A(8)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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

令和 5 年度　総括･分担研究報告書

研究代表者　森尾　友宏

令和 6 年(2024 年) 5 月

A(8)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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

目　　次

Ⅰ．総括研究報告

原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、
診療ガイドライン確立に関する研究 ---------- 1
森尾　友宏（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）

II．分担研究報告

1. CD8 欠損症の診療ガイドラインの作成について---------- 11
山田　雅文（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室）

2. ウィスコット・オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群 ---------- 17
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. 自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)の診療ガイドライン改定について---------- 34
和田　泰三（金沢大学医薬保健研究域医学系小児科）

4. X 連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)の診療ガイドライン改訂に関する研究---------- 41
今井　耕輔（防衛医科大学校小児科学講座）

5. アデノシン・デアミナーゼ欠損症の診療ガイドライン---------- 44
小野寺　雅史（国立成育医療研究センター成育遺伝研究部）

6. IKAROS 異常症---------- 51
森尾　友宏（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
金兼　弘和（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座）

7. 活性化 P13K-δ症候群---------- 53
金兼　弘和（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座）

8. X 連鎖無ガンマグロブリン血症---------- 56
金兼　弘和（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座）

9. 免疫不全を伴う無汗性外肺葉形成異常症の診療ガイドライン作成について---------- 59
高田 英俊（筑波大学医学医療系小児科）

10. ブルーム症候群、その他の DNA 修復障害の診断基準に関する研究---------- 61
大西 秀典（岐阜大学大学院医学系研究科小児科学）

11. 胸腺低形成(DiGeorge 症候群、22ｑ11.2 欠失症候群)に関する研究---------- 64
村松 秀城（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

12. 32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害(FHL 症候群)に対する診療ガイドラインの改訂-69
八角 高裕(京都大学大学院医学研究科発達小児学）

13. 補体欠損傷の疾患概念の浸透と診療ガイドライン確立に関する研究---------- 71
井上 徳光（和歌山県立医科大学分子遺伝学講座）

14. 重症先天性好中球減少症ならびに周期性好中球減少症---------- 74
岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科小児科学）

15. 高 IgE 症候群の診療ガイドラインの改訂に関する研究---------- 90
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）

16. IPEX 症候群の診断ガイドラインに関する研究---------- 97
大賀 正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野）

17. 36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常に関する研究
(GATA2 欠損症、CSF2RA 欠損症、CSF2RB 欠損症)---------- 100
西小森 隆太（久留米大学小児科学講座）

18. 毛細血管拡張性運動失調症の移行期ガイドライン---------- 104
森尾 友宏（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
保田 晋助（東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科）

19. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の移行期支援ガイドライン---------- 106
岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科小児科学）
藤尾 圭志（東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学）

〇 資料---------- 114

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表---------- 409

Ⅳ．倫理審査報告書の写し

A(8)別添 3

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
総括研究報告書

原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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（primary immunodeficiency disease: PID）は指定難病および小児慢性特定疾病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 4 年度までに策定された 7 細分類 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 5 年度はさまざまなカテゴリーに属する症候群を含む 16 疾患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 4 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。

毛細血管拡張性運動失調症とメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染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。

令和 5 年に患者会と数回のミーティングを行い、12 月 10 日に医療相談会を行った。

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

山田　雅文	北海道大学大学院医学研究院小児科学教室	客員教授
笹原　洋二	東北大学大学院医学系研究科	准教授
和田　泰三	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	教授
今井　耕輔	防衛医科大学校医学教育部医学科	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
藤尾　圭志	東京大学医学部附属病院	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
金兼　弘和	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講座	教授
高田　英俊	筑波大学医学医療系	教授
大西　秀典	岐阜大学大学院医学系研究科小児科学	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
井上　徳光	和歌山県立医科大学分子遺伝学講座	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
西小森隆太	久留米大学医学部	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・相談会の開催を本研究の目的とする。

B. 研究方法

令和 5 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さまざまなカテゴリーに属する症候群を含む 16 疾患について、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）2022 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 5 年度は、7 細分類ごとにさまざまなカテゴリーに属する症候群を含む 16 疾病を選び、診療ガイドラインを改訂した。改訂した 16 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
   X 連鎖重症複合免疫不全症
   アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症
   CD8 欠損症
2) 免疫不全を伴う特徴的な症候群
   ウィスコット・オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群
   ブルーム（Bloom）症候群
   胸腺低形成（DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群）
   高 IgE 症候群
3) 液性免疫不全を主とする疾患
   X 連鎖無ガンマグロブリン血症
   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(APDS、IKAROS 異常症)
4) 免疫調節障害
   自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）
   32 から 34 に掲げるもののほかの、免疫調節障害(FHL 症候群、IPEX 症候群)
5) 原発性食細胞機能不全症および欠損症
   重症先天性好中球減少症
   周期性好中球減少症
   36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常(GATA2 異常症、CSF2RA 欠損症、CSF2RB 欠損症)
6) 自然免疫異常
   無汗性外胚葉形成異常症
7) 先天性補体欠損症
   先天的補体欠損症

これらの診療ガイドラインについては Delfi 法にて CQ に対する推奨度を決定し、日本免疫不全・自己炎症学会、臨床免疫学会、小児感染症学会にて学会承認を得る。また患者会からも意見が提出される。最終的には学会ホームページに掲載予定である。

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 4 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。また全国で重症複合免疫不全症ならびにＢ細胞欠損症に対する拡大新生児スクリーニングが始まっているが、二次スクリーニング体制は未だに確立されていない状況にある。これを踏まえ、研究班として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

毛細血管拡張性運動失調症とメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染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 5 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、12 月 10 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 6 年 2 月の班会議においても患者会と交流を行った。

D. 考察

原発性免疫不全症候群 7 細分類 52 疾患のうちさまざまなカテゴリーに属する症候群を含む 16 疾患について専門家により診断基準、重症度分類案、診断フローチャート案および診療ガイドライン案を作成した。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エビデンスレベルの高い疫学研究をすすめ、国際協調体制を推進する。

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。この研究班においては、専門医への相談体制の構築・維持を行い、また不断の改善を図っている。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と思われる疾患を対象に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構築していく予定である。

また、患者会とも密な連携を図り、患者が抱える課題を拾い上げ、必要な情報を提供し、各患者が必要とする支援を行えるような、患者相談体制を構築する。

E. 結論

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症候群を含む 16 疾患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

2. 学会発表

1. 小野寺雅史:遺伝子治療用製品の安全性・有効性に対する特異的評価系とは 再生医療産業化フォーラム 2023 in 日本橋　東京　2023.1.25.
2. 小野寺雅史:アデノシン・デアミナーゼ欠損症の最新の診断と治療法　第 6 回日本免疫不全・自己炎症学会総会 学術集会　モーニングセミナー　東京　2023.2.12.
3. Onodera M: Safety and efficacy evaluation for gene therapy products. 2023 Korea-Japan Joint Symposium on Gene Therapy in Inborn Errors of Immunity. Soul. 2023.2.25.
4. 東悠太, 植木将弘, 山田雅文ほか : 白血球好中球減少と細菌感染症の反復を契機に診断し、TREC, KREC 低値であった WHIM 症候群の乳児例　APSID-JSIAD 2024　東京　2023.3.22.
5. 森尾友宏:細胞治療による治療オプションの拡充　第 22 回日本再生医療学会総会（共催学術セミナー）　京都　2023.3.23.
6. 小野寺雅史:In vivo 遺伝子治療ウイルスベクターから非ウイルスベクターへ 第 22 回 日本再生医療学会総会　京都　2023.3.23.
7. 今井耕輔:青森でも！？免疫不全症 新生児スクリーニング　第 176 回日本小児科学会青森地方会　弘前市　2023.4.8.
8. 東陽三, 向井純平, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 田中征治, 西小森隆太, 山下裕史. 抗原凝集抗体で診断した腸管出血性大腸菌 0121 感染に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS) 第 126 回日本小児科学会学術集会　東京　2023.4.14-16.
9. 白木真由香, 三輪友紀, 門脇紗織, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太, 大西秀典:A20 ハプロ不全症に関する全国疫学調査 第 126 回日本小児科学会学術集会　東京　2023.4.14-16.
10. 日衛嶋栄太郎, 仁平寛士, 新井勝大, 工藤孝広, 岩間達, 水落建輝, 十河剛, 梶恵美里, 清水泰岳, 竹内一朗, 伊藤夏希, 安田亮輔, 乾あやの, 恵谷ゆり, 西小森隆太, 八角高裕, 井澤和司, 滝田順子:小児潰瘍性大腸炎の診断における Integrin αvβ6 自己抗体の有用性に関する多施設共同研究 第 126 回日本小児科学会学術集会 東京　2023.4.14-16.
11. 若松学, 村松秀城, 横井克幸, 中島葉子,

山下大紀,佐治木大知,前村遼,津村悠介,山森彩子,今屋雅之,成田幸太郎,谷口理恵子,片岡伸介,成田敦,西尾信博,酒井好美,伊藤哲哉,高橋義行:新規新生児マススクリーニングで診断し,乳児期にHLA ハプロ移植を施行したムコ多糖症Ⅰ型　第 126 回日本小児科学会学術集会　東京　2023.4.15-16.

12. Okada S. Predisposition to Fungus Infections. APSID School. Hong Kong. 2023.4.22.
13. Morio T. Dissection of the molecular pathogenesis of transcription factor defects using model mice/cell systems. Chang Gung Medical Week Symposium. Taipei. October 20-21, 2023.Morio T. Novel gene discovery. Asia Pacific Society for Immunodeficiencies (APSID). Hong Kong, 2023.4.23.
14. Imai K: Newborn Screening for Inborn Errors of Immunity (IEI). アジア太平洋免疫不全症学会教育集会（APSID school 2023）香港　2023.4.23.
15. 大西秀典:自己炎症性疾患 up to date 2023　第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会　福岡　2023.4.24-26.
16. Onodera M:Current status of gene therapy in Japan. The 6th international forum of lysosomal diseases: workshop 6: gene therapy for LSD Tokyo 2023.4.
17. 小野寺雅史:血液・免疫・代謝疾患に対する ex vivo 遺伝子治療　第 31 回 日本医学界総会　東京　2023.4.21-23.
18. 村松秀城:Unravelling the DNA in marrow failure. ISBMT 2023, 4th Annual Metting. バンガロール 2023.5.5.
19. 村松秀城:Genetic basis of bone marrow failure syndromes. 8th International Symposium and 61th Annual Meeting of TSH. バンコク 2023.5.9.
20. Kaneko S, Shimbo A, Irabu H, Shimizu M, Mori M, Morio T. Clinical significance of serum cytokine profiling for the differentiation of underlying diseases in cytokine storm syndrome. The 2nd International Symposium of Clinical Immunology. Kamakura, Japan, 2023.5.19.
21. Tomomasa D, Suzuki T, Takeuchi I, Goto K, Hagiwara S, Keino D, Saida S, Ishige T, Kudo T, Ishimura M, Kato M, Sasahara Y, Morio T, Arai K, Kanegane H. Clinical and genetic characteristics of IL10RA deficiency patients in Japan. The 2nd International Symposium of Clinical Immunology. Kamakura, Japan, 2023.5.19.
22. 西之園翼,村松秀城,若松学,山下大紀,成田敦,西尾信博,深沢達也,白川雄一,宮島雄二,高橋義行:CARD11 遺伝子変異による白血球増多を認めた一例　第 12 回日本血液学会東海地方会　名古屋 2023.5.21.
23. 津村悠介, 村松秀城, 西川英里, 手塚宣行, 成田敦, 井上健斗, 長祐子, 本村良知, 星野仁彦, 高橋義行:小児血液・腫瘍

患者における非結核性抗酸菌感染症についての後方視的全国調査　第 12 回日本血液学会東海地方会　名古屋　2023.5.21.

24. 粟屋智就,齋藤潤,西小森隆太,萩原正敏:iPS 細胞由来ミクログリアを用いた Aicardi-Goutieres 症候群の中枢神経免疫病態の解析　第 65 回日本小児神経学会学術集会　岡山　2023.5.25-27.
25. 今井耕輔:新生児スクリーニングに学ぶ先天性免疫異常症(IEI)　第 521 回日本小児科学会福岡地方会　福岡市　2023.6.10.
26. Okada S. The Mechanisms Underlie STAT1 Gain-of-Function. 2nd International Symposium on IEI in the Northen Atlantic. Faroe Island.2023.6.19.
27. 村松秀城:Decoding Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Bridging the Gap between Genetic Analysis and Clinical Diagnosis The 1st International Society of Hematology Webinar (ASH-ISH Joint Session) WEB 2023.7.16.
28. 今井耕輔:免疫不全症新生児スクリーニング～何が見つかる、どうすればいい～第 94 回佐賀小児科地方会・第 218 回日本小児科学会長崎地方会合同地方会　長崎市　2023.7.30.
29. 小野寺雅史:どうする日本の遺伝子治療 Link-J&成育共催セミナー vol.2 成育（小児・周産期　医療分野のビジネスマッチング　東京　2023.7.14.
30. 星野顕宏,高木正稔,友政弾,小林純也,坂田尚己,森尾友宏,金兼弘和:RAD50 欠損症による骨髄不全と免疫異常症　第 162 回小児血液腫瘍免疫懇話会　WEB 2023.9.8.
31. Okada S. Inborn errors of immunity due to GOF and LOF mutations. APSID Webinar. Web 2023.9.13.
32. 大西秀典:免疫異常疾患における小児科と歯科・口腔外科のクロストーク　第 42 回日本小児歯科学会 中部地方会大会　岐阜市　2023.9.17.
33. 小林杏珠,友政弾,佐倉文祥,浅野孝基,土方敦司,内山徹,岡田賢,森尾友宏,高木正稔,金兼弘和:成人期に診断された ADA 欠損症　第 14 回関東甲信越免疫不全症研究会　東京　2023.9.24.
34. 水谷謙介,若松学,村松秀城,前村遼,山森彩子,片岡伸介,成田敦,西尾信博,高橋義行:HLA 一致同胞から骨髄移植を実施した慢性肉芽腫症の二羊膜二絨毛膜双胎例　第 65 回日本小児血液・がん学会学術集会　札幌　2023.9.29-10.1.
35. 小野寺雅史:遺伝子細胞治療の定義と歴史　JSGCT 教育プログラム　大阪　2023.9.10.
36. 小野寺雅史:ゲノム組み込み型ウイルスベクター JSGCT 教育プログラム　大阪　2023.9.10.
37. 小野寺雅史:国内の遺伝子治療を俯瞰して思うこと　第 29 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 教育講演 2　大阪　2023.9.12.
38. 大西秀典:希少遺伝子変異と免疫疾患　自己炎症性疾患　炎症性腸疾患(IBD)を呈する疾患を中心として　第 51 回日本臨床免疫学会総会　東京　2023.10.5-7.
39. Okada S. Severe COVID-19 associate

with impaired host immunity. Human Genetics Asia. Tokyo 2023.10.12.

40. Onodera M:Current Status and Future Prospects of Gene Therapy for Inherited Diseases. Human Genetics Asia 20023 Tokyo 2023.10.12.
41. 小野寺雅史,内山徹:遺伝子治療用ベクター製造プロセスのプラットフォーム化プロジェクト 日本版 PaVe-GT BioJapan2023 スポンサーセミナー 東京 2023.10.13.
42. 大西秀典,白木真由香,三輪友紀,門脇紗織 門脇朋範:A20 ハプロ不全症の全国疫学調査 第 32 回日本小児リウマチ学会学術集会 大宮市 2023.10.13-15.
43. 森尾友宏:周期性発熱を呈する成人の自己炎症疾患 家族性地中海熱などの鑑別と診療 第163回梶ヶ谷腎・膠原病研究会 東京 2023.10.18.
44. 大植啓史,日衛嶋栄太郎,井澤和司,宮本尚幸,仁平寛士,本田吉孝,山本修司, 樋口浩和,山東奈津子,岩田直也,荻野諒,平田惟子,西谷真彦[伊佐],中長摩利子,西小森隆太,八角高裕,滝田順子:A20 ハプロ不全症に合併する炎症性腸疾患3例の臨床的特徴に関する検討 第 50 回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会 宮城 2023.10.20-22.
45. 日衛嶋栄太郎,仁平寛士,村本雄哉,新井勝大,工藤孝広,岩間達,水落建輝,十河剛,梶恵美里,清水泰岳,竹内一朗,伊藤夏希,安田亮輔,乾あやの,惠谷ゆり,西小森隆太,八角高裕,井澤和司,塩川雅広,滝田順子:小児潰瘍性大腸炎の診断における Integrin αvβ6 自己抗体の有用性に関する多施設共同研究 第 50 回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会 宮城 2023.10.20-22.
46. Kanegane H. Flow cytometry use in Primary Immunodeficiency disorders. Mini-symposium: Inborn errors of immunity. 香港 2023.10.27.
47. 岡田賢:小児がん経験者における内分泌障害とトランジション 第33回 臨床内分泌代謝 Update WEB 2023.11.3.
48. 森尾友宏:Inborn Errors of Immunity:成人診療における様々な点 第４回大阪免疫不全セミナー WEB 2023.11.10.
49. 岡田賢:宿主免疫異常による COVID-19 重症化 第 55 回 日本小児感染症学会総会・学術集会 名古屋 2023.11.25-26.
50. 三宅淳,島さほ,屋宮清仁,後藤憲志,西小森隆太:CYBB遺伝子完全欠損からXK遺伝子欠損を疑い McLeod 症候群を診断しえたX連鎖性慢性肉芽腫症の乳児例 第55回日本小児感染症学会総会・学術集会 名古屋 2023.11.25-26.
51. 水谷祐大,松田裕介,宮澤英恵,白橋徹志郎,伊川泰広,東馬智子,酒井清祥,八木真太郎,坂口大俊,河合利尚,和田泰三:内科的治療に抵抗性の多発肝膿瘍に対して膿瘍核出術を施行したX連鎖性慢性肉芽腫症の一例 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会 名古屋 2023.11.25-26.
52. 大西秀典:原発性免疫不全症の新生児マススクリーニングの現状について 第55回日本小児感染症学会総会・学術集会 名古屋市 2023.11.25-26.
53. 金兼弘和,遠藤明史,岡田賢,大西秀典,石村匡崇,西小森隆太,村松英城,和田泰三,今井耕輔,野々村恵章,久我敦,坂本

航, Russo-Schwarzbaum Sharon, Liang-Hui Chu, McCoy Barbara, Li Zhaoyang, Yel Leman:原発性免疫不全症症候群(PID)日本人患者を対象に 20%皮下注免疫グロブリン製剤を毎週または遠隔投与した第三相試験　第 55 回日本小児感染症学会・学術集会　名古屋 2023.11.26.

54. 森尾友宏:先端の治療・技術・価値を国民に適切に伝えていく取組　第5回再生医療で描く日本の未来研究会　東京(事業構想大学院大学)　2023.12.22.
55. 森尾友宏:AMED 難病プラットフォームを基盤とした市販後調査に使用可能なデータベースの構築　第8回DIA再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウム　東京　2024.1.15.
56. Wakamatsu M, Muramatsu H, Sato H, Ishikawa M, Nakajima D, Konno R, Kawashima Y, Hamada M, Okuno Y, Ohara O, Takahashi Y. Diagnostic utility of aldehyde degradation deficiency syndrome using proteomic analysis. The 3rd Regional Symposium on Myelodysplastic Syndromes(MDSR2024). Kyoto 2024.3.15-16.
57. 森尾友宏:STAT6 gain-of-function バリアントと重症アレルギー疾患との関連　第 10 回総合アレルギー講習会　神奈川 2024.3.17.
58. 足立俊一,江口克秀,石村匡崇,朴崇娟,木下恵志郎,矢田裕太郎,園田素史,中川慎一郎,白山理恵,高畑靖,菅野仁,大賀正一:先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植 -Hydroxyurea 単剤による preconditioning の有用性-　第 46 回日本造血・免疫細胞療法学会総会・学術集会　2024.3.21-23.
59. 松田裕介,宇佐美雅章,三村卓也,宮澤英恵,白橋徹志郎,横山忠史,東馬智子,和田泰三.:当科における慢性肉芽腫症腸炎の臨床像と内視鏡所見　第7回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会・第5回 APSID 学術集会　東京　2024.3.22-24.
60. 宇佐美雅章,松田裕介,三村卓也,宮澤英恵,白橋徹志郎,横山忠史,東馬智子,和田泰三:大腸の広範囲にリンパ濾胞過形成を認めた HA20　第7回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会・第5回 APSID 学術集会　東京　2024.3.22-24.
61. 岡田賢:PIDJ の仕組みと遺伝子検査の出し方　JSIAD-APSID joint meeting　東京　2024.3.22.
62. Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Kinoshita K, Matsuoka W, Motomura Y, Kaku N, Kawaguchi N, Takeuchi T, Ohga S. Pretransplant ribavirin and interferon-α therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant; against respiratory viral infection of HCT. APSID-JSIAD Congress. 2024.3.22-24.
63. Yada Y, Matsumoto M, Ohga S, Kurosaki T,Baba Y.STIM-mediated store-operated calcium entry regulates positive selection and affinity maturation of germinal center B cells. The 7th Annual Scientific Meeting of JSIAD. 2024.3.22-24.
64. 辻本弘ほか:健常妊産婦における血漿補体値の推移についての検討　APSID-

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

A(8)別添 3

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

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　酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類
医学･生理学研究室
北海道大学大学院医学研究院小児科学教室

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* のバリアントによって 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 *CD8A* 遺伝子のホモ接合性バリアント c.331G>A, p.G111S による 3 家系の報告のみがみられ、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 バリアントがある場合に CD8 欠損症と診断することとし、未報告の *CD8A* 遺伝子のバリアント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、免疫グロブリン定期補充、根治療法としての造血細胞移植の適応、有用性について言及した。

A.研究目的

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

2022 年の国際免疫学会（International Union of Immunological Societies: IUIS）の分類では、「SCID ほど重篤でない CID」

(Combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency)に分類されている[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、同一バリアント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。

【病因・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* 遺伝子バリアントにより生しる常染色体潜性（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、細胞傷害性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。

【臨床像と重症度分類】

1)　臨床症状

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、同バリアントをホモ接合性に有するその妹 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およびCD8の double-negative (DN)αβT 細胞増多が特徴である。

2）重症度分類

ホモ接合性の同一バリアントp.Gly111Serを有する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、同バリアントをホモ接合性に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。

【診断方法】

1)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。

稀な疾患であり、ZAP70欠損症やMHC-I欠損症などの CD8+T 細胞が減少する疾患の鑑別を行う中で、特にCD8陽性細胞が完全欠損し、さらにDNαβT細胞増多がみられる場合に疑い、*CD8A* 遺伝子検査に進む。*CD8A*に既報のGly111Serバリアントを両アリルに認めた時に CD8 欠損症と診断する。*CD8A*に未報告のバリアントを認めた場合、疾患との関連性を評価する。

2)リンパ球表面抗原の特徴

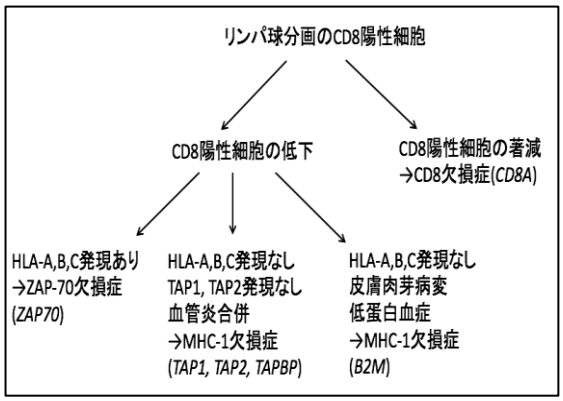
CD8欠損症：DNαβT細胞増多、抗CD3抗体刺激に正常に反応する。

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。

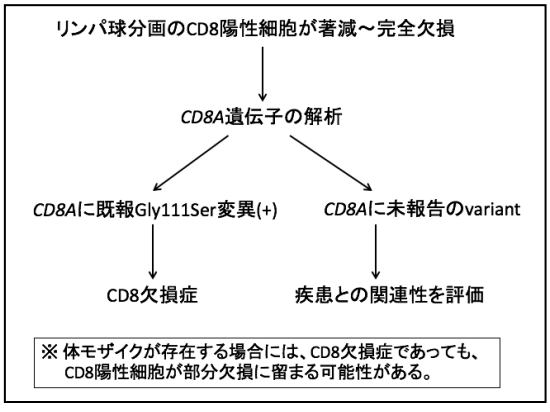
β2mg 欠損症：報告例では CD8+αβT 細胞欠損するが、CD8+γδT 細胞が著増するため、CD8+T 細胞の総和は正常である。

2019 IUIS 鑑別診断フローチャートの抜粋を下記に示す[7]。



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

＜CD8 欠損症の診断フローチャート＞



3)診断基準

a.CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が完全欠損し、両アリルの *CD8A* 遺伝子に既報の Gly111Ser バリアントがある場合に CD8 欠損症と診断する。

b.未報告の *CD8A* 遺伝子のバリアントがある場合には疾患との関連性評価が必要である。

c.CD8 陽性細胞が部分欠損の場合は同様に 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。

4). 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。

5). 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

・免疫グロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、免疫グロブリン補充療法を行なった報告がないため、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

・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

いては造血細胞移植の報告がないため不明である。

6)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. 造血細胞移植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。

7) 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。

8)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

【クリニカルクエスチョン, CQ】

【CQ1】　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。
エビデンスレベル C
推奨の強さ 2

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。

【CQ2】　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。
エビデンスレベル D
推奨の強さ　なし

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。

【CQ3】　造血細胞移植の適応について。

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。
エビデンスレベル　C
推奨の強さ　　2

背景

本疾患は稀少疾患であり、造血細胞移植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造血細胞移植の適応について検討する必要がある。

12. 参考文献

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;24:1–35.
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

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

1. 論文発表

1）Takeda Y, Ueki M, Yamada M, et al. A de novo dominant-negative variant is associated with OTULIN Related Autoinflammatory Syndrome. J. Exp. Med. (in press)
2) Wada S, Namiki T, Ebata A, Takeichi T, Akiyama M, Yamada M, Hijikata A, Shimomura Y, Kanegane H, Okiyama N. Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an *NFKB2* variant. J Dtsch Dermatolo Ges. 22:118-120, 2024
3) Onodera M, Uchiyama T, Ariga T, Yamada M, Miyamura T, Arizono H, and Morio T. Safety and efficacy of elapegademase in patients with adenosine deaminase deficiency: A multicenter, open label, single-arm, phase 3 and post-marketing clinical study. Immun. Inflamm. Dis.11: e917, 2023 DOI: 10.1002/iid3.917.

2. 学会発表
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
1） 東悠太、植木将弘、山田雅文 ほか：白血球好中球減少と細菌感染症の反復を契機に診断し、TREC, KREC低値であった WHIM症候群の乳児例。APSID-JSIAD 2024、3月22日東京。

G.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得
該当なし
2.実用新案登録
該当なし
3.その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築
診療ガイドライン確立に関する研究

研究分担者　笹原 洋二　東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・准教授

研究要旨

ウイスコット･オルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome:WAS)は、易感染性、血小板減少、湿疹を3主徴とするX連鎖免疫不全症であり、原因遺伝子は*WAS*である。血小板減少のみを呈する病型としてX連鎖性血小板減少症があり、治療抵抗性の慢性免疫性血小板減少症や遺伝性血小板減少症との鑑別に重要である。常染色体潜性遺伝形式をとる病型として*WIPF1*を責任遺伝子とするWIP異常症や自己免疫・自己炎症症状の強いARPC1B異常症も報告されている。今回は2020年作成案をもとに、WASの疾患背景、病因・病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後と成人期の課題、CQ策定、血小板減少を合併する免疫不全症について、文献を追加しながら診療ガイドラインの内容を改訂した。

A．研究目的

ウイスコット･オルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)の診断基準について、疾患背景、病因・病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む)、合併症、重症度分類、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後と成人期の課題、CQ 策定、血小板減少を合併する免疫不全症について、最新の文献を追加しながら改訂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、病因・病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方(フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後と成人期の課題、CQ策定、血小板減少を合併する免疫不全症について改訂を行った。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

別表に今回改訂した診療ガイドラインおよびクリニカルクエスチョンを示す。

D．考察

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

E．結論

ウイスコット･オルドリッチ症候群の診療ガイドラインにおいて、疾患背景、病因・病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャートを含む）、合併症、重症度分類、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後と成人期の課題、CQ策定、血小板減少を合併する免疫不全症についての改訂を行った。

F．研究発表

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1) Inoue T, Watabe D, Akasaka K, Sasaki T, Sasahara Y, Asano H.
Refractory atopic dermatitis in a child with hypomorphic mutation in

XIAP gene and low serum IgG.
J Dermatol, 50(11): e363-e365, 2023

2) Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hibi M, Mizuochi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Nishikomori R, Rinchai D, Zhang P, Puel A, Casanova JL, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S
Dominant negative mutations in human *RELA* underlie a type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity.
J Exp Med, 220; e20212276, 2023.

3) 笹原洋二
書籍　日本臨牀　2023年10月別冊
血液症候群（第3版）Ⅱ　～その他の血液疾患を含めて～
Wiskott-Aldrich症候群
p298－303
日本臨牀社

4) 笹原洋二
書籍　今日の治療指針　2024年度版 -私はこう治療している-
原発性免疫不全症
p1497－1498
医学書院

5) 笹原洋二
原発性免疫不全症候群　診療の手引き（改訂第2版）
ウィスコット・オルドリッチ（Wiskott-Aldrich症候群）（WAS）
p30-35
日本免疫不全・自己炎症学会　編集
診断と治療社

6) 笹原洋二
原発性免疫不全症候群　診療の手引き（改訂第2版）
NFKB2欠損症
p90-95
日本免疫不全・自己炎症学会　編集
診断と治療社

7) 笹原洋二
原発性免疫不全症候群　診療の手引き（改訂第2版）
腸炎を伴う免疫不全症
p125-131
日本免疫不全・自己炎症学会　編集
診断と治療社

2.　学会発表

1) 笹原洋二、和田泰三、森尾友宏
一般口演　Wiskott-Aldrich症候群および白血球接着不全症1型における免疫学的シナプス形成後のサイトカイン産生異常
第126回日本小児科学会学術集会
令和5年4月14－16日
グランドプリンスホテル新高輪、東京

2) 笹原洋二
特別講演　先天性免疫異常症：IEIを疑う時と最近のトピックス
東北先天性免疫異常症（IEI）WEBセミナー
令和5年7月7日
WEB、仙台市

3) 笹原洋二
特別講演：東北地方における新生児拡大マススクリーニングの現況とその関連疾患
秋田県拡大マススクリーニングWEBセミナー
令和5年7月11日
WEB、秋田市

4) 笹原洋二
特別講演:東北地方における新生児拡大マススクリーニングの現況とその関連疾患
福島県拡大マススクリーニング講演会
令和5年9月1日
WEB、福島市

5) 笹原洋二
特別講演:原発性免疫不全症の視点から考察する Monogenic IBD
第 50 回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会
令和 5 年 10 月 20－22 日
江陽グランドホテル、仙台市

6) 笹原洋二
特別講演:炎症性腸疾患を合併する先天性免疫異常症
第 12 回北陸免疫不全症セミナー
令和 6 年 2 月 2 日
TKP 金沢新幹線口会議室、金沢市

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得
なし

2.実用新案登録
なし

3.その他
なし

＜別表＞

Minds準拠の診断基準・診療ガイドライン

2023年度改訂版

ウィスコット･オルドリッチ症候群

1 章　疾患の解説

疾患背景

ウィスコット･オルドリッチ症候群（Wiskott-Aldrich syndrome: 以下 WAS と略）は、易感染性、血小板減少、湿疹を 3 主徴とし、通常男児に発症する X 連鎖先天性免疫異常症である。血小板減少のみを呈する病型として X 連鎖血小板減少症(X-linked thrombocytopenia: 以下 XLT と略)がある [1-6]。近年 WAS と類似する臨床所見を呈する疾患として WIP 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）が報告されている [7-12]。また、自己免疫・自己炎症性所見の強い疾患として ARPC1B 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）が報告されている [13-18]。

本邦では X 連鎖 WAS/XLT（WAS 異常症）はこれまで 60 例以上の症例登録がなされているが、XLT の症例は免疫性血小板減少性紫斑病（Immune Thrombocytopenic Purpura: ITP）や遺伝性血小板減少症のなかで未診断例が多いと推測されるため、WAS 異常症としてはさらに多数例存在すると推測される。WIP 異常症は世界的にこれまで 3 家系 14 症例、ARPC1B 異常症は 6 家系 24 症例の報告があり、本邦からは WIP 異常症と ARPC1B 異常症の報告はまだない。

病因・病態

X 連鎖 WAS/XLT（WAS 異常症）は、1994 年に X 染色体上（Xp11.22）に存在する *WAS* 遺伝子変異が WAS の基本病因であるであることが報告された [1]。*WAS* 遺伝子は 12 エクソンよりなり、501 個のアミノ酸よるなる WASP 蛋白質をコードしている。現在まで多くの遺伝子異常が報告されており、変異は *WAS* 遺伝子のどこにも生じ得るが、N 末の 1-4 エクソンに集中している点が特徴であり、その多くがミスセンス変異である。遺伝子型/表現型（重症度）の関連性として、リンパ球における WASP 蛋白質の発現の有無が相関し、重症例は WASP 蛋白が発現しておらず、ナンセンス変異，フレームシフトを伴う挿入、欠失が多い [2,3]。同じく *WAS* 遺伝子変異があるも免疫不全を伴わず血小板減少のみを呈する XLT があり、治療抵抗性 ITP や遺伝性血小板減少症との鑑別が重要となる。XLT を含む軽症例は WASP 蛋白が発現している例が多く、WIP 結合領域でのミスセンス変異例が多い [4,5]。血小板での WASP 蛋白の発現は全例検出感度以下であり、WASP 異常症のほぼ全例が血小板減少を伴うことと関連する。

WIP 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）の原因遺伝子はヒト 2 番染色体に存在する *WIPF1* 遺伝子であり、WIP は 503 個のアミノ酸よりなり、WASP と強固に結合して複合体を作り WASP 蛋白質の安定化に重要な機能を持つことが報告されている [7-12]。

また、自己炎症性所見の強い ARPC1B 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）の原因遺伝子はヒト 7 番染色体上に存在する *ARPC1B* 遺伝子であり、WASP の

C 末端に結合してアクチン重合化を司る Arp2/3 複合体の構成蛋白質である ARPC1B をコードする。易感染性、腸炎や血管炎を主体とする自己免疫・自己炎症性症状を呈する特徴がある[13-18]。

臨床像と重症度分類

1）臨床症状

（1） 易感染性

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

（2） 血小板減少

ほぼ全例で見られ、出生直後から見られることが多く、初発症状としては血便、皮下出血、紫斑が多い。頭蓋内出血は ITP より明らかに高頻度である。血小板サイズの減少（小型血小板）を伴うことが多く平均血小板容積（Mean Platelet Volume: MPV）は低下している例が多いが、必ずしも全例が小型とは限らないため目視で確認する。血便は血小板減少の他に、超早期発症炎症性腸疾患（Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: VEO-IBD）の合併が原因と考えられている。

（3） 湿疹

X 連鎖 WAS/XLT（WAS 異常症）の湿疹はアトピー性皮膚炎様である。血清 IgE 高値や皮膚常在菌への免疫応答異常[19]が原因と推測されている。

WIP 異常症の湿疹は papilo-vesicular lesion（乳頭小胞状病変）である。

ARPC1B 異常症の湿疹は血管炎に伴う皮膚病変が目立つ特徴がある。

合併症として以下を認める場合がある。

（1）自己免疫疾患

IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、ITP、関節炎、血管炎、VEO-IBD などの自己免疫性疾患を合併することがある。

特に、ARPC1B 異常症のほぼ全症例に血管炎などの自己免疫・自己炎症性疾患を合併することが特徴的である。

（2）悪性腫瘍

悪性リンパ腫（Diffuse large B cell lymphoma や Hodgkin 病）が多く、EB ウイルス関連を含む B 細胞性腫瘍が多いのが特徴的である。稀に脳腫瘍の報告もある。WASP 蛋白陰性症例に合併例が多い。

2）身体所見

上記臨床症状に伴う出血斑や紫斑、感染症に伴うさまざまな身体所見、湿疹を伴う。

3）検査所見

X 連鎖 WAS/XLT（WASP 異常症）では以下の検査所見を呈する。

（1） 血小板減少を認める。小型血小板である場合が多いが、正常大の場合　も

ありうる。

（2） T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。

（3） B 細胞数は正常であるが、血清免疫グロブリン値は IgM 低値、IgE 高値を認める。多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下する。

（4） NK 活性は半数で低下する。

（5） 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下例が多い。

（6） *WAS* 遺伝子変異、WASP 蛋白質発現の低下を認める。

WIP 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）では以下の検査所見を呈する。

（1）血小板減少を認める。血小板サイズは小型から正常大である。

（2）T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。

（3）B 細胞数は正常か低下する。血清免疫グロブリン値は IgE 高値を認める。CD27 陽性メモリーB 細胞は減少する。

（4） *WIPF1* 遺伝子変異、WIP 蛋白質および WASP 蛋白質発現の低下を認める。

ARPC1B 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）では以下の検査所見を呈する。

（1） 軽度の血小板減少を認める。血小板サイズは正常大である。

（2） T 細胞数の減少、CD8 陽性 T 細胞減少を認める。

（3） B 細胞数は相対的に増加する。血清免疫グロブリン値は IgA と IgE 高値を認める。自己抗体（抗核抗体や ANCA）陽性を認める。

（4） NK 活性は低下する。

（5） 好中球および単球の遊走能は低下例がある。好酸球増多を認める。

（6） *ARPC1B* 遺伝子変異、ARPC1B 蛋白質発現は低下するが、WASP 蛋白質発現は正常である。

4）鑑別診断

ITP、遺伝性血小板減少症、血小板減少を伴う先天性免疫異常症を鑑別する。

5）重症度分類

従来から X 連鎖 WAS/XLT においては、下記の重症度分類が提唱されている。

クラス 1 （XLT） 血小板減少のみ

クラス 2 （XLT)）血小板減少＋軽症一過性の湿疹±軽症感染症

クラス 3 （WAS）血小板減少＋持続性の湿疹 and/or 反復性感染症

クラス 4 （WAS）血小板減少＋持続性の湿疹+反復性重症感染症

クラス 5 （WAS）血小板減少＋持続性の湿疹 and/or 反復性感染症

自己免疫疾患（クラス 5A）あるいは悪性腫瘍（クラス 5M）の合併

診断

上記症状および検査所見をすべて認める症例は少ないため、血小板減少症およびその他の臨床所見と検査所見、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、後天的要因の除外および先天性血小板減少症の鑑別を行った後、*WAS* 遺伝子変異を

確認する。

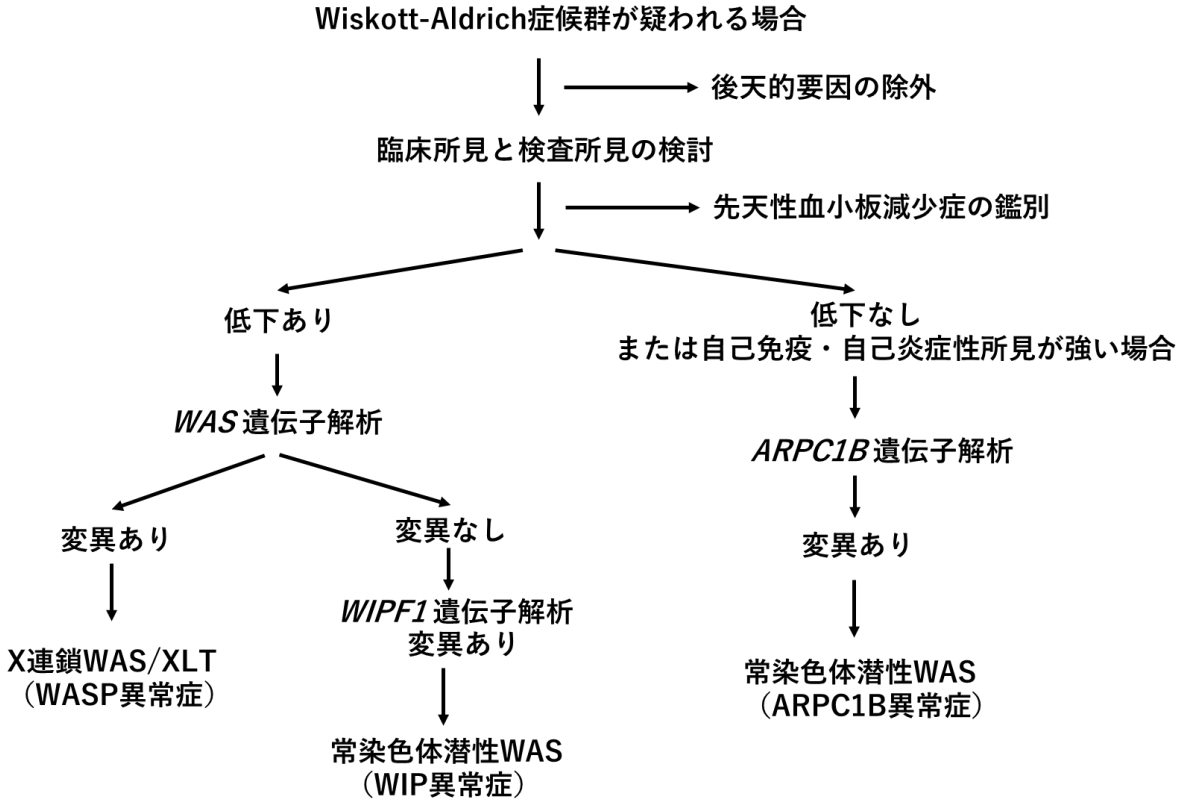
WASP 蛋白質発現低下があるものの *WAS* 遺伝子変異を認めない場合は *WIPF1* 遺伝子検索を検討する。

WASP 蛋白発現低下がなく、自己炎症性症状が強い場合は、*ARPC1B* 遺伝子変異を解析する。

各責任遺伝子に有意な遺伝子変異が同定されることにより確定診断されるが、かずさ DNA 研究所における本症候群の既知遺伝子パネル解析が有用である。

なお、フローサイトメトリー法による WASP 蛋白発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用であるが、現在は保険適応外検査となっている[20]。

診断フローチャート



治療

1） 根治療法

根治療法としては同種造血細胞移植が行われる。

X 連鎖 WAS で WASP 蛋白発現を認めず、輸血依存性、感染を繰り返す症例や自己免疫・自己炎症性疾患や悪性腫瘍を合併する症例では早期に移植を考慮すべきである。血小板減少が主体の XLT 症例は、生命予後は良好ではあるが、経時的に重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎を合併率が高まるため、移植適応となりうると考えられるが、移植時期については今後の症例蓄積が重要である。5 歳以下の症例は約 80%の移植後長期生存率であるが、5 歳以上ではさまざまな合併症により成功率が低くなる点に留意すべきである[21]。移植前処置法は従来から骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっていたが、最近は骨髄非破壊的前処置による移植が主流となっている。混合キメラは移植後自己免疫性疾患合併のリスク因子となることが報告されている[22,23]。臍帯血移植も移植細胞数や HLA 一致度により選択肢に十分なり得る根治療法である。

WIP 異常症に対する同種造血細胞移植はまだ 1 例のみの報告しかなく、今後の症例蓄積が重要である[24]。

ARPC1B 異常症に対する同種造血細胞移植は 5 例の報告があり、2 例の長期生存が得られている[13-18]。

X 連鎖 WAS 症例に対する造血幹細胞への遺伝子治療の報告がなされており、改良されたレンチウイルスベクターによる長期の有効性と安全性が報告されてい

る[25,26]。

2）支持療法

感染症の管理としては細菌、ヘルペス属ウイルス群、真菌感染症が多いため、臨床経過に応じて、ST 合剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の予防的あるいは治療的投与を行う。免疫グロブリン製剤投与は、血清 IgG 値が 800mg/dL 以下あるいは血清 IgG 値に関わらず易感染性のある症例や重症感染合併時に考慮する。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要である。

重大出血の頻度は ITP と比較し有意に高いと考えられる。しかしながら、血小板輸血は、重症な出血傾向や観血的処置がある場合など最小限に止めるべきである。血小板減少に対する脾摘については、多くの症例で血小板増加が得られるが、経過とともに減少することもあり、かつ感染症のリスクが増加することから、推奨はされない。免疫グロブリン大量療法やステロイド剤は通常効果は部分的である。ITP 合併例や抗血小板抗体陽性例では Rituximab 投与が考慮される。最近、X 連鎖 WAS/XLT におけるトロンボポイエチン作動薬の有効性が報告されている[27]。

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

自己免疫疾患合併に対しては、免疫抑制療法が施行されるが、易感染性の助長に十分注意する必要がある。B 細胞分化異常を標的とした Rituximab 投与が奏功する場合があり、免疫グロブリン補充療法を併用することにより十分な選択肢となる。

悪性腫瘍合併に対しては、確定診断に基づいた多剤併用化学療法が選択される。寛解後の同種造血細胞移植は根治療法として十分な適応があると考えられる。

フォローアップ指針

易感染性、出血傾向、湿疹、自己免疫疾患の程度は症例によりさまざまであり、各症例の臨床所見に即した長期的な管理とフォローアップが必要である。XLT 症例で同種造血細胞移植未施行例では成人期以降でも出血傾向、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併が経時的に増加するため、慎重に長期的管理を行うことが必要である。

同種造血細胞移植を施行した症例は、成人期に至っても移植後の晩期障害に注意した長期的なフォローアップ管理が必要である。

また、保因者である女性においては、血小板数が低下する場合には X 染色体不活化状態を検索し、妊娠時を含めて血小板数のフォローアップを行うことが必要である[28]。

