022
Takada H.	Creating Awareness for Primary Immunodeficiencies in Japan.	Front Immunol	13;12	803459	2021
Matsumoto T, Fukushima H, Fujiyama S, Nagatomo K, Hosaka S, Suzuki R, Yamaki Y, Kanai Y, Shibata H, Yasumi T, Isshiki K, Kato M, Miyazono Y, Takada H.	A case of fetal-onset type 3 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis surviving without severe complications after early diagnosis and treatment.	Pediatr Blood Cancer	68（7）	e29016	2021
Kato T, Yamamoto M, Honda Y, Orimo T, Sasaki I, Murakami K, Hemmi H, Fukuda-Ohta Y, Isono K, Takayama S, Nakamura H, Otsuki Y, Miyamoto T, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R, Matsubayashi T, Izawa K, Kaisho T.	Augmentation of Stimulator of Interferon Genes-Induced Type I Interferon Production in COPA Syndrome.	Arthritis Rheumatol	73（11）	2105-15	2021
Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho T.	Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency.	Nat Commun	24;12 (1)	6819	2021
Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T.	Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED.	Front Neurol	20;12	679164	2021

Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, Nishikomori R.	AIRE Gene Mutation Presenting at Age 2 Years With Autoimmune Retinopathy and Steroid-Responsive Acute Liver Failure: A Case Report and Literature Review.	Front Immunol	28;12	687280	2021
Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, Hirose T, Ohsawa I, Tahira T, Horiuchi T: doi: 10.1111/all.15034.	Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan.	Allergy	76（11）	3529-3534	2021
Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Horiuchi T, Tanaka A, Fukunaga A, Maehara J, Yamashita K, Akita T, Hide M.	The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey.	Allergol Int	70（2）	235-243	2021
Roos D, Kawai T, Kuhns DB, et al.	Hematologically important mutations: The autosomal forms of chronic granulomatous disease (third update).	Blood Cells Mol Dis	92	102596	2021
Roos D, Kawai T, Kuhns DB, et al.	Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (fourth update).	Blood Cells Mol Dis	90	102587	2021

雑誌 （和文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
門脇 朋範, 門脇 紗織, 大西 秀典.	免疫疾患　TNFAIP3(関連疾患:A20ハプロ不全症).	小児科診療:小児遺伝子疾患辞典	84巻11号	1685-1687	2021
大西 秀典, 金子 英雄.	分類不能型免疫不全症.	小児内科:小児疾患診療のための病態生理 2	53増刊号/改訂第6版	730-734	2021/2022
香川 礼子, 但馬 剛, 佐倉 文祥, 原 圭一, 田中 広美, 藤原 紗季, 吉井 千代子, 岡田 賢.	新生児マス・スクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の3例.	日本マス・スクリーニング学会誌	31巻1号	33-39	2021
郷田 聡, 川口 浩史, 岡田　賢.	各論:白血球の異常　好中球減少症(自己免疫性好中球減少症、重症先天性好中球減少症) .	小児内科:小児で経験する「血液の異常」-血液疾患の鑑別とトピックス	53巻7号	1094-1098	2021
佐々木 夏澄, 石川 暢恒, 下田 浩子, 福田 裕美, 水口 剛, 松本 直通, 岡田　賢.	低身長と精神運動発達遅滞を呈し、全エクソーム解析で診断されたAlazami症候群.	日本小児科学会誌	125巻8号	1199-1204	2021
堀内孝彦	よみがえる補体学　～補体関連疾患の新展開～	臨床リウマチ	33（2）	85-91	2021
堀内孝彦	補体の基礎および補体関連疾患の診断と抗補体薬による最新の治療について教えてください	Medicina	58(10)	1586-1589	2021
堀内孝彦	遺伝性血管性浮腫の治療の進歩	炎症と免疫	29(6)	518-522	2021
堀内孝彦	血管性浮腫―アレルギー性と遺伝性　病態の差異と新しい治療法について	infoAllergy（日本アレルギー協会機関誌）		in press	2022

別添　5

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
笹原洋二	小児疾患診療のための病態生理2		改訂第6版　小児内科 複合免疫不全症	東京医学社	東京	2021	p695–701 53巻
堀内孝彦	補体異常症．概論およびトピックス		原発性免疫不全症候群　最新の疾患分類と新規疾患を中心に	日本臨牀社	東京	2020	pp.461-7