診療上注意すべき点

乳児期からの血小板減少に伴う出血傾向として皮下出血・紫斑や血便を伴う場合、易感染性を疑う経過がある場合、湿疹を伴う場合、自己免疫・自己炎症性疾患を合併する場合には、WAS の鑑別診断を進めることが重要である。

XLT は治療抵抗性慢性 ITP あるいは先天性性血小板減少症の中の中に未診断

例が含まれると推定されるため、鑑別診断に入れることが必要である。
症例により重症度が異なるため、確定診断後の管理と治療方針決定には、専門医との相談が必要である。

予後、成人期の課題

本邦における X 連鎖 WAS で非造血細胞移植例の平均長期生存年齢は 11 歳とされる。感染症、出血、悪性腫瘍が主な死因であり、10 歳までの死因のほとんどは感染症と出血である。WASP 蛋白質発現陰性例は陽性例と比較し、長期予後は有意に低下する [3]。
易感染性を伴わない XLT での生存率は X 連鎖 WAS よりも良好であるが、経過とともに出血、IgA 腎症からの腎不全、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併率が増加し、長期的な無病生存率は経過とともに低下するため、長期的なフォローアップが必要である [4]。
WIP 異常症および ARPC1B 異常症の長期的予後はまだ不明である。

追記：血小板減少を合併する免疫不全症

本疾患群の他に、WASP と結合する *CDC42* 遺伝子異常による血小板減少症と精神発達遅滞を伴う常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる疾患として（Takenouchi-Kosaki 病）がある [29]。同遺伝子の C 末のミスセンス変異（常染色体顕性（優性）遺伝形式）により、乳児期に重篤な自己炎症性疾患を合併する新規 CDC42 C 末異常症が世界で 7 家系 7 症例報告されている [30-32]。
また、先天性免疫異常症に合併する血球減少症あるいは Evans 症候群類似の疾患として、CD4/CD8 ダブルネガティブ T 細胞の増加が特徴的で *TNFRSF6*（*FAS*）遺伝子変異などによる自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）、*CTLA4* および *LRBA* 遺伝子変異例、*RAG1* 遺伝子変異例などの複合免疫不全症、*FOXP3* 遺伝子変異例などの IPEX 症候群、*STAT3* または *PIK3CD* 遺伝子の機能獲得型変異例、RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患（RALD）に関連する *CBL* および *KRAS* 遺伝子変異例など多数の疾患が報告されている [33,34]。
臨床所見や検査所見が各疾患の特徴に類似する場合は、遺伝子解析による鑑別診断を進めることが重要である。

社会保障

小児慢性特定疾患
細分類 11
告示番号 46 ウィスコット･オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群
指定難病
65 番 原発性免疫不全症症候群

関連ウェブサイト

・PIDJ homepage
https://www.jsiad.org/consultation/
・WASPbase

http://pidj.rcai.riken.jp/waspbase/
・日本小児血液・がん学会 疾患委員会 血小板委員会
http://www.jspho.jp/disease_committee/itp.html
・先天性血小板減少症の診断と症例登録サイト
https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/cancer/shindan.html

第 2 章　推奨

CQ1.　WAS の確定診断方法にはどのような方法があるか？

推奨

本症の確定診断としては責任遺伝子変異を同定することによる。

エビデンスレベル　A　推奨の強さ　1

要約

乳幼児期より血小板減少を呈する疾患として WAS 関連疾患の他に、治療抵抗性の免疫性血小板減少性紫斑病、遺伝性血小板減少症および血小板減少症を呈する原発性免疫不全症があるため、臨床所見や検査所見を検討の上で、遺伝子検査による鑑別診断が必要である。

解説

WAS の臨床所見は多様であるため、遺伝子解析以外での確定診断は困難である。X 連鎖 WAS/XLT（WASP 異常症）および WIP 異常症の迅速スクリーニング法としては WASP フローサイトメトリー法があり、正常コントロールよりも有意に蛋白発現が低下する場合が多い。本疾患群の確定診断はパネル遺伝子解析による各責任遺伝子変異を同定することによる。なお、遺伝性血小板減少症の鑑別診断として責任遺伝子群のパネル遺伝子解析が可能であり、鑑別診断に有用である。

CQ2.　X 連鎖 WAS/XLT の長期予後を推定する方法があるか？

推奨

WASP 蛋白質の発現の有無が予後と相関する。WASP 蛋白発現がない症例の長期予後はある症例よりも有意に低下する。

エビデンスレベル　A　推奨の強さ　1

要約

X 連鎖 WAS/XLT では WASP 蛋白発現を認めない症例は認める症例よりも有意に長期的予後は不良であることが報告されている。

解説

X 連鎖 WAS/XLT での遺伝子変異と WASP 蛋白発現の有無による予後解析において、WASP 蛋白発現を認めない症例が予後不良であることが報告されている。長期的管理や同種造血細胞移植の至適施行時期を決定する上で重要である。

CQ3.　血小板減少症の管理方法にはどのような方法があるか？

推奨

血小板数が１万/μＬ未満で易出血性が強く頭蓋内出血や肺出血などの重篤な出血が危惧される場合に限り、必要最小限の血小板輸血を行う。摘脾術は易感染性を助長するため推奨されない。

エビデンスレベル　A　推奨の強さ　1

推奨

トロンボポイエチン作動薬は一部の症例で血小板増加が期待される。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

X 連鎖 WAS/XLT では血小板低下に加えて血小板凝集能の低下も認めるため、ITP よりも出血のリスクが高い。しかしながら血小板輸血は臨床的な必要性が輸血のリスクよりも上回る場合のみに行うべきであり、安易な頻回の血小板輸血は控えるべきである。

解説

X 連鎖 WAS/XLT では血小板凝集能の低下も認めるが、血小板輸血は必要最小限に止めるべきである。脾摘は効果が一時的であり、かつ易感染性のリスクが高まるため推奨はされていない。

トロンボポイエチン作動薬の有効性が近年報告されており易出血性の管理に有効であることが期待される。しかし長期的な予後や悪性腫瘍合併のリスクの評価がまだなされていないため、リスクとベネフィットを検討した上での投与が望ましい。

CQ4.　X 連鎖 WAS/XLT での感染予防としてどのような方法があるか？

推奨

X 連鎖 WAS では重症細菌感染とニューモシスチス感染の予防に ST 合剤を、易感染性が強い場合に抗真菌剤を予防的に用いることが推奨される。低ガンマグロブリン血症合併例や易感染性が強い場合には、定期的免疫グロブリン投与が推奨される。

エビデンスレベル　A　推奨の強さ　1

推奨

X 連鎖 WAS に対する予防接種は、不活化ワクチンは接種可能だが、生ワクチンは原則禁忌である。XLT 症例に対する予防接種は症例毎の免疫学的評価を指標に検討する。

エビデンスレベル　A　推奨の強さ　1

要約

X 連鎖 WAS で易感染性が強い症例では、ST 合剤や抗真菌剤、免疫グロブリン製剤による感染予防を行う。

解説

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、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 合剤が広く用いられており、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。血清 IgG 値が 800mg/dL 未満あるいは易感染性の強い場合、重症感染症合併時には免疫グロブリン製剤の投与は有効である。

生ワクチンは X 連鎖 WAS では禁忌であるが、XLT 症例は症例毎の免疫学的評価を指標に投与を検討する。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要である。

CQ5.　X 連鎖 WAS/XLT における同種造血細胞移植の適応と至適施行時期はいつか？

推奨

X 連鎖 WAS は移植の絶対的適応があるため、早期の同種造血細胞移植を行う。施行時期は 5 歳未満が予後良好因子となる。

エビデンスレベル　A　推奨の強さ　1

推奨

XLT は移植の適応があるが、臨床経過やドナー条件などリスクとベネフィットを十分検討した上で適応を決定する。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

X 連鎖 WAS では、易出血性や易感染性が強く、種々の治療を行っても出血や感染症のコントロールが困難な場合が多い。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い。また悪性腫瘍合併例もあり、化学療法による寛解に達した状態で、根治療法として造血細胞移植を施行することが望ましい。一方、この疾患に対する造血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、今後の臨床的課題である。

解説

X 連鎖 WAS は易感染性と出血傾向が強く、自己免疫疾患や悪性腫瘍合併例があるため、同種造血細胞移植の絶対的適応である。血小板減少が主体の XLT 症例の生命予後は良好ではあるが、経時的に重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎の合併率が高まるため、確定診断例では移植適応となりうる。しかし臨床経過やドナー条件などを十分検討することが必要であり、移植時期については今後の症例蓄積が重要である。

X 連鎖 WAS では 5 歳以下の症例は約 80%の移植後長期生存率であるが、5 歳以上ではさまざまな合併症により成功率が低くなる点に留意すべきである。移植前処置法は従来から骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっていたが、最近は骨髄非破壊的前処置による移植が主流となっている。臍帯血移植も移植細胞数や HLA 一致度により選択肢に十分なり得る。

検索式

PubMed で 2023 年 11 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 33 件を参考文献とした。

1. “Wiskott-Aldrich syndrome" 3784 件
2. “X-linked thrombocytopenia” 358 件
3. “WIPF1” 115 件
4. “ARPC1B” 78 件
5. “CDC42”and “autoinflammation” 11 件

参考文献

1) Derry JMJ, et al. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* **78**,635-644, doi: 10.1016/0092-8674(94)90528-2 (1994).
2) Thrasher AD. WASP in immune-system organization and function. *Nat Rev* **2**,635-646, doi: 10.1038/nri884 (2002).
3) Imai K, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* **103**,456-464, doi: 10.1182/blood-2003-05-1480 (2004).
4) Albert MH, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. *Blood* **115**,3231-3238, doi: 10.1182/blood-2009-09-239087 (2010).

5) Sasahara Y, et al. Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. *Mol Cell* **10**,1269-1281, doi: 10.1016/s1097-2765(02)00728-1 (2002).
6) Orange JS, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunologic synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**,11351-11356, doi: 10.1073/pnas.162376099 (2002).
7) Ramesh N, et al. WIP, a protein associated with Wiskott-Aldrich syndrome protein, induces actin polymerization and distribution in lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **23**,14671-14676, doi: 10.1073/pnas.94.26.14671 (1997).
8) de la Fuente MA and Sasahara Y, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). *Proc Natl Acad Sci USA* **104**,926-931, doi: 10.1073/pnas.0610275104 (2007).
9) Watanabe Y, et al. T cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J allergy Clin Immunol* **132**,648-655, doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.046 (2013).
10) Lanzi G, et al. A novel primary immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* **209**,29-34, doi: 10.1084/jem.20110896 (2012).
11) Schwinger W, et al. The phenotype and treatment of WIP deficiency: literature synopsis and review of a patient with pre-transplant serial donor lymphocyte infusions to eliminate CMV. *Front Immunol* **9**,2554, doi: 10.3389/fimmu.2018.02554 (2018).
12) Sasahara Y. WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int* **58**, 4-7, doi: 10.1111/ped.12819 (2016).
13) Kahr WHA, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun* **8**,14816, doi: 10.1038/ncomms14816 (2017).
14) Somech R, et al. Disruption of thrombocyte and T lymphocytes development by a mutation in ARPC1B. *J Immunol* **199**,4036-4045, doi: 10.4049/jimmunol.1700460 (2017).
15) Kuijpers TW, et al. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J allergy Clin Immunol* **140**,273-277, doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.061 (2107).
16) Brigida I, et al. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood* **132**,2362-2374, doi: 10.1182/blood-2018-07-863431 (2018).
17) Volpi S, et al. A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol* **143**,2296-2299, doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.003 (2019).
18) Randzavola LO, et al. Loss of ARPC1B impairs cytotoxic T lymphocyte maintenance and cytolytic activity. *J Clin Invest* **129**,5600-5614, doi: 10.1172/JCI129388 (2019).
19) Sasahara Y, et al. Impairment of cytokine production following immunological synapse formation in patients with Wiskott-Aldrich

syndrome and leukocyte adhesion deficiency type 1. *Clin Immunol* **242**, 109098, doi: 10.1016/j.clim.2022.109098 (2022).
20) Kawai S, et al. Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods* **260**,195-205, doi: 10.1016/s0022-1759(01)00549-x (2002).
21) Kobayashi R, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *Br J Haematol* **135**,362-366, doi: 10.1111/j.1365 2141.2006.06297.x (2006).
22) Burroughs LM, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood* **135**, 2094-2105, doi: 10.1182/blood.2019002939 (2020).
23) Albert MH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis. *Blood* **139**, 2066-2079, doi: 0.1182/blood.2021014687 (2022).
24) Al-Ghonaium A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation corrects WIP deficiency. *J Allergy Clin Immunol* **139**,1039-1040, doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.036 (2016).
25) Magnani A, et al. Long-term safety and efficacy of lentiviral hematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. *Nat Med* **28**, 71-80, doi: 10.1038/s41591-021-01641-x (2022).
26) Labrosse R ,et al. Outcomes of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* **142**; 1281-1296, doi: 10.1182/blood.2022019117 (2023).
27) Gerrits AJ, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood* ***126***,1367-1378, doi: 10.1182/blood-2014-09-602573 (2015).
28) Lutskiy MI, et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a female. *Blood* **100**, 2763-2768, doi: 10.1182/blood-2002-02-0388 (2002).
29) Takenouchi T, et al. Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *Am J Med Genet A* **167**, 2822-2825, doi: 10.1002/ajmg.a.37275 (2015).
30) Gernez Y, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein 42 homologue (CDC42) successfully treated with IL-1ß inhibition. *J Allergy Clin Immunol* **144**,1122-1125, doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.017 (2019).
31) Lam MT, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med* **216**,2778-2799, doi: 10.1084/jem.20190147 (2019).
32) Nishitani-Isa M, et al. Trapping of
CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med* **219**,e20211889, doi: 10.1084/jem.20211889 (2022).
33) Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnosis, and treatment. *Blood* **124**,2337-2344, doi: 10.1182/blood-2014-06-583260

(2014).
34) Hadjadj J, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood* **134**,9-21, doi: 10.1182/blood-2018-11-887141 (2019).

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）の診療ガイドライン改訂について

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

研究要旨

免疫調節障害の代表的疾患である自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）の診療ガイドライン案を改訂した。近年、遺伝子解析技術の進歩により、次々と新しい ALPS 様症状を呈する先天性免疫異常症が報告されている。一方で、ALPS 様症状を呈するものの遺伝子異常が見つからない、いわゆる ALPS-U の患者も依然として存在する。このような患者の中には、通常の遺伝子パネル検査では変異が見つからず、体細胞変異の解析や全エクソーム、全ゲノム解析などで変異が見つかる症例が存在する。先天性免疫異常症の遺伝子パネル検査が保険収載となったが、依然として先天性免疫異常症の診断における問題点が存在しており、2020 年度に作成した診療ガイドライン案をもとに、新たな診断基準および診療ガイドラインを作成した。国内でも ALPS に有効とされる mTOR 阻害薬の特定臨床研究が進んでおり、今後も引き続き本研究班ならびに全国の専門施設と協力し、ALPS 症例の集積、研究を進める必要がある。本診療ガイドラインの作成によって、最新の知見にもとづいた質の高い診療が臨床医に幅広く普及するものと期待される。

A．研究目的

免疫調節障害ではその免疫制御機構の欠陥により、過剰な全身性炎症や多様な自己免疫疾患の発症が主体となる。その代表的疾患が ALPS であり、リンパ増殖症や自己免疫疾患などの多彩な症状を呈する。ALPS で最も重要な疾患である ALPS-FAS 患者では同一家系内で同じ変異を有する症例であってもその表現型が大きく異なることがある。近年、このような症例において、対立遺伝子に体細胞変異やアポトーシスに関連する他の遺伝子変異などが存在することが発症に関与していることが報告されており、病態解明が進んでいる。mTOR 阻害薬などの ALPS に有効な治療法も明らかとなっており、適切に診断、治療を行うことは患者の QOL 改善にとって重要である。そこで、本研究では、臨床医に幅広く ALPS やその類縁疾患を周知し、エビデンスに基づいた質の高い診療を普及するために、2020 年度に作成し Minds に準拠した診療ガイドライン案の改訂を試みた。

B．研究方法

国内外で新たに報告されている知見をもとに、2020年度に作成したALPS診療ガイドライン案を本研究班で統一された形式で改訂を行った。

（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

ALPS診療ガイドライン案 (2023年度改訂)

1）疾患背景

自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome) は、免疫系の制御機構の1つであるアポトーシス機構の障害により起こる疾患である。自己反応性T細胞、あるいは自己抗体産生B細胞の増殖により、リンパ組織の増殖 (リンパ節腫大、肝脾腫) や多様な自己免疫疾患 (溶血性貧血や血小板減少などの血球減少症など) を合併することを特徴とする。さらに、ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍の発症頻度が高いことも知られている。

ALPSの原因として、最初に報告され、最も良く知られたアポトーシス機構の障害はFAS (TNFRSF6) の生殖細胞系列の変異によるALPS (ALPS-FAS) である。その後、FASリガンド (FASL) の異常 (ALPS-FASLG)やカスパーゼ10の異常 (ALPS-CASP10)など、FASが誘導す

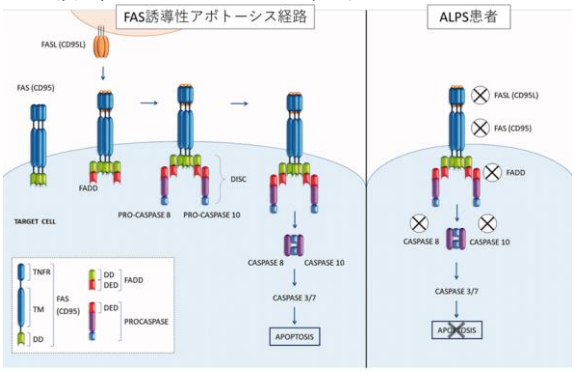
るアポトーシス機構に関わるさまざまな蛋白の異常によって同様の病態を引き起こすことが明らかとなった。このほか、2022年に発表された先天性免疫異常症の国際分類では、免疫調節障害のALPSの項にカスパーゼ8の異常によるALPS-Caspase8 (CEDS: Caspase eight deficiency state) とFADD欠損症が、制御性T細胞障害の項にALPS-VとしてCTLA4欠損症が分類されている。さらに、先天性免疫異常症の表現型をとる疾患の中にFAS体細胞突然変異によるALPS-sFAS、KRASあるいはNRASの体細胞突然変異によるRAS関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD) がある。また、遺伝子変異が同定されていないALPS (ALPS-U) も多く存在するが、LRBA欠損症やSTAT3機能獲得型変異などのALPSに類似した症状を呈する疾患 (ALPS類縁疾患) が次々と報告されており、これらの単一遺伝子疾患がALPS-Uに含まれていることが想定される。ALPSおよびALPS類縁疾患の一覧を表に示す。本ガイドラインでは、特にALPS-FASに代表されるFASのシグナル伝達経路の異常によって引き起こされるALPSを中心に記載する。

ALPSの患者数は全世界で300家系、500例程度と推測されている。わが国での正確な疾患頻度は不明であるが、20例以上の患者が診断され、未診断例も多いことが推測される。海外の報告によると、ALPS-FASがALPS全体の70%以上と最も多く、ALPS-sFASが15-20%、遺伝子変異が同定されないALPS-Uが10-15%を占め、その他のものはまれである。

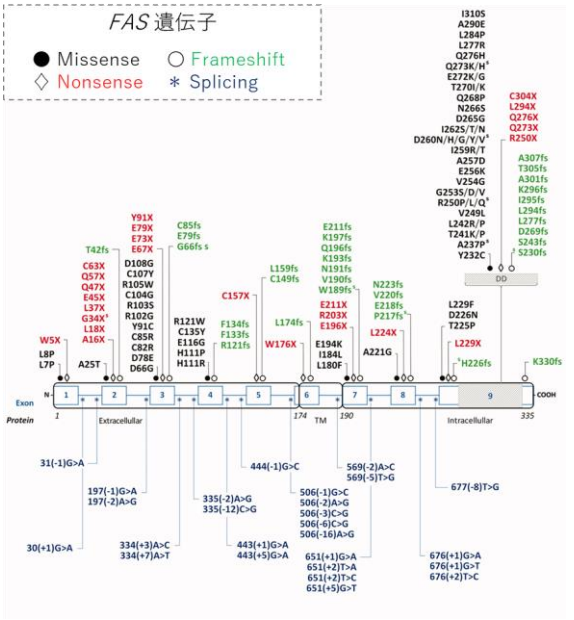
2) 病因・病態

先天性免疫異常症の多くは、免疫担当細胞の機能異常によって易感染性の特徴を示す。一方、免疫調節障害に分類される疾患の一部では、免疫制御機構の欠陥により、多様な自己免疫疾患・自己炎症性疾患を合併することが知られている。その代表的疾患がALPSである。通常、抗原に応答して活性化され、増殖したリンパ球は、抗原が排除された後には速やかに不活化され、排除される必要がある。アポトーシスは、そのような巧みな免疫制御機構の１つとして機能し、活性化Tリンパ球の細胞表面に発現したFAS三量体に活性化Bリンパ球、あるいはTリンパ球表面のFASLが結合することによってアポトーシスシグナルが伝達される。その結果、細胞内のカスパーゼ経路が活性化され、細胞死が誘導される。しかし、ALPS患者では、アポトーシスシグナルの伝達が障害され細胞死が誘導されず、リンパ増殖症や自己免疫疾患の臨床像を呈する。図にFAS遺伝子の生殖細胞系列の変異を示す。ALPS-FAS患者で報告されている変異は、70%が細胞内ドメインの変異であり、およそ50%がデスドメインに位置する。これらの変異では、ドミナントネガティブ効果を示し、常染色体顕性遺伝形式をしめす。一方で、変異が細胞外もしくは膜貫通ドメインに存在する場合、ハプロ不全によってALPSを発症する。ハプロ不全を呈する症例では浸透率が低く、対立遺伝子の体細胞変異や他の遺伝子の生殖細胞系列の変異などのセカンドヒットが発症に関与していることが示唆されている。

FAS誘導性アポトーシス経路とALPS



*FAS*遺伝子における生殖細胞系列の変異



3) 臨床症状と重症度分類

a) 臨床症状

ALPSにおける最も特徴的な症状は、持続的なリンパ節腫大、肝腫大および脾腫と自己抗体や自己反応性Tリンパ球増殖による自己免疫疾患の合併である。特に、血球系細胞に対する自己抗体が産生されることにより、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) 、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) 、自己免疫性好中球減少症 (AIN) など、一系統あるいは複数系統の血球減少症をしばしば認める。頻度は低いが、腎炎、肝炎、ぶどう膜炎、関節炎など、他の臓器においても自己免疫性の炎症を合併することが知られている。

b) 身体所見

ALPS患者では、リンパ増殖症にともない肝脾腫やリンパ節腫大などが確認される。

c) 検査所見

ALPS患者では、末梢血においてTCRαβ鎖発現ダブルネガティブT (DNT) 細胞の増加を認め、ALPSに特徴的な所見である。ALPSの特徴的な臨床症状を認めるにもかかわらず、DNT細胞の増加を認めない場合には、経過中にDNT細胞比率が変動する可能性があるためDNT細胞数を繰り返し測定しつつ、ALPS類縁疾患を中心とした他疾患の鑑別を行う。末梢血のIL-10の増加、IL-18の増加、ビタミンB12の増加は、ALPSの補助診断として有用である。また、可溶性FASL (sFASL) の増加はALPS-FASを強く疑う所見である。ALPSの特徴的な症状やDNT細胞の増加を認めた際には、FAS遺伝子をはじめとするALPS関連遺伝子解析を行う。FAS経路の異常によるALPSに加えて、ALPS類縁疾患を含めた遺伝子パネル検査 (検索遺伝子: FAS (TNFRFS6) 、FASLG、CASP8、CASP10、NRAS、KRAS、AIRE、FOXP3、IL2RA、CTLA4、LRBA、SH2D1A、STAT3、IKZF1、PIK3CD、PIK3R1、PRKCD、TNFAIP3が保険適用となっている。また、ALPS-sFASの診断にはDNT細胞におけるFAS遺伝子変異の体細胞モザイクを同定する必要がある。体細胞モザイクの同定には、セルソーターなどでDNT細胞を選択的に濃縮した上で、サンガーシークエンスを行う方法が従来用いられてきたが15、近年、次世代シークエンサーを用いたアンプリコンシークエンス解析16や、CD57陽性DNT細胞のFAS発現をフローサイトメトリーで解析する方法なども報告されている。特徴的な症状やDNT細胞の増加を認めるにもかかわらず、ALPS関連遺伝子に病的変異を認めない症例も存在する。そのような症例ではリンパ球のFAS誘導性アポトーシスの障害を確認する。FAS誘導性アポトーシスの評価が可能な施設は限定されるが、ALPSの病態の本質に関わる有用な検査である,。一方で、RALDではFAS誘導性アポトーシスの障害が認められず、IL-2依存性アポトーシスの評価を検討する必要がある。

d) 鑑別診断

リンパ節腫大や脾腫は、急性感染症、悪性腫瘍などでしばしば認められる所見であり、これらの疾患を厳密に除外することが重要である。また、ゴーシェ病は肝脾腫や血球減少症を呈するライソゾーム病であり、DNT細胞の増加やFAS誘導性アポトーシスの障害を認める場合もあるため、ALPSの鑑別疾患として重要である。免疫調節障害に分類される疾患の中で、FAS経路の異常によるALPSのほかに自己免疫疾患やリンパ増殖症を呈する先天性免疫異常症として、IPEX症候群、CD25欠損症、CTLA4ハプロ不全症、LRBA欠損症、STAT3機能獲得型変異、PRKCD欠損症、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 (APECED) などが知られている。RALDもALPS類似の症状を呈するため、鑑別疾患として重要である。他にも複合免疫不全症 (IKAROS異常症など) 、抗体産生不全症 (活性化PI3K-delta症候群 (APDS) など) や自己炎症疾患 (A20ハプロ不全症など) に分類される疾患の中にもALPS様症状を呈する疾患がある。これらの代表的疾患については、ALPS関連遺伝子パネル検査にて網羅的に検索することが可能である。また、全エクソーム解析技術の進歩によって、RASGRP1欠損症、RelAハプロ不全症、TET2欠損症24などがALPS様症状を呈する先天性免疫異常症が次々と報告されており、これまでALPS-Uに分類されていた疾患の原因遺伝子が明らかとなってきている。

e) 重症度分類

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

4) 合併症

ALPS患者において、生命予後に関与する最も重要な合併症は悪性腫瘍である。ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性リンパ腫の合併が最も多く、ALPS患者における正常対照と比較した発症リスクは、ホジキンリンパ腫で51倍、非ホジキンリンパ腫で14倍と非常に高リスクであることが知られており、その発症年齢の中央値は18歳 (5-60歳) と報告されている。

5) 診断

持続的なリンパ節腫大、脾腫または肝腫大、自己免疫疾患などのALPSに特徴的な臨床症状を認める場合、2009年のALPS国際ワークショップで提唱されたALPS診断基準、ならびに下記の診断フローチャートを参考に診断する。
また、2019年に欧州免疫不全症学会から別の診断基準が示されている。国際ワークショップの診断基準との相違点として、DNT細胞の増加が必須項目ではなくなり、TCRαβ+ CD3+ T細胞中の6%に基準が変更となっている。 ALPS患者において、生命予後に関与する最も重要な合併症は悪性腫瘍である。ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性リンパ腫の合併が最も多く、ALPS患者における正常対照と比較した発症リスクは、ホジキンリンパ腫で51倍、非ホジキンリンパ腫で14倍と非常に高リスクであることが知られている。

ALPS診断基準 (ALPS国際ワークショップ2009)

○必須項目

1) 6ヶ月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫大または脾腫、もしくはその両方

2) CD3+ TCRαβ+ CD4- CD8- T細胞 (DNT細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常また

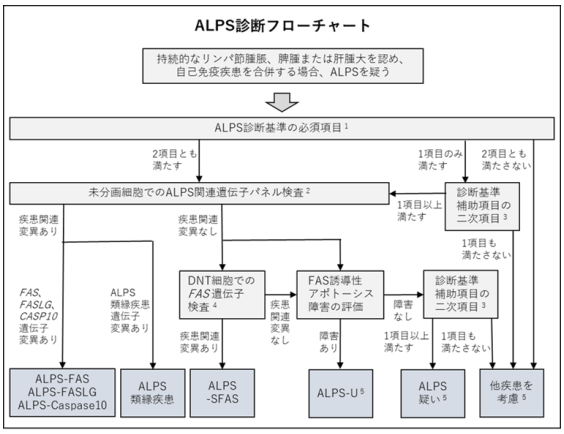
は増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3+ T細胞の2.5%以上)
○補助項目
・一次項目
① リンパ球のFAS誘導性アポトーシスの障害
② FAS, FASLG, CASP10のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異
・二次項目
① 血漿sFASLの増加 (> 200 pg/mL)
② 血漿IL-10の増加 (> 20 pg/mL)
③ 血清または血漿ビタミンB12の増加 (> 1500 pg/mL)
④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質T細胞過形成)
⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
⑥ 多クローン性IgG増加
⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ増殖症の家族歴がある

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

ALPS臨床診断基準（欧州免疫不全症学会2019）

○ 項目A
・脾腫
・リンパ節腫大（3か所以上、3か月以上持続、非感染性、非悪性）
・自己免疫性血球減少症（2系統以上）
・悪性リンパ腫の既往
・家族歴
○ 項目B
・TCRαβ+ CD3+ T細胞中のTCRαβ+ CD3+ CD4- CD8- 細胞 > 6%
・下記のバイオマーカーの異常が2項目以上
1.可溶性FASL > 200 pg/mL
2.ビタミンB12 > 1500 pg/mL
3. IL-10 > 20 pg/mL
4. FAS依存性アポトーシス低下
項目A、項目Bをそれぞれ1項目以上満たす場合、臨床的にALPSと診断する

ALPS診断フローチャート



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

2. ALPS関連遺伝子パネル検査に含まれる遺伝子：*FAS*、*FASLG*、*CASP8*、*CASP10*、*NRAS*、*KRAS*、*AIRE*、*FOXP3*、*IL2RA*、*CTLA4*、*LRBA*、*STAT3*、*IKZF1*、*PIK3CD*、*PIK3R1*、*PRKCD*、*TNFAIP3*（2021年1月現在）

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

4. DNT細胞を選択的に濃縮した検体で遺伝子解析を行う必要がある

5. FAS-FASLを介したアポトーシス障害以外の原因によって引き起こされるALPS類縁疾患の鑑別を含む

6）治療

治療の中心は、過剰なリンパ増殖の制御と自己免疫性血球減少症に対する治療の二つに大別される。気道閉塞をきたすようなリンパ増殖症や脾機能亢進による血球減少症を認めた場合には、まず副腎皮質ステロイドによる治療が考慮される。近年、ステロイド治療抵抗例に対してmTOR阻害薬の有効性が報告されているが、本邦では保険適用外である。脾機能亢進がコントロールできない場合や脾破裂のリスクを伴う場合には、脾臓摘出も適応となるが、ALPS-FASでは莢膜を有する細菌に対する易感染性を示し、低年齢時に脾摘が施行された症例で、致死的な敗血症を合併した例も報告されているため、脾摘については可能な限り回避するべきである。
自己免疫性血球減少症に対しても、第一選択薬として副腎皮質ステロイド投与が有効と報告されており、免疫グロブリン大量療法が併用される場合もある。ステロイドの有効性は高いものの、治療が長期化する場合が多く、免疫抑制薬の併用が必要となる。海外では、mTOR阻害薬、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、リツキシマブなどによる治療が試みられており、特にmTOR阻害薬の高い有効性が報告されている。本邦では、リツキシマブが慢性ITPに対して保険適応となっているものの、自己免疫性血球減少症に対するMMF、mTOR阻害薬の使用は保険適用外である。
基本的に生命予後は良好な疾患であり、造血細胞移植が治療の第一選択となることはない。ただし、ALPS-FASのホモ接合型変異を有するFAS蛋白完全欠損症例では、生後間もなくから極めて重症の臨床経過を示し、造血細胞移植が有効であった症例が報告されている。

7）フォローアップ指針
小児期に発症した自己免疫疾患は成長に伴って自然軽快していくものが多いが、成人期まで多様な自己免疫疾患の合併を認める症例もあり、定期的な評価が望ましい。また、ALPSの長期予後にとって、悪性腫瘍の合併は重要な問題であり、長期的な悪性腫瘍のモニタリングを十分に行う必要があると考えられる。発端者の家族などのALPS疾患関連遺伝子変異をもつが無症状である症例においても、後に悪性腫瘍を発症した報告もあるため、長期的なフォローアップが必要である。

8）診療上注意すべき点
ALPS患者の死因として、脾摘後の敗血症と悪性腫瘍の合併が多いことが報告されている。ALPS患者において、脾腫や血球減少症のコントロールが不十分な場合に脾摘が検討されるが、重症感染症のリスクが高く、可能な限り回避すべきである。また、脾摘が施行された症例に対しては、肺炎球菌などの莢膜を有する細菌に対して易感染性を示すため、肺炎球菌ワクチンや抗菌薬予防内服などの十分な感染対策が必要である。

9）予後・成人期の課題
治療によってリンパ増殖症や自己免疫疾患などの臨床症状がコントロールされている場合には、ALPS患者の生命予後は比較的良好である。ALPS-FASの50歳までの生存率は約85%と報告されている。一方で、長期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要となるため、成人期においては内科との連携を行うことが望ましい。

10）社会保障
・小児慢性特定疾患
細分類 33, 告示番号 42 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)
・指定難病
65番 原発性免疫不全症症候群

11）クリニカルクエスチョン (CQ)
CQ1. ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫に対する治療は必要か？
推奨）
ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫は全例が治療の適応とはならない。
エビデンスレベル C　推奨の強さ 1
推奨）
気道閉塞や高度の脾機能亢進を認める重症例に対して、副腎皮質ステロイドによる治療が検討される。
エビデンスレベル　C、 推奨の強さ　2
要約）
ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫に対する治療は自然軽快する例も多いことから、全例に治療を行うことは推奨されない。ただし、リンパ増殖症による気道閉塞を疑う症例や、著明な脾腫大、あるいは脾機能亢進による血球減少が疑われる症例ではステロイド治療が考慮される。脾摘は摘出後の敗血症のリスクが増大するため、その適応は慎重に検討すべきである。
解説）
ALPSにおいて、リンパ増殖症、脾腫は診断基準の必須項目にも上げられる重要な合併症であり、患者の97%にリンパ増殖症を、95%に脾腫を認めると報告されている。リンパ増殖症は脾種と比べると、経年的に増大する傾向は少なく、自然軽快する例が多い。脾腫に関しても、程度の違いはあるものの脾破裂に至る症例は非常にまれであり、全例に治療介入が必要であるとはいえない。気道閉塞や高度の脾機能亢進を認める重症例で、副腎皮質ステロイドによる治療が行われているが、リンパ増殖症や脾腫に対する有効性は明らかとなっていない。最近、mTOR阻害薬を使用したALPS12例の全例にリンパ増殖症の改善を認めたとの報告があり、重症例に対してその有効性が期待される (本邦では保険適用外) 。また、著明な脾腫や血球減少症合併例に対して脾摘が施行された報告があるが、脾摘を行ったALPS症例のうち41%が敗血症を発症し、うち22%が死亡したと報告されており、その適応は十分に検討されるべきである。

CQ2. ALPSにおける自己免疫性血球減少症に対する有効な治療法はなにか？
推奨）
ALPSにおける自己免疫性血球減少症に対する初期治療として副腎皮質ステロイド治療が推奨される。
エビデンスレベル　B　 推奨の強さ　2
推奨）
ステロイド療法が長期となる場合には、免疫抑制薬の使用が推奨される。
エビデンスレベル　B　 推奨の強さ　2
要約）
ALPSに合併した自己免疫性血球減少症に対する初期治療として、まずは副腎皮質ステロイド療法が推奨される。症状は経過で改善することが多いものの、長期的な免疫抑制療法を必要とする例も多く、副腎皮質ステロイドに加えて複数の免疫抑制療法が併用される。免疫抑制薬として、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、リツキシマブ、mTOR阻害薬などが検討される。そのなかでもmTOR阻害薬は有効性・忍容性が高いことから、その有用性が期待されている（本邦では保険適用外）。
解説）
ALPSにおいて、自己免疫性血球減少症のコントロールはその予後をきめる重要な因子である。ALPS-FAS患者では、平均5.6歳 (0-53歳) から血球減少症を発症し、再発性の多系統におよぶ血球減少症を認める症例が全体の69%

におよぶことが報告されている。年齢が大きくなるにつれ軽快する症例も多いが、一方で成人期まで免疫抑制療法を必要とする症例も存在する。ALPSにおける自己免疫性血球減少症の初期治療として、副腎皮質ステロイド療法がよく用いられており、Raoらの報告では90%の症例に有効であったと報告されている。ただし、これらの症例では年齢が高くなるにつれ、治療の必要性は減少するものの、長期の免疫抑制療法が必要となる場合が多く 、他の免疫抑制薬を併用する必要性が高い。免疫抑制薬としては、MMF、リツキシマブ、mTOR阻害薬などの有効性の報告がある。 MMFについては、以前から有効性の報告が散見され、ALPS-FAS 64例中60例 (94%) に有効で、44例 (69%) に長期的な効果を認めたと報告されている。リツキシマブについては、ALPSに合併したITP 9例中7例に有効であったとの報告もあるが、免疫抑制の副作用に注意が必要である。mTOR阻害薬については、自己免疫性血球減少症に対して非常に有効、かつ副作用が少ない薬剤として注目されており、自己免疫性血球減少症を合併したALPS症例12例に対して、mTOR阻害薬単剤使用によって全例に有効性を認め、副作用も限定的だったと報告されている。

CQ3. ALPSの治療として造血細胞移植は適応となるか？

推奨)

ALPSの標準的な治療として、造血細胞移植は推奨されない。

エビデンスレベル C　推奨の強さ 2

要約)

ALPSの生命予後は比較的良好であり、重症複合免疫不全症をはじめとする他の先天性免疫異常症と異なり、標準的治療として造血細胞移植が推奨されることはない。悪性腫瘍合併例や自己免疫性血球減少症などのALPSに付随する合併症が重篤な症例に対し、慎重にその適応を検討する。

解説)

ALPSの生存率は50歳までで85%とその生命予後は決して悪くない。また、自己免疫性血球減少症に対する免疫抑制剤の有効性は高く、そのために積極的な造血細胞移植を必要とする場面はほとんどない。悪性腫瘍合併例やFAS蛋白の完全欠損による重症例に対して造血細胞移植を施行した例などが少数報告されている。

D．考察

ALPSおよびALPS類縁疾患について、ALPSを網羅的に診断可能な遺伝子パネル検査が保険適用となり、診断例が増加しているものの、依然として遺伝子変異を有しないALPS患者が多く存在する。このような患者の中には、研究で行われている体細胞遺伝子解析や全エクソーム・全ゲノム解析によって診断に至る症例もあり、ALPSを適切に診断するためための遺伝子検査をはじめとする検査体制の確立が今後も必要である。また、治療についてもmTOR阻害薬の有効性が海外から報告されているものの、本邦では保険適用外である。診断、治療の体制整備に、診療ガイドラインの整備が重要であり、診断、治療の標準によって、ALPS患者の予後改善に期待できるものと考えられる。

今回、ALPSの診療ガイドラインの改訂を行ったが、前回ガイドラインを作成した2020年度と比較して、診断方法や治療について新たな知見が増えていた。今後も最新の知見をガイドラインに反映することで、より高い医療水準を確保し、社会に貢献できることが期待される。

E．結論

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

F．研究発表

1.　論文発表

1) Tasaki Y, Tsujimoto H, Yokoyama T, Sugimoto N, Kitajima S, Fujii H, Hidaka Y, Kato N, Maruyama S, Inoue N, Wada T. Case report: A family of atypical hemolytic uremic syndrome involving a CFH:CFHR1 fusion gene and CFHR3-1-4-2 gene duplication. Front Immunol. 2024 8:15:1360855.

2) Yokoyama T, Sakumura N, Inoue N, Ohta K, Wada T. Oligomeganephronia with PAX2 gene deletion diagnosed at the third renal biopsy: a case report. J Nephrol. 2023.

3) Mizuta M, Inoue N, Shimizu M, Sakumura N, Yokoyama T, Kuroda R, Ikawa Y, Sugimoto N, Harada K, Yachie A, Wada T. Distinct roles of IL-18 and IL-1β in murine model of macrophage activation syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2023 ;152(4):940-948.e6.

4) Sakumura N, Yokoyama T, Usami M, Hosono Y, Inoue N, Matsuda Y, Tasaki Y, Wada T. CD169 expression on monocytes as a marker for assessing type I interferon status in pediatric inflammatory diseases. Clin Immunol. 2023; 250:109329.

5) 和田泰三. 血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常　リンパ球機能異常と類縁疾患　原発性免疫不全症候群　複合免疫不全症(CID)重症複合免疫不全症 日本臨床別冊, 血液症候群Ⅱ 2023; 274-278.

6）宮澤 英恵, 和田 泰三. 【血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く)　好中球の異常　好中球機能異常症　先天性好中球機能異常症　好中球二次顆粒欠損症. 日本臨床別冊 血液症候群II 2023; 82-86.

7) 松田 裕介, 和田 泰三.【血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く)　好中球の異常　好

中球機能異常症　先天性好中球機能異常症 ミエロペルオキシダーゼ欠損症. 日本臨牀別冊 血液症候群II 2023, 78-81.

2. 学会発表
1) 水谷 祐大, 松田 裕介, 宮澤 英恵, 白橋 徹志郎, 伊川 泰広, 東馬 智子, 酒井 清祥, 八木 真太郎, 坂口 大俊, 河合 利尚, 和田 泰三. 内科的治療に抵抗性の多発肝膿瘍に対して膿瘍核出術を施行したX連鎖性慢性肉芽腫症の一例 (口演) 2023/11/25-26, 名古屋 (第55回日本小児感染症学会総会・学術集会)
2) 松田裕介、宇佐美雅章、三村卓也、宮澤英恵、白橋徹志郎、横山忠史、東馬智子、和田泰三. 当科における慢性肉芽腫症腸炎の臨床像と内視鏡所見 (口演) 2024/3/22-24, 東京. 第7回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会・第5回APSID学術集会
3) 宇佐美雅章、松田裕介、三村卓也、宮澤英恵、白橋徹志郎、横山忠史、東馬智子、和田泰三.大腸の広範囲にリンパ濾胞過形成を認めたHA20. (口演) 2024/3/22-24, 東京. 第7回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会・第5回APSID学術集会

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金
（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

X 連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)の診療ガイドライン改訂に関する研究

研究分担者　今井　耕輔　防衛医科大学校小児科学講座
研究協力者　關中　佳奈子　防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨
原発性免疫不全症（PID）に分類される疾患のうち、X連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）について、新生児マススクリーニング公費補助開始に伴う診療ガイドラインの変更などの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、X 連鎖重症複合免疫不全症（XSCID）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、2020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療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療制構築、データベース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）

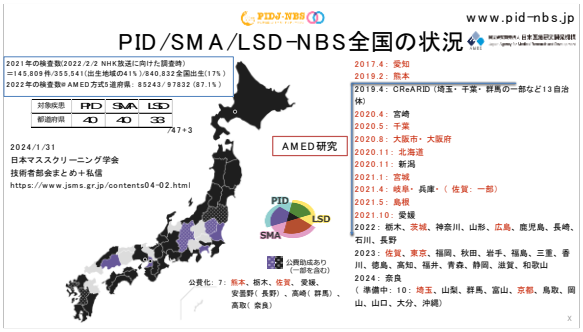
本研究は、患者検体を用いたものではなく、治療介入を伴うものではないため、インフォームドコンセントは不要であり、倫理面の問題は該当しない。

C．研究結果

別添の、X−SCIDの診療ガイドライン案を参照

D．考察

2017年に愛知県を皮切りに始まった自治体レベルでの保護者の検査代金負担による重症原発性免疫不全症（SCIDおよびB細胞欠損症を対象疾患とする）新生児スクリーニング任意検査は、2019年度~2021年度のAMED研究班の後押しもあり、全国40の自治体に普及した。これを受けて、令和5年度こども家庭庁補正予算により、実証事業が開始され、一部の自治体が採択されたことで、公的スクリーニングのろ紙血による悉皆性をもつ新生児スクリーニングが保護者と新生児の負担なく開始されることとなった。



先行してTREC（T細胞受容体遺伝子再構成産物）定量PCR法によるスクリーニングが始まっている米国では、SCID患者の半分程度を占めていたX-SCIDの割合が相対的に低下し、他の遺伝子異常によるSCIDが多く発見されるようになった。日本でも、愛知県、鹿児島県で新生児スクリーニングにより、X-SCID患者が発見され、非血縁者間臍帯血移植により根治されており、今後もその予後の向上が期待される。

日本では、当初よりKREC（Igκ鎖遺伝子再構成産物）定量PCR法を併用したスクリーニングが行われており、B細胞が残存するタイプであるX-SCIDと、放射線感受性の高いB細胞陰性SCIDをスクリーニング時点で見分けることが可能である。また、遺伝子検査も保険適応となっており、迅速な診断に役立っている。

ただ、X-SCIDの診断には、フローサイトメーターを用いたγCタンパクの発現の有無が最も迅速な診断法であり、臨床検査機関にて保険診療で行えるようになることが望ましい。また、

確認検査としてのTREC、KREC定量も、臨床検査機関にて、保険適応下で行えるようになることが望ましい。

新生児スクリーニング陽性で発見されたX-SCIDをはじめとするSCID患者における、治療および感染予防等のフローチャート案を作成し、ガイドラインに示し、研究班会議で提示した。標準的な移植法については、欧州のEBMT/ESID（欧州骨髄移植学会・免疫不全症学会）のIEWP（inborn error working party：先天性疾患作業部会)での案を参考に、日本造血・免疫細胞療法学会（JSTCT）の遺伝性疾患WGと共同で、作成していくこととしている。また、アジア太平洋免疫不全症学会（APSID）とも共同で後方視的解析を行いつつ、標準移植法のガイドラインを作成していくこととしている。

また、根治療法としての遺伝子治療については、レンチウイルスベクターを用いた方法が、欧州（仏・英・伊）、米国では、提供されているものの、保険適応には至っておらず、日本では臨床研究としても提供されていない。ただ、CRISPR/Cas9などを用いた遺伝子修復療法の開発は欧米に加え日本でも取り組まれており、今後の研究の発展と実用化が期待される。

Ｅ．結論

X-SCID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

1） Kimizu T, Nozaki M, Okada Y, et al. Multiplex Real-Time PCR-Based Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency and Spinal Muscular Atrophy in Osaka, Japan: Our Results after 3 Years. Genes (Basel). 2024;15(3):314.

2) Kanegane H, Endo A, Okada S, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) administered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study. Immunother Adv. 2024;4(1):ltae001. Published 2024 Mar 1. doi:10.1093/immadv/ltae001

3) Materna M, Delmonte OM, Bosticardo M, et al. The immunopathological landscape of human pre-TCRα deficiency: From rare to common variants. Science. 2024;383(6686):eadh4059. doi:10.1126/science.adh4059

4) Sakura F, Noma K, Asano T, et al. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. PNAS Nexus. 2023;2(4):pgad104.

5) Kimizu T, Ida S, Oki K, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Osaka -challenges in a Japanese pilot study. Brain Dev. 2023;45(7):363-371

6) Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, et al. Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders. Bone Marrow Transplant. 2023;58(5):600-602.

7) Tomomasa D, Isoda T, Mitsuiki N, et al. Successful TCRαβ/CD19-Depleted Hematopoietic Cell Transplantation for a Patient With Artemis Deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 2023;45(2):e285-e289.

8) Inoue K, Miyamoto S, Tomomasa D, et al. Clinical and Genetic Characterization of Patients with Artemis Deficiency in Japan. J Clin Immunol. 2023;43(3):585-594. doi:10.1007/s10875-022-01405-3

2.　学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1）「免疫不全症新生児スクリーニング～何が見つかる、どうすればいい～」　第94回佐賀小児科地方会・第218回日本小児科学会長崎地方会　合同地方会、2023/7/30、長崎市

2）「新生児スクリーニングに学ぶ先天性免疫異常症（IEI）」　日本小児科学会福岡地方会、2023/6/10、福岡市

3）「Newborn Screening for Inborn Errors of Immunity (IEI)」、アジア太平洋免疫不全症学会教育集会（APSID school 2023)、2023/4/23、香港

4）「青森でも！？免疫不全症 新生児スクリ

ーニング」、第176回日本小児科学会青森地方会、2023/4/8、弘前市

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
　なし

2. 実用新案登録
　なし

3. その他
　なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

アデノシン・デアミナーゼ欠損症の診療ガイドライン

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

アデノシン・デアミナーゼ（ADA）欠損症はプリン代謝・サルベージ経路において重要な酵素であるADAの欠損によって発症する。ADAの欠損により、細胞分裂の際に生じるアデノシン・デオキシアデノシンが蓄積し、これらのリンパ球毒性からT細胞、B細胞、NK細胞が欠損し、重症複合免疫不全症（SCID）となる。また、ADAは様々な臓器において発現していることから、免疫系以外の臓器症状も引き起こす。ADA活性が大きく低下（欠損）する場合には重症（乳児期の発症）となるが、ADA活性が残存する症例では、治療反応性の感染症や自己免疫疾患などを主な症状とするdelayed onset/late-onsetの病態をとる。根治的治療は造血幹細胞移植となるが、他のSCIDと異なり、酵素補充療法（enzyme replacement therapy: ERT）が存在する。ERTの開始は感染症の予防に極めて有効であることから、遺伝子解析、ADA酵素活性などから、速やかに診断および治療を開始することが重要である。

A．研究目的

重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）は、おおよそ４−７万人に１人の割合で出生するとされ、その中でもアデノシン・デアミナーゼ（ADA）欠損症は、全 SCID の 10-15%を占めるとされている [1]。ADA は、細胞分裂の際に生じる核酸代謝物であるアデノシン、デオキシアデノシンを、イノシン、デオキシイノシンへ変換し、ADA の欠損によりアデノシン、デオキシアデノシンが蓄積することで、これらがリンパ球毒性を引き起こす。また。ADA は様々な臓器に発現していることから、免疫系以外の全身症状も引き起こす [2]。治療においては、酵素補充療法（enzyme replacement therapy: ERT）が存在することから、迅速な診断と ERT の開始により全身状態の改善が見込まれる。このように、他の SCID と比べて、ADA 欠損症特有の症状や治療が存在することから、本研究ではこれらを踏まえた ADA 欠損症の診療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

アデノシン・デアミナーゼをコードする *ADA* 遺伝子は 20 番染色体上の q13.11 に存在する。発症は常染色体潜性遺伝形式をとり、*ADA* 遺伝子におけるホモ接合性変異もしくは複合ヘテロ接合性変異を認める。ADA は、プリンヌクレオシドホスホリラーゼとともにプリン・サルベージ経路における重要な構成要素であり、アデノシンやデオキシアデノシンの脱アミノ化によるイノシン、デオキシイノシンへの不可逆的な変換を触媒している。ADA はさまざまな組織に発現しており、免疫システムの分化や成熟においても重要な役割を果たしている。発現レベルは各臓器や組織で異なるが、胸腺における ADA 活性は他の器官に比べて極めて高い。ADA の欠損・低下は、結果として細胞内、細胞外におけるアデノシンやデオキシアデノシンの蓄積につながり、これらが免疫系やそれ以外の症状を引き起こす [2]。

患者の変異は *ADA* 遺伝子内に幅広く存在するが、その位置や変異の種類によって残存する酵素活性が異なり、患者の臨床症状（重症度）に大きく影響する。欠失（deletion）やナンセンス変異に加えて、ADA の基質（アデノシン、デオキシアデノシン）との結合部位や、亜鉛イオンとの結合部位などの活性化部位の構造に変化を与える変異は、酵素活性が大きく低下し、臨床症状も重症となる [1]。活性化部位から離れたミスセンス変異に関しては、ADA 活性が残存する傾向が強く、delayed-onset/late-onset の病型をとる場合が多い。

2．臨床症状および身体所見

1）臨床症状

1−1）免疫

アデノシンとデオキシアデノシンの蓄積によるリンパ球毒性から、T 細胞、B 細胞、NK 細胞が欠損する [2]。T 細胞の欠損から SCID の病態となり、T-B-NK-SCID の病型をとる。細胞性免疫と液性免疫の重度の欠損から、典型的な ADA 欠損症患者では、他の SCID と同様に出生後早期よりあらゆる病原体（ウイルス、真菌、細菌）に対して易感染性を呈する。特にサイトメガロウイルスを含めたヘルペス感染症や、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染のほか、RS ウイルスや非定型抗酸菌などの重症化を認める。また、ワクチンへの反応性の低下に加え、BCG やロタウイルス、MMR などの生ワクチンでは、ウイルスの再活性化や播種性感染を引き起こすことから禁忌とされる。その他、感染に伴う症状として、遷延する下痢、皮膚炎（真菌）、成長障害なども他の SCID と共通の所見である。

1-2）それ以外の症状

ADA は、さまざまな組織においてユビキタスな発現パターンを示すことから、さまざまな臓器症状を引き起こす。脳神経（認知能力や行動）[3]、聴力 [3]、肺（活性化マクロファージや好酸球の蓄積による非感染性病変）[4]、骨格異常 [2]などの異常が起こることが分かっている。ADA 欠損症患者に対する治療において、免疫以外の症状を的確に把握・治療することは、長期的な生活の質の向上に重要である。

1−3）delayed onset/late-onset

ADA 欠損症患者の 15−20%は、ADA 活性が一部残存しており、1 歳以降に症状が出現する [5,6]。発症年齢から delayed-onset（幼児期：1−10 歳）、late-onset（10 歳以降）に分けられ、典型例（乳児期発症）に比べ、感染症は軽症であるが、進行性の病態をとり、一部の患者では成人期に発症することもある [7]。また、これらの患者においても発症時には ADA 活性が完全に欠損していることがあり、進行性に ADA 活性が低下する可能性も考えられる。

delayed-onset/late-onset のグループでは、頻回の治療反応性の副鼻腔〜呼吸器の感染症を繰り返し、成人期の発症ではパピローマウイルスの感染も認める。免疫グロブリンは、IgG2 の重度の低下が中心となり、多糖抗原や肺炎球菌抗原に対する抗体産生不全を呈する。

発症時期の遅れから、適切な診断と治療を逸した場合には不可逆的な後遺症が残ってしまうこともあり、年長児の発症を見逃さないことが重要である。

1−4）自己免疫・アレルギー

delayed-onset/late-onset の症例では自己免疫性の甲状腺機能低下や、溶血性貧血、血小板減少を認めることがある [8]。これらの症例では、残存する ADA によって不十分なリンパ球の分化が生じ、その結果自己応答性 T 細胞や B 細胞が存在すると考えられている。また、後述の酵素補充療法を長期間受けている患者や、その他の治療によって不十分な免疫能の再構築がある患者では、同じく限られたレパトアを持つ T 細胞や B 細胞の増殖により免疫寛容の破綻が起こり、自己応答性の細胞により症状が発症する。これらに関連して、IgE の上昇とともに湿疹や喘息などのアレルギーの合併を認めることもある。

2）身体所見

他の SCID と同様、体重増加不良などの成長障害のほか、神経症状として発達遅滞、難聴の合併や、骨格異常を認めることがある。

C．研究結果

1．検査所見

T-B-NK-SCIDの病態から、リンパ球数の減少のほか、免疫グロブリン値の低下を認める。リンパ球数の減少は進行性であることも多く、出生児には必ずしも重度のリンパ球数の減少を示さない場合があり注意が必要である。また、好中球減少を認めることもある。骨髄異形成を引き起こすことも報告されており、骨髄球系の過分葉や空胞変性を認めることもある[9]。エックス線検査やCT検査では、胸腺欠損による縦隔陰影の狭小化や、サイトメガロウイルス肺炎やニューモシスチス肺炎を発症している場合にはスリガラス状陰影の所見を認める。また、骨の異常として肋軟骨接合部の肋骨念珠（rachitic rosary：肋骨の端がまるく膨らんで数珠状に見える）が認められる。

2．鑑別診断

他のSCIDとの違いとして、ADAの代謝性病変を反映して、脳神経障害、骨病変などの免疫以外の臓器病変に伴う所見を認める場合もあるが、乳児期の症状は進行性である免疫不全症状が中心であり、実際には他のSCIDとの鑑別は困難であることが多い。

3．重症度分類

上述の通り、欠失やナンセンス変異の他、ADA の活性化部位の構造に影響を与える変異では、乳児期発症の典型例としてSCIDの病態および他の症状を伴う。それ以外の変異では、ADA 活性が残存することから、delayed

onset/late-onsetとなることが多く、またCID（combined immunodeficiency）の病態をとる。

4. 診断とフローチャート（図１）

生後早期のウイルスを中心とする感染症と、上記の検査所見を認めた場合には、SCID を疑い検査を進める。フローサイトメトリー（FCM）解析では、T 細胞、B 細胞、NK 細胞の欠損を認める。時に maternal T 細胞の生着を認める場合や、自己応答クローンの増殖を認める場合があるが、ナイーブ T 細胞（特に thymic naïve T）はほとんどの症例で欠損する。また、胸腺における T 細胞の新生の際に、T 細胞受容体遺伝子の再構成が起こり、血中に環状 DNA である TREC（T-cell receptor excision circle）が出現するが、他の SCID と同様に TREC が欠損する。ただし、delayed-onset または late-onset の場合には低下しない場合もある。FCM 解析で $T^-B^-NK^-$SCID のフェノタイプを認めた場合には、ADA-SCID の可能性を考え、ADA 酵素活性または代謝物の測定を実施する。ADA 酵素活性は、赤血球（乾燥ろ紙血）を酵素源として、基質であるアデノシンまたはデオキシアデノシンのイノシンまたはデオキシイノシンへの変換を測定する。ADA 欠損症では、欠損もしくは著しい低下を認める。また、ADA 欠損症では、赤血球内のアデノシンまたはデオキシアデノシンの上昇を認め、タンデムマス法による測定が可能である。FCM により SCID が強く疑われた段階で、遺伝子解析を実施する。*ADA* 遺伝子におけるホモ接合性変異、複合ヘテロ接合性変異が認められる。従来のサンガーシーケンス 法に加えて、近年では次世代シーケンスを用いたターゲットシーケンスにより、複数の SCID 候補遺伝子の解析が可能である。

図１：診断フローチャート

5. 治療と予後

１）治療

代謝性疾患でもある ADA 欠損症は、他の SCID と異なり、酵素補充療法（ERT）が存在する。国内でも ADA 酵素をポリエチレングリコール処理（PEG 化）した PEG-ADA 製剤（レブコビ）が承認されている。ERT を開始することで、血漿中の ADA 活性は速やかに上昇し、4−8 週で赤血球における dAXP が検出できなくなる。多くの症例で B 細胞の回復に引き続き、T 細胞の新生が認められる。免疫以外の代謝毒性も低下し、肝機能障害、肺胞蛋白症、骨病変の改善が見込める。ERT は造血細胞移植などの根治的治療に向けた症状の改善に極めて有効であり、ADA 欠損症と診断されたすべての患者に対して迅速に開始することが望まれる [10]。

根治的治療は他の SCID と同様に造血細胞移植であり、免疫系の再構築と代謝異常の改善が期待できる [10,11]。重症感染症および毒性代謝物の蓄積による症状が出現する前の実施が大切である。診断後速やかに本人および家族の HLA を検索し、HLA 一致同胞ドナー（matched sibling donor: MSD）および血縁ドナー（matched familial donor: MFD）が存在する場合には、造血細胞移植の準備を開始する。一般的に MSD／MFD からの移植の場合には前処置化学療法を実施しなくても十分な生着が認められるが、患者のリンパ球が残存する症例では、前処置の必要性に関して検討する。これまでの報告では、MSD／MFD からの移植では 80-90%の生存率に対して、治療に関連する死亡は 5%程度であった [12]。全例でドナー細胞の生着を認め、細胞性免疫と液性免疫の再構築から、ワクチンに対する反応（特異抗体の産生）の回復と、免疫グロブリン補充療法からの離脱を可能にしている。

MSD／MFD が存在しない場合、非血縁ドナーもしくはハプロ一致ドナーからの移植が検討される。2007 年以前の MSD／MFD 以外のドナーからの移植では、背景の代謝異常などからその成績は低下するとされていたが、近年の報告では、MUD からの移植では、良好な成績が報告されるようになった [13, 14]。

欧米では、MSD／MFD が存在しない患者に対して、自己の造血幹細胞を用いる遺伝子治療の開発が行われ、有効性が認められている [15]。欧州ではレトロウイルスベクターによる遺伝子治療が、Strimvelis の名称で 2016 年に遺伝子治療薬として承認を受けたが、日本では導入されておらず一般的ではない。

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、免疫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

炎や真菌感染の予防としてTrimethoprim-sulfamethoxazole（ST 合剤）、抗真菌薬による予防を実施する。サイトメガロウイルス（CMV）感染は、致死的な重症感染を起こすことから定期的なモニタリングが必須である。CMV IgG が陽性の母親からの母乳栄養は CMV への暴露になり、必要に応じて、抗ウイルス薬の予防投与も必要となる。治療や予防には主に、バルガンシクロビル（VGCV）、ガンシクロビル（GCV）が用いられるが、骨髄抑制などの副作用が顕著な場合にはフォスカルネットの使用も検討する。

delayed-onset/late-onsetのADA欠損患者への治療に関しては、その有効性に関して詳細な報告はない。海外の報告では、ERTを受けた患者の70％が1歳未満で治療を開始しており、残りは１−３歳、3−３４歳での治療開始が半分ずつである[16]。これらのdelayed-onset/late-onsetの患者の多くは、肺疾患や、長期の免疫低下に伴う合併症を認め、HLA一致ドナーが不在の場合には、移植関連の合併症のリスクが上昇する。長期のERTが有効であることもあるが、多くの患者では最終的には根治的治療として免疫系の再構築が必要となる。近年のレンチウイルスベクターによる遺伝子治療のデータからは、年長時や成人例においてもその効果が期待できることから、造血細胞移植が困難な症例に対しては（上述のように国内では導入されていないものの）有効な選択肢であると思われる[17]。このようにdelayed-onset/late-onsetのADA欠損患者に対しては明確な治療指針はなく、特に成人例の診療においては、毎週のERTの負担や、一方で臓器症状の存在による造血細胞移植の適応の有無など、各患者に合わせた治療を行う必要がある。

２）予後

他のSCIDと同様に、進行性の重症感染症を発症し、適切な治療を行わない場合には出生後1年以内に死亡する。一方で、ADAはさまざまな組織においてユビキタスな発現パターンを示すことから、造血細胞移植を実施した場合においても、注意欠損や過活動などの神経症状や両側の感音性難聴を呈することが分かっている。

D．考察

ADA 欠損症では酵素補充療法（ERT）による治療が可能であり、遺伝子検査や ADA 酵素活性によって、可及的速やかに本症と診断することが重要である。また、新生児スクリーニングの導入によって全身症状の出現前に ERT を開始できた場合、良好な状態での管理が可能である。ERT は造血幹胞移植などの根治的治療に向けた症状の改善にも有効であり、、ADA 欠損症と診断されたすべての患者に対して迅速に開始することが望まれる。

ERT の有効性を示すデータとして 180 名ほどの報告では、20 年間の生存率は約 8 割（78%）であり、また ERT 開始後 6 ヶ月の時点における生存例に限定した場合、その後の 12 年間の生存率は 90%であった [16]。一方で、死亡例の多くが ERT 開始後 6 か月以内であり、診断時に重症感染症を発症していることから、既存の重症感染症に対する効果が部分的であると考えられる。また長期の使用に関する有効性に関して、ウシ由来 ADA の PEG 化製剤であるアダジェンの長期使用の報告では、リンパ球数の減少や機能の低下から、ウイルスなどに対する感染症や抗腫瘍免疫の低下による EB ウイルス関連悪性リンパ腫などのリスクが上昇するとされ [17]、その他にも限られたレパトアを持つ T 細胞や B 細胞の増殖により免疫寛容の破綻が生じ、自己応答性の細胞により症状が発症するとされている [16]。このような理由から、根治的治療ができない患者や、早期の造血幹細胞移植の適応が定まらない delayed onset/late-onset の患者を除いては、5−8 年を超えての ERT は推奨されない。

MSD／MFDが不在の場合、非血縁ドナーもしくはハプロ一致ドナーからの移植を検討する必要がある。HLA一致非血縁ドナーが存在する場合には、ハプロ一致血縁ドナーに比べて良好な成績が報告されている。2022年に英国の２施設から単一施設における28名と33名のADA欠損症患者に関する報告では、MUDからの移植に関して成績の向上が報告されている[13, 14]。後者の報告では、2007年以前は全生存率が60%であるのに対して、2007年以降では全例が生存しており、MSD /MFDが存在しない症例に対しては、必要に応じてMUDからの移植を検討すべきとされている[13]。基本的に骨髄非破壊的前処置が適用されるが、患者の免疫状態を合わせた前処置化学療法の設定が必要である。細胞数などから、生着に関しては臍帯血に比べて骨髄や末梢血幹細胞が優れている。近年の同種造血幹細胞移植技術の向上は目覚ましく、特に、ドナー細胞からの免疫磁気ビーズによるTCRab/CD19またはCD45RA+T（ナイーブT）細胞の除去[18]や、post-transplantation cyclophosphamide (post-CY)によるin vivoでのアロ抗原反応性T細胞の除去は、ハプロ一致移植における重症GVHDの抑制に対して極めて優れた効果を示している[19]。このような移植技術

の向上は、ADA欠損症に対する造血幹細胞移植の指針に大きな影響を与えると考えられ、今後の大規模な臨床試験における検討が望まれる。また、造血幹細胞遺伝子治療が選択できる地域であれば、同治療法を検討する[10]。なお、ADA欠損症に対する造血幹細胞遺伝子治療は、レトロウイルスベクターに関しては欧州においてのみ承認され、レンチウイルスベクターに関しても海外において臨床試験の優れた成果が報告されてはいるものの国内においては実施できるとは限らないことは留意する必要がある。

E．結論

ADA欠損症は、他のSCID同様の免疫系の異常の他、代謝性疾患として全身の臓器症状を呈する。造血幹細胞移植の他、酵素補充量法が使用できることから、迅速な診断と治療開始が重要である。

参考文献

1) Hershfield MS: Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. Curr Opin Immunol. 2003;15: 571-577.
2) Bradford KL, et al: Adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID): Molecular pathogenesis and clinical manifestations. J Clin Immunol. 2017;37: 626-637.
3) Whitmore KV, et al: Adenosine deaminase deficiency-more than just a immunodeficiency. Front Immunol. 2016.;314.
4) Blackbum MR, et al. Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. Adv Imunol. 2005;86: 1041.
5) Santisteban I, F X Arredondo-Vega, Kelly S, et al: Novel splicing, missense, and deletion mutations in seven adenosine deaminase-deficient patients with late/delayed onset of combined immunodeficiency disease. Contribution of genotype phenotype. *J Clin Invest*. 1993; 92: 2291-2302, doi: 10.1172/JCI116833.
6) Speckmann C, et al. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. J Allergy Clin Immunol. 130: 991-994.
7) Shovlin CL, Hughes JM, Simmonds HA, et al: Adult presentation of adenosine deaminase deficiency. *Lancet*. 1993;341: 1471, doi: 10.1016/0140-6736(93)90910-9.
8) Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol*. 2012; 3:2655, doi: 10.3389/fimmu.2012.00265.
9) Sokolic R, et al: Myeloid dysplasia and bone marrow hypocellularity in adenosine deaminase -deficient severe combined immune deficiency. Blood. 2011;118: 2688-2694.
10) Kohn DB, et al: Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2019;143: 852-863.
11) Pai SY Sung-Yun Pai 1, Brent R Logan, Linda M Griffith,, et al: Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med. 2014; 371: 434-446, doi: 10.1056/NEJMoa1401177.
12) Hassan A, et al: Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. Blood. 2012; 120: 3615-3624, doi: 10.1182/blood-2011-12-396879.
13) Kreins AY, et al: Long-term immune recovery after hematopoietic stem cell transplantation for ADA deficiency: a single-center experience. J Clim Immnol. 42: 94-107, 2022.
14) Ghimenton E., et al: Hematopoietic cell transplantation for adenosine deaminase severe combined immunodeficiency−improved outcome in the modern era. J Clin immnol. 42: 819-826, 2022.
15) Fischer A, et al. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. J Exp Med. 2020; 217: e20190607, doi: 10.1084/jem.20190607.
16) Gaspar HB, et al: How I treat ADA deficiency. Blood. 2009;114: 3524-3532.
17) Scott O, et al: Long-term outcome of adenosine deaminase-deficient patients -a single-center experience. J Clin Immunol. 2017;37: 582-591.
18) Tsilifis C., et al. TCRab-depleted haploidentical grafts are safe alternative to HLA-matched unrelated donor stem cell transplantation for infants with severe combined immunodeficiency. J Clin Immunol. 42: 851-858, 2022.
19) Dimitrova D, et al: Prospective study of a novel, radiation-free, reduced-intensity bone marrow transplantation platform for primary immunodeficiency diseases. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26: 94-106.

F．研究発表

1. 論文発表

1） Mashima R, Ohira M, Okuyama T, **Onodera M**, Takada S. A novel mucopolysaccharidosis type II mouse model with an iduronate-2-sulfatase-P88L mutation. ***Sci Rep.*** 2023 May 15;13(1):7865. doi: 10.1038/s41598-023-34541-w.

2） Irikura R, Nishizawa H, Nakajima K, Yamanaka M, Chen G, Tanaka K, **Onodera M**, Matsumoto M, Igarashi K. Ferroptosis model system by the re-expression of BACH1. ***J Biochem***. 2023 Apr 24:mvad036. doi: 10.1093/jb/mvad036

3） Yasuda T, Uchiyama T, Watanabe N, Ito N, Nakabayashi K, Mochizuki H, Onodera M. Peripheral immune system modulates Purkinje cell degeneration in Niemann-Pick disease tyepe C1. Life Scie Alliance. 6: e202201881, 2023. doi: 10.26508/lsa.202201881.

4） Uchiyama T, Kawai T, Nakabayashi K, Nakazawa Y, Goto F, Okamura K, Nishimura T, Kato K, Watanabe N, Miura A, Yasuda T, Ando Y, Minegishi T, Edasawa K, Shimura M, Akiba Y, Sato-Otsubo A, Mizukami T, Kato M, Akashi K, Nunoi H, Onodera M**.** Myelodysplasia after clonal hematopoiesis with APOBEC3-mediated CYBB inactivation in retroviral gene therapy for X-CGD. ***Mol Ther.*** 2023 Sep 13:S1525-0016(23)00491-4. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.09.004

5） Onodera M**,** Uchiyama T, Ariga T, Yamada M, Miyamura T, Arizono H, Morio T. Safety and efficacy of elapegademase in patients with adenosine deaminase deficiency: A multicenter, open-label, single-arm, phase 3, and postmarketing clinical study. ***Immun Inflamm Dis.*** 2023 Jul;11(7):e917. doi: 10.1002/iid3.917

6） Yamazaki N, Ohira M, Takada S, Ohtake A, **Onodera M**, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Enhanced osteoblastic differentiation of parietal bone in a novel murine model of mucopolysaccharidosis type II. ***Mol Genet Metab Rep***. 2023 Nov 11;37:101021. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.101021.

7） Ishikawa T, Uejima Y, Okai M, Shiga K, Shoji K, Miyairi I, Kato M, Morooka S, Kubota M, Tagaya T, Tsuji S, Aoki S, Ide K, Niimi H, Uchiyama T, **Onodera M**, Kawai T. Melting temperature mapping method in children: Rapid identification of pathogenic microbes. ***J Infect Chemother.*** 2023 Nov 28:S1341-321X(23)00301-X. doi: 10.1016/j.jiac.2023.11.024

2. 学会発表

1） 小野寺　雅史　遺伝子治療用製品の安全性・有効性に対する特異的評価系とは。再生医療産業化フォーラム 2023 in 日本橋 東京、令和 5 年 1 月

2） 小野寺　雅史　アデノシン･デアミナーゼ欠損症の最新の診断と治療法。第 6 回日本免疫不全・自己炎症学会総会 学術集会 モーニングセミナー 東京 令和 5 年 2 月

3） Masafumi ONODERA. Safety and efficacy evaluation for gene therapy products. 2023 Korea-Japan Joint Symposium on Gene Therapy in Inborn Errors of Immunity. Soul Feb, 2023.

4） 小野寺　雅史　In vivo 遺伝子治療ウイルスベクターから非ウイルスベクターへ。第 22 回 日本再生医療学会総会 京都 令和 5 年 3 月

5） Masafumi ONODERA, Current status of gene therapy in Japan. The 6th international forum of lysosomal diseases: workshop 6: gene therapy for LSD. Tokyo, April 2023

6） 小野寺　雅史　血液・免疫・代謝疾患に対する ex vivo 遺伝子治療。第 31 回 日本医学界総会 2023 東京 東京 令和 5 年 4 月

7） 小野寺 雅史 どうする日本の遺伝子治療 Link-J&成育共催セミナー vol.2 成育（小児・周産期）医療分野のビジネスマッチング 東京 令和 5 年 7 月

8） 小野寺 雅史 遺伝子細胞治療の定義と歴史 JSGCT 教育プログラム 大阪 令和 5 年 9 月

9） 小野寺 雅史 ゲノム組み込み型ウイルスベクター JSGCT 教育プログラム 大阪 令和 5 年 9 月

10） 小野寺 雅史 国内の遺伝子治療を俯瞰して思うこと 第 29 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 教育講演 2 大阪 令和 5 年 9 月

11） Masafumi ONODERA Current Status and Future Prospects of Gene Therapy for Inherited Diseases. Human Genetics Asia 20023. Tokyo, 2023.10.12

12） 小野寺雅史、内山徹　遺伝子治療用ベクター製造プロセスのプラットフォーム化プロジェクト 日本版 PaVe-GT. BioJapan2023 スポンサーセミナー　東京 令和 5 年 10 月 13 日

A(8)別添 4

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

A(8)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

IKAROS 異常症

研究代表者	森尾　友宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究分担者	金兼　弘和	東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座
研究協力者	山下　基	理化学研究所生命医科学研究センター 免疫転写制御研究チーム 東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者	星野　顕宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野

研究要旨

IKAROS 異常症は、胚細胞系列におけるヘテロ接合性の *IKZF1* 遺伝子の異常により引き起こされる先天性免疫異常症である。機能喪失型バリアントはB細胞欠損症や分類不能型免疫不全症を引き起こし、機能獲得型バリアントは免疫調節障害をきたす。IKAROS 異常症の報告例から臨床的特徴、治療内容についてまとめ、クリニカルクエスション、診療ガイドラインの改訂を行なった。

A．研究目的

IKAROS は血液細胞の分化を司るマスター転写因子の IKAROS 異常症は、*IKZF1* 遺伝子の胚細胞系列のヘテロ接合性機能喪失･獲得型バリアントによって引き起こされる常染色体顕性遺伝形式を示す先天性免疫異常症である。

2012 年に汎血球減少症を呈した乳児例に *IKZF1* 遺伝子のヘテロ接合性機能喪失型バリアントが同定・報告され、その後分類不能型免疫不全症や B 細胞欠損症の原因として報告が相次いだ。また、近年 DNA 結合能の増強するヘテロ接合性機能獲得型バリアントが自己免疫、アレルギー、形質細胞増多症を主徴とする患者に同定された。報告例が増えるにつれて臨床症状の多彩さや遺伝子異常のタイプと特徴的な臨床症状の関連も徐々に明らかになっている。

本研究の目的は、これまでの報告例をもとに病態、臨床経過、治療介入の内容を検討し、IKAROS 異常症を疑う場合の診断の手順、IKAROS 異常症と診断された患者の治療･管理に有用となるガイドラインの策定を行うことである。

B．研究方法

IKAROS異常症に関する論文検索を行い、臨床症状、検査所見、遺伝子変異と表現型の相関、治療内容に関してまとめた。

また、これまでの報告例を参考に診断、治療上、問題になりうる点を抽出し、クリニカルクエスション及びその回答の改訂を行なった。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者検体は用いずに行われた。

C．研究結果

本研究によりIKAROS異常症の臨床的特徴の多彩さが明らかとなった。

機能喪失型バリアントによるIKAROS異常症における易感染性は、他の抗体産生不全症と同様に気道感染症が高率に見られることが特徴である。一方で、IKAROS^{N159}のミスセンスバリアントを有する患者は、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染を合併することが多く複合免疫不全と考えられる。汎血球減少を呈する症例もみられる。また、自己免疫疾患や造血器腫瘍が一部の症例に合併する。

機能獲得型バリアントによるIKAROS異常症はアレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症の合併が半数以上の患者にみられる。アレルギー、形質細胞増殖症は機能喪失型バリアントを有する患者にはみられない特徴的な徴候である。機能獲得型バリアントによるIKAROS異常症患者にも、B細胞減少、低ガンマグロブリン血症や易感染性や造血器腫瘍の発生も観察されている。

IKAROS異常症は不完全浸透を示す疾患であり、無症候性のキャリアも存在する。また、無症候性であってもリンパ球サブセットの異常や低ガンマグロブリン血症を示す症例も散見される。

IKAROS異常症の治療の基本は、低免疫グロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法である。目標とするIgGトラフ値は、他の交代産生不全症に準じ、700 mg/dL以上とするが、有効な感染合併予防が得られるトラフ値は患者によって異なり、個々の症例で検討すべきである。複合免疫不全症を呈し、重症感染を繰り返す場合や骨髄不全を来した症例には根治的治療として造血細胞移植が施行されているが、これらの免疫異常・造血異常は自然回復する例もあり適応には注意が必要と考えられる。

本研究の内容は、班会議（「原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究」）において発表し、改善点の議論を行った。

D．考察

本ガイドラインは、作成時点での異常症の報告を網羅し臨床的特徴や治療内容をまとめているが、IKAROS異常症の報告は相次いでおり今後も症例の蓄積と臨床的・免疫学的特徴の解析が望まれる。特にIKAROS異常症の長期予後に関しては未解明な部分も多く今後の報告・解析が重要である。

E．結論

IKAROS異常症の疾患概念、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点、クリニカルクエスションを含めたガイドラインを改訂した。

F．研究発表

現時点では未定

G．知的財産権の出願・登録状況

現時点では未定

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

「診療ガイドライン改訂、成人診療体制構築、患者会連携」

活性化 PI3K-δ症候群

研究分担者　金兼弘和
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座　寄附講座教授

研究要旨

活性化 PI3K-δ症候群（activated PI3 kinase-delta syndrome: APDS）は、クラス IA PI3K の触媒サブユニット p110δ（責任遺伝子 *PIK3CD*）の機能獲得型変異により発症する。小児期早期から始まる反復性気道感染・進行性気道破壊・気管支拡張症を特徴とし、多くの患者でリンパ節腫大を呈し、免疫学的には、抗体産生不全を認めるほか、EBV・CMV に対する易感染性を認める。さらに、p110δ の制御サブユニットである p85α（責任遺伝子 *PIK3R1*）の機能喪失型変異が、APDS に類似した症状を呈する患者で同定され、*PIK3CD* 変異によるものを APDS 1、*PIK3R1* 変異によるものを APDS 2 と分類する。また、*PTEN* 機能喪失型変異による免疫不全症を APDS-L とも呼ぶ。遺伝形式は常染色体顕性遺伝であるが、同一家系内でも多彩な臨床症状や検査所見を呈する。APDS、特に APDS2 患者では、B 細胞性リンパ腫を始めとする悪性腫瘍を高率に合併することから、適切な経過観察や画像評価が必要である。本研究では APDS の診療ガイドラインの改訂を行った。

A．研究目的

活性化 PI3K-δ症候群（activated PI3 kinase-delta syndrome: APDS）は、クラス IA PI3K の触媒サブユニット p110δ（責任遺伝子 *PIK3CD*）の機能獲得型変異により発症する疾患である。小児期早期から始まる反復性気道感染・進行性気道破壊・気管支拡張症を特徴とし、多くの患者でリンパ節腫大を呈し、免疫学的には、抗体産生不全（高 IgM 血症、低 IgG 血症など）を認めるほか、EBV・CMV に対する易感染性を認める。さらに、p110δ の制御サブユニットである p85α（責任遺伝子 *PIK3R1*）の機能喪失型変異が、APDS に類似した症状を呈する患者で同定されたことから、*PIK3CD* の機能獲得型変異によるものを APDS 1、*PIK3R1* の機能喪失型変異によるものを APDS 2 と分類するようになった。また、APDS に類似した症状を呈する 2 例において、*PTEN* 機能喪失型変異が同定された。*PTEN* 機能喪失型変異による免疫不全症を APDS-L とも呼ぶ。本研究では APDS の診療ガイドラインの改訂を行った。

B．研究方法

APDSに関する文献をPubMedで渉猟し、診療ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は患者検体を用いたり、治療介入を要するものではなく、インフォームドコンセントを要さないため、倫理面の問題はない。

C．研究結果

いくつかのCQを策定し、それらに関する文献検索を行い、エビデンスに基づいた推奨文を作成した。

CQ1. APDSの診断に必要な検査はなにか？
推奨

① APDSの診断には遺伝子診断が必要である

（エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1）。

② 患者活性化Tリンパ球におけるAKTおよびS6蛋白のリン酸化亢進を証明する（エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1）。

CQ2. APDSの治療はなにか？

推奨

① 抗体産生不全による易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与を行う（エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1）。

② EBV・CMVの定期的なモニタリングを行い、抗ウイルス薬などによる治療・予防投与を実施する（エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1）。

③ 自己免疫疾患を合併した場合、免疫抑制療法（ステロイド、リツキシマブなど）を行う（エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1）。

④ 感染のコントロールが不良な症例や、悪性リンパ腫を合併した症例、重度のリンパ組織過形成を呈する症例では造血細胞移植の適応となりうる（エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1）。

CQ3. APDS患者のリンパ組織過形成に有効な治療法はなにか？

推奨

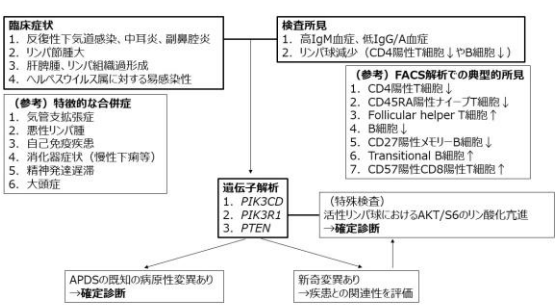
① 免疫抑制剤（リツキシマブなど）の投与を検討する（エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1）。

② mTOR阻害剤や選択的p110δ阻害薬が一部の症例で有効とされている（エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1）。

③ 免疫抑制療法が無効な重度のリンパ組織過形成に対して、造血細胞移植が考慮される（エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1）。

D．考察

診断フローチャートを下図に示す。



遺伝形式は常染色体顕性遺伝であるが、同一家系内でも多彩な臨床症状や検査所見を呈する。APDS、特にAPDS2患者では、B細胞性リンパ腫を始めとする悪性腫瘍を高率に合併することから、適切な経過観察や画像評価が必要である。

E．結論

APDS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APDSが早期診断され、適切な治療が行われ、患者QOLの向上に繋がることが期待される。

F．研究発表

1.　論文発表

原著論文

1) Wada S, Namiki T, Ebata A, Takeichi T, Akiyama M, Yamada M, Hijikata A, Shimomura Y, **Kanegane H**, Okiyama N. Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an NFKB2 variant. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024 Jan;22(1):118-120.

2) Takagi M, Hoshino A, Bousset K, Röddecke J, Martin HL, Folcut I, Tomomasa D, Yang X, Kobayashi J, Sakata N, Yoshida K, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Dörk T, **Kanegane H**. Bone Marrow Failure and Immunodeficiency Associated with Human RAD50 Variants. *J Clin Immunol*. 2023 Nov;43(8):2136-2145

3) Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, Swaminathan VV, Cheng Y, Abu-Arja RF, Fu B, Laberko A, Albert MH, Hauck F, Bucciol G, Bigley V, Elcombe S, Kharya G, Pronk CJH, Wehr C, Neven B, Warnatz K, Meyts I, Morio T, Gennery AR, **Kanegane H**. An International Survey of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for X-Linked Agammaglobulinemia. J Clin Immunol. 2023 Nov;43(8):1827-1839.

4) **金兼弘和**. 成人における先天性免疫不全症の診察. 臨床血液. 2023 Aug; 64(8): 772-81.

総説

1) Moriya K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, **Kanegane H**, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Clinical practice guideline for activated phosphatidyl inositol 3-kinase-delta syndrome in Japan. *Immunol Med*. 2023 Dec;46(4):153-157.

2.　学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1) **Kanegane H**. Flow cytometry use in Primary Immunodeficiency disorders. Mini-symposium: Inborn errors of immunity. 2023 Oct. 27. 香港.
2) **金兼弘和**, 遠藤明史, 岡田賢, 大西秀典, 石村匡崇, 西小森隆太, 村松英城, 和田泰三, 今井耕輔, 野々村恵章, 久我敦, 坂本航, Russo-Schwarzbaum Sharon, Liang-Hui Chu, McCoy Barbara, Li Zhaoyang, Yel Leman. 原発性免疫不全症症候群(PID)日本人患者を対象に 20%皮下注免疫グロブリン製剤を毎週または遠隔投与した第三相試験. 第 55 回日本小児感染症学会・学術集会. 2023 Nov. 26. 名古屋.
3) 小林杏珠, 友政弾, 佐倉文祥, 浅野孝基, 土方敦司, 内山徹, 岡田賢, 森尾友宏, 高木正稔, **金兼弘和**. 成人期に診断された ADA 欠損症. 第 14 回関東甲信越免疫不全症研究会. 2023 Sept. 24. 東京.
4) 星野顕宏, 高木正稔, 友政弾, 小林純也, 坂田尚己, 森尾友宏, **金兼弘和**. RAD50 欠損症による骨髄不全と免疫異常症. 第 162 回小児血液腫瘍免疫懇話会. 2023 Sept.8. Web 開催.

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

A(8)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)
分担研究報告書

原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

「診療ガイドライン改訂、成人診療体制構築、患者会連携」

X連鎖無ガンマグロブリン血症

研究分担者　金兼弘和
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座　寄附講座教授

研究要旨

X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）は男児に発症し、乳児期から繰り返す細菌感染症を呈し、血清免疫グロブリン値低下と末梢血 B 細胞欠損を特徴とする。生後 3 か月頃から細菌感染症に罹患しやすくなり、家族歴（兄弟、母方いとこまたはおじ）があれば診断に有用であるが、家族歴を有するのは半数以下である。原因遺伝子は Xq25 に局在する *BTK* であり、*BTK* 遺伝子変異または BTK 蛋白欠損によって確定診断する。治療は静注あるいは皮下注による免疫グロブリン補充療法であり、IgG トラフ値をできれば 700-900mg/dL 以上を保つ。2021 年に本研究事業において XLA の診療ガイドラインを作成したが、今年度は最新のエビデンスに基づいて改訂を行った。

A．研究目的

X 連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia: XLA）は 1952 年にアメリカの小児科医 Bruton によって報告された。細菌感染症を反復する 8 歳男児について蛋白電気泳動法を行ったところ、血清のγグロブリン分画が消失していることを発見した。さらにγグロブリン分画を多く含む血漿成分を補充することによって感染頻度が著明に減少することを報告した。ヒトの感染防御を司る蛋白（抗体）がγグロブリン分画に存在することを明らかにし、治療法として免疫グロブリン補充療法を実践し、原発性免疫不全症の歴史的発見である。1993 年に独立した 2 つのグループから XLA の原因遺伝子 *Bruton tyrosine kinase*（*BTK*）が同定された。本研究では 2017 年に作成した XLA の診療ガイドラインの改訂を行った。

B．研究方法

XLAに関する文献をPubMedで渉猟し、診療ガイドラインを作成した。

（倫理面への配慮）

なお本研究は患者検体を用いたり、治療介入を要するものではなく、インフォームコンセントを要さないため、倫理面の問題はない。

C．研究結果

いくつかのCQを策定し、それらに関する文献検索を行い、エビデンスに基づいた推奨文を作成した。

CQ1. 免疫グロブリン補充療法において推奨とされる血清IgGトラフ値はどれくらいか。

推奨

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

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

推奨

製剤による治療効果の差はないので、製剤の

選択は個人の好みや必要性によって決定される（エビデンスレベル　B　根拠の確かさ　1）。

CQ3. 予防的抗菌薬投与は必要か。

推奨

慢性感染症を合併している場合には、予防的抗菌薬投与を行う（エビデンスレベル　C　根拠の確かさ　1）

CQ4. XLAに対して造血細胞移植は適応となるか。

推奨

免疫グロブリン補充用法のみで治療困難な合併症を伴う場合には、造血細胞移植を治療の選択肢として考慮してもよい（エビデンスレベル　C　根拠の確かさ　1）

CQ5. XLAに対して予防接種は行うべきか。

推奨

① 予防接種は不要であるが、不活化ワクチンは接種してもよい（エビデンスレベル　C　根拠の確かさ　1）。
② 生ワクチンは禁忌であるが、BCG は接種してもよい（エビデンスレベル　C　根拠の確かさ　1）。
③ SARS-CoV-2 ワクチンは接種してもよい（エビデンスレベル　C　根拠の確かさ　1）。

D．考察

成人XLAで合併症がなく一見健常人と変わらない例もあるが、思春期以降は合併症（特に呼吸器合併症）に留意したフォローが必要である。特に問題となる慢性呼吸器感染症の早期診断のためには胸部エックス線、胸部CT、呼吸機能検査の定期的検査が重要と思われる。その他に*Helicobacter*感染症、慢性神経疾患、消化器がんといった致死的合併症も少なからず見られるため、漫然と免疫グロブリン補充療法を続けることなく、さまざまな合併症に留意しながら、フォローすべきである。一人の患者さんがいくつもの合併症を抱えることもまれではなく、管理に難渋することもある。

E．結論

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

F．研究発表

1.　論文発表

原著論文

1) Wada S, Namiki T, Ebata A, Takeichi T, Akiyama M, Yamada M, Hijikata A, Shimomura Y, **Kanegane H**, Okiyama N. Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an NFKB2 variant. ***J Dtsch Dermatol Ges***. 2024 Jan;22(1):118-120.
2) Takagi M, Hoshino A, Bousset K, Röddecke J, Martin HL, Folcut I, Tomomasa D, Yang X, Kobayashi J, Sakata N, Yoshida K, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Dörk T, **Kanegane H**. Bone Marrow Failure and Immunodeficiency Associated with Human RAD50 Variants. ***J Clin Immunol***. 2023 Nov;43(8):2136-2145
3) Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, Swaminathan VV, Cheng Y, Abu-Arja RF, Fu B, Laberko A, Albert MH, Hauck F, Bucciol G, Bigley V, Elcombe S, Kharya G, Pronk CJH, Wehr C, Neven B, Warnatz K, Meyts I, Morio T, Gennery AR, **Kanegane H**. An International Survey of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for X-Linked Agammaglobulinemia. ***J Clin Immunol.*** 2023 Nov;43(8):1827-1839.
4) **金兼弘和**. 成人における先天性免疫不全症の診察. 臨床血液. 2023 Aug; 64(8): 772-81.

総説

1) Moriya K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, **Kanegane H**, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Clinical practice guideline for activated phosphatidyl inositol 3-kinase-delta syndrome in Japan. ***Immunol Med***. 2023 Dec;46(4):153-157.