令和 4年 1月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　田 中　雄 二 郎

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医歯学総合研究科　・　教授

（氏名・フリガナ）　森尾　友宏　・　モリオ　トモヒロ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	東京医科歯科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年　３　月　30　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　防衛医科大学校

所属研究機関長　職　名　学校長

氏　名　四ノ宮　成祥

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益[redacted]ついては以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学教育部医学科小児科学講座　教授

（氏名・フリガナ）　野々山　恵章　ノノヤマ　シゲアキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☑	□	☑	防衛医科大学校	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 2月２２日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　北海道大学

所属研究機関長　職　名　総長

氏　名　寳　金　清　博

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学研究院小児科学教室　・　准教授

（氏名・フリガナ）　山田　雅文　・　ヤマダ　マサフミ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	北海道大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年 ３月 ２２日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　東北大学

所属研究機関長　職　名　総長

氏　名　大野　英男

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）大学院医学系研究科　・　准教授

（氏名・フリガナ）笹原　洋二　・　ササハラ　ヨウジ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 ■　無 □（有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 2月 17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　京都大学

所属研究機関長　職　名　医学研究科長

氏　名　岩井　一宏

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学研究科・名誉教授

（氏名・フリガナ）　平家　俊男　　・　ヘイケ　トシオ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	京都大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 3月 18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　久留米大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　内村　直尚

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部　・　教授

（氏名・フリガナ）　西小森　隆太　・　ニシコモリ　リュウタ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	久留米大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 2月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人筑波大学

所属研究機関長　職　名　国立大学法人筑波大学長

氏　名　永田　恭介

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学医療系・教授

（氏名・フリガナ）　高田　英俊・タカダ　ヒデトシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	筑波大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 10 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　五十嵐　隆

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　遺伝子細胞治療推進センター・センター長

（氏名・フリガナ）　小野寺　雅史・オノデラマサフミ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年４月１日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人金沢大学

所属研究機関長　職　名　学　長

氏　名　和田　隆志

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医薬保健研究域医学系小児科・教授

（氏名・フリガナ）　和田　泰三　（ワダ　タイゾウ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	東京医科歯科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年３月　２２日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長　職　名　機構長

氏　名　松尾　清一

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　岐阜大学大学院医学系研究科・教授

（氏名・フリガナ）　大西　秀典・オオニシ　ヒデノリ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年　3月　31日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長　職　名　名古屋大学医学部附属病院長

氏　名　小寺 泰弘

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）名古屋大学医学部付属病院小児科　・　講師

（氏名・フリガナ）村松 秀城　・　ムラマツ ヒデキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☑　□	☑	名古屋大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☑　□	☑	名古屋大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 2月 17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　京都大学

所属研究機関長　職　名　医学研究科長

氏　名　岩井　一宏

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学研究科発達小児科学・准教授

（氏名・フリガナ）　八角　高裕　・　ヤスミ　タカヒロ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	京都大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 3月 4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人広島大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　越智　光夫

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学系科学研究科・教授

（氏名・フリガナ）　岡田　賢・オカダ　サトシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	東京医科歯科大学、広島大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年 ４月 １日

国立保健医療科学院長　殿

機関名 徳島大学
所属研究機関長 職 名 学 長
氏 名 河 村 保 彦

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名 難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　先端酵素学研究所免疫アレルギー学・教授

（氏名・フリガナ）　峯岸 克行・ミネギシ ヨシユキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み　審査した機関		未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	徳島大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年　　3月　　25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人九州大学

所属研究機関長　職　名　総長

氏　名　石橋　達朗

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学研究院・教授

（氏名・フリガナ）　大賀　正一・オオガ　ショウイチ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	九州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年４月５日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人九州大学

所属研究機関長　職　名　総長

氏　名　石橋　達朗

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　九州大学病院別府病院　内科　・　教授

（氏名・フリガナ）　堀内　孝彦　・　（ホリウチ　タカヒコ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 1月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　田 中　雄 二 郎

次の職員の令和３年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医歯学総合研究科　・　教授

（氏名・フリガナ）　保田　晋助　・　ヤスダ　シンスケ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	東京医科歯科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年３月３０日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人東京大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　藤井　輝夫

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究（20FC1053）

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部附属病院 ・ 教授

（氏名・フリガナ）　藤尾　圭志 ・ フジオ　ケイシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。