2.　学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1) **Kanegane H**. Flow cytometry use in Primary Immunodeficiency disorders. Mini-symposium: Inborn errors of immunity. 2023 Oct. 27. 香港.
2) **金兼弘和**, 遠藤明史, 岡田賢, 大西秀典, 石村匡崇, 西小森隆太, 村松英城, 和田泰三, 今井耕輔, 野々村恵章, 久我敦, 坂本航, Russo-Schwarzbaum Sharon, Liang-Hui Chu, McCoy Barbara, Li Zhaoyang, Yel Leman. 原発性免疫不全症症候群(PID)日本人患者を対象に 20%皮下注免疫グロブリン製剤を毎週または遠隔

投与した第三相試験. 第 55 回日本小児感染症学会・学術集会. 2023 Nov. 26. 名古屋.

3) 小林杏珠, 友政弾, 佐倉文祥, 浅野孝基, 土方敦司, 内山徹, 岡田賢, 森尾友宏, 高木正稔, **金兼弘和**. 成人期に診断された ADA 欠損症. 第 14 回関東甲信越免疫不全症研究会. 2023 Sept. 24. 東京.

4) 星野顕宏, 高木正稔, 友政弾, 小林純也, 坂田尚己, 森尾友宏, **金兼弘和**. RAD50 欠損症による骨髄不全と免疫異常症. 第 162 回小児血液腫瘍免疫懇話会. 2023 Sept.8. Web 開催.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の診療ガイドライン作成について

研究分担者　高田英俊　研究協力者　穂坂　翔
筑波大学医学医療系小児科

研究要旨
免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は、外胚葉形成異常を特徴とする原発性免疫不全症候群である。歯牙形成異常や粗な頭髪などの外胚葉形成異常に加え、自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常が認められる。難治性の炎症性腸疾患を呈する事もあり、その臨床像は症例により多彩である。令和5年度には、令和2年度に策定したガイドラインを最新のエビデンスをもとに改訂した。

A．研究目的

原発性免疫不全症の2022 年の International Union of Immunological Societies (IUIS)の分類によると、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症には3 つの疾患（原因遺伝子）が含まれている。いずれも希少疾患であるため、この疾患が見逃されることなくできるだけ早期に正しく診断され、適切な治療・管理を受ける事ができるように、令和2年度に作成したガイドラインをもとに最新のエビデンスを踏まえて改訂作業を行った。

B．研究方法

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症に関する文献をPubMedで渉猟し、臨床所見、検査所見を取りまとめガイドラインを作成した。
これまでの報告例を参考に診断、治療、問題になりうる点を抽出しクリニカルクエスチョン（CQ）とその回答を作成した。
（倫理面への配慮）
該当する事項はない。

C．研究結果

改訂した診療ガイドラインを別紙に示す。
免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症には、*IKBKG* 遺伝子異常によるもの（X 連鎖潜性遺伝)、*NFKBIA* 遺伝子の異常によるもの（常染色体顕性遺伝）、*IKBKB* 遺伝子異常によるもの（常染色体顕性遺伝）が含まれるが、これら3疾患の病態はNF-κB 経路の異常であることで共通している。しかし実際には、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症のほとんどは、*IKBKG* 遺伝子異常によるものであり、他の2 疾患は極めてまれであるため、*IKBKG*遺伝子異常による免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症を中心に、その臨床像、診断・治療についてわかりやすく説明した。臨床像の説明として、表1 に、主な症状と検査所見を示し、各々が見られる頻度を総説から引用して記載し、見やすい形で提示した。特に身体所見では、外胚葉形成異常症の代表的所見を詳細に記載し、身体所見からすぐにこの疾患が想起されるように工夫した。診断フローチャートでは、臨床像からNF-κB 経路のシグナル伝達異常の証明や遺伝子検査に至る流れを明確にした。治療は、この疾患の臨床像が多彩である事を考慮し、適切な感染予防、合併症予防・管理が行えるようにわかりやすく記載した。特に造血幹細胞移植については、現時点では必ずしも良い成績ではない事を考慮し、その適応を充分考慮すべきであると記載した。
フォローアップ指針では、皮膚科や歯科など、複数の診療科で連携して診療していく必要がある点を記載した。診療上注意すべき点として、遺伝性に配慮した説明が必要な点、特に家系内の色素性失調症の症状を有する女性への遺伝カウンセリングが重要である点について記載した。予後、成人期の課題として、炎症性腸疾患など予後に大きく影響する点に関する管理の重要性を記載した。
CQとして、① ST合剤を感染予防に使用すべきか、② 抗真菌剤を感染予防に使用すべきか、③ 免疫グロブリンの定期投与は感染予防として必要か、④ 造血幹細胞移植は適応となるか、

⑤ 炎症性腸疾患に対してTNF 阻害薬は適応となるか、という合計5 つのCQ を設け、これまでの知見を基に、総合的かつ客観的に記載した。

D．考察

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は稀な疾患であるが、臨床像を十分に把握し、免疫学的な病態を基盤としたスクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせて診断する事が重要である。臨床像や合併症が多彩であるため、重症度を適切に把握して治療・管理方針を決定していく事も重要である。
免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症に関するCQとして5項目を作成したがいずれもエビデンスが乏しく、前回の令和2年版ガイドライン以降で新たに発表されたエビデンスはなかった。そのためCQについてはいずれもエキスパートオピニオンの意味合いが強く、これらは研究班での討議を経て確定した。
今後も最新のエビデンスをCQに反映させていくことが望ましい。特に本症に合併することが多い炎症性腸疾患に関しては近年多くの分子標的薬が開発されていることもあり、感染リスクが高い本症に対して今後多くのエビデンスが蓄積されていくことを期待する。

E．結論

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の診療ガイドライン（令和5年版）を作成した。今後も最新の知見をガイドラインに反映させることで、この疾患が早期に正しく診断され、適切な治療・管理によりQOL を高く維持できることを期待する。

F．研究発表

1. 論文発表

Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2024 Mar;71(3):e30809.

Kido T, Hosaka S, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H. Initial manifestations in Patients with Inborn Errors of Immunity Based on Onset Age: a Study from a Nationwide Survey in Japan. J Clin Immunol. 2023 May;43(4):747-755.

2. 学会発表
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
なし

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

ブルーム症候群、その他の DNA 修復障害の診断基準に関する研究

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
研究協力者　加藤　善一郎　岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻
研究協力者　金子　英雄　岐阜県総合医療センター小児療育内科
研究協力者　三輪　友紀　岐阜大学大学院医学系研究科小児科学

研究要旨
「ブルーム症候群」は、二本鎖 DNA を一本鎖に巻き戻すヘリカーゼタンパクである BLM の異常により発症する原発性免疫不全症であり、生下時からの小柄な体型、特異顔貌(鳥様顔貌)、日光過敏性血管拡張性紅斑、高率な悪性腫瘍の発生を特徴とする。免疫不全症としては血清 IgM や IgA の低下を認めることが多い。診断は BLM 遺伝子解析によってなされるが、姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange)を調べる事でスクリーニングが可能である。また別途診療ガイドラインが策定されている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、 PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群を除く DNA 修復障害について「その他の DNA 修復障害」として 7 疾患をまとめた診療ガイドラインが策定されている。令和 5 年度は、前回令和 2 年度に作成した診療ガイドラインを、最新の文献情報を元に更新・修正、さらに新規疾患の追加を行った。

A．研究目的

先天性免疫異常症の分類のうち、“免疫不全を伴う特徴的な症候群”に含まれる疾患の中で、本研究では「ブルーム症候群」と、別途診療ガイドラインが策定されている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、 PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群を除く DNA 修復障害について「その他の DNA 修復障害」としてそれぞれの診断基準、診療ガイドラインについて、最新の文献情報を元に更新・修正することを目的としている。

B．研究方法

令和2年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)原発性免疫不全症候群の診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班にて作成した「ブルーム症候群」、「その他のDNA修復障害」の診断基準、診療ガイドラインを基に、2023年11月までの文献情報を収集し、それを元に診断基準、診療ガイドラインの改定を行なう。さらにClinical Question (CQ)を更新・修正し、研究班内での討議を経て確定版を作成する。

(倫理面への配慮)
該当なし

C．研究結果

別添の「ブルーム症候群の診療ガイドライン」(令和 5 年度版)及び「その他の DNA 修復障害」の診療ガイドライン(令和 5 年度版)を参照。

D．考察

「ブルーム症候群」は、特徴的な臨床症状で疑い、姉妹染色分体組み換え(SCE)により患者診断スクリーニングが可能である。SCE の亢進があれば BLM 遺伝子解析を行い診断するが、亢進がみられない場合は類縁疾患であるロスムンド・トムソン症候群等を鑑別する必要がある。また SCE 亢進がみられるが、BLM 遺伝子変異が同定されない場合は、TOP3A, RMI1, RMI2 遺伝子の確認が必要である。診断確定には遺伝子検査が必須であるが、現在かずさ遺伝子検査室にて、ロスムンド・トムソン症候群遺伝子検査として、RECQL4, WRN, ATM, USB1, DKC1, TERT, NOP10, NHP2, BLM, TOP3A, RMI1, RMI2 が一括して検査可能になっている。今年度は診断フローチャートの大きな改定はなかった。診療ガイドラインについては、研究協力者の金子らが 2010 年に実施した全国調

査の結果が論文として報告されたため、その内容を反映した(Kaneko H, J Hum Genet. 2023)。また治療については、新たに造血細胞移植を施行した症例報告があり、それを踏まえた記載に更新した(Nie D, Br J Haematol. 2020, Nishiyama Y, Pediatr Blood Cancer. 2023)。フォローアップ指針について文献情報を参考に拡充記載した(Cunniff C, J Med Genet A. 2018)。

MCM4欠損症、POLA1欠損症、FILS症候群、POLE2欠損症、NSMCE3欠損症、リガーゼI欠損症、GINS1欠損症、ERCC6L2欠損症、MCM10欠損症では、いずれもDNA修復障害を基盤として、免疫不全症状に加え、それぞれの疾患に特徴的な臨床症状を示す。これらを「その他のDNA修復障害」として診療ガイドライン、診断フローチャートにとりまとめた。前回作成版からIUIS分類上に新たに登録された、X連鎖網状色素異常症(POLA1欠損症)、MCM10欠損症の2疾患が追加になっている。診断確定には遺伝子検査が必須であるが、現在かずさ遺伝子検査室にて、DNA修復異常症遺伝子検査として、ATM, MRE11, NBS1, RAD50, LIG4, NHEJ1, DCLRE1C, PRKDC, DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS, RNF168, MCM4, BLMが一括して検査可能である。この検査に含まれないPOLA1, POLE1, PLE2, NSMCR3, LIG1, GINS1, ERCC6L2, MCM10については研究としての解析が必要となる。

E．結論

「ブルーム症候群の診療ガイドライン」（令和5年度版)及び「その他のDNA修復障害」の診療ガイドライン(令和5年度版)を策定した。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Miyamoto T, Izawa K, Masui S, Yamazaki A, Yamasaki Y, Matsubayashi T, Shiraki M, Ohnishi H, Yasumura J, Kawabe T, Miyamae T, Matsubara T, Arakawa N, Ishige T, Takizawa T, Shimbo A, Shimizu M, Kimura N, Maeda Y, Maruyama Y, Shigemura T, Furuta J, Sato S, Tanaka H, Izumikawa M, Yamamura M, Hasegawa T, Kaneko H, Nakagishi Y, Nakano N, Iida Y, Nakamura T, Wakiguchi H, Hoshina T, Kawai T, Murakami K, Akizuki S, Morinobu A, Ohmura K, Eguchi K, Sonoda M, Ishimura M, Furuno K, Kashiwado M, Mori M, Kawahata K, Hayama K, Shimoyama K, Sasaki N, Ito T, Umebayashi H, Omori T, Nakamichi S, Dohmoto T, Hasegawa Y, Kawashima H, Watanabe S, Taguchi Y, Nakaseko H, Iwata N, Kohno H, Ando T, Ito Y, Kataoka Y, Saeki T, Kaneko U, Murase A, Hattori S, Nozawa T, Nishimura K, Nakano R, Watanabe M, Yashiro M, Nakamura T, Komai T, Kato K, Honda Y, Hiejima E, Yonezawa A, Bessho K, Okada S, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R; Japan CAPS Working Group. Clinical Characteristics of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome and Long-Term Real-World Efficacy and Tolerability of Canakinumab in Japan: Results of a Nationwide Survey. Arthritis Rheumatol. 2024 Jan 25.

2) Iwasa T, Miwa T, Unome S, Hanai T, Imai K, Takai K, Miwa Y, Hori T, Ohnishi H, Matsumoto M, Niwa A, Miyazaki T, Shimizu M. A case of A20 haploinsufficiency complicated by autoimmune hepatitis. Hepatol Res. 2023 Dec 21.

3) Maeda A, Tsuchida N, Uchiyama Y, Horita N, Kobayashi S, Kishimoto M, Kobayashi D, Matsumoto H, Asano T, Migita K, Kato A, Mori I, Morita H, Matsubara A, Marumo Y, Ito Y, Machiyama T, Shirai T, Ishii T, Kishibe M, Yoshida Y, Hirata S, Akao S, Higuchi A, Rokutanda R, Nagahata K, Takahashi H, Katsuo K, Ohtani T, Fujiwara H, Nagano H, Hosokawa T, Ito T, Haji Y, Yamaguchi H, Hagino N, Shimizu T, Koga T, Kawakami A, Kageyama G, Kobayashi H, Aoki A, Mizokami A, Takeuchi Y, Motohashi R, Hagiyama H, Itagane M, Teruya H, Kato T, Miyoshi Y, Kise T, Yokogawa N, Ishida T, Umeda N, Isogai S, Naniwa T, Yamabe T, Uchino K, Kanasugi J, Takami A, Kondo Y, Furuhashi K, Saito K, Ohno S, Kishimoto D, Yamamoto M, Fujita Y, Fujieda Y, Araki S, Tsushima H, Misawa K, Katagiri A, Kobayashi T, Hashimoto K, Sone T, Hidaka Y, Ida H, Nishikomori R, Doi H, Fujimaki K, Akasaka K, Amano M, Matsushima H, Kashino K, Ohnishi H, Miwa Y, Takahashi N, Takase- Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Nakajima H, Matsumoto N. Efficient detection of somatic UBA1 variants and clinical scoring system predicting patients with variants in VEXAS syndrome. Rheumatology (Oxford). 2023 Aug 22:kead425.

4) Kanegane H, Endo A, Okada S, Ohnishi H, Ishimura M, Nishikomori R, Imai K, Nonoyama S, Muramatsu H, Wada T, Kuga A, Sakamoto K, Russo-Schwarzbaum S, Chu LH, McCoy B, Li Z, Yel L. Pharmacokinetics, sa

fety, and efficacy of 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) administered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study. Immunother Adv. 2024 Mar 1; 4(1):ltae001.
5) Haba A, Imaizumi Y, Hayashi D, Yasue S, Otsuka H, Endo S, Ozeki M, Kobayashi K, Miyazaki T, Hara A, Ohnishi H. Detection of transient abnormal myelopoiesis blasts in a liver biopsy specimen by double-immunostaining for full-length GATA1 and CD42b. Hematology. 2023 Dec;28(1):2240135.
6) Matsuo M, Niwa H, Onishi H, Iwata H. A case of generalized pustular psoriasis with discrepant resolution time between pustules and erythema after treatment with spesolimab. J Dermatol. 2023 Nov 13.
7)大西秀典,【これでよくわかる自己炎症性疾患】自己炎症性疾患の診断 自己炎症性疾患をどのように診断するか. 小児科診療. 2023;86(3):253-259.
8)白木真由香, 大西秀典,【これでよくわかる自己炎症性疾患】自己炎症性疾患に対する治療をどうするか 造血細胞移植の可能性. 小児科診療. 2023;86(3):343-347.
9)門脇紗織, 門脇朋範, 大西秀典,【これでよくわかる自己炎症性疾患】知っておきたい自己炎症性疾患 A20ハプロ不全症. 小児科診療. 2023;86(3):289-295.
10) 大西秀典,【血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 選択的IgA欠損症. 日本臨床 別冊(血液症候群II). 2023;248-251.
11) 大西秀典,【血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好中球機能異常症 先天性好中球機能異常症 チェディアック・東症候群. 日本臨床 別冊(血液症候群II). 2023;74-77.
12) 三輪友紀, 大西秀典,【子どもの検査値の判断に迷ったら】サイトカイン. 小児科. 2023;64(13):1592-1598.
13) 大西秀典, DNA修復障害. 原発性免疫不全症候群 診療の手引き 改定第2版. 2023:41-48.
14) 大西秀典, 小児の周期性発熱. 今日の治療指針 私はこう治療している Vol.66. 2024:1495

2. 学会発表
1) 大西秀典: 自己炎症性疾患up to date 2023. 日本リウマチ学会総会・学術集会 (第67回) (2023年4月24-26日 福岡市)
2)大西秀典: 免疫異常疾患における小児科と歯科・口腔外科のクロストーク. 日本小児歯科学会 中部地方会大会(第42回) (2023年9月17日 岐阜市)
3)大西秀典: 希少遺伝子変異と免疫疾患 自己炎症性疾患 炎症性腸疾患(IBD)を呈する疾患を中心として. 日本臨床免疫学会総会(第51回) (2023年10月5-7日 東京)
4)大西秀典, 白木真由香, 三輪友紀, 門脇紗織, 門脇朋範: A20ハプロ不全症の全国疫学調査. 日本小児リウマチ学会学術集会(第32回) (2023年10月13-15日 大宮市)
5)大西秀典: 原発性免疫不全症の新生児マススクリーニングの現状について. 日本小児感染症学会総会・学術集会(第55回) (2023年11月25-26日 名古屋市)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

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

「原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する」研究班

胸腺低形成(DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群)に関する研究

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　山下大紀　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、胸腺低形成(DiGeorge症候群、22q11.2欠失症候群)を担当した。DiGeorge症候群(DGS)は、胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と先天性心疾患を伴う症候群である。今回、これまでの文献知見をまとめた上で、診断基準および重症度分類等を作成した。

A．研究目的

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

B．研究方法

胸腺低形成(DiGeorge症候群、22q11.2欠失症候群)に関してこれまでに得られている臨床知見に基づいて、診断基準、重症度分類、治療、フォローアップ指針等について言及した。

C．研究結果

●診断基準

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

臨床症状、検査所見や家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、Fluorescent in situ hybridization(FISH)解析で22q11.2領域の欠失を直接証明する。Array comparative genomic hybridization(aCGH)や次世代シーケンサーによる大量並列シーケンスの結果を利用したコピー数解析を用いても、22q11.2 領域の欠失の検出が可能である。

22q11.2 領域の欠失が認められない場合は、染色体 10p13-14 等、その他の染色体欠失や *TBX1* などの原因遺伝子変異について検索する。

European Society for Immunodeficiencyが作成している完全型DGS、および不完全型DGSの診断基準を表1に示した。これを参考に作成した、本邦におけるDGSの診断基準(案)、DGSの診断フローチャート(案)をそれぞれ表2、図1に示した。

●重症度分類

DGS患者の重症度は心奇形と免疫能の程度に依存する。心機能については、New York Heart Association機能分類(NYHA分類)を用いてII度(軽度から中等度の身体活動の制限がある)以上を重症とする。免疫能については胸腺が完全欠損し、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する完全型DGSと、中等度から軽度のT細胞数の低下を認める不完全型DGSに分類される。

●治療

完全型DGSでは、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈するため、ニューモシスチス肺炎、真菌感染症の予防目的にST合剤および抗真菌薬の投与、必要に応じて免疫グロブリンの補充を行う。輸血後GVHDおよびCMV感染のリスクを減らすため、放射線未照射血あるいはCMV陽性

血液製剤の使用は避ける。著明な末梢血T細胞減少、T細胞機能障害、機能性抗体の産生不全が認められる場合は、生ウイルスワクチンの接種を控える。胸腺移植が最も根治的な治療法である。しかしながら胸腺移植は、欧米のごく限られた施設でのみ施行可能であり、日本国内で実施可能な施設はない。胸腺移植以外の根治治療として、造血細胞移植が施行される。

不完全型DGSでは、約75%で免疫学的な異常を認めるが、その程度は多岐にわたる。一部の症例では予防的抗菌薬投与や免疫グロブリン補充を要するが、不要な場合も多い。アトピー性皮膚炎や自己免疫疾患の合併も多いため、定期的な評価が必要である。RSV感染流行初期において生後24か月齢以下で先天性心疾患もしくは、T細胞機能異常を有する場合は、RSウイルス感染症予防を目的としたパビリズマブ投与も重要である。

●フォローアップ指針

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

D．考察

DiGeorge症候群(DGS)は、胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と先天性心疾患を伴う症候群である。胚形成初期における第3および第4咽頭嚢の異常形態発生が原因で、多くのDGS患者が、染色体22q11.2領域に欠失を有することが知られている。22q11.2欠失領域には30以上の遺伝子が存在しているが、特にTBX1遺伝子のハプロ不全が大きな役割を担うとされている。

胸腺の低・無形成によるT細胞機能の低下がDGSの免疫不全症の特徴である。胸腺が完全欠損し、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する完全型DGSと、中等度から軽度のT細胞数の低下を認める不完全型DGSに分類される。完全型DGSでは根治的な治療法として胸腺移植、もしくは造血細胞移植が推奨される。DGS患者の重症度と予後は心奇形と免疫能の程度に依存する。

症状が多岐にわたるため、包括的な管理が必要となる。近年、T細胞新生の指標となるT-cell receptor excision circle(TREC)を用いた重症複合免疫不全症に対する新生児マススクリーニングが開始され、本邦でも徐々に広がりをみせているが、T細胞新生能の低下を示す新生児の一部がDGSと診断されている。早期に発見・介入し、各時期に合わせた介入が必要である。

E．結論

胸腺低形成(DiGeorge症候群、22q11.2欠失症候群)の診断基準を作成した。

F．研究発表

1. 論文発表

① Kanegane H, Endo A, Okada S, Ohnishi H, Ishimura M, Nishikomori R, Imai K, Nonoyama S, Muramatsu H, Wada T, Kuga A, Sakamoto K, Russo-Schwarzbaum S, Chu LH, McCoy B, Li Z, Yel L. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) administered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study. Immunother Adv. 2024 Mar 1;4(1):ltae001. doi: 10.1093/immadv/ltae001. eCollection 2024.

② Tsumura Y, Muramatsu H, Tetsuka N, Imaizumi T, Sato K, Inoue K, Motomura Y, Cho Y, Yamashita D, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imaya M, Wakamatsu M, Narita K, Kataoka S, Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Hoshino Y, Takahashi Y. A Japanese retrospective study of non-tuberculous mycobacterial infection in children, adolescents, and young adult patients with hematologic-oncologic diseases. Haematologica. 2023 Oct 26. doi: 10.3324/haematol.2023.283636. Online ahead of print.

③ Kumagai N, Funato Y, Wakamatsu M, Muramatsu H, Mizuno H. Japanese siblings with cartilage-hair hypoplasia exhibiting different severity. Pediatr Int. 2023 Jan-Dec;65(1):e15557. doi: 10.1111/ped.15557.

④ Kono A, Wakamatsu M, Umezawa Y, Muramatsu H, Fujiwara H, Tomomasa D, Inoue K, Hattori K, Mitsui T, Takada H, Minegishi Y, Takahashi Y, Yamamoto M, Mori T, Kanegane H. Successful trea

tment of DOCK8 deficiency by allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors. Int J Hematol. 2023 Oct;118(4):519-525. doi: 10.1007/s12185-023-03613-y.

2. 学会発表

① Manabu Wakamatsu, Hideki Muramatsu, Hironori Sato, Masaki Ishikawa, Daisuke Nakajima, Ryo Konno, Yusuke Kawashima, Motoharu Hamada, Yusuke Okuno, Osamu Ohara, Yoshiyuki Takahashi. Diagnostic utility of aldehyde degradation deficiency syndrome using proteomic analysis. The 3rd Regional Symposium on Myelodysplastic Syndromes（MDSR2024）, 2024/3/15-16, 京都, ポスター.

② 水谷謙介, 若松学, 村松秀城, 前村遼, 山森彩子, 片岡伸介, 成田敦, 西尾信博, 高橋義行. HLA一致同胞から骨髄移植を実施した慢性肉芽腫症の二羊膜二絨毛膜双胎例. 第65回日本小児血液・がん学会学術集会, 2023/9/29-10/1, 札幌, 口演.

③ 村松秀城. Decoding Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Bridging the Gap between Genetic Analysis and Clinical Diagnosis. The 1st International Society of Hematology Webinar（ASH-ISH Joint Session）, 2023/7/16, WEB, 口演.

④ 津村悠介, 村松秀城, 西川英里, 手塚宣行, 成田敦, 井上健斗, 長祐子, 本村良知, 星野仁彦, 高橋義行. 小児血液・腫瘍患者における非結核性抗酸菌感染症についての後方視的全国調査. 第12回日本血液学会東海地方会, 2023/5/21, 名古屋, 口演.

⑤ 西之園翼, 村松秀城, 若松学, 山下大紀, 成田敦, 西尾信博, 深沢達也, 白川雄一, 宮島雄二, 高橋義行. CARD11遺伝子変異による白血球増多を認めた一例. 第12回日本血液学会東海地方会, 2023/5/21, 名古屋, 口演.

⑥ 村松秀城. Genetic basis of bone marrow failure syndromes. 8th International Symposium and 61th Annual Meeting of TSH, 2023/5/9, バンコク, タイ, 口演.

⑦ 村松秀城. Unravelling the DNA in marrow failure. ISBMT 2023, 4th Annual Metting, 2023/5/5, バンガロール, インド, 口演.

⑧ 若松学, 村松秀城, 横井克幸, 中島葉子, 山下大紀, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 山森彩子, 今屋雅之, 成田幸太郎, 谷口理恵子, 片岡伸介, 成田敦, 西尾信博, 酒井好美, 伊藤哲哉, 高橋義行. 新規新生児マススクリーニングで診断し,乳児期にHLAハプロ移植を施行したムコ多糖症I型. 第126回日本小児科学会学術集会, 東京, 2023/4/15-16, 口演.

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　完全型および不完全型DGSの診断基準(European Society for Immunodeficiency作成)

分類	区分	
不完全型DGS	Definitive	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 500/μL 未満であり、以下のうち 1 つを満たす。 ・円錐動脈幹部の心奇形、および低カルシウム血症を認める。 ・円錐動脈幹部の心奇形、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。 ・低カルシウム血症、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。 ・円錐動脈幹部の心奇形、低カルシウム血症および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。
	Probable	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/μL 未満であり、染色体 22q11.2 の欠失がある。
	Possible	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/μL 未満であり、先天性心疾患もしくは低カルシウム血症、もしくは特徴的な顔貌／口蓋の奇形を認める。
完全型DGS	Definitive	CD3 陽性 T 細胞数が 50/μL 未満、かつ胸腺無形成(CD3+CD45RA+CD62L+細胞<50/μL、または TRECs<100/100000T 細胞)、低カルシウム血症、先天性心疾患のすべてを認める。

European Society for Immunodeficiencyのホームページ
https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2[29]から引用改変。

表 2　DGS の診断基準（案）

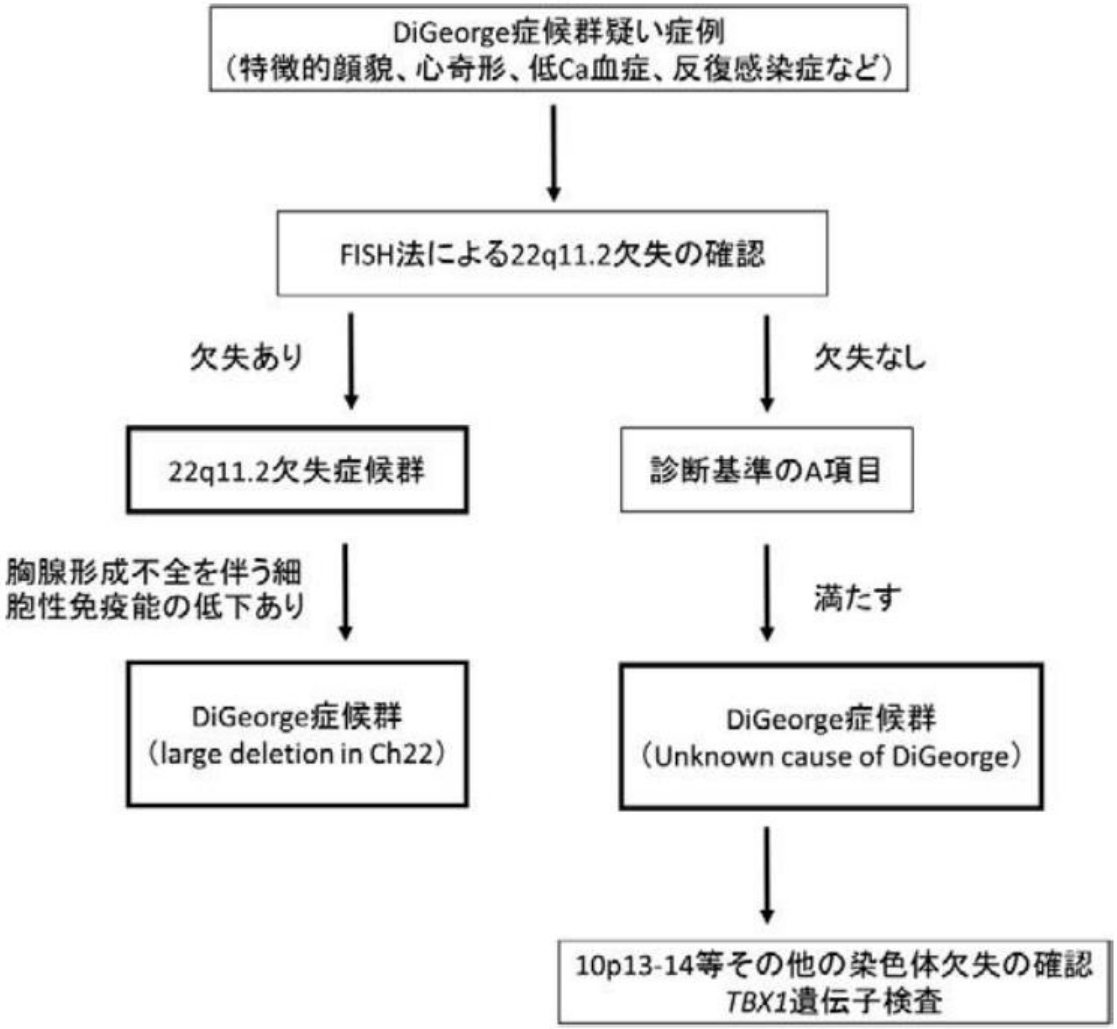
A　主要症状
1. 胸腺形成不全を伴う細胞性免疫能の低下*
2. 副甲状腺低形成
3. 心流出路奇形

B　染色体 22q11.2 領域の欠失

① Bおよび主要症状のA1を満たすものをDGSと診断する。
② Bを満たさず、主要症状A1～3のすべてを満たす場合は、DGSと診断する。
②の場合、表1に記載した染色体22q11.2領域以外の染色体欠失の確認や遺伝子検査を推奨する。
＊CD3+リンパ球数の低下(3 歳未満 1,500/μL 未満、3 歳以上 600/μL 未満)または、PHA

による芽球化反応がコントロールの 30%未満

図 1. DGS の診断フローチャート(案)



厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

「32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害（FHL 症候群)」に対する診療ガイドラインの改訂

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

原発性免疫不全症候群（PID）診療の均てん化を目的として、「32 及び 33 に掲げるもののほかの免疫調節障害（FHL 症候群)」の診療ガイドラインについて、2023 年に新たに報告された MADD 欠損症に関する記載を追記すると共に、治療の推奨を若干修正した。加えて、本邦に於いて近年報告の増えている晩期発症・非典型 FHL3 症例に見出される UNC13D 遺伝子バリアントの機能評価を行い、その病原性を評価した。

A．研究目的

本研究の目的は、原発性免疫不全症（PID）に分類される免疫調節障害をきたす PID のうち、FHL 症候群の診療ガイドラインのアップデートである。加えて、本邦に於いて近年報告の増えている晩期発症・非典型 FHL3 症例に見出される UNC13D 遺伝子の c.2588G>A バリアントについて、その機能と病原性評価を行った。

B．研究方法

上記に掲げた疾患について、令和4年度の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」に於いて作成された診療ガイドラインを基に、新規疾患情報を追加して改訂案を作成した。

UNC13D遺伝子バリアントの評価については、臨床情報の収集と患者血球等を用いた機能評価を行った。

（倫理面への配慮）

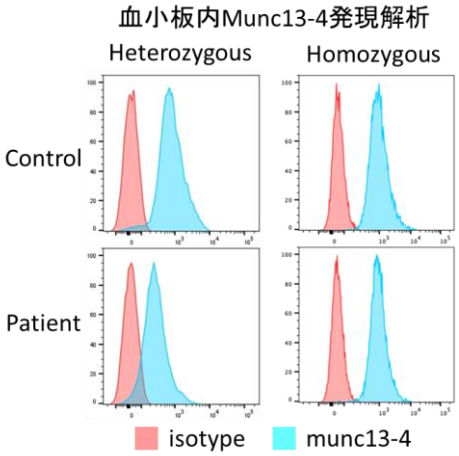
臨床情報の収集と患者検体を用いた機能解析の施行にあたっては、京都大学医の倫理委員会の承認を受けて行われた。

C．研究結果

ガイドラインの改定については、別添「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。

UNC13Dのc.2588G>Aバリアント（東アジアに於けるアレル頻度：0.35%）を保有する非典型的FHL3症例の解析に於いては、ヘテロ接合（対立アレルに機能喪失バリアントを保有）3症例、及びホモ接合1症例について検討を行った。

ヘテロ接合の3症例では何れも中枢神経（脳炎）症状を認め、発症年齢は37歳・15歳・11歳であった。この内、HLHを発症したのは37歳発症の1例のみであり、この症例の姉は同じUNC13D遺伝子型を保有するものの健康体であることが明らかとなった。Flow Cytometryによる血小板内munc13-4蛋白発現解析に於いては、3症例に於いて明らかな低下が確認され、NK細胞の顆粒放出機能低下が確認されたが、IL-2刺激によってある程度回復することが確認された。ホモ接合症例は2歳で血小板減少性紫斑病を発症しており、インフルエンザ脳症の既往が確認されたが、進行性の脳炎は認められなかった。Flow Cytometryによる血小板内munc13-4蛋白発現解析は正常であったが、NK細胞の顆粒放出機能低下が確認された。



D．考察

IUIS分類には登録されていないが、2023年には、Rab27Aと相互作用する分子であるMADDの欠損症で細胞傷害機能低下を生じる症例が報告されている事を追記した。

UNC13Dのc.2588G>Aバリアントは蛋白安定性が軽度低下するものの、ある程度の機能を保持している機能低下型バリアントであることが確認された。アレル頻度と患者と同一の遺伝子型を保有する無症状同胞の存在より、このバリアント保有者の一部が非典型的な症状で発症するのではないかと推察される。

E．結論

35) 32から34に掲げるもののほかの免疫調節障害（FHL症候群）の診療ガイドライン案を改訂した。

F．研究発表

1. 論文発表

Tsubata T, Umezawa N, Yasumi T, Kaneg ane H, Yasuda S. Impaired development of B cells with PRF1 variants in an adult. *Scand J Rheumatol.* 2023 Sep 26:1-3.

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

A(8)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)
分担研究報告書

補体欠損症の疾患概念の浸透と診療ガイドライン確立に関する研究

研究分担者　井上　徳光　和歌山県立医科大学分子遺伝学講座
研究協力者　辻本　弘　和歌山県立医科大学分子遺伝学講座

研究要旨

補体疾患の適切な診療を行うために、すでに作成した国際標準を目指した健常者の補体検査に加え、健常妊産婦で経時的に補体検査を行い、妊産婦の基準値を作成した。妊娠前期(6-13 週)・中期(22-26 週)・後期(34-37 週)・分娩前・分娩後(分娩後 1-3 日)・分娩後 5-7 日・産後 1 ヶ月の 7 点で採取された EDTA 血漿を用いて、9 項目の測定を行った。妊産婦では、以前の報告通り、C3 は妊娠期を通じて高値を示した。分娩後に、補体活性化の程度を示す Ba や sC5b-9 は上昇し、CFH は減少傾向にあり、分娩後に血栓性微小血管症(TMA)が発症しやすいことと関係がある可能性が考えられた。また、今回、先天性補体欠損症の診療ガイドラインを作成した。特に、補体活性化因子欠損症および、最近、次々と開発されている抗補体薬に関する記載も加筆した。抗補体薬の開発に伴い、先天性補体欠損症において易感染性となる莢膜保有細菌に対するワクチンの適応が拡大されており、特に成人での接種が可能となっている点やワクチンを接種しても予防できない血清型が存在する点などを記載した。また、補体の国際的な命名法に変更があり、その点の記載も行った。

A．研究目的

近年、補体制御因子の異常や何らかの要因によって、過剰な補体の活性化を特徴とする疾患が注目されている。これらの疾患は、感染・妊娠・移植などをきっかけにして活性化と制御のバランスが崩れ発症する。最近、これらの活性化を制御する抗補体薬が次々と開発されてきている。しかし、補体システムは、非常に複雑なだけでなく、症状も多彩であることから、病態の理解はしばしば困難である。これまで、日本では整備されていない補体検査を国際標準にするために、我々は、国際的に行われている補体検査の日本人の基準値の作成を行ってきた。しかし、妊婦においては、補体に関わる因子の基準値は、非妊婦と比較して大きく異なることが知られており、また、補体制御因子の欠損症である発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH) や非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)は、妊娠中や出産後に増悪することが報告されている。そこで、今回、妊産婦の各時期の基準値を作成した。特に、疾患との関連性が大きいことが知られている出産前後の補体値の変動を解析した。また、今年度は、先天性補体欠損症の診療ガイドライン作成を行った。特に、先天性補体欠損症のうち、補体活性化に関わる因子の欠損症に注目して、以前作成されたガイドラインを修正・加筆した。現在、補体活性化経路の異なるステップを制御する抗補体薬が開発され、ワクチンの適応の変更なども行われている。そこで、後天的に補体欠損状態になる抗補体薬の治療を受けている患者に対する注意事項も含め加筆した。

B．研究方法

1. 健常妊婦の補体値の変動

健常妊産婦を対象に、前向きに、妊娠前期(6-13週)・中期(22-26週)・後期(34-37週)・分娩前・分娩後(分娩後1-3日)・分娩後5-7日・産後1ヶ月の7点で採取されたEDTA血漿を用いて、9項目(C3, C4, FH, FI, Ba, sC5b-9, C5a濃度, CH50, C1インヒビター活性)の測定を行った。

2. 先天性補体欠損症の診療ガイドラインの作成

以前、作成された先天性補体欠損症の診療ガイ

ドラインの更新を行った。特に、補体活性化に関与する因子の欠損症に注目し、作成した。日本補体学会では、治療薬が、急性発作治療薬、長期予防薬、短期予防薬が発売されたことに伴い、HAE診療ガイドライン改訂2023年版を作成した。

（倫理面への配慮）

健常妊産婦の補体値の変動において、当大学の倫理審査委員会に申請し解析を行った。

C．研究結果

1. 健常妊婦の補体値の変動

登録された115名の妊婦のうち、流産・早産や合併症を持つ妊婦例を除外し、全7点で血漿を採取することができた36例で解析した。C3は全妊娠期間を通じて、非妊婦より高値を示した。CFH, CFIの補体制御因子は、妊娠中期から分娩前まで高値を示したが、CFHは分娩後、一時的に低下した。C4, sC5b-9, Baは、分娩前までは、非妊婦と同等または軽度上昇傾向であったが、分娩後急上昇し、産後1週間で最高値を示した。C1インヒビターは、妊娠中期以降著しい低値を示し、分娩後に回復した。これらの補体値は、分娩1ヶ月で非妊婦レベルに回復した。

2. 先天性補体欠損症の診療ガイドラインの作成

多くの抗補体薬が登場し、終末経路以外にも、古典経路、第二経路、C3に対する抗補体薬が開発されてきている。これらの薬剤は、先天性補体欠損症と同等の易感染性をもたらす可能性がある。それゆえ、抗補体薬を使用する場合においても、先天性補体欠損症と同等の注意が必要と考えられるため、本診療ガイドラインにも「診療上注意すべき点」として記載した。また、抗補体薬の拡大に伴い、海外では接種することが推奨されているが、今まで接種することができなかったインフルエンザ菌b型ワクチンの接種が5歳以上でも可能となった。しかし、髄膜炎菌感染に関しては、日本人に比較的多いB型の予防接種は含まれていないことや最近は分類不能型が増えていることもあり注意が必要であることを記載した。また、今回、国際命名法の変更から、セリンプロテアーゼドメインを含むC2aをC2bと命名することとなったことを記載した。

3. HAE診療ガイドライン改訂2023年版を作成し、日本補体学会の学会誌「補体」に掲載した。

D．考察

今回、健常妊婦の補体検査を行った。妊娠関連でおこる血栓性微小血管症(TMA)の発症は、妊娠後に起こりやすいことが報告されている。今回、妊娠後、H因子の低下が認められ、C4, Ba, sC5b-9の上昇が観察された。それゆえ、出産後におこる補体の活性化が、TMA発症と深く関連しているのではないかと予想できた。

また、近年、抗補体薬の開発が進み、様々なステップの薬剤が開発されている。それゆえ、これらの治療薬を使用している患者においても先天性補体欠損症と同等の感染対策が必要であると考えられる。また、これまでに報告はないが、古典経路やC3に対する阻害剤の使用者には、自己免疫疾患の発症に対して注意が必要であると考えられる。

E．結論

今回、健常妊婦の補体検査値、先天性補体欠損症の診療ガイドラインの作成、HAEの診療ガイドラインの更新を行った。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Fujiyama, N. et al. Clin Exp Nephrol. 2023; 27(12):1010-1020.
2) Osawa K. et al. Intern Med. 2023 Nov 6: 2713-23
3) Tasaki, Y. et al. Front Immunol. 2024 Mar 8;15:1360855.
4) Nishioka, T. et al. BMC Immunology 2023 Nov 8, 24: 42
5) 堀内孝彦ら 補体 2023; 60(2): 103-123

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1) Nishioka, N. et al. Immunobiology 2023; 228 (5): 152507
2) Inoue, N. et al. Immunobiology 2023; 228(5): 152510
3) 辻本弘ら APSID-JSIAD 2024, JOP1-4: 32

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

A(8)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)
分担研究報告書

重症先天性好中球減少症ならびに周期性好中球減少症

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）

研究要旨

重症先天性好中球減少症は、末梢血好中球絶対数低下に伴う感染症の反復・重症化と、MDS/AML への移行を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。近年 ELANE 異常症において、好中球特異抗体陽性率や全身性アミロイドーシスの合併頻度が高いことや、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血の合併例が報告されていることから、自己免疫/自己炎症性疾患の側面について注目されている。また HAX1 異常症において、特に女性において高率に性腺機能低下症を合併するとの報告があり、感染及び悪性転化以外の合併症についても注意深い観察が必要である。周期性好中球減少症は，末梢血好中球絶対数の周期的変動を示す疾患である。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、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慎重な経過観察が必要である。

A．研究目的

36. 重症先天性好中球減少症、37. 周期性好中球減少症の以上２つの疾患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. 重症先天性好中球減少症

1章 疾患の解説

疾患背景

重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia：SCN）は末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）が 500/μL 未満（多くは 200/μL 未満）の重症慢性好中球減少、骨髄像で前骨髄球、骨髄球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。表 1 に 2022 年の International Union of Immunological Society Experts Committee（IUIS）が提案した先天性好中球減少症の一覧を示す[1]。先天性好中球減少症の中で SCN に分類されているのは 5 種類の遺伝子（*ELANE*, *GFI1*, *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*）異常に起因する先天性好中球減少症である。その中で ELANE 異常症は、SCN と、ANC が正常レベルから重症好中球減少まで約 21 日周期で変動を示す周期性好中球減少症の 2 病型を示す。2018 年に SCN の新たな責任遺伝子として、*SRP54* が報告された[2]。SRP54 異常症は、今回 IUIS が提唱した分類では、先天性好中球減少症には分類されているものの、SCN には含まれていない。しかし 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ことから、本ガイドラインでは SRP54 異常症も SCN に含めた。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990 年代に granulocyte colony stimulating factor（G-CSF）が治療に使用されるようになり、感染症による生命予後は劇的に改善した。しかし、国際先天性好中球減少症の登録事業（Severe chronic neutropenia international registry, SCNIR）からは、長期間の G-CSF 製剤使用に

より骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML)に進展する症例の増加が報告されている。したがって、感染症対策として G-CSF の使用は有用であるが、MDS/AML への進展を考慮したフォローが必要となる。現段階での唯一の根治療法は造血幹細胞移植であるが、その適応、移植時期、移植方法等の判断は難しいのが現状である。

病因・病態

発生頻度：世界では 100 万人に 3～8.5 人と推定されている[3]。確定的な数字はないが、本邦ではこれまでの集積から 100 万人に 1-2 人の発生頻度と推測される。本邦では現在までに 100 例程度の患者数が集積されている。遺伝子解析が施行されている症例の集計から、本邦の SCN は主として ELANE 異常症(SCN1)と HAX1 欠損症(SCN3)に限定されていたが、 2016 年に G6PC3 欠損症(SCN4)の本邦第一例目が報告されている[4]。常染色体性優性遺伝形式をとる ELANE 異常症が最も頻度が高く約 75～80%を占めている。HAX1 欠損症は Kostmann 病と呼ばれ、その頻度は約 15%である。全例が *HAX1* 遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で、常染色体劣性遺伝形式をとる。その他の GFI1 欠損症(SCN2)、G6PC3 欠損症、VPS45 欠損症(SCN5)の頻度は明らかではないが、非常に稀と考えられる。SRP54 異常症の頻度は不明であるが、フランスの先天性好中球減少症のレジストリーでは ELANE 異常症に次いで 2 番目に頻度が高いと報告されている[2]。

臨床症状と重症度分類

1）臨床症状

感染症の反復・重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通した臨床所見と経過である。乳児期早期より皮膚感染症（皮下膿瘍, 皮膚蜂巣炎)、細菌性肺炎、中耳炎、臍帯炎、口腔内感染症などの感染の反復と同時に重症化、慢性化が認められる。SCNIR（フランス）からの 143 例の ELANE 異常症患者の臨床症状をまとめた報告によると、病原菌は黄色ブドウ球菌（37.4%)、大腸菌(20%)、緑膿菌(16%)の順に多く認められ、真菌感染症は 1%であった[5]。また重症感染症の比率は 1 歳までが最も多く、6 歳以降は減少が認められている[5]。

2）身体所見

表 1 に示すように、一部の SCN は特徴的な合併所見を呈する。HAX1 欠損症ではてんかんをはじめとした中枢神経系（神運動発達遅滞, 高次脳機能障害など）の合併症の頻度が高く、変異の部位によっては必発の症状であることが報告されている。また SCNIR（ヨーロッパ）からの HAX1 異常症 72 例をまとめた報告によると、特に女性において高率に性腺機能低下症が認められる[6]。G6PC3 欠損症は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張が高率に認める。VPS45 欠損症では腎肥大と骨髄線維化が認められる。SRP54 遺伝子異常は、SCN だけでなく Shwachman-Diamond 症候群（SDS）でも同定されており、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[7]。近年、ELANE 異常症でアミロイドーシスや全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血の合併例が報告されていることから、自己免疫、自己炎症疾患の側面についても注目されている[8,9]。

3）検査所見

末梢血血液検査では好中球減少、特に末梢血での ANC が 500/μL 未満（多くは 200/μL 未満）が持続し、単球増加、好酸球増加が認められることが多い。周期性好中球減少症では、3 週間隔で好中球減少（ANC が 150/μL 以下）と単球増加を相反して認め、SCN との鑑別に有用な所見となる。骨髄像では、骨髄顆粒球系細胞は正形成から低形成であり、前骨髄球あるいは骨髄球での成熟障害が特徴である。明らかな形態異常はみられない。赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。骨髄像から先天性好中球減少症を考慮し、遺伝子検査で確定診断することになる。ELANE 異常症が最も頻度が高いので、頻度順や特徴的な臨床症状を加味して、候補遺伝子の変異を解析することが望ましい。表 1 に示す責任遺伝子の変異が同定される。

4）鑑別診断

乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。乳幼児自己免疫性好中球減少症（autoimmune neutropenia, AIN)は、好中球特異抗原に対する自己抗体産生により、末梢での好中球破壊の亢進が起こり好中球減少症を呈する疾患である。現在施行されている抗好中球抗体の検査は感度、特異性において十分ではなく、検査としての限界がある。そのため、血清中の抗好中球抗体が陽性であってもそれだ

けで免疫性好中球減少症の確定診断にはいたらない点に留意し、臨床所見と経過、骨髄像を併せて診断することが重要である。ELANE 異常症では好中球抗体の陽性率が高いとの報告もあり、免疫性好中球減少症の患者の臨床経過に何らかの "異常"（重症感染症の反復や G-CSF 使用の必要性が高い）がある場合には、遺伝子検査を延期すべきではない[10]。血清中の G-CSF 濃度測定（保険適用外）では SCN は著明な高値、AIN ではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。また、他の先天性骨髄不全症である SDS、先天性角化不全症などで好中球減少を示す疾患の除外が必要である。

5）重症度分類

重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。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り、造血幹細胞移植以外に治療法はない。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。

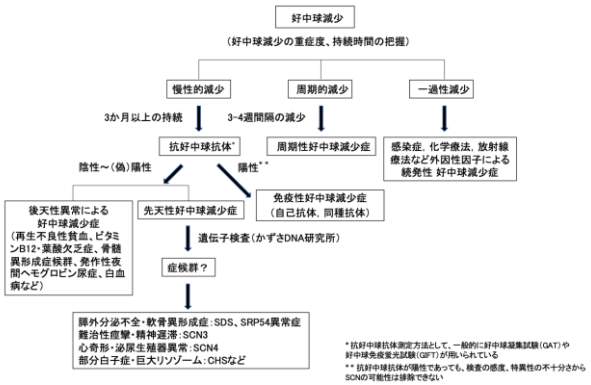
合併症

上記の身体所見の項目で記したように、責任遺伝子により特徴的な合併所見を呈する。感染症の反復、重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通して認められる。

診断

診断フローチャートを簡単に図に示す。3 か月以上にわたる慢性好中球減少を認めた場合、複数回の好中球数測定、周期性の有無、抗好中球抗体の存在などが診断の助けとなる。すべての好中球減少患者に対して一律に骨髄検査をする必要はない。感染症の重症度や反復性、感染症併発時の好中球の増加所見、自然治癒傾向の有無などの臨床経過を観察することが重要である。それでも乳幼児自己免疫性好中球減少症との鑑別が困難な場合、骨髄検査や遺伝子検査に進むべきである。

診断フローチャート（図）



治療

感染症対策が重要であり、Sulfamethoxazole-trimethoprim(ST) 合剤（0.1g/kg/day、分 2）の連日投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアが必要である。ST 合剤の副作用として、発疹や血液障害があり、注意が必要である。G-CSF 投与で約 90%の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。フィルグラスチム（グラン®、フィルグラスチム®）は 50 μg/m²/日、レノグラスチム（ノイトロジン®）は 2-5 μg/kg/day の低用量かつ連日もしくは隔日皮下注から開始し、末梢血所見や臨床症状を考慮しながら増量していく。

ただし、長期間の G-CSF 投与、特に高用量（8 μg/kg 以上）の場合に MDS/AML への進展が高率に認められるので注意が必要である[11]。ELANE 異常症、HAX1 欠損症、G6PC3 欠損症及び SRP54 異常症では MDS/AML 発症例が報告されている（表 1）[3,6,12]。

現在、根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えているが、どの時点で造血細胞移植を行うか、確定したものはない。適切なドナーがいる場合には骨髄非破壊的前処置での移植が推奨されるが、生着不全には注意が必要である。

MDS/AML に移行した場合は、造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、その予後は不良である。MDS/AML 移行例では、抗がん剤による化学療法、寛解導入療法を行うと好中球の回復が認めないため注意が必要となる。

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 G-CSF の長期投与と MDS/AML の発症頻度の関連が報告されており、慎重な経過観察が必要である。近年、本症における白血病発症の機序の詳細が

明らかにされつつある。第一段階として、G-CSF 受容体（*CSF3R*）に後天的な変異が発生する。それにより、C 末端を欠失した異常な G-CSF 受容体を持つ pre-leukemic 細胞となる。一部の症例では、これらの pre-leukemic 細胞に *RUNX1*、*ASXL1* などの遺伝子変異や、monosomy 7 などの染色体異常が加わり、AML へ進展すると考えられている[3][13]。従って、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髄検査、染色体検査、monosomy 7 の有無や、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。

診療上注意すべき点

SCN では、口腔所見の悪化を ST 合剤の投与で予防することは、多くの症例で不可能である。G-CSF は好中球増加のみならず、口腔所見を劇的に改善させるが、G-CSF の投与を継続する場合（特に G-CSF 投与量が多い場合)には、根治療法である造血細胞移植を念頭に入れた経過観察が重要である。

予後，成人期の課題

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行進展が予後を左右する。慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発で、永久歯の維持が困難となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる場合があり、QOL はかなり損なわれることとなる。

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 35

● 指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

表 1 先天性好中球減少症の分類

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. 重症先天性好中球減少症（SCN）					
SCN1 (ELANE異常症)	ELANE	AD	MDS/白血病、SCNもしくは周期性好中球減少症	有り	報告有り
SCN2 (GFI1欠損症)	GFI1	AD	B/Tリンパ球減少		報告無し
SCN3 (HAX1欠損症、kostmann病)	HAX1	AR	認知・神経学的障害、MDS/白血病	有り	報告有り
SCN4 (G6PC3欠損症)	G6PC3	AR	先天性心疾患、泌尿生殖器異常、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張	有り	報告有り
SCN5 (VPS45欠損症)	VPS45	AR	髄外造血、骨髄線維化、腎肥大	無し	報告無し
2. 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
3. X連鎖性好中球減少症	WAS	XLGOF	好中球減少、骨髄球分化障害、単球減少、リンパ系異常	有り	報告有り
4. PI4/LAMTOR2欠損症	LAMTOR2	AR	好中球減少、低ガンマグロブリン血症、CD8+T細胞傷害活性低下、部分白皮症、成長障害	有り	報告無し
5. 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
6. Cohen症候群	VPS13B	AR	顔面形態異常、精神発達遅滞、肥満、脆弱、好中球減少	有り	報告無し
7. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	USB1	AR	網膜症、発達遅滞、顔面形態異常、多形皮膚萎縮	有り	報告有り
8. JAGN1欠損症	JAGN1	AR	骨髄球分化障害、骨減少症	無し	報告有り
9. 3-Methylglutaconic aciduria	CLPB	AR	神経認知発達異常、小頭症、低出生、筋緊張低下、運動失調、痙攣、白内障、子宮内発育遅延	有り	報告有り
10. 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
11. 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
12. Specific granule欠損症	CEBPE	AR	好中球減少、２分葉核好中球	不明	報告無し
13. 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		報告有り
	EFL1	AR	汎血球減少、膵外分泌不全		報告無し
14. HYOU1欠損症	HYOU1	AR	低血糖、炎症性合併症	有り	報告無し
15. SRP54異常症	SRP54	AD	好中球減少、膵外分泌不全	有り	報告有り
16. CXCR2欠損症	CXCR2	AR	好中球減少、Myelokathexis, 反復性歯肉炎、口腔内潰瘍、高ガンマグロブリ	有り	報告無し

MDS: myelodysplastic syndrome, ER: endoplasmic reticulum

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

2章 推奨

CQ1　ST 合剤をはじめとした抗菌薬は感染症予防に有効か？

推奨
重症先天性好中球減少症例の感染予防に ST 合剤投与は推奨される。

エビデンスの強さ　Grade B　推奨 1

要約

有効性を示す強いエビデンスはないが、ST 合剤が重症先天性好中球減少症の感染予防に推奨される。

解説

ST 合剤の有効性についてのランダム化比較試験の報告はない。しかし、白血病における好中球減少や、慢性肉芽腫症等の好中球機能異常を有する他疾患における ST 合剤の有効性を考慮すると、感染症の合併頻度や重症度に応じて推奨される治療法である。歯肉炎、口内炎には部分的にしか効果はない[14]。

CQ2　SCN の感染症予防・治療として G-CSF は有効か？

推奨
重症先天性好中球減少症の感染症予防・治療として G-CSF 投与は推奨される。

エビデンスの強さ　Grade A　推奨 1

要約

強いエビデンスにもとづき、G-CSF 投与は重症先天性好中球減少症の感染予防・治療に推奨されている。

解説

SCN に対する G-CSF 投与の有効性と安全性について検討した試験として、ランダム化比較試験と多施設共同観察研究の報告がある[15,16]。ランダム化比較試験では、G-CSF 投与を受けた 120 例中 108 例で好中球絶対数（ANC)の増加（1,500/μL 以上)、骨髄での成熟

好中球割合の増加を認めた。感染関連事象は50%減少、抗生剤投与は70%減少した[15]。多施設共同観察研究においては、G-CSF 投与により感染及び入院の頻度の減少を認めている[16]。G-CSF 投与の副作用として血小板減少、脾腫大、中等度の貧血、骨痛、皮疹等が報告されている。

G-CSF の投与量や投与頻度、定期投与とするか感染時のみの投与とするかは、G-CSF への反応性や感染症の合併頻度に応じて、個々に決定することが推奨される。長期間の G-CSF 投与と MDS/AML 発症の関連性を示す複数の報告があるため、その使用には十分な注意が必要である[11,17-20]。長期に G-CSF 投与を受けている SCN 患者 374 名について解析を行った SCINR の最新の報告では、15 年間 G-CSF 製剤の使用した患者における MDS/AML の累積発症率は 22%であった[11]。投与量を 8μg/kg 未満と以上に区別すると、前者での MDS/AML の発症頻度は 15%であり、後者の場合には MDS/AML の発症頻度は 34%であったことが報告されている[11]。

SCINR では、周期性好中球では 1-3μg/kg/day、重症先天性好中球減少症では 5μg/kg/day の低用量から投与を開始することを推奨している[3,14]。投与量を 10-14 日毎に徐々に増量し ANC が 1,000/μL 以上が維持できるように調整する。最小容量が決定したら投与回数の調整を行う。モニタリングは 4-6 か月毎が推奨される[14]。G-CSF 投与量が 25-50 μg/kg/day 以上でも ANC が 500/μL 未満であれば、G-CSF 抵抗性として造血幹細胞移植が推奨されている[3]。

CQ3　造血細胞移植は根治治療として推奨されるか？

推奨

G-CSF に反応不良の SCN 患者や MDS/AML を発症した患者において推奨される。

エビデンスの強さ　Grade B　推奨 1

要約

有効性を示す強いエビデンスはないが、SCN 患者が MDS/AML に移行した場合は、造血細胞移植が唯一の治療法となる。悪性転化前に移植を行うという点から、適切なドナーが存在し、G-CSF に反応不良の患者においても造血細胞移植は推奨される。

解説

G-CSF が SCN 患者における感染症コントロールに有効であるため、欧米では造血細胞移植は必須の選択肢ではなく、G-CSF に無反応もしくは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者に限定されていることが多い[21-25]。造血細胞移植の適応があると考えられている G-CSF に無反応な患者においても、造血細胞移植はさまざまな合併症の危険性を有するため、移植の適切な時期についてのコンセンサスは得られていない。MDS/AML に進展した患者においては、造血細胞移植は生存のためにほぼ不可欠な選択肢となる。Choi ら[26]の報告では 1997-2001 年に MDS/AML に対して HSCT を施行された SCN 患者の内、MDS で移植された 2 例は生存しているが、4 例の AML 合併例では HSCT 前に全例寛解導入療法を施行され、全例死亡しており、より早期の骨髄移植を推奨している。

欧州（EBMT）からの報告では、1999 年から 2012 年に欧州や中東で HSCT を施行した 136 名の SCN 患者について解析を行った結果、3 年 OS は 82%、3 年 EFS は 71%、TRM は 17%であった[25]。多変量解析の結果、10 歳以下、最近施行された HSCT、HLA 一致血縁もしくは非血縁ドナーにおいて、有意差をもって OS が高かった。生着不全が 10%、grade2-4 の急性 GVHD が 21%と報告されている。慢性 GVHD の 1 年累積発症率は 20%であった。中央値 4.6 年の観察期間で二次がんの発症は認めていない。このことから HLA 一致ドナーからの移植や、10 歳以下の低年齢での移植は考慮されてもよいと報告している。複数の症例報告においても良好な移植成績が得られている。また最近のフランスからの報告では、2005 年から SCN の移植適応を、それまでの G-CSF に無反応もしくは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者から、G-CSF を 15μg/kg/day 以上の定期投与を受けている患者まで拡大したところ、2005 年以降白血病の合併を認めなかった[27]。このことから HLA 一致率の高い本邦での移植対象については、悪性転化前に移植を行うという点から、適切なドナーがいる場合には、G-CSF に反応性がない患者や AML/MDS を合併した患者以外にも適応されうる。

参考文献

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, 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. Bellanné-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C, Fenneteau O, Callebaut I, Clauin S, Docet A, Damaj GL, Leblanc T, Pellier I, et al.: **Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome**. *Blood* 2018, **132**:1318-1331.

3. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K: **Severe congenital neutropenias**. *Nat Rev Dis Primers* 2017, **3**:17032.

4. 大矢曉 友, 後藤幸子, 金山拓誉, 坂本謙一, 大曽根眞也, 今村俊彦, 小坂喜太郎: **G6PC3 遺伝子変異を認めた重症先天性好中球減少症の一例**. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2016, **53 巻 4 号**:247.

5. Rotulo GA, Plat G, Beaupain B, Blanche S, Moushous D, Sicre de Fontbrune F, Leblanc T, Renard C, Barlogis V, Vigue MG, et al.: **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.

6. Pogozhykh D, Yilmaz Karapinar D, Klimiankou M, Gerschmann N, Ebetsberger-Dachs G, Palmblad J, Carlsson G, Masmas T, Kinsey S, Bartels M, et al.: **HAX1-related congenital neutropenia: Long-term observation in paediatric and adult patients enrolled in the European branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)**. *Br J Haematol* 2023.

7. Carapito R, Konantz M, Paillard C, Miao Z, Pichot A, Leduc MS, Yang Y, Bergstrom KL, Mahoney DH, Shardy DL, et al.: **Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features**. *J Clin Invest* 2017, **127**:4090-4103.

8. Krzyzanowski D, Oszer A, Madzio J, Zdunek M, Kolodrubiec J, Urbanski B, Mlynarski W, Janczar S: **The paradox of autoimmunity and autoinflammation in inherited neutrophil disorders - in search of common patterns**. *Front Immunol* 2023, **14**:1128581.

9. Zhang D, Su G, Hao S, Lai J, Feng S: **Paediatric autoimmune diseases with ELANE mutations associated with neutropenia**. *Pediatr Rheumatol Online J* 2023, **21**:41.

10. Dobrewa W, Madzio J, Babol-Pokora K, Lopacz P, Gierszon A, Guz K, Orzinska A, Uhrynowska M, Jasinska A, Zdunek M, et al.: **A high prevalence of neutrophil-specific antibodies in ELANE-mutated severe congenital neutropenia**. *Pediatr Blood Cancer* 2023, **70**:e30247.

11. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, Dror Y, Kinsey S, Link DC, Newburger PE, et al.: **Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy**. *Br J Haematol* 2010, **150**:196-199.

12. Sabulski A, Grier DD, Myers KC, Davies SM, Rubinstein JD: **Acute myeloid leukemia in SRP54-mutated congenital neutropenia**. *EJHaem* 2022, **3**:521-525.

13. Klimiankou M, Uenalan M, Kandabarau S, Nustede R, Steiert I, Mellor-Heineke S, Zeidler C, Skokowa J, Welte K: **Ultra-Sensitive CSF3R Deep Sequencing in Patients With Severe Congenital Neutropenia**. *Front Immunol* 2019, **10**:116.

14. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB:

Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011, **6**:26.

15. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, Wang W, Jakubowski A, Winton E, Lalezari P, et al.: **A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia**. *Blood* 1993, **81**:2496-2502.

16. Donadieu J, Boutard P, Bernatowska E, Tchernia G, Couillaud G, Philippe N, Le Gall E: **A European phase II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children. Lenograstim Study Group**. *Eur J Pediatr* 1997, **156**:693-700.

17. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, Brown S, Cham B, Kannourakis G, Kinsey SE, et al.: **Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy**. *Blood* 2000, **96**:429-436.

18. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillipe N, et al.: **Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group**. *Haematologica* 2005, **90**:45-53.

19. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, et al.: **The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy**. *Blood* 2006, **107**:4628-4635.

20. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, et al.: **Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register**. *Blood* 2004, **103**:4119-4125.

21. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, Pillon M, Martire B, Ghilardi R, Ramenghi U, et al.: **Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)**. *Am J Hematol* 2012, **87**:238-243.

22. Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, Cornu G, Cowan MJ, Dale DC, Flood T, et al.: **Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation**. *Blood* 2000, **95**:1195-1198.

23. Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, Kato K, Nagatoshi Y, Tabuchi K, Kato S: **Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases**. *Pediatr Transplant* 2010, **14**:657-663.

24. Ferry C, Ouachee M, Leblanc T, Michel G, Notz-Carrere A, Tabrizi R, Flood T, Lutz P, Fischer A, Gluckman E, et al.: **Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register**. *Bone Marrow Transplant* 2005, **35**:45-50.

25. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J,

Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, et al.: **Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation**. *Blood* 2015, **126**:1885-1892; quiz 1970.

26. Choi SW, Boxer LA, Pulsipher MA, Roulston D, Hutchinson RJ, Yanik GA, Cooke KR, Ferrara JL, Levine JE: **Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia with evidence of leukemic transformation**. *Bone Marrow Transplant* 2005, **35**:473-477.

27. Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F, Paillard C, Nachit O, Galambrun C, Gandemer V, Bertrand Y, Neven B, Dore E, et al.: **HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry**. *Bone Marrow Transplant* 2020, **55**:1614-1622.

37. 周期性好中球減少症

1 章 疾患の解説

【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。さらに、CyN では *ELANE* を発現していない初期 CD49f^{+}造血幹細胞が G-CSF に応答し造血幹細胞特異的転写因子である C/EBPα、MLL1、HOXA9 などが発現するが、SCN ではこれら転写因子の発現増加が認められなかったと報告されており、両者の phenotype の違いに関連している可能性がある[12]。

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。ELANE 異常症においてはアミロイドーシスや全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血の合併例が報告されており、ELANE 異常症における自己免疫、自己炎症疾患の側面についても注目されている[13, 14]

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。最近 ELANE 異常症では好中球抗体の陽性率が高いとの報告もあり、免疫性好中球減少症の患者の臨床経過に何らかの "異常"（重症感染症の反復や G-CSF 使用の必要性が高い）がある場合には、遺伝子検査を延期すべきではない[15]。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[16]。

5. 重症度分類

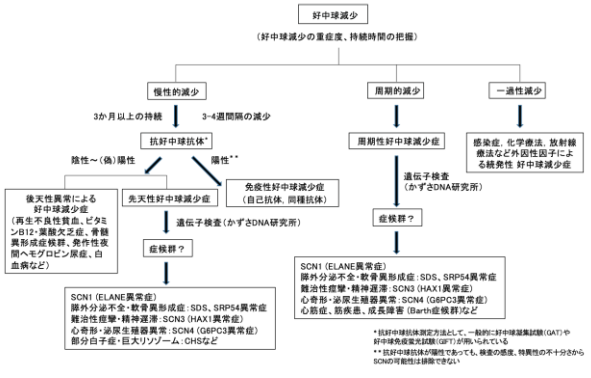
重症度は好中球減少期の感染症の重症度による。好中球減少期には必ず症状があるわけではないが，多くは全身倦怠感，発熱，口内炎，咽頭扁桃炎，皮膚感染症，蜂窩織炎，リンパ節炎，歯肉炎の悪化を伴うが, 長くて数日間である。好中球の増加につれて，症状は軽快する。時に, 高熱と強度の炎症所見を伴った敗血症様の症状を認める。また肺炎を合併することがあるので，早期の入院加療が必要となる（表）。慢性的には慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり, 口腔ケアが不十分な症例では歯牙の喪失につながる可能性があることから, 健康関連 QOL 低下の要因となる。

表

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[17]。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。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[18]。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.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] A. Zeidler, N. Borbaran-Bravo, B. Dannenmann, M. Ritter, M. Nasri, M. Klimiankou, S. Kandabarau, A. Zahabi, J. Konig, C. Zeidler, J. Skokowa, K. Welte, Differential transcriptional control of hematopoiesis in congenital and cyclic neutropenia patients harboring ELANE mutations, Haematologica (2023).

[13] D. Krzyzanowski, A. Oszer, J. Madzio, M. Zdunek, J. Kolodrubiec, B. Urbanski, W. Mlynarski, S. Janczar, The paradox of autoimmunity and autoinflammation in inherited neutrophil disorders - in search of common patterns, Front Immunol 14 (2023) 1128581.

[14] D. Zhang, G. Su, S. Hao, J. Lai, S. Feng, Paediatric autoimmune diseases with ELANE mutations associated with neutropenia, Pediatr Rheumatol Online J 21(1) (2023) 41.

[15] W. Dobrewa, J. Madzio, K. Babol-Pokora, P. Lopacz, A. Gierszon, K. Guz, A. Orzinska, M. Uhrynowska, A. Jasinska, M. Zdunek, W. Mlynarski, S. Janczar, A high prevalence of neutrophil-specific antibodies in ELANE-mutated severe congenital neutropenia, Pediatr Blood Cancer 70(4)

(2023) e30247.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 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　推奨

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.
3. Chen Y, Fang L, Yang X: Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. J Clin Pediatr Dent 37: 307-308, 2013.

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

重症先天性好中球減少症、周期性好中球減少症の以上２つの疾患についての診療ガイドライン改訂を担当した。

Ｆ．研究発表

根

1.　論文発表

1) Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, **Okada S**. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. *Clin Exp Immunol*. 2023; 212(2): 96-106.

2) Shitaoka K, Higashiura A, Kawano Y, Yamamoto A, Mizoguchi Y, Hashiguchi T, Nishimichi N, Huang S, Ito A, Ohki S, Kanda M, Taniguchi T, Yoshizato R, Azuma H, Kitajima Y, Yokosaki Y, **Okada S**, Sakaguchi T, Yasuda T. Structural basis of spike RBM-specific human antibodies counteracting broad SARS-CoV-2 variants. Commun Biol. 2023; 6(1): 395.

3) Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama TA, Makino Y, Hijikata A, Wen S, Ogata T, Okamoto N, **Okada S**, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H. Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality. Front Immunol. 2023; 14: 1121059.

4) Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, Tsumura M, Nihira H, Izawa K, Mitsui-Sekinaka K, Konno R, Kawashima Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Kawaguchi H, Imai K, Nonoyama S, Yasumi T, Ohnishi H, Kanegane H, Ohara O, **Okada S**. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. PNAS Nexus; 2(4): pgad104.

5) Nguyen T, Lau A, Bier J, Cooke KC, Lenthall H, Ruiz-Diaz S, Avery DT, Brigden H, Zahra D, Sewell WA, Droney L, **Okada S**, Asano T, Abolhassani H, Chavoshzadeh Z, Abraham RS, Rajapakse N, Klee EW, Church JA, Williams A, Wong M, Burkhart C, Uzel G, Croucher DR, James DE, Ma CS, Brink R, Tangye SG, Deenick EK. Human PIK3R1 mutations disrupt lymphocyte differentiation to cause activated PI3Kδ syndrome 2. J Exp Med. 2023; 220(6): e20221020.

6) Takasawa K, Mabe H, Nagamatsu F, Amano N, Miyakawa Y, Sutani A, Kagawa R, **Okada S**, Tanahashi Y, Suzuki S, Hiroshima S, Nagasaki K, Dateki S, Takishima S, Takahashi I, Kashimada K.

Growth Hormone Injection Log Analysis with Electronic Injection Device for Qualifying Adherence to Low-Irritant Formulation and Exploring Influential Factors on Adherence. Patient Prefer Adherence. 2023; 17: 1885-1894.

7) Kida Y, Doi T, Imanaka Y, Amatya VJ, Shime N, **Okada S**. Lethal Interstitial Lung Disease Associated with a Gain-of-Function Mutation in IFIH1. J Clin Immunol. 2023; 43(6): 1143-1146.

8) Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hbibi M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, **Okada S**, Sasahara Y, Kure S. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. J Exp Med. 2023; 220(9): e20212276.

9) Kanegane H, Ishimura M, Kawai T, **Okada S,** Okamatsu N, Go M, Noto S. Patient-reported outcomes in patients with primary immunodeficiency diseases in Japan: baseline results from a prospective observational study. Front Immunol. 2023; 14: 1244250.

10) Mizoguchi Y, Tani C, Aizawa M, Tomioka K, Shimomura M, Nishimura S, Matsubara Y, Iwaki D, Tanaka K, Kawaguchi H, Nakashima Y, Mikami Y, **Okada S,** Kobayashi M. Age-specific incidence of joint disease in pediatric patients with hemophilia: A single-center real-world outcome based on consecutive US examination. Haemophilia. 2023; 29(5): 1359-1365.

11) Izumo H, Ishikawa N, Kobayashi Y, Doi T, **Okada S**. A Successful Infliximab Treatment of a Pediatric Case of Severe Polyarteritis Nodosa With a Cerebral Infarction and a Decreased Adenosine Deaminase 2 Activity. Cureus. 2023; 15(10): e47952.

12) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, **Okada S**. Newborn Screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency throughout Japan Has Revealed C12/C0 as an Index of Higher Sensitivity and Specificity. Int J Neonatal Screen. 2023; 9(4): 62.

13) Goda S, Karakawa S, **Okada S**, Kawaguchi H, Kurita E, Noma M, Yamaoka A, Komatsu M, Yanai A, Kashihara M, Fujii T, Onodera R, Taniguchi K, Aizawa M, Kobayashi M. Clinical significance of human neutrophil antigen-1 antibodies in children with neutropenia. Int J Hematol. 2023; 118(5). 627-635.

14) Staines-Boone AT, Vignesh P, Tsumura M, de la Garza Fernández G, Tyagi R, Rawat A, Das J, Tomomasa D, Asano T, Hijikata A, Salazar-Gálvez Y, Kanegane H, **Okada S**, Reyes SOL. Fatal COVID-19 infection in two children with STAT1 gain-of-function. J Clin Immunol. 2023; 44(1): 20.

15) Noma K, Tsumura M, Nguyen T, Asano T, Sakura F, Tamaura M, Imanaka Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Shoji T, Hosokawa J, Izawa K, Ling Y, Casanova JL, Puel A, Tangye SG, Ma CS, Ohara O, **Okada S**. Isolated chronic mucocutaneous candidiasis due to a novel duplication variant of IL17RC. J Clin Immunol. 2023; 44(1). 18.

16) Kobayashi Y, Ishikawa N, Tateishi Y, Izumo H, Eguchi Y, Fujii Y, Ono H, **Okada S**. Safety and tolerability of COVID-19 vaccination in adolescents and young adults with epilepsy: a multicenter questionnaire study. J Pediatr Epilepsy. 2023; 13(1): 1-5.

17) Bastard P, Gervais A, Taniguchi M, Saare L, Särekannu K, Le Voyer T, Philippot Q, Rosain J, Bizien L, Asano T, Garcia-Prat M, Parra-Martínez A, Migaud M, Tsumura M, Conti F, Belot A, Rivière JG, Morio T, Tanaka J, Javouhey E, Haerynck F, Duvlis S, Ozcelik T, Keles S, Tandjaoui-Lambiotte Y, Escoda S, Husain M, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Ahlijah G, Abi Haidar A, Soudee C, Arseguel V, Abolhassani H, Sahanic S, Tancevski I, Nukui Y, Hayakawa S, Chrousos GP, Michos A, Tatsi EB, Filippatos F, Rodriguez-Palmero A, Troya J, Tipu I, Meyts I, Roussel L, Ostrowski SR, Schidlowski L, Prando C, Condino-Neto A, Cheikh N, Bousfiha AA, El Bakkouri J; COVID Clinicians; GEN-COVID Study Group; COVID Human Genetic Effort; Peterson P, Pujol A, Lévy R, Quartier P, Vinh DC, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Borghesi A, Pession A, Andreakos E, Marr N, Mentis AA, Mogensen TH, Rodríguez-Gallego C, Soler-Palacin P, Colobran R, Tillmann V, Neven B, Trouillet-Assant S, Brodin P, Abel L, Jouanguy E, Zhang Q, Martinón-Torres F, Salas A, Gómez-Carballa A, Gonzalez-Granado LI, Kisand K, **Okada S,** Puel A, Cobat A, Casanova JL. J Exp Med. 2023; 221(2): e20231353.

18) Liquidano-Perez E, Maza-Ramos G, Perez Arias BA, Lugo Reyes SO, Barragan Arevalo T, Solorzano-Morales SA, Venegas Montoya E, Staines-Boone AT, Guzmán Cotaya R, **Okada S**, Picard C, Patin E, Ramirez-Uribe N, Bustamante-Ogando JC, Scheffler-Mendoza SC, Yamazaki-Nakashimada MA, Saez-de-Ocariz M, Espinosa Padilla SE, Gonzalez-Serrano ME. Clinical, immunological, and genetic description of a Mexican cohort of patients with DOCK8 deficiency. Pediatr Allergy Immunol. 2023; 35(2): e14073.

19) Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, **Okada S**. Using the C14:1/Medium-Chain Acylcarnitine Ratio Instead of C14:1 to Reduce False-Positive Results for Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Newborn Screening in Japan. Int J Neonatal Screen. 2023; 10(1): 15.

20) Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, Karakawa S, **Okada S**. Human STAT1 gain-of-function with chronic mucocutaneous candidiasis; comprehensive review for bench-to-bedside in future. Immunol Rev. 2023; 322(1): 81-97.

21) Goto M, Takahashi H, Yoshida R, Itamiya T, Nakano M, Nagafuchi Y, Harada H, Shimizu T, Maeda M, Kubota A, Toda T, Hatano H, Sugimori Y, Kawahata K, Yamamoto K, Shoda H, Ishigaki K, Ota M, Okamura T, **Fujio K.** Age-associated $CD4^+$ T cells with B cell-promoting functions are regulated by ZEB2 in autoimmunity. Sci Immunol. 2024 Feb 8:eadk1643.

22) Inoue M, Nagafuchi Y, Ota M, Tsuchiya H, Tateishi S, Kanda H, **Fujio K.** Carriers of HLA-DRB1*04:05 have a better clinical response to abatacept in rheumatoid arthritis. Sci Rep. 2023 Sep 14;13(1):15250.

23) Ota M, Nakano M, Nagafuchi Y, Kobayashi S, Hatano H, Yoshida R, Akutsu Y, Itamiya T, Ban N, Tsuchida Y, Shoda H, Yamamoto K, Ishigaki K, Okamura T, **Fujio K.** Multimodal repertoire analysis unveils B cell biology in immune-mediated diseases. Ann Rheum Dis. 2023 Nov;82(11):1455-1463.

24) Nakajima S, Tsuchiya H, Ota M, Ogawa M, Yamada S, Yoshida R, Maeda J, Shirai H, Kasai T, Hirose J, Ninagawa K, Fujieda Y, Iwasaki T, Aizaki Y, Kajiyama H, Matsushita M, Kawakami E, Tamura N, Mimura T, Ohmura K, Morinobu A, Atsumi T, Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, Okamura T, **Fujio K.** Synovial Tissue Heterogeneity in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis Elucidated Using a Cell-Type Deconvolution Approach. Arthritis Rheumatol. 2023 Dec;75(12):2130-2136.

25) Natsumoto B, Shoda H, Nagafuchi Y, Ota M, Okumura T, Horie Y, Okamura T, Yamamoto K, Tsuji M, Otsu M, Taniguchi H, **Fujio K.** Functional evaluation of rare OASL variants by analysis of SLE patient-derived iPSCs. J Autoimmun. 2023 Sep;139:103085.

2. 学会発表
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1） **Satoshi Okada**. Predisposition to Fungus Infections. APSID School. 2023/4/22. Hong Kong.

2) **Satoshi Okada**. The Mechanisms Underlie STAT1 Gain-of-Function. 2nd International Symposium on IEI in the Northen Atlantic. 2023/6/19. Faroe Island.

3) **Satoshi Okada.** Inborn errors of immunity due to GOF and LOF mutations. APSID Webinar. 2023/9/13. Web.

4) **Satoshi Okada.** Severe COVID-19 associate with impaired host immunity. Human Genetics Asia 2023. Tokyo.

5) **岡田 賢.** 小児がん経験者における内分泌障害とトランジション. 第 33 回 臨床内分泌代謝 Update. 2023/11/3. Web (教育講演).

6) **岡田 賢**. 宿主免疫異常による COVID-19 重症化. 第 55 回 日本小児感染症学会総会・学術集会. 2023. 名古屋.

7) **岡田 賢.** PIDJ の仕組みと遺伝子検査の出し方. JSIAD-APSID joint meeting. 2024/3/22. 東京.

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

A(8)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）
分担研究報告書

高IgE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　峯岸克行、

徳島大学　先端酵素学研究所　免疫アレルギー学分野

研究要旨
高 IgE 症候群は、アトピー性皮膚炎と血清 IgE の著しい高値に易感染性の合併を特徴とする原発性免疫不全症である。古典的高 IgE 症候群では、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、特有の顔貌、Cold abscess、病的骨折、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延、感染症罹患時の CRP の上昇不良等を呈する。今回の改定では、古典的高 IgE 症候群の原因遺伝子 5 個と広義の高 IgE 症候群の原因遺伝子 5 個には追加はなかったが、世界の最新の研究に準拠して、診療ガイドラインの改訂を実施した。

A. 研究目的

高 IgE 症候群は、アトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値に易感染性の合併を特徴とする原発性免疫不全症である。高 IgE 症候群は症例数が少なく、適切な早期診断と早期治療が行われないと予後不良な疾患であることから、ランダム化比較試験等が難しいため、本症の診療ガイドラインは３年前に我々が作成したもの以外世界的にも存在しない。旧診療ガイドライン作成時には、高 IgE 症候群の原因遺伝子が STAT3, PGM3, SPINK5, TYK2 の 4 個のみだったが、その後の研究の進展により、IL6ST, IL6R, ZNF341, TGFBR1/2, CARD11 が新しく追加されたため [1]、それに対応する診療ガイドラインの改訂を実施した。

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

高 IgE 症候群の疾患概要、疫学、診断基準、診療ガイドラインを記す。

1. 疾患概要

古典的高 IgE 症候群（Job's 症候群）は、新生児期より発症する重症のアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、皮膚粘膜のカンジダ症を特徴とする原発性免疫不全症である。その多くで特有の顔貌、軽微な外力による骨折（病的骨折）、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織の異常を合併する[2,3]。

古典的高 IgE 症候群は、全高 IgE 症候群の 60-70%を占め、その主要な病因は *STAT3* 遺伝子の突然変異である[4,5]。変異は STAT3 分子の片アレルに起こるミスセンス変異または in frame の欠失または挿入で、機能的にはドミナントネガティブ、片アレルの遺伝子変異がもう一方の正常アレルの STAT3 の機能を阻害するように作用する。STAT3 の遺伝子変異にはホットスポットが存在し、DNA 結合領域のコドン 382 のアルギニン(R)、コドン 463 のバリン(V)、SH2 領域のコドン 637 のバリン(V)の３か所で全体の約３分の２を占める。この３箇所以外の変異は非常に多様で、80 種類以上の異なる変異が報告されている[4,5]。

STAT3 は 40 種以上のサイトカイン・増殖因子のシグナル伝達分子で、その本来の機能は感染症や

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

2017 年以降に、古典的高 IgE 症候群の原因として、IL6ST の機能低下症、ZNF341 欠損症、IL6R 欠損症、さらにドミナントネガティブ IL6ST 異常症が報告された。これにより STAT3 シグナル伝達経路の異常により発症する一連の古典的高 IgE 症候群の存在が明らかになった。これ以外の広義の高 IgE 症候群に関しても、2017 年以前より知られていた、PGM3 の機能低下により発症する PGM3 異常症、SPINK5 の機能喪失により発症する Comel-Netherton 症候群に加えて、TGFBR1/2 の機能獲得型変異による Loeys-Dietz 症候群、CARD11 のドミナントネガティブ変異による CARD11 異常症の報告がされた。

2. 疫学

全高 IgE 症候群の発生頻度は、出生 10 万人から 100 万人に 1 人程度と推定されている。STAT3 ドミナントネガティブの古典的高 IgE 症候群は、常染色体優性遺伝しうるが、日本人では、その約 90%が STAT3 遺伝子の de novo 変異により孤発例として発症していた[3)]。

3. 診断

1) 臨床症状

古典的高 IgE 症候群の典型的な症状の 1 つに炎症所見の明らかでない細菌性膿瘍 (cold abscess) があるが、抗生剤の投与により皮膚細菌感染症の管理が改善したこともあり、最近の症例ではその頻度が低下している。古典的高 IgE 症候群では、特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延等の特徴的な臨床症状を呈することがある診断上重要である。

広義の高 IgE 症候群では、各疾患に特徴的な臨床症状が存在しする。PGM3 異常症では、副鼻腔炎、中耳炎、肺炎などの気道感染症に血管炎、ミオクローヌスが合併する。Comel-Netherton 症候群では、魚鱗癬様紅皮症と特徴的な毛髪の異常(bamboo hair)を呈する。TGFBR 異常で発症する Loeys-Dietz 症候群は、マルファン症候群様の大動脈、骨格病変を特徴とし、口蓋裂・２分口蓋垂、全身の動脈の蛇行、頭蓋骨早期融合、動脈瘤、脊椎側弯症、関節の過伸展などを合併する。CARD11 異常症と TYK2 欠損症では、再発性の皮膚のウイルス感染症を特徴とする。

2) 検査所見

確定診断は遺伝子検査により行われる。STAT3,ZNF341,IL6ST,IL6R,PGM3,SPINK5,TGFBR1,TGFBR2,CARD11,TYK2, ERBIN/ERBB2IP のパネル診断が確定診断には必須である。 これ以外で、診断に重要な臨床検査は、第 1 に高 IgE 血症で、ほぼ全ての症例で 2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症を認める。出生直後は認めないことも有り、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高 IgE 血症は必発である。起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的 IgE が上昇していることから、本症においては抗原特異的 IgE 産生が亢進している可能性が考えられる。また、好酸球数は約 90%の症例で末梢血中の好酸球数が 700 個/um3 以上に増加している。

3) 特殊検査

IL-6, IL-10, IL-23 等のサイトカインに対するシグナル伝達が障害を、古典的高 IgE 症候群の診断に利用することが可能である。

4) 診断基準

古典的高 IgE 症候群は、アメリカ国立衛生研究所(NIH)の診断スコアにより臨床診断されることが多かった。血清 IgE 値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・上気道炎の罹患回数、アトピー性皮膚炎の程度、肺の器質的病変、新生児期の皮疹、カンジダ症、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、関節過伸展、悪性リンパ腫、高口蓋の有無等の臨床診断基準の有無を得点化し、高得点のものを高 IgE 症候群と診断する方法である。これを簡便し、かつ感度と特異度を上げる検討が最近の原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究

（PID 診断・野々山班）で実施された。我々の経験した 40 例の高 IgE 症候群では全例で 2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症を呈しており、複合免疫不全症を除外して、①肺嚢胞、②４回以上の肺炎、③病的骨折、④４本以上の乳歯の脱落遅延、⑤カンジダ症の５項目のうち２項目を満たせば、20 項目の NIH スコア以上の感度と特異度が得られることが明らかになった。一方で、NIH スコアはこれまでに広く古典的高 IgE 症候群の診断に使用されており、特に各症例の臨床像の全体を把握するうえで有用である。

5）鑑別診断

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

4. 診療ガイドラインの作成

4A. Clinical questions

1）**高 IgE 症候群の診断に必要な検査は何か？**

2）**高 IgE 症候群において、抗菌薬の予防的投与は推奨されるか？**

3）**高 IgE 症候群において、抗真菌薬の予防的投与は推奨されるか？**

4）**高 IgE 症候群において、免疫グロブリンの補充療法は推奨できるか？**

5）**古典的高 IgE 症候群に予防接種は推奨されるか？**

6）**高 IgE 症候群において、肺嚢胞の外科的切除術は推奨されるか？**

7）**高 IgE 症候群において、造血幹細胞移植は推奨されるか？**

上記 7 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。

1）『高 IgE 症候群の診断に必要な検査は何か？』

臨床症状より高 IgE 症候群が疑われる症例に、一般的な血液学的・免疫学的検査（T 細胞増殖反応、リンパ球サブセット、免疫グロブリン値、補体価、好中球機能等）を実施する。高 IgE 症候群と鑑別が必要な疾患に DOCK8 欠損症等の高 IgE 血症、易感染性、T 細胞増殖反応低下を呈する疾患がある点に注意が必要である。これらの検査が、正常な場合には、高 IgE 症候群の原因遺伝子のパネル診断を考慮する。

エビデンスの強さ　B　推奨の強さ　1

2）『高 IgE 症候群において、抗菌薬の予防的投与は推奨されるか？』に関しては Chandesris MO [6] Gernez Y [7] を根拠に、90％以上の症例で抗細菌薬の予防投与が実施されており、高いレベルのエビデンスは存在しないものの、有効と考えられた。抗菌薬の第一選択としては、ST 合剤が用いられる。ペニシリナーゼ耐性のペニシリン系抗生物質(フルクロキサシリン等)やマクロライド系(アジスロマイシン等)が投与されることもある。

エビデンスの強さ　C　推奨の強さ　1

3）**『高 IgE 症候群において、抗真菌薬の予防的投与は推奨されるか？』**Gernez Y [7] を根拠に、87％の症例で抗真菌薬の予防投与が実施されている。抗真菌薬の選択に関しては、アスペルギルス対策として、ボリコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール等の予防投与が推奨される。予防投与中であっても肺アスペルギルス症を発症する症例があるに注意が必要である。

エビデンスの強さ　C　推奨の強さ　1

4）**『高 IgE 症候群において、免疫グロブリンの補充療法は推奨されるか？』**に関しては、Chandesris MO [5] によると、50％以上の症例で免疫グロブリンの補充が行われており、実施されて

いる期間では、肺炎の罹患頻度が 9.3/100 人・年であるのに対して、実施されていない期間では 27.8/100 人・年で有意な肺炎予防効果があることが示唆された(Level 4 evidence)。ただし、Gernez Y[7]らも指摘するように、これに関しては、コストとの関連も含めてより高いレベルのエビデンスを今後獲得する必要があると考えられる。

エビデンスの強さ　C　推奨の強さ　1

5) **『古典的高 IgE 症候群に予防接種は推奨されるか？』**に関しては、Chandesris MO [(6)]によると STAT3 異常の高 IgE 症候群の 20 例で、BCG を接種したが副反応は見られなかったとある。STAT3 異常による高 IgE 症候群には、BCG・生ワクチンを含めて通常の予防接種が推奨される。最近の中国からの報告で、16 例中 2 例の STAT3 異常による高 IgE 症候群で BCG の肺への播種が見られたとの報告があり、今後の推移を注意深く見守る必要がある[(8)]。ワクチン接種後に、抗体価上昇の確認が望ましい。

エビデンスの強さ　C　推奨の強さ　1

STAT3 異常以外の高 IgE 症候群では、疾患に特異的な副反応の報告があり専門家へのコンサルトが必要である。

6) **『高 IgE 症候群において、肺嚢胞の外科的切除術は推奨されるか？』**

肺嚢胞のアスペルギスル感染症、多剤耐性緑膿菌感染症が抗生剤投与で改善しない場合には考慮されるが、他の肺の空洞性病変に対する外科的切除術と比較すると合併症の頻度が高く積極的には推奨はしない Gernez Y[(6)]。

7) **『高 IgE 症候群において、造血幹細胞移植は推奨されるか？』**に関しては、感染症とその他の合併症に対して、通常の治療で対処できない場合には、造血幹細胞移植が考慮される。アメリカからの報告では、高 IgE 症候群 69 症例中 4 例で造血細胞移植が実施され、1 例が死亡、1 例が来院中止でフォローアップ不可、2 例が生存、1 例で抗菌薬の予防投与と免疫グロブリン補充が中止できた。造血細胞移植の効果に否定的だった英国のグループが、7 例に造血細胞移植を施行、肺と皮膚の感染症に有効であることを示し、対象症例と時期は今後の検討課題と報告した。1 例で心筋梗塞により早期死亡があり、移植後の慎重な経過観察の必要性が示唆された。

エビデンスの強さ　D　推奨の

E. 結論

高 IgE 症候群の疾患概要、疫学、診断基準と診療ガイドラインを改訂した。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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

文献

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al., Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update.J Clin Immunol. 2020;40:24-40.

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

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

4. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S. et al.,

Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature 2007; 448: 1058-1062.

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

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

7. Gernez Y, Freeman AF, Holland SM et al., Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry. J Allergy Clin Immunol Pract 6, 996-1001, 2018

8. Wu J, Chen J, Tian ZQ et al., Clinical Manifestations and Genetic Analysis of 17 Patients with Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in Mainland China. J Clin Immunol. 2017; 37: 166-179

表 1 高 IgE 症候群の病因

1. 古典的高 IgE 症候群
 1) STAT3-DN による高 IgE 症候群 (STAT3-DN)
 2) ZNF341 欠損症 (ZNF341-LOF)
 3) IL6ST 機能低下症 (IL6ST-hypomorphic)
 4) IL6ST-DN (IL6ST-DN)
 5) IL6R 欠損症 (IL6R-LOF)

2. 広義の高 IgE 症候群
 1) PGM3 機能低下症 (PGM3 hypomorphic)
 2) Comel-Netherton 症候群 (SPINK5-LOF)
 3) Loeys-Dietz 症候群 (TGFBR1/2-GOF)
 4) CARD11 異常症 (CARD11-DN)
 5) TYK2 欠損症 (TYK2-LOF)

DN: dominant negative, LOF: Loss-of-function, GOF: gain-of-function

Hypomorphic: null 変異では異なる表現型をとる

表２ 高 IgE 症候群の診断基準

1) アトピー
2) 易感染性 (10 warning signs + recurrent skin viral infections)
3) 血清 IgE の高値 (年齢別正常値の２倍以上)

を呈する患児を広義の高 IgE 症候群と診断する。このなかで、

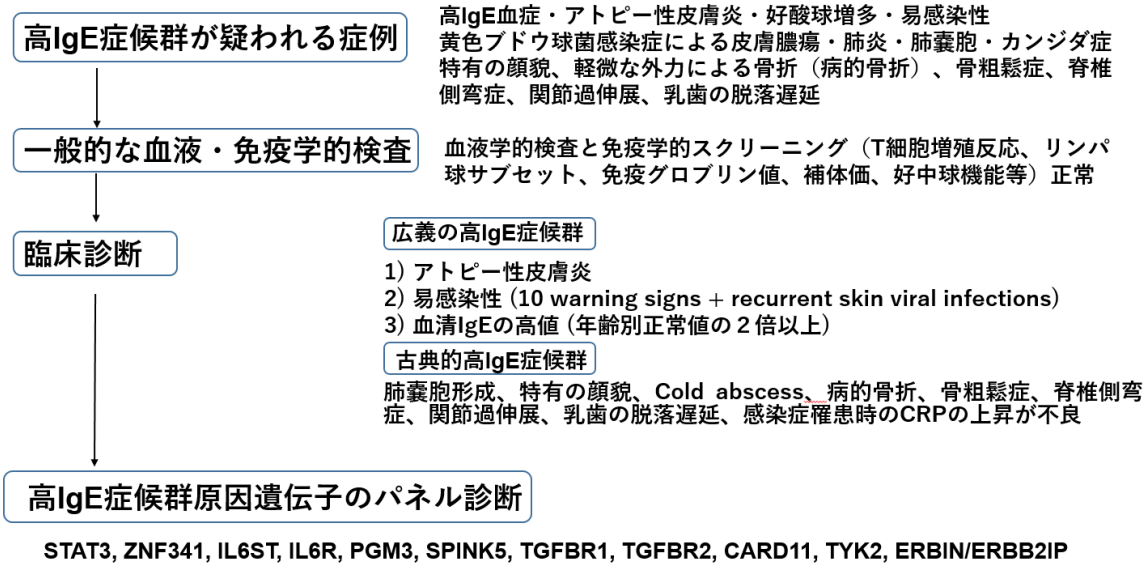
① 肺嚢胞形成
② 特有の顔貌
③ Cold abscess
④ 病的骨折
⑤ 骨粗鬆症
⑥ 脊椎側弯症
⑦ 関節過伸展
⑧ 乳歯の脱落遅延
⑨ 感染症罹患時の CRP の上昇が不良

のうち、1 項目以上を満たすものを古典的高 IgE 症候群と診断する。原因遺伝子(STAT3, ZNF341, IL6ST, IL6R, PGM3, SPINK5, TGFBR1, TGFBR2, CARD11, TYK2, ERBIN/ERBB2IP)のパネル診断により確定診断する。

ERBIN/ERBB2IP に既報の D530Y 変異が存在しても、この変異の minor allele frequency=7.0×10^{-5} のため浸透率が低い等の問題が存在するため、診断には注意が必要である。

A(8)別添 4

高IgE症候群　診断フローチャート



A(8)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)
分担研究報告書

IPEX症候群の診断ガイドラインに関する研究

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	九州大学大学院周産期・小児医療学分野	講師
	江口　克秀	九州大学病院小児科	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　恵志郎	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

先天性免疫異常症(IEI)に関する報告は近年増加し続けており、International Union of Immunological Societies (IUIS) による最新の分類が公表された 2022 年時点で 485 もの疾患が報告されている。今回、IEI のうち免疫調節障害により発症する代表疾患である IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) 症候群について検討を行った。これまでの文献を集積した知見から、その病因と病態を検討し、診断ガイドライン案を作成した。

A．研究目的

本研究では、先天性免疫異常症のうち IPEX 症候群に関して、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、診断ガイドライン案を策定した。

（倫理面への配慮）
本研究においては特に必要としない。

C．研究結果

【疾患概要】
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型糖尿病および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。IUIS分類2022においては免疫調節障害による疾患の一つに分類されている。

【病因・病態および臨床像】
IPEX症候群は制御性T細胞（Treg）の分化にかかわる転写因子FOXP3の異常によって引き起こされ、全世界で300例以上の報告がある。*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。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。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。古典的三徴は腸症・内分泌異常・皮疹であるが必ずしもすべてはそろわず、臨床像は多彩である

上記の知見を参考に診断ガイドライン案を策定した。

D．考察

IPEX症候群では標的臓器に対応する自己抗体が検出される場合があり、中でも抗腸管上皮細胞抗体は特異性が高いが、2024年3月時点で保険適用はない。また、IPEX症候群患者の末梢血フローサイトメトリー解析では$CD4^+CD25^+$Tリンパ球のFOXP3蛋白発現が減少

するが、FOXP3蛋白の完全欠損は稀であり判断が難しいことと、Tregの数そのものは必ずしも欠損しないことに注意が必要である。IPEX症候群と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が、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。治療としては多彩な症状に対する支持療法に加えて免疫抑制療法または造血細胞移植が行われる。免疫抑制療法においては海外でシロリムスの有効性が示されているが、本邦では保険適用外である。免疫抑制療法のみで長期の寛解を維持することは困難であり、現在のところ唯一の根治療法として造血細胞移植の有効性が報告されている。適合ドナーが見つからない症例や比較的軽症例に対する造血細胞移植の選択が今後の課題である。

E．結論

IPEX症候群に関する診断ガイドライン案を策定した。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Pretransplant ribavirin and interferon-α therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant. Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Kinoshita K, Matsuoka W, Motomura Y, Kaku N, Kawaguchi N, Takeuchi T, Ohga S. J Infect Chemother. 2024 Apr;30(4):362-365.
2) Early hematopoietic cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in a regional treatment network in Japan. Ishimura M, Eguchi K, Sonoda M, Tanaka T, Shiraishi A, Sakai Y, Yasumi T, Miyamoto T, Voskoboinik I, Hashimoto K, Matsumoto S, Ozono S, Moritake H, Takada H, Ohga S. Int J Hematol. 2024 Mar 20.
3) Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. Pediatr Blood Cancer. 2024 Mar;71(3):e30809.
4) STIM-mediated calcium influx regulates maintenance and selection of germinal center B cells. Yada Y, Matsumoto M, Inoue T, Baba A, Higuchi R, Kawai C, Yanagisawa M, Kitamura D, Ohga S, Kurosaki T, Baba Y. J Exp Med. 2024 Jan 1;221(1):e20222178.
5) *Williamsia muralis* bacteraemia in a patient with Fanconi anaemia after haematopoietic cell transplantation. Sonoda M, Motomura Y, Ishimura M, Kanno S, Kiyosuke M, Ohga S. Access Microbiol. 2023 Dec 4;5(12):000679.v3.
6) Split Immunological Reconstitution in a NEMO-Deficient Male with Incontinentia Pigmenti and Immunodeficiency. Sonoda M, Ishimura M, Ogata R, Oda H, Ohga S.J Clin Immunol. 2023 Nov;43(8):1743-1746.
7) Heterogeneity and mitochondrial vulnerability configurate the divergent immunoreactivity of human induced microglia-like cells. Yonemoto K, Fujii F, Taira R, Ohgidani M, Eguchi K, Okuzono S, Ichimiya Y, Sonoda Y, Chong PF, Goto H, Kanemasa H, Motomura Y, Ishimura M, Koga Y, Tsujimura K, Hashiguchi T, Torisu H, Kira R, Kato TA, Sakai Y, Ohga S.Clin Immunol. 2023 Oct;255:109756.
8) POT1a deficiency in mesenchymal niches perturbs B-lymphopoiesis. Nakashima K, Kunisaki Y, Hosokawa K, Gotoh K, Yao H, Yuta R, Semba Y, Nogami J, Kikushige Y, Stumpf PS, MacArthur BD, Kang D, Akashi K, Ohga S, Arai F. Commun Biol. 2023 Sep 29;6(1):996.
9) Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hbibi M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S. J Exp Med. 2023 Sep 4;220(9):e20212276.
10) Neonatal intestinal obstruction in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with novel RTEL1 variants. Tobai H, Endo M, Ishimura M, Moriya K, Yano J, Kanamori K, Sato N, Amanuma F, Maruyama H, Muramatsu H, Shibahara J, Narita M, Fumoto S, Peltier D, Ohga S.Pediatr Blood Cancer. 2023 Jun;70(6):e30250. doi: 10.1002/pbc.30250. Epub 2023 Feb 13.

2. 学会発表

1) STIM-mediated store-operated calcium entry regulates positive selection and affinity maturation of germinal center B cells. Yutaro Yada, Masanori Matsumoto, Shouichi Ohga, Tomohiro Kurosaki, Yoshihiro Baba. April 2024 The 7th Annual Scientific Meeting of JSIAD
2) Pretransplant ribavirin and interferon-α therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant; against respiratory viral infection of HCT. Nobutaka Harada, Motoshi Sonoda, Masataka Ishimura, Katsuhide Eguchi, Keishiro Kinoshita, Wakato Matsuoka, Yoshitomo Motomura, Noriyuki Kaku, Naoki Kawaguchi, Takami Takeuchi, Shouichi Ohga. March 2024 A

PSID-JSIAD Congress
3) 先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植-Hydroxyurea単剤によるpreconditioningの有用性-.
足立 俊一、江口 克秀、石村 匡崇、朴 崇娟、木下 恵志郎、矢田 裕太郎、園田 素史、中川 慎一郎、白山 理恵、高畑 靖、菅野 仁、大賀 正一 2024年3月第46回日本造血・免疫細胞療法学会総会・学術集会

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

A(8)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)
分担研究報告書

36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常に関する研究
GATA2 欠損症、CSF2RA 欠損症･CSF2RB 欠損症

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	満尾　美穂	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	日吉　祐介	久留米大学小児科学講座
研究協力者	北城　恵史郎	久留米大学小児科学講座

研究要旨

原発性免疫不全症候群は免疫系疾患の遺伝性疾患である。今回、食細胞機能不全症及び欠損症のうち「36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常」に属する GATA2 欠損症、CSF2RA 欠損症･CSF2RB 欠損症についてガイドラインの改訂をおこなった。それぞれの疾患の CQ（GATA2 欠損症：2、CSF2RA 欠損症･CSF2RB 欠損症：1）に対する推奨文を提案、ガイドライン案を作成して班会議にて検討した。稀少疾患ではあるが、いずれも診療上重要な疾患で、症例の集積によるエビデンス構築が重要である。

A．研究目的

原発性免疫不全症は易感染性を中心とする遺伝性免疫異常症を中心とする疾患群である。近年、上記疾患群に加え、自己免疫現象、炎症を主病態とする疾患群が含まれるようになり、Inborn errors of immunity という疾患概念でとらえられている。

今回、既作成ガイドラインのうち 5 年経過した、食細胞機能不全症及び欠損症「36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常」に属する GATA2 欠損症、CSF2RA 欠損症･CSF2RB 欠損症についてガイドラインの改訂をおこなった。

B．研究方法

新規に同定された疾患、原因遺伝子についての文献を集積、その病態、臨床所見、治療等について情報を集積、診療ガイドライン原案を作成した。さらに同ガイドラインについて班会議（2024年2月9日）にて討議を行い、修正を行った。

（倫理面への配慮）

患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては，“人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿って、提供者その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について、十分配慮しながら研究する。今回の研究では患者臨床情報、検体を用いることはなかった。

C．研究結果

GATA2欠損症ガイドラインの改訂では、前回と同じ2つのCQ（CQ1：GATA2欠損症において感染予防としての免疫グロブリン補充療法の推奨は？ CQ2: GATA2欠損症に対して造血細胞移植の推奨は？）を取り上げ、Systematic Review後、重要な文献から推奨文案を作成した。GATA2欠損症に合併する臨床所見において類似する疾患群（メンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症、疣贅状表皮発育異常症、B細胞欠損症、単球減少症、樹状細胞欠損症、複合免疫不全症、肺胞蛋白症、難聴、リンパ浮腫祥、骨髄不全症候群、胚異常による免疫不全症を素地とする悪性腫瘍）を取り上げ、遺伝子検査による鑑別ができるよう記載した。またフォローアップ指針において、血液疾患の合併のモニタリング、HPV感染症への対応、非定型抗酸菌易

感染性にたいする予防投与などを追記した。

CSF2RA欠損症･CSF2RB欠損症ガイドラインの改訂では新たに、CQ：CSF2RA欠損症･CSF2RB欠損症に対する全肺洗浄の推奨は？を取り上げSR後推奨文案を作成した。鑑別すべき疾患として先天性肺胞蛋白症、抗GM-CSF抗体による自己免疫性肺胞蛋白症､続発性肺胞蛋白症、について記載した。また全肺洗浄以外の治療として、肺移植、造血細胞移植についても言及した。

各疾患に対する診療ガイドラインとして､疾患背景、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、診断上注意すべき点、予後、成人期の課題、社会保障、について記載、報告した。

D．考察

GATA2欠損症では、症例の蓄積とともに易感染性対策がより具体的に記載された。また、骨髄不全症候群・AMLなどの血液悪性疾患合併に伴う分子病態的な知見が増えたが、モニタリングについてのコンセンサスは未報告でその形成が待ち望まれる。

CSF2RA欠損症･CSF2RB欠損症では報告症例が未だ少なく､有効な治療として全肺洗浄が報告されている。近年、肺移植のみでは肺胞蛋白症再燃することが報告されているが､造血細胞移植で良好な結果がえられた症例報告が存在する。ただし、まだ症例数が限られており、今後の症例集積がまたれる。

E．結論

食細胞機能不全症及び欠損症のうち「36から43に掲げるもののほかの、白血球機能異常」に属するGATA2欠損症、CSF2RA欠損症･CSF2RB欠損症についてガイドラインの改訂をおこなった。稀少疾患であり、さらなる症例の集積によるエビデンスの構築が期待される。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Andou M, Tominaga M, Nishikomori R, Gotou K, Komatsu N, Matsuoka M, Kawayama T, Hoshino T. A Case of STAT1 Mutations in Chronic Mucocutaneous Candidiasis Diagnosed in an Adult. Intern Med. 2023.

2) Hojo K, Furuta T, Komaki S, Yoshikane Y, Kikuchi J, Nakamura H, Ide M, Shima S, Hiyoshi Y, Araki J, Tanaka S, Ozono S, Yoshida A, Nobusawa S, Morioka M, Nishikomori R. Systemic inflammation caused by an intracranial mesenchymal tumor with a EWSR1::CREM fusion presenting associated with IL-6/STAT3 signaling. Neuropathology. 2023;43(3):244-251.

3) Kuchitsu Y, Mukai K, Uematsu R, Takaada Y, Shinojima A, Shindo R, Shoji T, Hamano S, Ogawa E, Sato R, Miyake K, Kato A, Kawaguchi Y, Nishitani-Isa M, Izawa K, Nishikomori R, Yasumi T, Suzuki T, Dohmae N, Uemura T, Barber GN, Arai H, Waguri S, Taguchi T. STING signalling is terminated through ESCRT-dependent microautophagy of vesicles originating from recycling endosomes. Nat Cell Biol. 2023;25(3):453-466.

4) Maeda A, Tsuchida N, Uchiyama Y, Horita N, Kobayashi S, Kishimoto M, Kobayashi D, Matsumoto H, Asano T, Migita K, Kato A, Mori I, Morita H, Matsubara A, Marumo Y, Ito Y, Machiyama T, Shirai T, Ishii T, Kishibe M, Yoshida Y, Hirata S, Akao S, Higuchi A, Rokutanda R, Nagahata K, Takahashi H, Katsuo K, Ohtani T, Fujiwara H, Nagano H, Hosokawa T, Ito T, Haji Y, Yamaguchi H, Hagino N, Shimizu T, Koga T, Kawakami A, Kageyama G, Kobayashi H, Aoki A, Mizokami A, Takeuchi Y, Motohashi R, Hagiyama H, Itagane M, Teruya H, Kato T, Miyoshi Y, Kise T, Yokogawa N, Ishida T, Umeda N, Isogai S, Naniwa T, Yamabe T, Uchino K, Kanasugi J, Takami A, Kondo Y, Furuhashi K, Saito K, Ohno S, Kishimoto D, Yamamoto M, Fujita Y, Fujieda Y, Araki S, Tsushima H, Misawa K, Katagiri A, Kobayashi T, Hashimoto K, Sone T, Hidaka Y, Ida H, Nishikomori R, Doi H, Fujimaki K, Akasaka K, Amano M, Matsushima H, Kashino K, Ohnishi H, Miwa Y, Takahashi N, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Nakajima H, Matsumoto N. Efficient detection of somatic UBA1 variants and clinical scoring system predicting patients with variants in VEXAS syndrome. Rheumatology (Oxford). 2023.

5) Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hbibi M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. J Exp Med. 2023;220(9).
6) Ono R, Tsumura M, Shima S, Matsuda Y, Gotoh K, Miyata Y, Yoto Y, Tomomasa D, Utsumi T, Ohnishi H, Kato Z, Ishiwada N, Ishikawa A, Wada T, Uhara H, Nishikomori R, Hasegawa D, Okada S, Kanegane H. Novel STAT1 Variants in Japanese Patients with Isolated Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases. J Clin Immunol. 2023;43(2):466-478.
7) Luca D, Lee S, Hirota K, Okabe Y, Uehori J, Izawa K, Lanz AL, Schütte V, Sivri B, Tsukamoto Y, Hauck F, Behrendt R, Roers A, Fujita T, Nishikomori R, Lee-Kirsch MA, Kato H. Aberrant RNA sensing in regulatory T cells causes systemic autoimmunity. Sci Adv. 2024;10(9):eadk0820.
8) Miyamoto T, Izawa K, Masui S, Yamazaki A, Yamasaki Y, Matsubayashi T, Shiraki M, Ohnishi H, Yasumura J, Kawabe T, Miyamae T, Matsubara T, Arakawa N, Ishige T, Takizawa T, Shimbo A, Shimizu M, Kimura N, Maeda Y, Maruyama Y, Shigemura T, Furuta J, Sato S, Tanaka H, Izumikawa M, Yamamura M, Hasegawa T, Kaneko H, Nakagishi Y, Nakano N, Iida Y, Nakamura T, Wakiguchi H, Hoshina T, Kawai T, Murakami K, Akizuki S, Morinobu A, Ohmura K, Eguchi K, Sonoda M, Ishimura M, Furuno K, Kashiwado M, Mori M, Kawahata K, Hayama K, Shimoyama K, Sasaki N, Ito T, Umebayashi H, Omori T, Nakamichi S, Dohmoto T, Hasegawa Y, Kawashima H, Watanabe S, Taguchi Y, Nakaseko H, Iwata N, Kohno H, Ando T, Ito Y, Kataoka Y, Saeki T, Kaneko U, Murase A, Hattori S, Nozawa T, Nishimura K, Nakano R, Watanabe M, Yashiro M, Nakamura T, Komai T, Kato K, Honda Y, Hiejima E, Yonezawa A, Bessho K, Okada S, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R. Clinical Characteristics of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome and Long-Term Real-World Efficacy and Tolerability of Canakinumab in Japan: Results of a Nationwide Survey. Arthritis Rheumatol. 2024.
9) 西小森隆太, 井手水紀, 田中征治. 【SLE と AAV の新展開】SLE と先天性免疫異常症. 腎と透析. 2023;94(6):892-897. DOI:10.24479/kd.0000000767

2. 学会発表

1) 東陽三, 向井純平, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 田中征治, 西小森隆太, 山下裕史朗. 抗原凝集抗体で診断した腸管出血性大腸菌 O121 感染に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS). 第 126 回日本小児科学会学術集会. 2023.4.14-16（東京）
2) 白木真由香, 三輪友紀, 門脇紗織, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太, 大西秀典. A20 ハプロ不全症に関する全国疫学調査. 第 126 回日本小児科学会学術集会. 2023.4.14-16（東京）
3) 日衛嶋栄太郎, 仁平寛士, 新井勝大, 工藤孝広, 岩間達, 水落建輝, 十河剛, 梶恵美里, 清水泰岳, 竹内一朗, 伊藤夏希, 安田亮輔, 乾あやの, 恵谷ゆり, 西小森隆太, 八角高裕, 井澤和司, 滝田順子. 小児潰瘍性大腸炎の診断における Integrin αvβ6 自己抗体の有用性に関する多施設共同研究. 第 126 回日本小児科学会学術集会. 2023.4.14-16（東京）
4) 粟屋智就, 齋藤潤, 西小森隆太, 萩原正敏. iPS 細胞由来ミクログリアを用いた Aicardi-Goutieres 症候群の中枢神経免疫病態の解析. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023.5.25-27（岡山）
5) 大植啓史, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 宮本尚幸, 仁平寛士, 本田吉孝, 山本修司, 樋口浩和, 山東奈津子, 岩田直也, 荻野諒, 平田惟子, 西谷真彦[伊佐], 中長摩利子, 西小森隆太, 八角高裕, 滝田順子. A20 ハプロ不全症に合併する炎症性腸疾患 3 例の臨床的特徴に関する検討. 第 50 回日本小児栄養消化器肝臓学会学術

集会. 2023.10.20-22（宮城）

6) 日衛嶋栄太郎, 仁平寛士, 村本雄哉, 新井勝大, 工藤孝広, 岩間達, 水落建輝, 十河剛, 梶恵美里, 清水泰岳, 竹内一朗, 伊藤夏希, 安田亮輔, 乾あやの, 惠谷ゆり, 西小森隆太, 八角高裕, 井澤和司, 塩川雅広, 滝田順子. 小児潰瘍性大腸炎の診断における Integrin αvβ6 自己抗体の有用性に関する多施設共同研究. 第 50 回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会. 2023.10.20-22（宮城）

7) 三宅淳, 島さほ, 屋宮清仁, 後藤憲志, 西小森隆太. CYBB 遺伝子完全欠損から XK 遺伝子欠損を疑い McLeod 症候群を診断しえた X 連鎖性慢性肉芽腫症の乳児例. 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2023.11.25-26.（名古屋）

8)金兼弘和, 遠藤明史, 岡田賢, 大西秀典, 石村匡崇, 西小森隆太, 村松秀城, 和田泰三, 今井耕輔, 野々山恵章, 久我敦, 坂本航, Russo-Schwarzbaum Sharon, Chu Liang-Hui, McCoy Barbara, Li Zhaoyang, Yel Leman. 第55回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2023.11.25-26.（名古屋）

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

A(8)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）
分担研究報告書

毛細血管拡張性運動失調症の移行期ガイドライン

研究代表者	森尾友宏	東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野
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
研究協力者	高木正稔	東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座

研究要旨

毛細血管拡張性運動失調症（A-T）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。成人期においてA-Tでは筋萎縮などが出現することがあり、またA-Tバリアントでは持続性複合ジストニアを呈することから、移行期診療に関するガイドラインを作成した。

A．研究目的

毛細血管拡張性運動失調症（A-T）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、また放射線高感受性を示すのが特徴である。成人期には、バリアントタイプで、歩行介助、車椅子、ミオクローヌス、振戦、舞踏用アテトーゼ、眼球運動失行の出現がみられる。古典的タイプで長期臥床が増え、小児期と成人期とで２峰性に痙攣や筋委縮の症状の出現がみられる。また成人期には悪性腫瘍、肺炎だけでなく、出血や低栄養なども死因として増える。これら自然歴を踏まえて、A-TなどのDNA損傷修復異常関連疾患を対象とした移行期医療に関するコンセンサスガイドライン、A-Tにおけるがんサーベイランスに関してのコンセンサスガイドラインの作成が行われている。これらを踏まえて、本邦における移行支援ガイドの策定をめざした。

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A-Tに関する移行期ガイドについて記載した。

（倫理面への配慮）該当なし

C．研究結果

A-Tを含めたDNA損傷修復異常関連疾患を含めた先天性免疫異常症を対象とした移行期医療に関するコンセンサスガイドラインが海外で報告されている。これをもとに、本邦での移行期医療のあり方を提案した。古典的A-Tにおいては小児期からの、主として血液・免疫・神経の領域において継続的な診療が行われるために、成人期への移行においては、小児血液免疫を中心とした専門チームがその準備に当たる方向性が考えられる。成人診療科としては、神経専門医、呼吸器専門医などが鍵となる専門領域となるが、早期より連携を図ることにより、外来診療、入院等において患者が適切な診療が受けられるように配慮が行われるべきであることを提唱した。

D．考察

A-Tの生存期間は平均25歳と報告されている。死因の多くはがんや呼吸器合併症である。成人期には耐糖能異常は脂肪肝など様々な合併症があり、臓器別専門家のサポート得て診療を行っていく必要がある。A-Tバリアントの認知度はまだまだ低く、成人発症も多いため、診断に至っていない例も多いと考える。発がんのサーベイランスに関しては、本邦においては保険診療としてサーベイランスを行う枠組みは構築されていない。また、本疾患のようにエビデンスの少ない領域でガイドラインを作成するのは困難であり、現時点では複数の診療経験のある医師によるエキスパートオピニオンに頼らざるを得ない。

E．結論

「毛細血管拡張性運動失調症の移行期ガイドライン（案）」を作製した。

F．研究発表

A(8)別添 4

1. 論文発表

1）Tsubata T, Umezawa N, Yasumi T, Kanegane H, Yasuda S. Impaired development of B cell with PRF1 variants in an adult. Scand J Rheumatol. 2023. doi: 10.1080/03009742.2023.2256090

2）Itakura T, Sasaki H, Hosoya T, Yamaguchi T, Mimori E, Saimon Y, Iwai H, Umezawa N, Kawata D, Kimura N, Kurata M, Shimizu M, Yasuda S. A novel gain-of function missense variant in PLCG2 associated with autoinflammation and hypergammaglobulinemia. Rheumatology (Oxford). 2023 Apr 24:kead193

2. 学会発表
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1）

2）

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症における移行期支援ガイドライン

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講座　教授
藤尾　圭志　東京大学大学院医学系研究科内科学専攻
アレルギー・リウマチ学　教授
研究協力者　浅野　孝基　広島大学大学大学院医系科学研究科小児科学講座
広島大学原爆放射線医科学研究所放射線ゲノム疾患研究分野
河野　正憲　東京大学大学院医学系研究科内科学専攻
アレルギー・リウマチ学

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）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ある。報告では発症年齢は平均 11.48 ヶ月と推定される。一方で、原発性免疫不全症に対する認知の広がりに伴い、近年成人診断例や小児期からキャリーオーバーする例が散見されるようになり、本疾患における移行期医療支援の整備の重要性が増している。本研究では本疾患の長期フォローアップに向けた移行期医療支援における注意点(主体となる診療科、注意する臨床症状、ワクチン、遺伝カウンセリング、成人期の課題)について検討した。本疾患では罹患する感染症の特殊性から、複数の診療科がケアに関わることが多い。成人期の主治医は小児科主治医、患者本人、家族と連携をとるとともに、複数の診療科を受診する必要性についても説明を行い、十分な理解を得る必要があると考えられる。

A．研究目的

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（近年は、先天性免疫異常症とも呼ばれる）である。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 の欠損が同定されている(1)。現在までに、20 の遺伝子（*IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1, USP18, IRF1*）が MSMD の責任遺伝子として報告されている(2-8)。症状として、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。再発難治性マイコバクテリ感染症に対しては長期にわたる抗菌薬治療が必要となり治療に難渋することも少なくない。発症年齢に関する定まった報告はないが、2022 年に報告された中国からの MSMD 65 症例に関するまとめでは発症年齢は平均 11.48 ヶ月と推定された(9)。近年では、原発性免疫不全症に対する認知の広がりに伴い、成人診断例や小児期からキャリーオーバーする例が散見されるようになり、本疾患における移行期医療支援の整備の重要性が増している。

本研究は MSMD の移行期医療の支援整備のためのガイドライン策定を目的とする。

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

1. 小児期における一般的な診療(概略)

診断：MSMDでは、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(2, 10)。AR STAT1異常症では、ヘルペス属に代表されるウイルスにも易感染性を示す(11, 12)。上記のような臨床症状を呈する場合、MSMDを疑う。また、特徴的な臨床所見を呈するMSMDとしては、NEMO異常症、ISG15異常症やUSP18異常症が挙げられる(5, 13-16)。NEMO異常症では外胚葉形成不全を合併し、ISG15異常症やUSP18異常症では頭蓋内石灰化を合併する。慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫大、貧血などを主症状として、細胞内寄生菌感染の診断が困難な症例もあるので注意が必要である。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。

遺伝子検査（*IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1, USP18, IRF1*）は診断に有用である。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である。ただし、前述のように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。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(17, 18)。

診断基準（**図１**）と診断フローチャート（**図２**）を下に添付する。

治療：播種性BCG感染症では、イソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシンが投与される。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、エタンブトール、リファンピシン、ストレプトマイシン、カナマイシン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、至適抗菌薬の選択が重要である(19-22)。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 IFN-γR1部分欠損症でもIFN-γ投与は有効と報告されており（保険適応外）、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異常症）は最重症で、造血細胞移植が唯一の根治療法となる(2, 12, 25, 26)。

2. 成人期も継続すべき診療（長期フォローアップ計画などを含む）

主体となる診療科：小児期と同様、細胞内寄生菌、結核菌、非結核生抗酸菌、真菌、ヘルペス属に代表されるウイルス感染症に注意が必要である。再発難治性マイコバクテリ感染症に対しては長期にわたる抗菌薬治療が必要となることが多い。そのため、診療の中心は感染症内科や結核診療に精通した呼吸器内科となることが想定される。骨髄炎については病原微生物の検出のため骨生検も必要になることから、整形外科との連携も望ましい。重症MSMD例（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8異常症）においては小児期に造血細胞移植が行われている例がほとんどである。血液内科を中心として当該各科が連携をとり、移植後の長期フォローアップ管理を継続する必要がある。

注意すべき臨床症状：上記のようにマイコバクテリア、細胞内寄生菌に対する易感染性が認められるため、採血検査における炎症反応上昇に注意して経過観察を行う。MSMDにおけるNTM症は骨髄炎などの深部感染症や全身性感染症が特徴的であるというエキスパートオピニオンがあり、留意すべきである。骨痛の新出や増悪が認められる場合は骨髄炎を疑いエックス線検査、CT、MRIなどの画像検査を行うとともに骨生検を行って起炎菌同定に努める。病変部における菌量が少ないためか、培養やPCRで抗酸菌が検出できない症例も数多く存在し、培養の後、PCRを行って初めてBCGが検出され

たという症例も経験する。播種性抗酸菌感染症を想定する場合は抗酸菌血液培養の採取が必要である。発熱、炎症反応上昇を認めるもののfocusが不明の場合、胸部エックス線、腹部超音波検査、場合によってはCTなどの全身画像検査に加えて血液培養、尿培養、気道症状があれば喀痰培養、およびこれらの抗酸菌培養を初期の発熱、炎症源精査として行う必要がある。骨髄炎は通常骨痛を伴うため、問診による骨痛の有無を詳細に聴取することが重要である。なお、骨痛がない部位にも画像上骨髄炎所見を認めることがごく稀にあるため、炎症源が絞れない場合には画像検査の閾値を下げて骨髄炎の有無を検索することを検討する。

易感染性以外に長期的な問題となる合併症は知られていないが、骨髄炎を繰り返す症例における骨変形の可能性については注意が必要である。骨変形への対応について、整形外科と適宜相談する必要がある。

無症状期の予防的な抗菌薬治療を行うべきかどうかについて定まった基準はなく、今後の検討課題である。

ワクチン接種: BCG ワクチンは禁忌であるが、他の予防接種は可能である。ただし、ウイルスに対する易感染性を併発する AR STAT1 異常症では生ワクチンの接種は禁忌であるので、事前に遺伝子変異情報を参照する必要がある。

遺伝カウンセリング: 小児期に診断された患者については、成人期に達した際、あるいは遺伝について理解できる年齢に達した際に、再度遺伝カウンセリングを受けることが望ましい。改めて自身の疾患について遺伝学的見地から理解を深め、患者自身が起こりうる感染症を想定しておくことは感染症の早期発見、治療につながり有用であると考えられる。また、就労、結婚や妊娠・出産などライフステージ、家族計画の変化に応じて適切なカウンセリングを提供する必要がある。遺伝カウンセリングにあたっては、認定された遺伝専門医や遺伝カウンセラーが、遺伝に関する懸念や問題点を共有し、遺伝学的検査の詳細を含む専門的な情報を提供する。この過程で、科学的根拠に基づいた医療情報の提供と共に、心理的および社会的な側面を支援する。

3. 社会支援（小児期・成人期）

MSMD は小児慢性特定疾患として認定されているため、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、原発性免疫不全症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。

● 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 43
告示番号：16
疾病名: メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

● 指定難病
原発性免疫不全症候群　告知番号 65

D．考察

小児医療から成人医療への移行をスムーズに行うために、MSMD を含む原発生免疫不全症患者の成人移行期においては下記の事項を検討することが望ましいと考えられる(27, 28)。

1. 患者ごとのニーズを満たすための質の高い移行プロセスを提供すること
2. 早期から成人診療への移行プロセスを開始すること
3. 患者本人、親などの家族、および小児および成人の専門医チームのメンバーで集まり、密接なコミュニケーションをとること
4. 日常の生活指導に加えて、進学・就職・結婚・妊娠の際のサポート、遺伝についての充分な説明および遺伝診療科と連携すること
5. 原発生免疫不全症の多くは報告数が限られているため、長期予後は不明であることが多く、専門知識を持つ小児科医との連携をとること

E．結論

本研究では小児期における一般的な治療戦略から成人期における治療戦略、社会支援について移行期支援の整備を目的としてガイドライン策定を行なった。MSMD においては罹患する感染症の特殊性から、複数の診療科がケアに関わることが多い。移行期以降の成人期の主治医は小児科主治医、患者本人、家族と連携をとるとともに、複数の診療科を受診する必要性についても説明を行い、十分な理解を得る必要がある。

F．研究発表

1.　論文発表

1) Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, **Okada S**. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. *Clin Exp Immunol*. 2023; 212(2): 96-106.

2) Shitaoka K, Higashiura A, Kawano Y, Yamamoto A, Mizoguchi Y, Hashiguchi T, Nishimichi N, Huang S, Ito A, Ohki S, Kanda M, Taniguchi T, Yoshizato R, Azuma H, Kitajima Y, Yokosaki Y, **Okada S**, Sakaguchi T, Yasuda T. Structural basis of spike RBM-specific human antibodies counteracting broad SARS-CoV-2 variants. Commun Biol. 2023; 6(1): 395.

3) Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama TA, Makino Y, Hijikata A, Wen S, Ogata T, Okamoto N, **Okada S**, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H. Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality. Front Immunol. 2023; 14: 1121059.

4) Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, Tsumura M, Nihira H, Izawa K, Mitsui-Sekinaka K, Konno R, Kawashima Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Kawaguchi H, Imai K, Nonoyama S, Yasumi T, Ohnishi H, Kanegane H, Ohara O, **Okada S**. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. PNAS Nexus; 2(4): pgad104.

5) Nguyen T, Lau A, Bier J, Cooke KC, Lenthall H, Ruiz-Diaz S, Avery DT, Brigden H, Zahra D, Sewell WA, Droney L, **Okada S**, Asano T, Abolhassani H, Chavoshzadeh Z, Abraham RS, Rajapakse N, Klee EW, Church JA, Williams A, Wong M, Burkhart C, Uzel G, Croucher DR, James DE, Ma CS, Brink R, Tangye SG, Deenick EK. Human PIK3R1 mutations disrupt lymphocyte differentiation to cause activated PI3Kδ syndrome 2. J Exp Med. 2023; 220(6): e20221020.

6) Takasawa K, Mabe H, Nagamatsu F, Amano N, Miyakawa Y, Sutani A, Kagawa R, **Okada S**, Tanahashi Y, Suzuki S, Hiroshima S, Nagasaki K, Dateki S, Takishima S, Takahashi I, Kashimada K. Growth Hormone Injection Log Analysis with Electronic Injection Device for Qualifying Adherence to Low-Irritant Formulation and Exploring Influential Factors on Adherence. Patient Prefer Adherence. 2023; 17: 1885-1894.

7) Kida Y, Doi T, Imanaka Y, Amatya VJ, Shime N, **Okada S**. Lethal Interstitial Lung Disease Associated with a Gain-of-Function Mutation in IFIH1. J Clin Immunol. 2023; 43(6): 1143-1146.

8) Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hbibi M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, **Okada S**, Sasahara Y, Kure S. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. J Exp Med. 2023; 220(9): e20212276.

9) Kanegane H, Ishimura M, Kawai T, **Okada S,** Okamatsu N, Go M, Noto S. Patient-reported outcomes in patients with primary immunodeficiency diseases in Japan: baseline results from a prospective observational study. Front Immunol. 2023; 14: 1244250.

10) Mizoguchi Y, Tani C, Aizawa M, Tomioka K, Shimomura M, Nishimura S, Matsubara Y, Iwaki D, Tanaka K, Kawaguchi H, Nakashima Y, Mikami Y, **Okada S,** Kobayashi M. Age-specific incidence of joint disease in pediatric patients with hemophilia: A single-center real-world outcome based on consecutive US examination. Haemophilia. 2023; 29(5): 1359-1365.

11) Izumo H, Ishikawa N, Kobayashi Y, Doi T, **Okada S**. A Successful Infliximab Treatment of a Pediatric Case of Severe Polyarteritis Nodosa With a Cerebral Infarction and a Decreased Adenosine Deaminase 2 Activity. Cureus. 2023; 15(10): e47952.

12) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, **Okada S**. Newborn Screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency throughout Japan Has Revealed C12/C0 as an Index of Higher Sensitivity and Specificity. Int J Neonatal Screen. 2023; 9(4): 62.

13) Goda S, Karakawa S, **Okada S**, Kawaguchi H, Kurita E, Noma M, Yamaoka A, Komatsu M, Yanai A, Kashihara M, Fujii T, Onodera R, Taniguchi K, Aizawa M, Kobayashi M. Clinical significance of human neutrophil antigen-1 antibodies in children with neutropenia. Int J Hematol. 2023; 118(5). 627-635.

14) Staines-Boone AT, Vignesh P, Tsumura M, de la Garza Fernández G, Tyagi R, Rawat A, Das J, Tomomasa D, Asano T, Hijikata A, Salazar-Gálvez Y, Kanegane H, **Okada S**, Reyes SOL. Fatal COVID-19 infection in two children with STAT1 gain-of-function. J Clin Immunol. 2023; 44(1): 20.

15) Noma K, Tsumura M, Nguyen T, Asano T, Sakura F, Tamaura M, Imanaka Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Shoji T, Hosokawa J, Izawa K, Ling Y, Casanova JL, Puel A, Tangye SG, Ma CS, Ohara O, **Okada S**. Isolated chronic mucocutaneous candidiasis due to a novel duplication variant of IL17RC. J Clin Immunol. 2023; 44(1). 18.

16) Kobayashi Y, Ishikawa N, Tateishi Y, Izumo H, Eguchi Y, Fujii Y, Ono H, **Okada S**. Safety and tolerability of COVID-19 vaccination in adolescents and young adults with epilepsy: a multicenter questionnaire study. J Pediatr Epilepsy. 2023; 13(1): 1-5.

17) Bastard P, Gervais A, Taniguchi M, Saare L, Särekannu K, Le Voyer T, Philippot Q, Rosain J, Bizien L, Asano T, Garcia-Prat M, Parra-Martínez A, Migaud M, Tsumura M, Conti F, Belot A, Rivière JG, Morio T, Tanaka J, Javouhey E, Haerynck F, Duvlis S, Ozcelik T, Keles S, Tandjaoui-Lambiotte Y, Escoda S, Husain M, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Ahlijah G, Abi Haidar A, Soudee C, Arseguel V, Abolhassani H, Sahanic S, Tancevski I, Nukui Y, Hayakawa S, Chrousos GP, Michos A, Tatsi EB, Filippatos F, Rodriguez-Palmero A, Troya J, Tipu I, Meyts I, Roussel L, Ostrowski SR, Schidlowski L, Prando C, Condino-Neto A, Cheikh N, Bousfiha AA, El Bakkouri J; COVID Clinicians; GEN-COVID Study Group; COVID Human Genetic Effort; Peterson P, Pujol A, Lévy R, Quartier P, Vinh DC, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Borghesi A, Pession A, Andreakos E, Marr N, Mentis AA, Mogensen TH, Rodríguez-Gallego C, Soler-Palacin P, Colobran R, Tillmann V, Neven B, Trouillet-Assant S, Brodin P, Abel L, Jouanguy E, Zhang Q, Martinón-Torres F, Salas A, Gómez-Carballa A, Gonzalez-Granado LI, Kisand K, **Okada S,** Puel A, Cobat A, Casanova JL. J Exp Med. 2023; 221(2): e20231353.

18) Liquidano-Perez E, Maza-Ramos G, Perez Arias BA, Lugo Reyes SO, Barragan Arevalo T, Solorzano-Morales SA, Venegas Montoya E, Staines-Boone AT, Guzmán Cotaya R, **Okada S**, Picard C, Patin E, Ramirez-Uribe N, Bustamante-Ogando JC, Scheffler-Mendoza SC, Yamazaki-Nakashimada MA, Saez-de-Ocariz M, Espinosa Padilla SE, Gonzalez-Serrano ME. Clinical, immunological, and genetic description of a Mexican cohort of patients with DOCK8 deficiency. Pediatr Allergy Immunol. 2023; 35(2): e14073.

19) Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, **Okada S**. Using the C14:1/Medium-Chain Acylcarnitine Ratio Instead of C14:1 to Reduce False-Positive Results for Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Newborn Screening in Japan. Int J Neonatal Screen. 2023; 10(1): 15.

20) Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, Karakawa S, **Okada S**. Human STAT1 gain-of-function with chronic mucocutaneous candidiasis; comprehensive review for bench-to-bedside in future. Immunol Rev. 2023; 322(1): 81-97.

21) Goto M, Takahashi H, Yoshida R, Itamiya T, Nakano M, Nagafuchi Y, Harada H, Shimizu T, Maeda M, Kubota A, Toda T, Hatano H, Sugimori Y, Kawahata K, Yamamoto K, Shoda H, Ishigaki K, Ota M, Okamura T, **Fujio K.** Age-associated $CD4^+$ T cells with B cell-promoting functions are regulated by ZEB2 in autoimmunity. Sci Immunol. 2024 Feb 8:eadk1643.

22) Inoue M, Nagafuchi Y, Ota M, Tsuchiya H, Tateishi S, Kanda H, **Fujio K.** Carriers of HLA-DRB1*04:05 have a better clinical response to abatacept in rheumatoid arthritis. Sci Rep. 2023 Sep 14;13(1):15250.

23) Ota M, Nakano M, Nagafuchi Y, Kobayashi S, Hatano H, Yoshida R, Akutsu Y, Itamiya T, Ban N, Tsuchida Y, Shoda H, Yamamoto K, Ishigaki K, Okamura T, **Fujio K.** Multimodal repertoire analysis unveils B cell biology in

immune-mediated diseases. Ann Rheum Dis. 2023 Nov;82(11):1455-1463.

24) Nakajima S, Tsuchiya H, Ota M, Ogawa M, Yamada S, Yoshida R, Maeda J, Shirai H, Kasai T, Hirose J, Ninagawa K, Fujieda Y, Iwasaki T, Aizaki Y, Kajiyama H, Matsushita M, Kawakami E, Tamura N, Mimura T, Ohmura K, Morinobu A, Atsumi T, Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, Okamura T, **Fujio K.** Synovial Tissue Heterogeneity in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis Elucidated Using a Cell-Type Deconvolution Approach. Arthritis Rheumatol. 2023 Dec;75(12):2130-2136.

25) Natsumoto B, Shoda H, Nagafuchi Y, Ota M, Okumura T, Horie Y, Okamura T, Yamamoto K, Tsuji M, Otsu M, Taniguchi H, **Fujio K.** Functional evaluation of rare OASL variants by analysis of SLE patient-derived iPSCs. J Autoimmun. 2023 Sep;139:103085.

2. 学会発表
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1） **Satoshi Okada**. Predisposition to Fungus Infections. APSID School. 2023/4/22. Hong Kong.

2) **Satoshi Okada**. The Mechanisms Underlie STAT1 Gain-of-Function. 2nd International Symposium on IEI in the Northen Atlantic. 2023/6/19. Faroe Island.

3) **Satoshi Okada.** Inborn errors of immunity due to GOF and LOF mutations. APSID Webinar. 2023/9/13. Web.

4) **Satoshi Okada.** Severe COVID-19 associate with impaired host immunity. Human Genetics Asia 2023. Tokyo.

5) **岡田 賢.** 小児がん経験者における内分泌障害とトランジション. 第 33 回 臨床内分泌代謝 Update. 2023/11/3. Web (教育講演).

6) **岡田 賢**. 宿主免疫異常による COVID-19 重症化. 第 55 回 日本小児感染症学会総会・学術集会. 2023. 名古屋.

7) **岡田 賢.** PIDJ の仕組みと遺伝子検査の出し方. JSIAD-APSID joint meeting. 2024/3/22. 東京.

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

参考文献

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.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.
4. 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. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2021;118(15).
5. Martin-Fernandez M, Buta S, Le Voyer T, Li Z, Dynesen LT, Vuillier F, et al. A partial form of inherited human USP18 deficiency underlies infection and inflammation. The Journal of experimental medicine. 2022;219(4).
6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-507.
7. Rosain J, Neehus AL, Manry J, Yang R, Le Pen J, Daher W, et al. Human IRF1 governs macrophagic IFN-gamma immunity to mycobacteria. Cell. 2023;186(3):621-45 e33.
8. Noma K, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S. Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: state of the art. Clin Microbiol Infect. 2022.
9. Xia L, Liu XH, Yuan Y, Lowrie DB, Fan XY, Li T, et al. An Updated Review on MSMD Research Globally and A Literature Review on the Molecular Findings, Clinical Manifestations, and

Treatment Approaches in China. Front Immunol. 2022;13:926781.
10. 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.
11. 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.
12. 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. Journal of immunology. 2021;207(1):133-52.
13. 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.
14. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, Abhyankar A, Sanal O, Mansouri D, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN-gamma immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. Science. 2012;337(6102):1684-8.
15. Bogunovic D, Boisson-Dupuis S, Casanova JL. ISG15: leading a double life as a secreted molecule. Exp Mol Med. 2013;45(4):e18.
16. Martin-Fernandez M, Bravo Garcia-Morato M, Gruber C, Murias Loza S, Malik MNH, Alsohime F, et al. Systemic Type I IFN Inflammation in Human ISG15 Deficiency Leads to Necrotizing Skin Lesions. Cell reports. 2020;31(6):107633.
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. Nature genetics. 1999;21(4):370-8.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
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. Eur Respir J. 2020;56(1).
22. 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.
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. Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. J Clin Immunol. 2017;37(5):452-60.
28. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):639-46.

図1 MSMDの診断機基準

診断基準：

以下に示す①あるいは②のいずれかを満たした場合、MSMDとして確定診断する。

① 下記のa)、b) の主要症状のうち1つ以上を満たす、かつT細胞障害を伴う既知の先天性免疫異常症や慢性肉芽腫症が否定される。
  a) 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。
  b) 難治性、反復性のBCG感染症やNTM感染症をきたす。

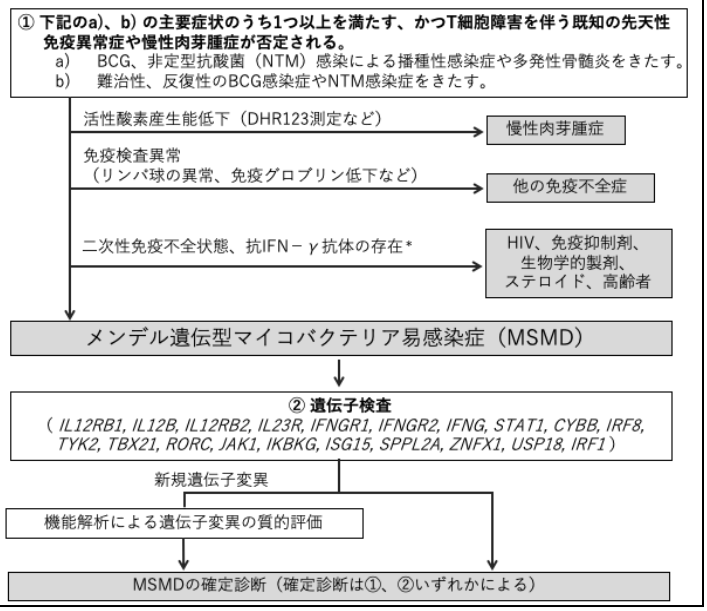
② 遺伝子検査でMSMDの既知遺伝子（*IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1, USP18, IRF1*）に病的変異を認める。

図2 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

NTM: non-tuberculous mycobacteria

(原発性免疫不全症候群　診療の手引き　改訂第2版　図１を一部改変)



2023

2023 年度診療ガイドライン
および移行期ガイドライン

目次

CD8 欠損症 120

1 章 疾患の解説 120

2 章 推奨 124

ウィスコット･オルドリッチ症候群 126

1 章 疾患の解説 126

2 章 推奨 132

自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome） 138

1 章 疾患の解説 138

2 章 推奨 150

X 連鎖重症複合免疫不全症 154

1 章 疾患の解説 154

2 章 推奨 164

アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症 169

1 章 疾患の解説 169

2 章 推奨 176

IKAROS 異常症 183

1 章 疾患の解説 183

2 章 推奨 190

Activated PI3K-delta syndrome (活性化 PI3K-δ 症候群, APDS) 195

1 章 疾患の解説.....195

2 章 推奨.....202

X 連鎖無ガンマグロブリン血症..... 208

1 章 疾患の解説.....208

2 章 推奨.....214

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症..... 222

1 章 疾患の解説.....222

2 章 推奨.....231

ブルーム（Bloom）症候群..... 238

1 章 疾患の解説.....238

2 章 推奨.....244

その他の DNA 修復障害..... 250

1 章 疾患の解説.....250

2 章 推奨.....259

胸腺低形成(DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群) 262

1 章 疾患の解説.....262

2 章 推奨.....276

32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害 279

1 章 疾患の解説.....279

○ 家族性血球貪食性リンパ組織球症候群 288

○制御性 T 細胞異常症 295

○CTLA4 ハプロ不全症 296
○必ずしもリンパ増殖を伴わない自己免疫疾患 299
○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 300
○炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症 303
○IL-10 受容体異常症（IL-10Ra 欠損症，IL-10Rb 欠損症） 304

2 章 推奨 310

先天性補体欠損症 315

1 章 疾患の解説 315

2 章 推奨 327

重症先天性好中球減少症 336

1 章 疾患の解説 336

2 章 推奨 342

周期性好中球減少症 348

1 章 疾患の解説 348

2 章 推奨 357

高 IgE 症候群 359

1 章 疾患の概説 359

2 章 推奨 365

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） 370

1 章 疾患の解説 370

2 章 推奨 377

GATA2 欠損症 379

1 章 疾患の解説.....379

2 章 推奨.....384

CSF2RA 欠損症、*CSF2RB* 欠損症 389

1 章 疾患の解説.....389

2 章 推奨.....392

移行支援ガイドライン 394

毛細血管拡張性運動失調症における移行期ガイドライン.....394

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症.....402

CD8 欠損症

1 章 疾患の解説

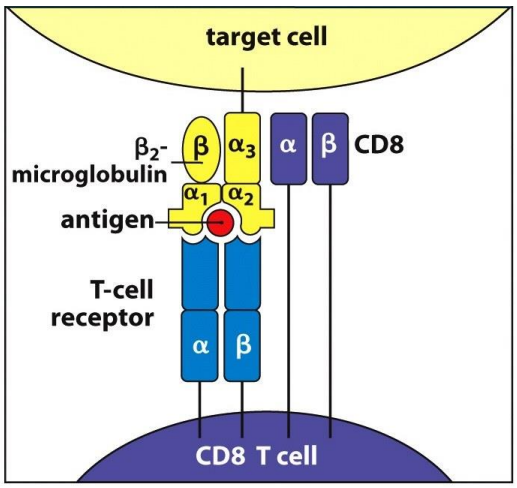
【疾患背景】

2022 年の国際免疫学会（International Union of Immunological Societies: IUIS）の分類では、「SCID ほど重篤でない CID」(Combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency)に分類されている [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、同一バリアント 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。

【病因・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* 遺伝子バリアントにより生しる常染色体潜性（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、細胞傷害性 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】

1） 臨床症状

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、同バリアントをホモ接合

性に有するその妹 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 および CD8 の double-negative (DN)αßT 細胞増多が特徴である。

3 家系 3 症例のまとめ

	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。	

5）重症度分類

ホモ接合性の同一バリアント p.Gly111Ser を有する 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、同バリアントをホモ接合性に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。

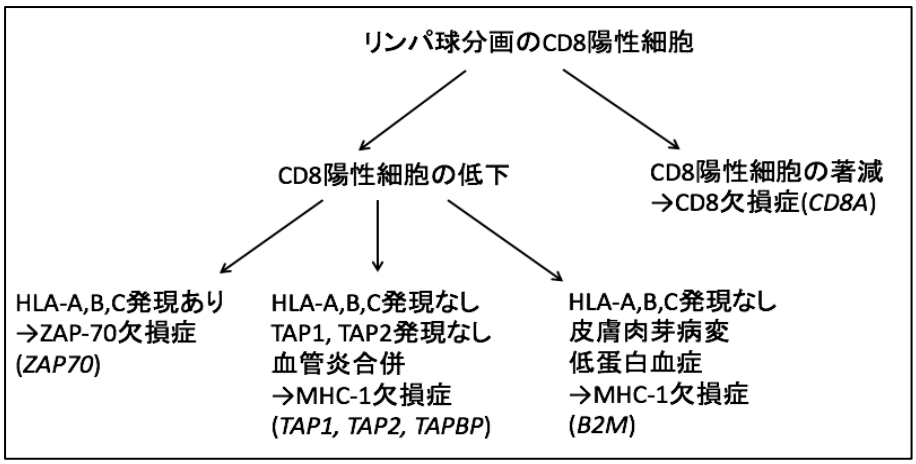
【診断】

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。

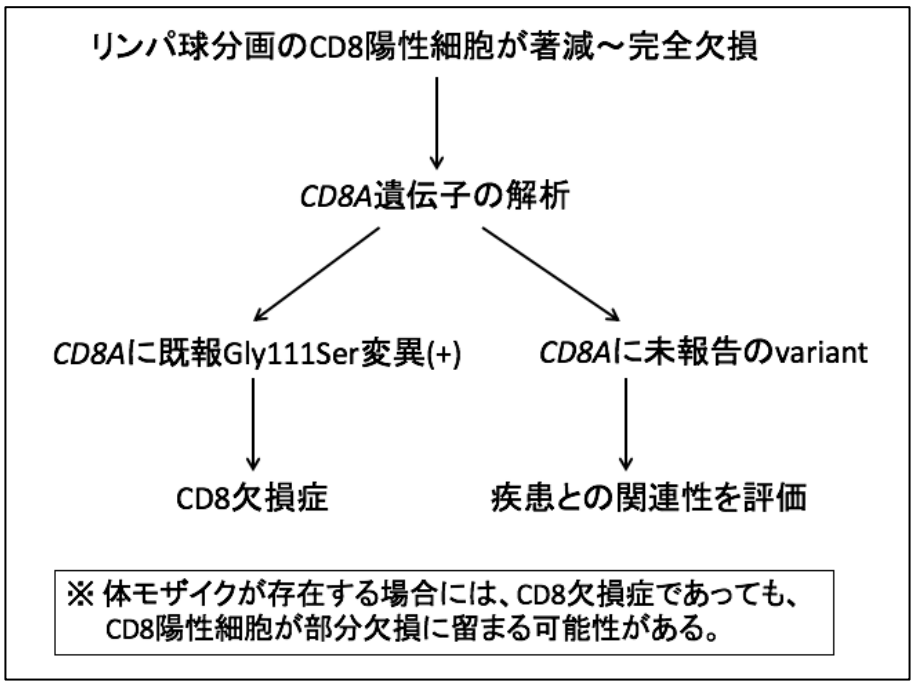
稀な疾患であり、ZAP70 欠損症や MHC-I 欠損症などの CD8+T 細胞が減少する疾患の鑑別を行う中で、特に CD8 陽性細胞が完全欠損し、さらに DN α β T 細胞増多がみられる場合に疑う。

診断手順フローチャート

2019 IUIS 鑑別診断フローチャートの抜粋を下記に示す[7]。



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



【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
  - 免疫グロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、免疫グロブリン補充療法を行なった報告がないため、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

2 章 **推奨**

【CQ1】 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。 エビデンスレベル　C　推奨の強さ　2

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。

【CQ2】 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。 エビデンスレベル　D　推奨の強さ　なし

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。

【CQ3】 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。 エビデンスレベル　C　推奨の強さ　2

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。

参考文献

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;24:1–35.
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

ウィスコット･オルドリッチ症候群

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

ウィスコット･オルドリッチ症候群（Wiskott-Aldrich syndrome: 以下 WAS と略）は、易感染性、血小板減少、湿疹を 3 主徴とし、通常男児に発症する X 連鎖先天性免疫異常症である。血小板減少のみを呈する病型として X 連鎖血小板減少症(X-linked thrombocytopenia: 以下 XLT と略)がある [1-6]。近年 WAS と類似する臨床所見を呈する疾患として WIP 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）が報告されている [7-12]。また、自己免疫・自己炎症性所見の強い疾患として ARPC1B 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）が報告されている [13-18]。

本邦では X 連鎖 WAS/XLT（WAS 異常症）はこれまで 60 例以上の症例登録がなされているが、XLT の症例は免疫性血小板減少性紫斑病（Immune Thrombocytopenic Purpura: ITP）や遺伝性血小板減少症のなかで未診断例が多いと推測されるため、WAS 異常症としてはさらに多数例存在すると推測される。WIP 異常症は世界的にこれまで 3 家系 14 症例、ARPC1B 異常症は 6 家系 24 症例の報告があり、本邦からは WIP 異常症と ARPC1B 異常症の報告はまだない。

【病因・病態】

X 連鎖 WAS/XLT（WAS 異常症）は、1994 年に X 染色体上（Xp11.22）に存在する *WAS* 遺伝子変異が WAS の基本病因であるであることが報告された [1]。*WAS* 遺伝子は 12 エクソンよりなり、501 個のアミノ酸よるなる WASP 蛋白質をコードしている。現在まで多くの遺伝子異常が報告されており、変異は *WAS* 遺伝子のどこにも生じ得るが、N 末の 1-4 エクソンに集中している点が特徴であり、その多くがミスセンス変異である。遺伝子型/表現型（重症度）の関連性として、リンパ球における WASP 蛋白質の発現の有無が相関し、重症例は WASP 蛋白が発現しておらず、ナンセンス変異，フレームシフトを伴う挿入、欠失が多い [2,3]。同じく *WAS* 遺伝子変異があるも免疫不全を伴わず血小板減少のみを呈する XLT があり、治療抵抗性 ITP や遺伝性血小板減少症との鑑別が重要となる。XLT を含む軽症例は WASP 蛋白が発現している例が多く、WIP 結合領域でのミスセンス変異例が多い [4,5]。血小板での WASP 蛋白の発現は全例検出感度以下であり、WASP 異常症のほぼ全例が血小板減少を伴うことと関連する。

WIP 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）の原因遺伝子はヒト 2 番染色体に存在する *WIPF1* 遺伝子であり、WIP は 503 個のアミノ酸よりなり、WASP と強固に結合して複合体を作り WASP 蛋白質の安定化に重要な機能を持つことが報告されている [7-12]。

また、自己炎症性所見の強い ARPC1B 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）の原因遺伝子はヒト 7 番染色体上に存在する *ARPC1B* 遺伝子であり、WASP の C 末端に結合してアクチン重合化を司る Arp2/3 複合体の構成蛋白質である ARPC1B をコードする。易感染性、腸炎や血管炎を主体とする自己免疫・自己炎症性症状を呈する特徴がある [13-18)]。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

（1） 易感染性

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

（2） 血小板減少

ほぼ全例で見られ、出生直後から見られることが多く、初発症状としては血便、皮下出血、紫斑が多い。頭蓋内出血は ITP より明らかに高頻度である。血小板サイズの減少（小型血小板）を伴うことが多く平均血小板容積（Mean Platelet Volume: MPV）は低下している例が多いが、必ずしも全例が小型とは限らないため目視で確認する。血便は血小板減少の他に、超早期発症炎症性腸疾患（Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: VEO-IBD）の合併が原因と考えられている。

（3） 湿疹

X 連鎖 WAS/XLT（WAS 異常症）の湿疹はアトピー性皮膚炎様である。血清 IgE 高値や皮膚常在菌への免疫応答異常 [19] が原因と推測されている。

WIP 異常症の湿疹は papilo-vesicular lesion（乳頭小胞状病変）である。

ARPC1B 異常症の湿疹は血管炎に伴う皮膚病変が目立つ特徴がある。

合併症として以下を認める場合がある。

（1）自己免疫疾患

IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、ITP、関節炎、血管炎、VEO-IBD などの自己免疫性疾患を合併することがある。

特に、ARPC1B 異常症のほぼ全症例に血管炎などの自己免疫・自己炎症性疾患を合併することが特徴的である。

（2）悪性腫瘍

悪性リンパ腫（Diffuse large B cell lymphoma や Hodgkin 病）が多く、EB ウイルス関連を含む B 細胞性腫瘍が多いのが特徴的である。稀に脳腫瘍の報告もある。WASP 蛋白陰性症例に合併例が多い。

2）身体所見

上記臨床症状に伴う出血斑や紫斑、感染症に伴うさまざまな身体所見、湿疹を伴う。

3）検査所見

X 連鎖 WAS/XLT（WASP 異常症）では以下の検査所見を呈する。

（1） 血小板減少を認める。小型血小板である場合が多いが、正常大の場合　もありうる。

（2） T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。

（3） B 細胞数は正常であるが、血清免疫グロブリン値は IgM 低値、IgE 高値を認める。多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下する。

（4） NK 活性は半数で低下する。

（5） 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下例が多い。

（6） *WAS* 遺伝子変異、WASP 蛋白質発現の低下を認める。

WIP 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）では以下の検査所見を呈する。

（1） 血小板減少を認める。血小板サイズは小型から正常大である。
（2） T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。
（3） B 細胞数は正常か低下する。血清免疫グロブリン値は IgE 高値を認める。CD27 陽性メモリーB 細胞は減少する。
（4） *WIPF1* 遺伝子変異、WIP 蛋白質および WASP 蛋白質発現の低下を認める。

ARPC1B 異常症（常染色体潜性（劣性）WAS）では以下の検査所見を呈する。

（1） 軽度の血小板減少を認める。血小板サイズは正常大である。
（2） T 細胞数の減少、CD8 陽性 T 細胞減少を認める。
（3） B 細胞数は相対的に増加する。血清免疫グロブリン値は IgA と IgE 高　値を認める。自己抗体（抗核抗体や ANCA）陽性を認める。
（4） NK 活性は低下する。
（5） 好中球および単球の遊走能は低下例がある。好酸球増多を認める。
（6） *ARPC1B* 遺伝子変異、ARPC1B 蛋白質発現は低下するが、WASP 蛋白質発現は正常である。

4）鑑別診断

ITP、遺伝性血小板減少症、血小板減少を伴う先天性免疫異常症を鑑別する。

5）重症度分類

従来から X 連鎖 WAS/XLT においては、下記の重症度分類が提唱されている。

クラス 1 （XLT） 血小板減少のみ
クラス 2 （XLT)）血小板減少＋軽症一過性の湿疹±軽症感染症
クラス 3 （WAS）血小板減少＋持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
クラス 4 （WAS）血小板減少＋持続性の湿疹+反復性重症感染症
クラス 5 （WAS）血小板減少＋持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
　　自己免疫疾患（クラス 5A）あるいは悪性腫瘍（クラス 5M）の合併

【診断】

上記症状および検査所見をすべて認める症例は少ないため、血小板減少症およびその他の臨床所見と検査所見、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、後天的要因の除外および先天性血小板減少症の鑑別を行った後、*WAS* 遺伝子変異を確認する。

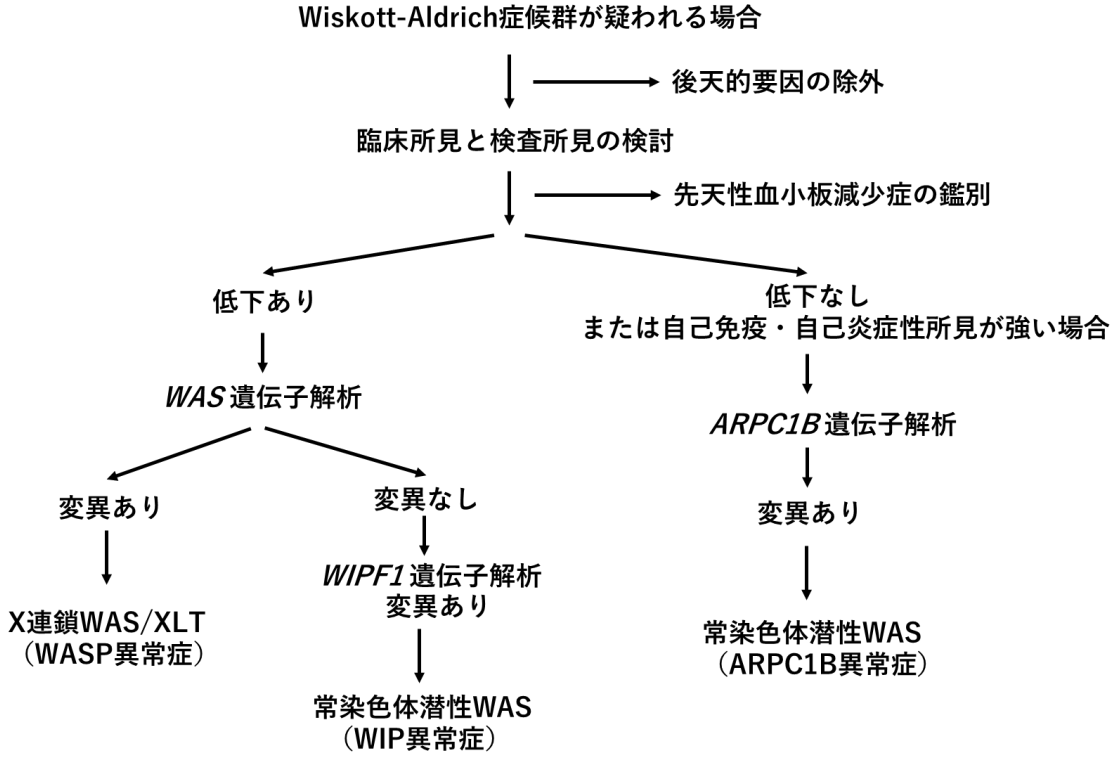
WASP 蛋白質発現低下があるものの *WAS* 遺伝子変異を認めない場合は *WIPF1* 遺伝子検索を検討する。

WASP 蛋白発現低下がなく、自己炎症性症状が強い場合は、*ARPC1B* 遺伝子変異を解析する。

各責任遺伝子に有意な遺伝子変異が同定されることにより確定診断されるが、かずさ DNA 研究所における本症候群の既知遺伝子パネル解析が有用である。

なお、フローサイトメトリー法による WASP 蛋白発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用であるが、現在は保険適応外検査となっている[20]。

診断フローチャート



【治療】

1）根治療法

根治療法としては同種造血細胞移植が行われる。

X 連鎖 WAS で WASP 蛋白発現を認めず、輸血依存性、感染を繰り返す症例や自己免疫・自己炎症性疾患や悪性腫瘍を合併する症例では早期に移植を考慮すべきである。血小板減少が主体の XLT 症例は、生命予後は良好ではあるが、経時的に重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎を合併率が高まるため、移植適応となりうると考えられるが、移植時期については今後の症例蓄積が重要である。5 歳以下の症例は約 80%の移植後長期生存率であるが、5 歳以上ではさまざまな合併症により成功率が低くなる点に留意すべきである[21]。移植前処置法は従来から骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっていたが、最近は骨髄非破壊的前処置による移植が主流となっている。混合キメラは移植後自己免疫性疾患合併のリスク因子となることが報告されている[22,23)]。臍帯血移植も移植細胞数や HLA 一致度により選択肢に十分なり得る根治療法である。

WIP 異常症に対する同種造血細胞移植はまだ 1 例のみの報告しかなく、今後の症例蓄積が重要である[24]。

ARPC1B 異常症に対する同種造血細胞移植は 5 例の報告があり、2 例の長期生存が得られている[13-18]。

X 連鎖 WAS 症例に対する造血幹細胞への遺伝子治療の報告がなされており、改良されたレンチウイルスベクターによる長期の有効性と安全性が報告されている[25,26]。

2）支持療法

感染症の管理としては細菌、ヘルペス属ウイルス群、真菌感染症が多いため、臨床経過に応じて、ST 合剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の予防的あるいは治療的投与を行う。免疫グロブリン製剤投与は、血清 IgG 値が 800mg/dL 以下あるいは血清 IgG 値に関わらず易感染性のある症例や重症感染合併時に考慮する。ヘルペス

属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要である。

重大出血の頻度は ITP と比較し有意に高いと考えられる。しかしながら、血小板輸血は、重症な出血傾向や観血的処置がある場合など最小限に止めるべきである。血小板減少に対する脾摘については、多くの症例で血小板増加が得られるが、経過とともに減少することもあり、かつ感染症のリスクが増加することから、推奨はされない。免疫グロブリン大量療法やステロイド剤は通常効果は部分的である。ITP 合併例や抗血小板抗体陽性例では Rituximab 投与が考慮される。最近、X 連鎖 WAS/XLT におけるトロンボポイエチン作動薬の有効性が報告されている[27]。

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

自己免疫疾患合併に対しては、免疫抑制療法が施行されるが、易感染性の助長に十分注意する必要がある。B 細胞分化異常を標的とした Rituximab 投与が奏功する場合があり、免疫グロブリン補充療法を併用することにより十分な選択肢となる。

悪性腫瘍合併に対しては、確定診断に基づいた多剤併用化学療法が選択される。寛解後の同種造血細胞移植は根治療法として十分な適応があると考えられる。

【フォローアップ指針】

易感染性、出血傾向、湿疹、自己免疫疾患の程度は症例によりさまざまであり、各症例の臨床所見に即した長期的な管理とフォローアップが必要である。XLT 症例で同種造血細胞移植未施行例では成人期以降でも出血傾向、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併が経時的に増加するため、慎重に長期的管理を行うことが必要である。

同種造血細胞移植を施行した症例は、成人期に至っても移植後の晩期障害に注意した長期的なフォローアップ管理が必要である。

また、保因者である女性においては、血小板数が低下する場合には X 染色体不活化状態を検索し、妊娠時を含めて血小板数のフォローアップを行うことが必要である[28]。

【診療上注意すべき点】

乳児期からの血小板減少に伴う出血傾向として皮下出血・紫斑や血便を伴う場合、易感染性を疑う経過がある場合、湿疹を伴う場合、自己免疫・自己炎症性疾患を合併する場合には、WAS の鑑別診断を進めることが重要である。

XLT は治療抵抗性慢性 ITP あるいは先天性性血小板減少症の中の中に未診断例が含まれると推定されるため、鑑別診断に入れることが必要である。

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

【予後、成人期の課題】

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

易感染性を伴わない XLT での生存率は X 連鎖 WAS よりも良好であるが、経過とともに出血、IgA 腎症からの腎不全、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併率が増加し、長期

的な無病生存率は経過とともに低下するため、長期的なフォローアップが必要である[4]。

WIP 異常症および ARPC1B 異常症の長期的予後はまだ不明である。

追記：血小板減少を合併する免疫不全症

本疾患群の他に、WASP と結合する CDC42 遺伝子異常による血小板減少症と精神発達遅滞を伴う常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる疾患として（Takenouchi-Kosaki 病）がある[29]。同遺伝子の C 末のミスセンス変異（常染色体顕性（優性）遺伝形式）により、乳児期に重篤な自己炎症性疾患を合併する新規 CDC42 C 末異常症が世界で 7 家系 7 症例報告されている[30-32]。

また、先天性免疫異常症に合併する血球減少症あるいは Evans 症候群類似の疾患として、CD4/CD8 ダブルネガティブ T 細胞の増加が特徴的で TNFRSF6（FAS）遺伝子変異などによる自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）、CTLA4 および LRBA 遺伝子変異例、*RAG1* 遺伝子変異例などの複合免疫不全症、*FOXP3* 遺伝子変異例などの IPEX 症候群、*STAT3* または *PIK3CD* 遺伝子の機能獲得型変異例、RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患（RALD）に関連する *CBL* および *KRAS* 遺伝子変異例など多数の疾患が報告されている[33,34]。

臨床所見や検査所見が各疾患の特徴に類似する場合は、遺伝子解析による鑑別診断を進めることが重要である。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  細分類 11
  告示番号 46 ウィスコット･オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群
- 指定難病
  65 番 原発性免疫不全症症候群

関連ウェブサイト

･PIDJ homepage
https://www.jsiad.org/consultation/
･WASPbase
http://pidj.rcai.riken.jp/waspbase/
･日本小児血液・がん学会
疾患委員会　血小板委員会
http://www.jspho.jp/disease_committee/itp.html
･先天性血小板減少症の診断と症例登録サイト
https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/cancer/shindan.html

2 章 推奨

【CQ1】 WAS の確定診断方法にはどのような方法があるか？

推奨
本症の確定診断としては責任遺伝子変異を同定することによる。
エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約
乳幼児期より血小板減少を呈する疾患として WAS 関連疾患の他に、治療抵抗性の免疫性血小板減少性紫斑病、遺伝性血小板減少症および血小板減少症を呈する原発性免疫不全症や全身性疾患があるため、臨床所見や検査所見を検討の上で、遺伝子検査による鑑別診断が必要である。

解説
WAS の臨床所見は多様であるため、遺伝子解析以外での確定診断は困難である。X 連鎖 WAS/XLT（WASP 異常症）および WIP 異常症の迅速スクリーニング法としては WASP フローサイトメトリー法があり、正常コントロールよりも有意に蛋白発現が低下する場合が多い。本疾患群の確定診断はパネル遺伝子解析による各責任遺伝子変異を同定することによる。なお、遺伝性血小板減少症の鑑別診断として責任遺伝子群のパネル遺伝子解析が可能であり、鑑別診断に有用である。

【CQ2】 WASP 蛋白の発現レベルの検査は必要か？

推奨
WASP 蛋白質の発現の有無が予後と相関する。WASP 蛋白発現がない症例の長期予後はある症例よりも不良となる傾向にある。
エビデンスレベル　B　推奨の強さ　2

要約
X 連鎖 WAS/XLT では WASP 蛋白発現を認めない症例は認める症例よりも有意に長期的予後が不良である傾向があることが報告されている。

解説
X 連鎖 WAS/XLT での遺伝子変異と WASP 蛋白発現の有無による予後解析において、WASP 蛋白発現を認めない症例が予後不良である傾向があることが報告されている。長期的管理や同種造血細胞移植の至適施行時期を決定する上で参考となり得る。

【CQ3】 血小板減少症の管理方法として脾摘術やトロンボポイエチン作動薬は有効か？

推奨
血小板数が 1 万/μL 未満で易出血性が強く頭蓋内出血や肺出血などの重篤な出血が危惧される場合に限り、必要最小限の血小板輸血を行う。摘脾術は易感染性を助長するため推奨されない。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　2

推奨

トロンボポイエチン作動薬は一部の症例で血小板増加が期待される。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　2

要約

X 連鎖 WAS/XLT では血小板低下に加えて血小板凝集能の低下も認めるため、ITP よりも出血のリスクが高い。しかしながら血小板輸血は臨床的な必要性が輸血のリスクよりも上回る場合のみに行うべきであり、安易な頻回の血小板輸血は控えるべきである。

解説

X 連鎖 WAS/XLT では血小板凝集能の低下も認めるが、血小板輸血は必要最小限に止めるべきである。

脾摘は効果が一時的であり、かつ易感染性のリスクが高まるため推奨はされていない。

トロンボポイエチン作動薬により、血小板凝集能は改善しないながらも一部の症例で血小板増加が得られることが近年報告されており、易出血性の管理に有効であることが期待される。しかし長期的な予後や悪性腫瘍合併のリスクについてはまだ不明であり、リスクとベネフィットを検討した上での投与が望ましい。

【CQ4】　X 連鎖 WAS/XLT での感染予防としてどのような方法があるか？

推奨

X 連鎖 WAS では重症細菌感染とニューモシスチス感染の予防に ST 合剤を、易感染性が強い場合に抗真菌剤を予防的に用いることが推奨される。低ガンマグロブリン血症合併例や易感染性が強い場合には、定期的免疫グロブリン投与が推奨される。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

推奨

X 連鎖 WAS に対する予防接種は、不活化ワクチンは接種可能だが、生ワクチンは原則禁忌である。XLT 症例に対する予防接種は症例毎の免疫学的評価を指標に検討する。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

X 連鎖 WAS で易感染性が強い症例では、ST 合剤や抗真菌剤、免疫グロブリン製剤による感染予防を行う。

解説

本疾患における ST 合剤と抗真菌剤の感染予防効果を確認した報告はないが、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 合剤と抗真菌剤が広く用いられており、重症感染症の予防に有用である。また、ST 合剤は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。血清 IgG 値が 800mg/dL 未満あるいは易感染

性の強い場合、重症感染症合併時には免疫グロブリン製剤の投与は有効である。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要であり、CMV 持続感染への抗ウイルス薬の投与は有効である。

生ワクチンは X 連鎖 WAS では禁忌であるが、XLT 症例は症例毎の免疫学的評価を指標に投与を検討する。不活化ワクチンは接種可能であるが、ワクチン特異的抗体産生能を評価した報告がないため、その効果には個別の評価が必要である。

【CQ5】 X 連鎖 WAS/XLT における同種造血細胞移植の適応と至適施行時期はいつか？

推奨

X 連鎖 WAS は移植の絶対的適応があるため、早期の同種造血細胞移植を行う。施行時期は 5 歳未満が予後良好因子となる。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

推奨

XLT は移植の適応があるが、臨床経過やドナー条件などリスクとベネフィットを十分検討した上で適応を決定する。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

X 連鎖 WAS では、易出血性や易感染性が強く、種々の治療を行っても出血や感染症のコントロールが困難な場合が多い。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い。また悪性腫瘍合併例もあり、化学療法による寛解に達した状態で、根治療法として造血細胞移植を施行することが望ましい。一方、この疾患に対する造血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、今後の臨床的課題である。

解説

X 連鎖 WAS は易感染性と出血傾向が強く、自己免疫疾患や悪性腫瘍合併例もあるため、同種造血細胞移植の絶対的適応である。X 連鎖 WAS では 5 歳以下の症例は約 80%の移植後長期生存率であるが、5 歳以上ではさまざまな合併症により成功率が低くなる点に留意すべき、移植時期については今後の症例蓄積が重要である。

血小板減少が主体の XLT 症例の生命予後は良好ではあるが、経時的に重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎の合併率が増加するため、確定診断例では移植適応となりうる。しかし臨床経過やドナー条件などを十分検討することが必要であり、移植時期については今後の症例蓄積が重要である。

移植前処置法は従来から骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっていたが、最近は骨髄非破壊的前処置による移植が主流となっている。臍帯血移植も移植細胞数や HLA 一致度により選択肢に十分なり得る。

検索式

PubMed で 2023 年 11 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 33 件を参考文献とした。

1. “Wiskott-Aldrich syndrome”　3784　件

2. “X-linked thrombocytopenia” 358 件
3. “WIPF1” 115 件
4. “ARPC1B” 78 件
5. “CDC42”and “autoinflammation” 11 件

参考文献

1. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell.* Aug 26 1994;78(4),635-644, doi: 10.1016/0092-8674(94)90528-2.
2. Thrasher AJ. WASP in immune-system organization and function. *Nat Rev.* Sep 2002;2(9):635-46. doi: 10.1038/nri884.
3. Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood.* Jan 15 2004;103(2):456-64. doi: 10.1182/blood-2003-05-1480.
4. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. *Blood.* Apr 22 2010;115(16):3231-8. doi: 10.1182/blood-2009-09-239087.
5. Sasahara Y, Rachid R, Byrne MJ, et al. Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. *Mol Cell.* Dec 2002;10(6):1269-81. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00728-1.
6. Orange JS, Ramesh N, Remold-O'Donnell E, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunologic synapses. *Proc Natl Acad Sci USA.* Aug 20 2002;99(17):11351-6. doi: 10.1073/pnas.162376099.
7. Ramesh N, Antón IM, Hartwig JH, et al. WIP, a protein associated with Wiskott-Aldrich syndrome protein, induces actin polymerization and distribution in lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* Dec 23 1997;94(26):14671-6. doi: 10.1073/pnas.94.26.14671.
8. de la Fuente MA, Sasahara Y, Calamito M, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). *Proc Natl Acad Sci USA.* Jan 16 2007;104(3):926-31. doi: 10.1073/pnas.0610275104.
9. Watanabe Y, Sasahara Y, Ramesh N, et al. T cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J allergy Clin Immunol.* Sep 2013;132(3):648-655.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.046.
10. Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med.* Jan 16 2012;209(1):29-34. doi: 10.1084/jem.20110896.
11. Schwinger W, Urban C, Ulreich R, et al. The phenotype and treatment of WIP deficiency: literature synopsis and review of a patient with pre-transplant serial donor lymphocyte infusions to eliminate CMV. *Front Immunol.* Nov 2 2018;9:2554. doi: 10.3389/fimmu.2018.02554.
12. Sasahara Y. WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int.* Jan 2016;58(1):4-7. doi: 10.1111/ped.12819.
13. Kahr WH, Pluthero FG, Elkadri A, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to

inflammatory disease. *Nat Commun*. Apr 3 2017;8:14816. doi: 10.1038/ncomms14816.
14. Somech R, Lev A, Lee YN, et al. Disruption of thrombocyte and T lymphocytes development by a mutation in ARPC1B. *J Immunol*. Dec 15 2017;199(12):4036-4045. doi: 10.4049/jimmunol.1700460.
15. Kuijpers TW, Tool ATJ, van der Bijl I, et al. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J allergy Clin Immunol*. Jul 2017;140(1):273-277.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.061.
16. Brigida I, Zoccolillo M, Cicalese MP, et al. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood*. Nov 29 2018;132(22):2362-2374. doi: 10.1182/blood-2018-07-863431.
17. Volpi S, Cicalese MP, Tuijnenburg P, et al. A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2019;143(6):2296-2299. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.003.
18. Randzavola LO, Strege K, Juzans M, et al. Loss of ARPC1B impairs cytotoxic T lymphocyte maintenance and cytolytic activity. *J Clin Invest*. Dec 2 2019;129(12):5600-5614. doi: 10.1172/JCI129388.
19. Sasahara Y, Wada T, Morio T. Impairment of cytokine production following immunological synapse formation in patients with Wiskott-Aldrich syndrome and leukocyte adhesion deficiency type 1. *Clin Immunol*. Sep 2022;242:109098. doi: 10.1016/j.clim.2022.109098.
20. Kawai S, Minegishi M, Ohashi Y, et al. Flow cytometric determination of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral blood lymphocyte subpopulations *J Immunol Methods*. Feb 1 2002;260(1-2):195-205. doi: 10.1016/s0022-1759(01)00549-x.
21. 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*. Nov 2006;135(3):362-6. doi: 10.1111/j.1365 2141.2006.06297.x.
22. Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood*. Jun 4 2020;135(23):2094-2105. doi: 10.1182/blood.2019002939.
23. Albert MH, Slatter MA, Gennery AR, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis. *Blood.* Mar 31 2022;139(13):2066-2079. doi: 10.1182/blood.2021014687.
24. Al-Mousa H, Hawwari A, Al-Ghonaium A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation corrects WIP deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2017;139(3):1039-1040.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.036.
25. Magnani A, Semeraro M, Adam F, et al. Long-term safety and efficacy of lentiviral hematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. *Nat Med*. Jan 2022;28(1):71-80. doi: 10.1038/s41591-021-01641-x.
26. Labrosse R, Chu JI, Armant MA, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood*. Oct 12 2023;142(15):1281-1296. doi: 10.1182/blood.2022019117.
27. Gerrits AJ, Leven EA, Frelinger AL 3rd, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked

thrombocytopenia. *Blood*. Sep 10 2015;126(11):1367-78. doi: 10.1182/blood-2014-09-602573.
28. Lutskiy MI, Sasahara Y, Kenney DM, et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a female. *Blood*. Oct 15 2002;100(8):2763-8. doi: 10.1182/blood-2002-02-0388.
29. Takenouchi T, Kosaki R, Niizuma T, et al. Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *Am J Med Genet A*. Nov 2015;167A(11):2822-5. doi: 10.1002/ajmg.a.37275.
30. Gernez Y, de Jesus AA, Alsaleem H, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein 42 homologue (CDC42) successfully treated with IL-1ß inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. Oct 2019;144(4):1122-1125.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.017.
31. Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med*. Dec 2 2019;216(12):2778-2799. doi: 10.1084/jem.20190147.
32. Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, et al. Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med*. Jun 6 2022;219(6):e20211889. doi: 10.1084/jem.20211889.
33. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnosis, and treatment. *Blood*. Oct 9 2014;124(15):2337-44. doi: 10.1182/blood-2014-06-583260.
34. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood*. Jul 4 2019;134(1):9-21. doi: 10.1182/blood-2018-11-887141.

自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome）

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome）は、免疫系の制御機構の 1 つであるアポトーシス機構の障害により起こる疾患である。自己反応性 T 細胞、あるいは自己抗体産生 B 細胞の増殖により、リンパ組織の増殖（リンパ節腫大、肝

脾腫）や多様な自己免疫疾患（溶血性貧血や血小板減少などの血球減少症など）を合併することを特徴とする[1]。さらに、ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍の発症頻度が高いことも知られている[2]。

ALPS の原因として、最初に報告され、最も良く知られたアポトーシス機構の障害は *FAS*（*TNFRSF6*）の生殖細胞系列の変異による ALPS（ALPS-FAS）である[3]。その後、FAS リガンド（FASL）の異常（ALPS-FASLG)[4]やカスパーゼ 10 の異常(ALPS-CASP10)[5]など、FAS が誘導するアポトーシス機構に関わるさまざまな蛋白の異常によって同様の病態を引き起こすことが明らかとなった。このほか、2022 年に発表された先天性免疫異常症の国際分類では、免疫調節障害の ALPS の項にカスパーゼ 8 の異常による ALPS-Caspase8 (CEDS: Caspase eight deficiency state）と FADD 欠損症が、制御性 T 細胞障害の項に ALPS-Ⅴとして CTLA4 欠損症が分類されている[6]。さらに、先天性免疫異常症の表現型をとる疾患の中に FAS 体細胞突然変異による ALPS-sFAS、*KRAS* あるいは *NRAS* の体細胞突然変異による RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患（RALD）がある[6]。また、遺伝子変異が同定されていない ALPS（ALPS-U）も多く存在するが、LRBA 欠損症[7]や STAT3 機能獲得型変異[8]などの ALPS に類似した症状を呈する疾患（ALPS 類縁疾患）が次々と報告されており、これらの単一遺伝子疾患が ALPS-U に含まれていることが想定される。ALPS および ALPS 類縁疾患の一覧を表 1 に示す[9]。本ガイドラインでは、特に ALPS-FAS に代表される FAS のシグナル伝達経路の異常によって引き起こされる ALPS を中心に記載する。

ALPS の患者数は全世界で 300 家系、500 例程度と推測されている。わが国での正確な疾患頻度は不明であるが、20 例以上の患者が診断され、未診断例も多いことが推測される。海外の報告によると、ALPS-FAS が ALPS 全体の 70%以上と最も多く、ALPS-sFAS が 15-20%、遺伝子変異が同定されない ALPS-U が 10-15%を占め、その他のものはまれである[10]。

表 1. ALPS ならびに ALPS 類縁疾患の分類（文献 9 より引用、一部改変）

現在の分類名	以前の分類名	責任遺伝子	遺伝形式	疾患概念
ALPS-FAS	ALPS type 0	*FAS*	AR	*FAS* の生殖細胞系列のホモ接合性変異をもつALPS
	ALPS type Ⅰa	*FAS*	AD	*FAS* の生殖細胞系列のヘテロ接合性変異をもつALPS
ALPS-sFAS	ALPS type Ⅰm	*FAS*	de novo	*FAS* の体細胞変異をもつALPS
ALPS-FASLG	ALPS type Ⅰb	*FASLG*	AR	*FASLG* の生殖細胞系列の変異をもつALPS
ALPS-CASP10	ALPS type Ⅱa	*CASP10*	AD	*CASP10* の生殖細胞系列の変異をもつALPS
ALPS-U	ALPS type Ⅲ	不明	不明	遺伝子変異が同定できないALPS
CEDS	ALPS type Ⅱb	*CASP8*	AR	*CASP8* の生殖細胞系列の変異をもち、リンパ増殖症、DNT微増、易感染性などを特徴とするALPS類縁疾患
RALD	ALPS type Ⅳ	*KRAS, NRAS*	de novo	*KRAS*あるいは*NRAS* の体細胞変異をもち、自己免疫疾患、リンパ増殖症などを特徴とするALPS類縁疾患
CTLA4欠損症	ALPS type Ⅴ	*CTLA4*	AD	*CTLA4* の生殖細胞系の変異をもち、自己免疫疾患、低ガンマグロブリン血症などを特徴とするALPS類縁疾患

ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome, CEDS: caspase 8 deficiency state, RALD: RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease, DNT：ダブルネガティブT細胞, AD：常染色体顕性遺伝, AR：常染色体潜性遺伝

【病因・病態】

先天性免疫異常症の多くは、免疫担当細胞の機能異常によって易感染性の特徴を示す。一方、免疫調節障害に分類される疾患の一部では、免疫制御機構の欠陥により、多様な自己免疫疾患・自己炎症性疾患を合併することが知られている。その代表的疾患が ALPS である。

通常、抗原に応答して活性化され、増殖したリンパ球は、抗原が排除された後には速やかに不活化され、排除される必要がある。アポトーシスは、そのような巧みな免疫制御機構の 1 つとして機能し、活性化 T リンパ球の細胞表面に発現した FAS 三量体に活性化 B リンパ球、あるいは T リンパ球表面の FASL が結合することによってアポトーシスシグナルが伝達される。その結果、細胞内のカスパーゼ経路が活性化され、細胞死が誘導される。しかし、ALPS 患者では、アポトーシスシグナルの伝達が障害され細胞死が誘導されず、リンパ増殖症や自己免疫疾患の臨床像を呈する（図 1)[11]。

図 2 に *FAS* 遺伝子の生殖細胞系列の変異を示す[11]。ALPS-FAS 患者で報告されている変異は、70%が細胞内ドメインの変異であり、およそ 50%がデスドメインに位置する。これらの変異では、ドミナントネガティブ効果を示し、常染色体顕性遺伝形式をしめす。一方で、変異が細胞外もしくは膜貫通ドメインに存在する場合、ハプロ不全によって ALPS を発症する。ハプロ不全を呈する症例では浸透率が低く、対立遺伝子の体細胞変異や他の遺伝子の生殖細胞系列の変異などのセカンドヒットが発症に関与していることが示唆されている[12]。

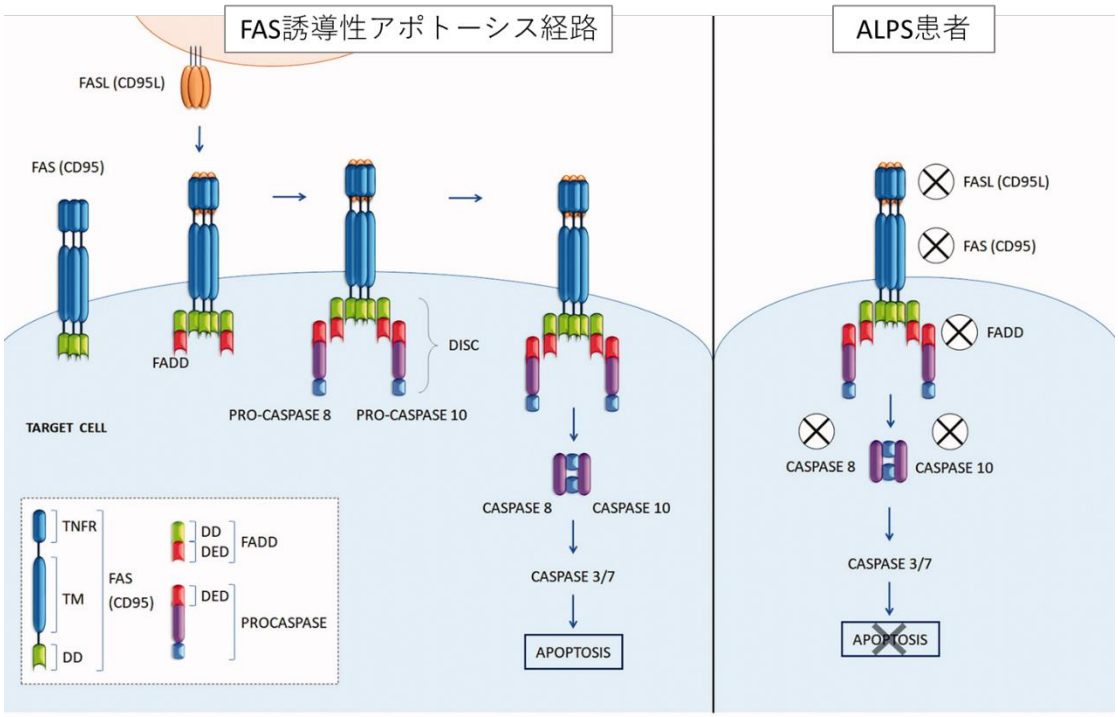


図 1.FAS 誘導性アポトーシス経路と ALPS（文献 11 より引用）

FAS はさまざまな細胞の表面に発現するホモ三量体レセプターである。FASL との結合により、FADD (Fas-associated death domain) 、PRO-Caspase 10 あるいは PRO-Caspase 8 が会合し、DISC (death-inducing signaling complex) が形成される。その結果、下流のカスパーゼが活性化され、細胞のアポトーシスが誘導される。ALPS では、これらのカスケードに関わる様々な分子の異常によって、アポトーシスが障害される結果、リンパ増殖症や自己免疫疾患などを発症する。

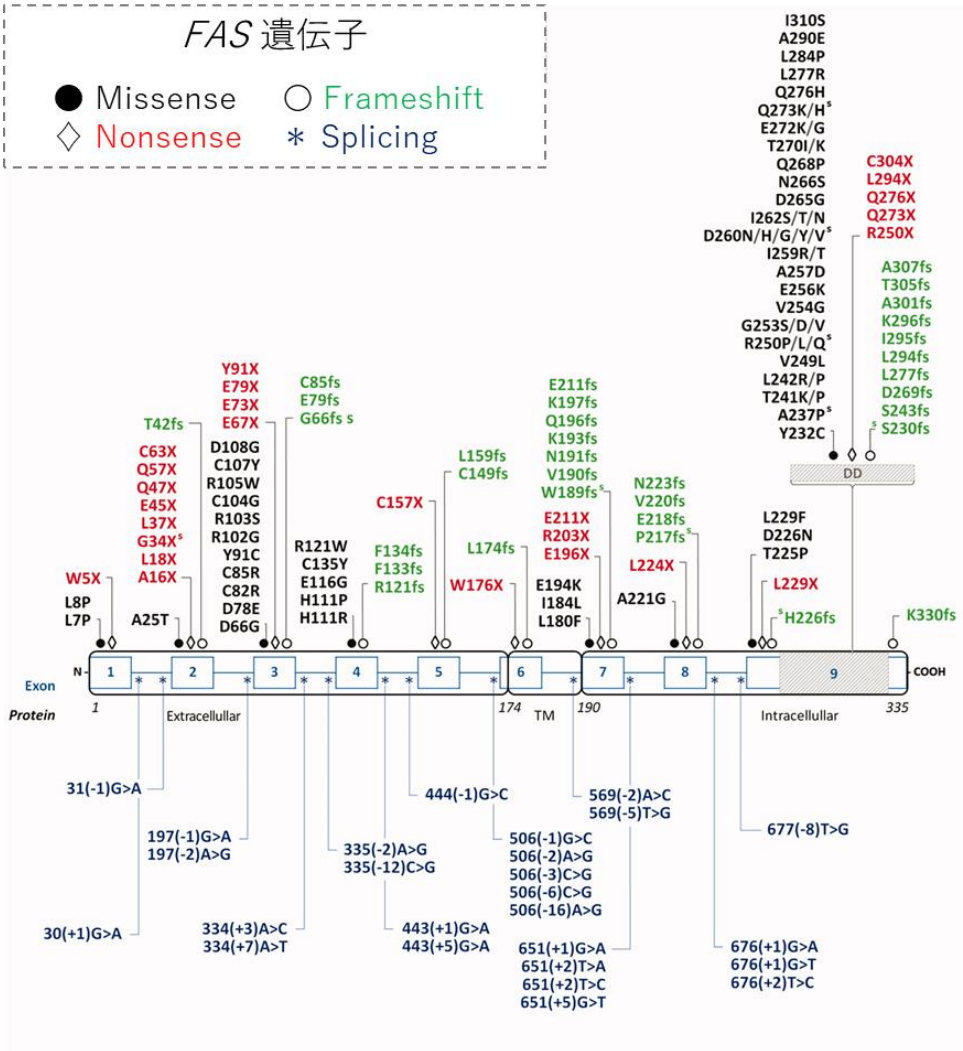


図 2. *FAS* 遺伝子における生殖細胞系列の変異（文献 11 より引用）

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

ALPS における最も特徴的な症状は、持続的なリンパ節腫大、肝腫大および脾腫と自己抗体や自己反応性 T リンパ球増殖による自己免疫疾患の合併である。特に、血球系細胞に対する自己抗体が産生されることにより、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、自己免疫性好中球減少症（AIN）など、一系統あるいは複数系統の血球減少症をしばしば認める。頻度は低いが、腎炎、肝炎、ぶどう膜炎、関節炎など、他の臓器においても自己免疫性の炎症を合併することが知られている [1]。

2）身体所見

ALPS 患者では、リンパ増殖症にともない肝脾腫やリンパ節腫大などが確認される。

3）検査所見

ALPS 患者では、末梢血において TCRαβ 鎖発現ダブルネガティブ T（DNT）細胞の増加を認め、ALPS に特徴的な所見である。ALPS の特徴的な臨床症状を認めるにもかかわらず、DNT 細胞の増加を認めない場合には、経過中に DNT 細胞比率が変

動する可能性があるため、DNT 細胞数を繰り返し測定しつつ、ALPS 類縁疾患を中心とした他疾患の鑑別を行う。末梢血の IL-10 の増加、IL-18 の増加、ビタミン B12 の増加は、ALPS の補助診断として有用である。また、可溶性 FASL（sFASL）の増加は ALPS-FAS を強く疑う所見である[13,14]。

ALPS の特徴的な症状や DNT 細胞の増加を認めた際には、*FAS* 遺伝子をはじめとする ALPS 関連遺伝子解析を行う。FAS 経路の異常による ALPS に加えて、ALPS 類縁疾患を含めた遺伝子パネル検査（検索遺伝子: *FAS (TNFRFS6)*、*FASLG*、*CASP8*、*CASP10*、*NRAS*、*KRAS*、*AIRE*、*FOXP3*、*IL2RA*、*CTLA4*、*LRBA*、*SH2D1A*、*STAT3*、*IKZF1*、*PIK3CD*、*PIK3R1*、*PRKCD*、*TNFAIP3* が保険適用となっている。また、ALPS-sFAS の診断には DNT 細胞における *FAS* 遺伝子変異の体細胞モザイクを同定する必要がある。体細胞モザイクの検索には、セルソーターなどで DNT 細胞を選択的に濃縮した上で、サンガーシークエンスを行う方法が従来用いられてきたが[15]、近年、次世代シークエンサーを用いたアンプリコンシークエンス解析[16]や、CD57 陽性 DNT 細胞の FAS 発現をフローサイトメトリーで解析する方法[17]などが診断に有用と報告されている。

特徴的な症状や DNT 細胞の増加を認めるにもかかわらず、ALPS 関連遺伝子に病的変異を認めない症例も存在する。そのような症例ではリンパ球の FAS 誘導性アポトーシスの障害を確認する。FAS 誘導性アポトーシスの評価が可能な施設は限定されるが、ALPS の病態の本質に関わる有用な検査である[14,18]。一方で、RALD では FAS 誘導性アポトーシスの障害が認められず、IL-2 依存性アポトーシスの評価を検討する必要がある[19]。

4）鑑別診断

リンパ節腫大や脾腫は、急性感染症、悪性腫瘍などでしばしば認められる所見であり、これらの疾患を厳密に除外することが重要である。また、ゴーシェ病は肝脾腫や血球減少症を呈するライソゾーム病であり、DNT 細胞の増加や FAS 誘導性アポトーシスの障害を認める場合もあるため、ALPS の鑑別疾患として重要である[20]。

免疫調節障害に分類される疾患の中で、FAS 経路の異常による ALPS のほかに自己免疫疾患やリンパ増殖症を呈する先天性免疫異常症として、IPEX 症候群、CD25 欠損症、CTLA4 ハプロ不全症、LRBA 欠損症、STAT3 機能獲得型変異、PRKCD 欠損症、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（APECED）などが知られている。RALD も ALPS 類似の症状を呈するため、鑑別疾患として重要である。他にも複合免疫不全症（IKAROS 異常症など）、抗体産生不全症（活性化 PI3K-delta 症候群（APDS）など）や自己炎症疾患（A20 ハプロ不全症など）に分類される疾患の中にも ALPS 様症状を呈する疾患がある[21]。これらの代表的疾患については、ALPS 関連遺伝子パネル検査にて網羅的に検索することが可能である。また、遺伝子解析技術の進歩によって、RASGRP1 欠損症[22]、RelA ハプロ不全症[23]、TET2 欠損症[24]などが ALPS 様症状を呈する先天性免疫異常症として次々と報告されており、これまで ALPS-U に分類されていた疾患の原因遺伝子が明らかとなってきている。

5）重症度分類

臨床症状を有する ALPS 患者は長期管理を要する例が多く、基本的に重症と考えられる。一方で、同一家系内で患者と同じ *FAS* 遺伝子変異を有し、FAS 誘導性アポ

トーシスの障害が認められるにもかかわらず、臨床症状を示さない症例の存在が知られている[25]。そのような症例は軽症と考えられるが、後に悪性腫瘍が発生した症例も報告されており[25]、慎重な経過観察が必要と考えられる。

合併症

ALPS 患者において、生命予後に関与する最も重要な合併症は悪性腫瘍である。ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性リンパ腫の合併が最も多く、ALPS 患者における正常対照と比較した発症リスクは、ホジキンリンパ腫で 51 倍、非ホジキンリンパ腫で 14 倍と非常に高リスクであることが知られており[2]、その発症年齢の中央値は 18 歳（5-60 歳）と報告されている[25]。

【診断】

持続的なリンパ節腫大、脾腫または肝腫大、自己免疫疾患などの ALPS に特徴的な臨床症状を認める場合、2009 年の ALPS 国際ワークショップで提唱された ALPS 診断基準（表 2)[9]、ならびに下記の診断フローチャートを参考に診断する。

また、2019 年に欧州免疫不全症学会から別の診断基準が示されている（表 3）。国際ワークショップの診断基準との相違点として、DNT 細胞の増加が必須項目ではなくなり、TCRαβ$^+$ CD3$^+$ T 細胞中の 6%に基準が変更となっている。

表 2. ALPS 診断基準（ALPS 国際ワークショップ 2009, 文献 9 から引用）

必須項目

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

補助項目

一次項目

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

二次項目

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

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

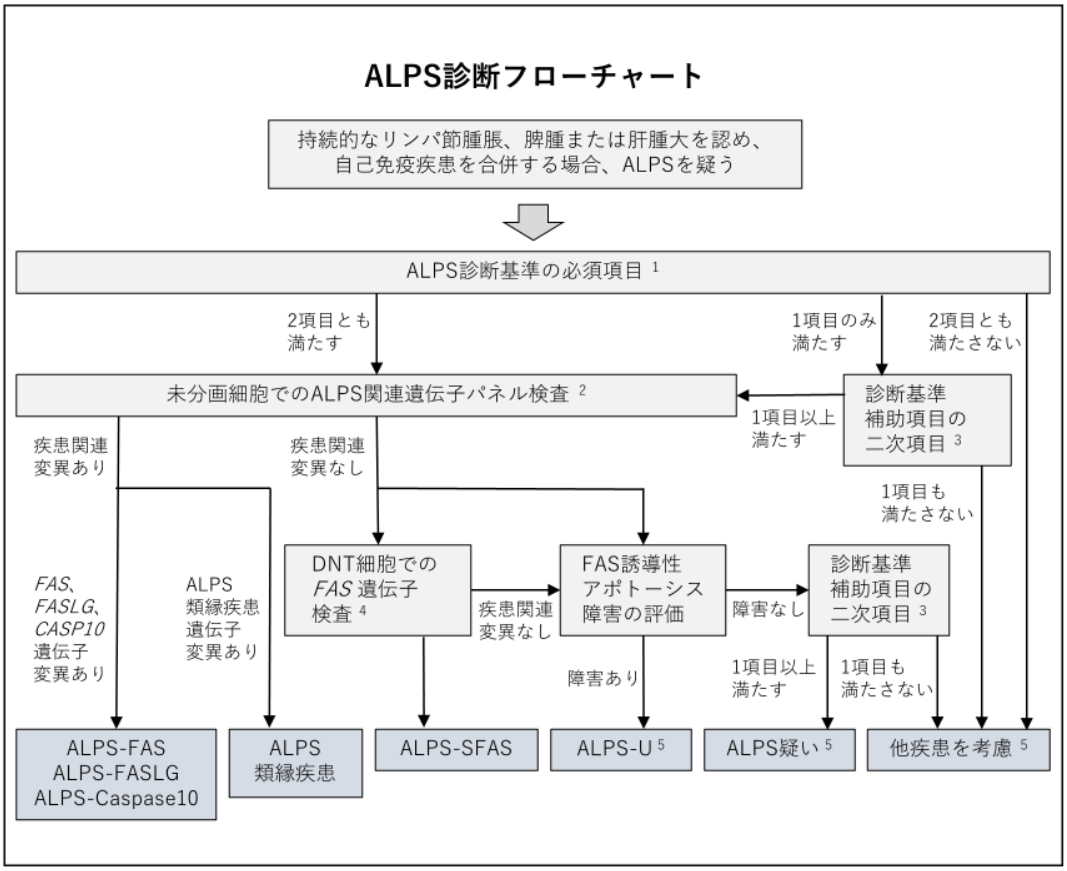
表 3. ALPS 臨床診断基準（欧州免疫不全症学会 2019. 文献 26 より引用）

項目 A

・脾腫
・リンパ節腫大（3 か所以上、3 か月以上持続、非感染性、非悪性）
・自己免疫性血球減少症（2 系統以上）
・悪性リンパ腫の既往
・家族歴

項目 B
・TCRαβ+ CD3+ T 細胞中の TCRαβ+ CD3+ CD4- CD8- 細胞 > 6%
・下記のバイオマーカーの異常が 2 項目以上
1.可溶性 FASL > 200 pg/mL
2.ビタミン B12 > 1500 pg/mL
3. IL-10 > 20 pg/mL
4. FAS 依存性アポトーシス低下

項目 A、項目 B をそれぞれ 1 項目以上満たす場合、臨床的に ALPS と診断する



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

2. ALPS関連遺伝子パネル検査に含まれる遺伝子：*FAS,FASLG,CASP8,CASP10,NRAS,KRAS,AIRE, FOXP3,IL2RA,CTLA4,LRBA,STAT3,SH2D1A,IKZF1,PIK3CD,PIK3R1,PRKCD,TNFAIP3*
   (2024年1月現在)

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

4. DNT細胞を選択的に濃縮した検体で遺伝子解析を行う必要がある

5. FAS-FASLを介したアポトーシス障害以外の原因によって引き起こされるALPS類縁疾患の鑑別を含む

図 3. ALPS 診断フローチャート

【治療】

治療の中心は、過剰なリンパ増殖の制御と自己免疫性血球減少症に対する治療の二つに大別される。気道閉塞をきたすようなリンパ増殖症や脾機能亢進による血球減少症を認めた場合には、まず副腎皮質ステロイドによる治療が考慮される[27]。近年、ステロイド治療抵抗例に対して mTOR 阻害薬の有効性が報告されている[28]。ALPS に対する mTOR 阻害薬の使用は、本邦では保険適用外であるが、現在特定臨

床研究が進行中である（2024 年 1 月現在)。脾機能亢進がコントロールできない場合や脾破裂のリスクを伴う場合には、脾臓摘出も適応となるが、ALPS-FAS では莢膜を有する細菌に対する易感染性を示し、低年齢時に脾摘が施行された症例で、致死的な敗血症を合併した例も報告されているため[25]、脾摘については可能な限り回避するべきである。

自己免疫性血球減少症に対しても、第一選択薬として副腎皮質ステロイド投与が有効と報告されており、免疫グロブリン大量療法が併用される場合もある[27]。ステロイドの有効性は高いものの、治療が長期化する場合が多く、免疫抑制薬の併用が必要となる。海外では、mTOR 阻害薬、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、リツキシマブなどによる治療が試みられており、特に mTOR 阻害薬の高い有効性が報告されている[28,29]。本邦では、リツキシマブが慢性 ITP に対して保険適応となっているものの、自己免疫性血球減少症に対する MMF、mTOR 阻害薬の使用は保険適用外である。

基本的に生命予後は良好な疾患であり、造血細胞移植が治療の第一選択となることはない。ただし、ALPS-FAS のホモ接合型変異を有する FAS 蛋白完全欠損症例では、生後間もなくから極めて重症の臨床経過を示し、造血細胞移植が有効であった症例が報告されている[30]。

【フォローアップ指針】

小児期に発症した自己免疫疾患は成長に伴って自然軽快していくものが多いが、成人期まで多様な自己免疫疾患の合併を認める症例もあり、定期的な評価が望ましい[25]。また、ALPS の長期予後にとって、悪性腫瘍の合併は重要な問題であり、長期的な悪性腫瘍のモニタリングを十分に行う必要があると考えられる。発端者の家族などの ALPS 疾患関連遺伝子変異をもつが無症状である症例においても、後に悪性腫瘍を発症した報告もあるため、長期的なフォローアップが必要である。

【診療上注意すべき点】

ALPS 患者の死因として、脾摘後の敗血症と悪性腫瘍の合併が多いことが報告されている[25]。ALPS 患者において、脾腫や血球減少症のコントロールが不十分な場合に脾摘が検討されるが、重症感染症のリスクが高く、可能な限り回避すべきである。また、脾摘が施行された症例に対しては、肺炎球菌などの莢膜を有する細菌に対して易感染性を示すため、肺炎球菌ワクチンや抗菌薬予防内服などの十分な感染対策が必要である。

【予後・成人期の課題】

治療によってリンパ増殖症や自己免疫疾患などの臨床症状がコントロールされている場合には、ALPS 患者の生命予後は比較的良好である。ALPS-FAS の 50 歳までの生存率は約 85%と報告されている[25]。一方で、長期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要となるため、成人期においては複数の診療科での連携を行うことが望ましい。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  細分類 33, 告示番号 42 自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）
- 指定難病
  65 番 原発性免疫不全症症候群

参考文献

1. Neven B, Magerus-Chatinet A, Florkin B, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. Blood. 2011;118: 4798-807.
2. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. Blood 2001;98: 194-200.
3. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. Cell.1995; 81: 935-46.
4. Wu J, Wilson J, He J, et al. Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease. J Clin Invest. 1996; 98: 1107-13.
5. Wang J, Zheng L, Lobito A, et al. Inherited human Caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome type II. Cell.1999; 98: 47-58.
6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2022; 42: 1473-1507.
7. Revel-Vilk S, Fischer U, Keller B, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease in patients with LRBA mutation. Clin Immunol.2015; 159: 84-92.
8. Nabhani S, Schipp C, Miskin H, et al. STAT3 gain-of-function mutations associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome like disease deregulate lymphocyte apoptosis and can be targeted by BH3 mimetic compounds. Clin Immunol.2017; 181: 32-42.
9. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. Blood.2010; 116, e35-40.
10. Lenardo MJ, Oliveira JB, Zheng L, et al. ALPS-ten lessons from an international workshop on a genetic disease of apoptosis. Immunity.2010; 32: 291-5.
11. Casamayor-Polo L, López-Nevado M, Paz-Artal E, et al. Immunologic evaluation and genetic defects of apoptosis in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Crit Rev Clin Lab Sci. 2021; 58:253-274.
12. Consonni F, Gambineri E, Favre C. ALPS, FAS, and beyond: from inborn errors of immunity to acquired immunodeficiencies. Ann Hematol. 2022; 101: 469-484.

13. Caminha I, Fleisher TA, Hornung RL, et al. Using biomarkers to predict the presence of FAS mutations in patients with features of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. J Allergy Clin Immunol.2009; 125: 946-949.e6.
14. Molnár E, Radwan N, Kovács G, et al. Key diagnostic markers for autoimmune lymphoproliferative syndrome with molecular genetic diagnosis. Blood.2020; 136: 1933-1945.
15. Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg M-Claude, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. N Engl J Med.2004; 351: 1409-18.
16. Batlle-Masó L, Garcia-Prat M, Parra-Martínez A, et al. Detection and evolutionary dynamics of somatic FAS variants in autoimmune lymphoproliferative syndrome: Diagnostic implications. Front Immunol. 2022; 13: 1014984.
17. Rensing-Ehl A, Lorenz MR, Führer M, et al. Abnormal biomarkers predict complex FAS or FADD defects missed by exome sequencing. J Allergy Clin Immunol. 2023: S0091-6749: 01462-8.
18. Lo B , Ramaswamy M, Davis J, et al. A rapid ex vivo clinical diagnostic assay for fas receptor-induced T lymphocyte apoptosis. J Clin Immunol.2013; 33: 479-88.
19. Takagi M, Shinoda K, Piao J, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. Blood.2011; 117: 2887-90.
20. Miano M, Madeo A, Cappelli E, et al. Defective FAS-mediated apoptosis and immune dysregulation in Gaucher disease. J Allergy Clin Immunol Pract.2020; 8: 3535-3542.
21. Takagi M, Hoshino A, Yoshida K, et al. Genetic heterogeneity of uncharacterized childhood autoimmune diseases with lymphoproliferation. Pediatr Blood Cancer.2018; 65.
22. Mao H, Yang W, Latour S, et al. RASGRP1 mutation in autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease. J Allergy Clin Immunol.2018; 142: 595-604. e16.
23. Comrie WA, Faruqi AJ, Price S, et al. RELA haploinsufficiency in CD4 lymphoproliferative disease with autoimmune cytopenias. J Allergy Clin Immunol.2018; 141: 1507-1510.e8.
24. López-Nevado M, Ortiz-Martín J, Serrano C, et al. Novel Germline TET2 Mutations in Two Unrelated Patients with Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype and Hematologic Malignancy. J Clin Immunol. 2023; 43: 165-180.
25. Price S, Shaw PA, Seitz A, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. Blood.2014; 123: 1989-99.
26. Abinun M, et al. ESID Registry – working definitions for clinical diagnosis of PID. 2019.
27. Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood.2011; 118: 5741-51.
28. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley Kim, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. Blood.2016; 127: 17-28.

29. Rao VK. Approaches to managing autoimmune cytopenias in novel immunological disorders with genetic underpinnings like autoimmune lymphoproliferative syndrome. Front Pediatr.2015; 3: 65.

2 章 推奨

【CQ1】 ALPS におけるリンパ増殖症や脾腫に対する治療は必要か？

推奨
ALPS におけるリンパ増殖症や脾腫は全例が治療の適応とはならない。
エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

推奨
気道閉塞や高度の脾機能亢進を認める重症例に対して、副腎皮質ステロイドによる治療が検討される。
エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約
ALPS におけるリンパ増殖症や脾腫に対する治療は自然軽快する例も多いことから、全例に治療を行うことは推奨されない。ただし、リンパ増殖症による気道閉塞を疑う症例や、著明な脾腫大、あるいは脾機能亢進による血球減少が疑われる症例ではステロイド治療が考慮される。脾摘は摘出後の敗血症のリスクが増大するため、その適応は慎重に検討すべきである。

解説
ALPS において、リンパ増殖症、脾腫は診断基準の必須項目にも上げられる重要な合併症であり、患者の 97%にリンパ増殖症を、95%に脾腫を認めると報告されている[1]。リンパ増殖症は脾種と比べると、経年的に増大する傾向は少なく、自然軽快する例が多い。脾腫に関しても、程度の違いはあるものの脾破裂に至る症例は非常にまれであり[1,2]、全例に治療介入が必要であるとはいえない。気道閉塞や高度の脾機能亢進を認める重症例で、副腎皮質ステロイドによる治療が行われているが、リンパ増殖症や脾腫に対する有効性は明らかとなっていない[3]。最近、mTOR 阻害薬を使用した ALPS 12 例の全例にリンパ増殖症の改善を認めたとの報告があり[4]、重症例に対してその有効性が期待される（本邦では保険適用外）。また、著明な脾腫や血球減少症合併例に対して脾摘が施行された報告があるが、脾摘を行った ALPS 症例のうち 41%が敗血症を発症し、うち 22%が死亡したと報告されており[1]、その適応は十分に検討されるべきである。

検索式
PubMed で 2023 年 12 月 13 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. “Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome " AND “treatment” 603 件
2. “ALPS " AND “treatment” 1419 件
3. “ALPS" AND “lymphoproliferation” 207 件
4. “ALPS" AND “splenomegaly” 160 件

参考文献

1. Price S, Shaw AP, Seitz A, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood*. Mar 27 2014;123(13):1989-99. doi: 10.1182/blood-2013-10-535393.
2. Neven B, Aude Magerus-Chatinet, Benoit Florkin, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. Blood. 2011;118:4798-807.
3. Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood.2011; 118:5741-51.
4. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. Blood.2016; 127:17-28.

【CQ2】　ALPS における自己免疫性血球減少症に対する有効な治療法はなにか？

推奨

ALPS における自己免疫性血球減少症に対する初期治療として副腎皮質ステロイド治療が推奨される。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　2

推奨

ステロイド療法が長期となる場合には、免疫抑制薬の使用が推奨される。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　2

要約

ALPS に合併した自己免疫性血球減少症に対する初期治療として、まずは副腎皮質ステロイド療法が推奨される。症状は経過で改善することが多いものの、長期的な免疫抑制療法を必要とする例も多く、副腎皮質ステロイドに加えて複数の免疫抑制療法が併用される。免疫抑制薬として、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、リツキシマブ、mTOR 阻害薬などが検討される。そのなかでも mTOR 阻害薬は有効性・忍容性が高いことから、その有用性が期待されている（本邦では保険適用外)。

解説

ALPS において、自己免疫性血球減少症のコントロールはその予後をきめる重要な因子である。ALPS-FAS 患者では、平均 5.6 歳（0-53 歳）から血球減少症を発症し、再発性の多系統におよぶ血球減少症を認める症例が全体の 69%におよぶことが報告されている[1]。年齢が大きくなるにつれ軽快する症例も多いが、一方で成人期まで免疫抑制療法を必要とする症例も存在する。

ALPS における自己免疫性血球減少症の初期治療として、副腎皮質ステロイド療法がよく用いられており、Rao ら[2]の報告では 90%の症例に有効であったと報告されている。ただし、これらの症例では年齢が高くなるにつれ、治療の必要性は減少するものの、長期の免疫抑制療法が必要となる場合が多く 、他の免疫抑制薬を併用する必要性が高い。免疫抑制薬としては、MMF、リツキシマブ、mTOR 阻害薬などの有効性の報告がある。MMF については、以前から有効性の報告が散見され、ALPS-FAS 64 例中 60 例（94%）に有効で、44 例（69%）に長期的な効果を認めたと報告されている[2]。リツキシマブについては、ALPS に合併した ITP 9 例中 7 例に

有効であったとの報告もあるが、免疫抑制の副作用に注意が必要である[3]。mTOR 阻害薬については、自己免疫性血球減少症に対して非常に有効、かつ副作用が少ない薬剤として注目されており、自己免疫性血球減少症を合併した ALPS 症例 12 例に対して、mTOR 阻害薬単剤使用によって全例に有効性を認め、副作用も限定的だったと報告されている[4]。

検索式

PubMed で 2023 年 12 月 13 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. “Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome " AND “treatment”	603 件
2. “ALPS " AND “treatment”	1419 件
3. “Evans syndrome " AND “treatment”	515 件
4. “autoimmune cytopenia " AND “treatment”	978 件

参考文献

1. Price S, Shaw AP, Seitz A, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood*. Mar 27 2014;123(13):1989-99. doi: 10.1182/blood-2013-10-535393.
2. Rao VK. Approaches to managing autoimmune cytopenias in novel immunological disorders with genetic underpinnings like autoimmune lymphoproliferative syndrome. Front Pediatr.2015; 3:65.
3. Rao VK, Price S, Perkins K, et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Pediatr Blood Cancer.2009; 52:847-52.
4. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. Blood.2016; 127:17-28.

【CQ3】 ALPS の治療として造血細胞移植は適応となるか？

推奨

ALPS の標準的な治療として、造血細胞移植は推奨されない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

ALPS の生命予後は比較的良好であり、重症複合免疫不全症をはじめとする他の先天性免疫異常症と異なり、標準的治療として造血細胞移植が推奨されることはない。悪性腫瘍合併例や自己免疫性血球減少症などの ALPS に付随する合併症が重篤な症例に対し、慎重にその適応を検討する。

解説

ALPS の生存率は 50 歳までで 85%とその生命予後は決して悪くない[1]。また、自己免疫性血球減少症に対する免疫抑制剤の有効性は高く[2]、そのために積極的な造血

細胞移植を必要とする場面はほとんどない。悪性腫瘍合併例[3]やFAS蛋白の完全欠損による重症例[4]に対して造血細胞移植を施行した例などが少数報告されている。

検索式

PubMedで2023年12月13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. “Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome " AND “treatment”	603 件
2. “Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome " AND “transplantation”	140152 件
3. “ALPS " AND “transplantation”	216 件
4. “Evans syndrome " AND “tlansplantation”	95 件

参考文献

1. Price S, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. Blood.2014; 123:1989-99.
2. Rao VK. Approaches to managing autoimmune cytopenias in novel immunological disorders with genetic underpinnings like autoimmune lymphoproliferative syndrome. Front Pediatr.2015; 3:65.
3. Sleight BJ, Prasad VS, DeLaat C, et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant.1998; 22:375-80.
4. Benkerrou M, Deist FL, P de Villartay J, et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. Eur J Immunol.1997; 27:2043-7.

X 連鎖重症複合免疫不全症

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

複合免疫不全症は T 細胞、B 細胞両者（複合）の機能低下による細胞性・液性免疫不全症であり、その最重症型が重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）である。SCID の中で最多の原因が、X 染色体上の *IL2RG* 遺伝子異常による共通 γ 鎖（common gamma chain; γc）欠損症である X 連鎖重症複合免疫不全症（X-linked SCID; X-SCID）である。

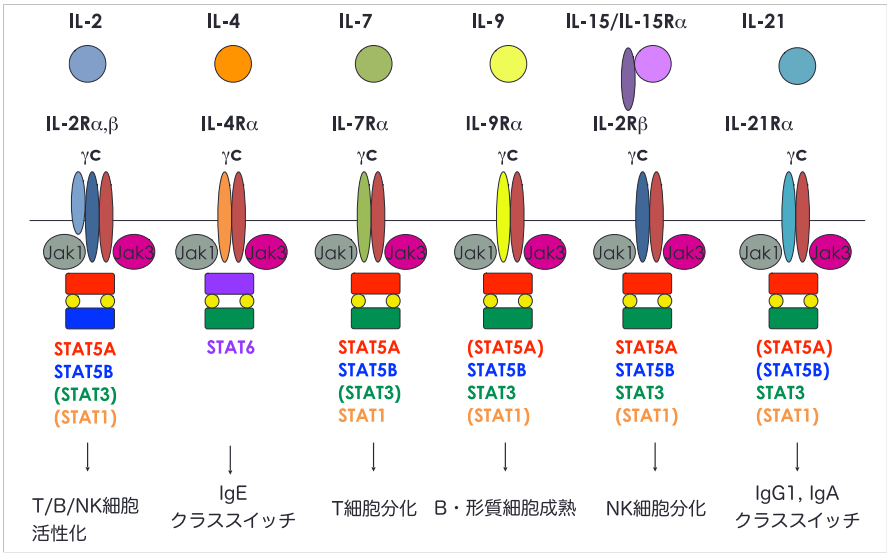
臨床的には、1966 年に Rosen ら [1] が報告した 3 家系が最初の報告である。γc の異常により、T 細胞、NK 細胞は欠損または著減するが(<300/μl)、B 細胞数は正常である。

米国での約 300 万人を対象とした新生児スクリーニングの結果、52 例の典型的 SCID が見つかり、SCID の頻度は、約 5 万 7 千出生に 1 人と判明した [2]。また、そのうちの 10 例（19.2%）が X-SCID であった（約 30 万出生に 1 人）。日本においては、愛知県での約 13 万人を対象とした新生児スクリーニングの結果、2 例の典型的 SCID が見つかり（約 6 万 8 千出生に 1 例）、そのうち 1 例が X-SCID だった（約 13 万出生に 1 人）[3]。

T 細胞の遺伝子再構成時に産生される T-cell receptor excision circles（TREC）と呼ばれる環状 DNA を出生時の乾燥濾紙血を用いて定量することで、SCID の新生児マススクリーニングが可能である [4,5]。米国を始め実施されている国も増えてきた。わが国でも多くの自治体で任意検査として開始され、一部の自治体では国の実証事業が開始され、いずれ公費による新生児スクリーニングに格上げされると考えられる。SCID 患者の早期診断、予後改善のためには公費検査として、全国で一律に導入されることが望ましい。

【病因・病態】

IL2RG は当初 IL-2 受容体の構成タンパクとして同定されたが [6]、1993 年に、連鎖解析により Xq13 にある *IL2RG* 遺伝子が XSCID の原因遺伝子として同定された [7,8]。その後、IL-2 以外にも IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 の受容体の一部として機能していることが判明し、γc と呼ばれるようになった [9]。*IL2RG* 異常による SCID の発症には、γc を共通鎖として共有するそれら複数のサイトカイン受容体シグナルの異常が関与する（図 1）。ヒト IL-7 受容体 α 鎖欠損症（OMIM146661）は T 細胞欠損症をきたし [10]、IL-15 受容体 α 鎖欠損マウスでは NK 細胞の欠損をきたす [11] ことから、γc 欠損症の T 細胞、NK 細胞欠損にはそれぞれ IL-7、IL-15 シグナル異常が中心的な役割を担っていると考えられる。IL-2 は T 細胞、B 細胞、NK 細胞の活性化に重要なサイトカインであるため、γc 欠損症では、T、B、NK 細胞の活性化障害も来す。また、IL-4 シグナルは IgE などのクラススイッチに、IL-21 シグナルは IgG1、IgA などのクラススイッチに、重要であり、IL-9 シグナルは B 細胞、形質細胞の成熟に重要である。



【図 1】γc 受容体のサイトカインシグナルとその機能

【臨床像】

細胞性免疫、液性免疫両者の欠如による最重症型の免疫不全症であり、新生児期～乳児期に致死的な重症・反復感染症（細菌、ウイルス、真菌、BCG、Pneumocystis、肺炎など）をきたす。また慢性感染症による気道・消化器症状、低栄養のため発育・発達不全を呈す。扁桃の欠損、リンパ節の欠損も見られる。
T 細胞欠如の結果、外来抗原への拒絶機能が喪失し、一部の SCID で母親の末梢血由来の T 細胞が経胎盤的に胎児に移行・生着する現象（transplacentally acquired maternal T cell engraftment） も見られる。生着した T 細胞は CD45RO+のメモリーT 細胞であり、胸腺での教育を経ないため、児に GVHD 様症状を呈す場合がある（Omenn-like 症候群）[13]。

また *IL2RG* やその他 SCID 原因遺伝子の機能残存型変異による leaky SCID（あるいは atypical SCID）と呼ばれる、年長で発症する軽症例 [14] や、leaky な T 細胞が自己反応性を示し GVHD 症状をきたす Omenn 症候群 [15] などの非典型例も少なからず存在する。こうした疾患をまとめて、遅発型複合免疫不全症（late onset combined immunodeficiency: LOCID)と呼ぶ [16]。

【診断】

前回改訂（2021 年）の診断基準を元にしつつ、米国原発性免疫不全症治療コンソーシアム（PIDTC）が 2022 年に発表した診断基準 [17] を参考に、本邦における診療の現状を加味して、以下の診断基準を策定した。

複合免疫不全症の臨床診断基準
A.症状・病歴・遺伝子異常
1. 易感染性を示す.
   a. 難治性下痢症
   b. 間質性肺炎 （ニューモシスチス，サイトメガロウイルス，RSV など)
   c. 重症あるいは反復性細菌性感染症
   d. BCG 感染症
   e. その他の日和見感染症（真菌感染症、重症ウイルス感染症など）
2. 体重増加不良を示す.

3. 易感染性（あるいは先天性免疫異常症が疑われる病歴）の家族歴を示す.
4. 複合免疫不全症を呈するとされる遺伝子異常が認められる.

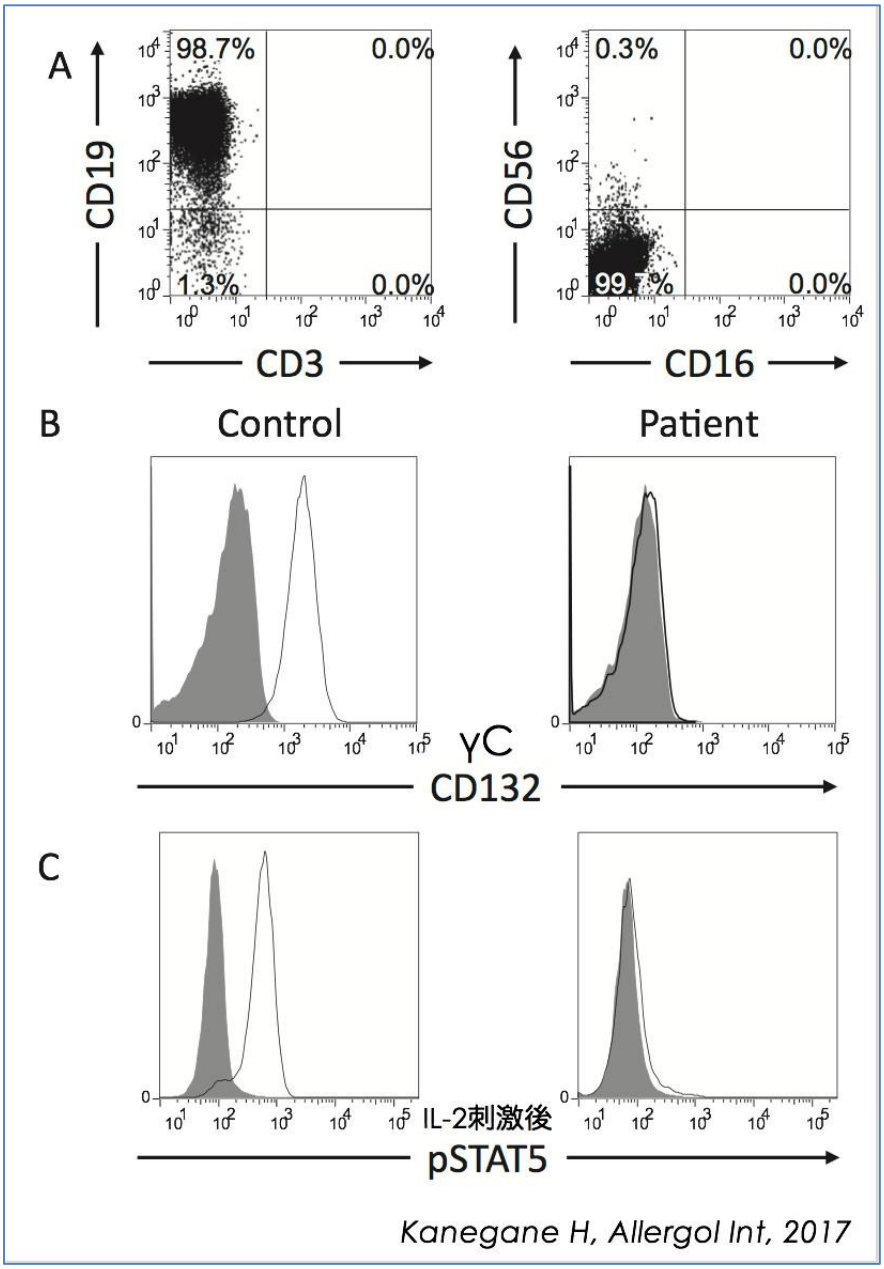
B. 検査所見
1. 本人由来 $CD3^+$ T リンパ球数減少：2 歳未満<1,000/μL, 2 から 4 歳未満 <800/μL, 4 歳以上<600/μL
2. TREC の低値
3. 刺激（PHA、抗 CD3±抗 CD28 抗体）による増殖反応が、コントロールの下限の 50%未満
4. 低ガンマグロブリン血症
5. 胸腺や 2 次リンパ組織（扁桃、リンパ節など）の欠損

・A に挙げた 3 つの症状・病歴・遺伝子異常のうち 1 つ以上
（ただし、新生児スクリーニングにより発見された場合には不要）
・B に挙げた検査所見のうち, 1, 2, 3, 4 のいずれかを含む 1 つ以上
・HIV 感染症などの二次性免疫不全症が否定された場合
「複合免疫不全症」と臨床診断する.

さらに複合免疫不全症のうち、
・1 歳未満で発症し
・本人由来 $CD3^+$ T リンパ球数が 300/mL 未満
・かつ、刺激 による増殖反応がコントロールの 10%未満の時
・または血中に母由来リンパ球が存在するとき
「重症複合免疫不全症」と臨床診断する.

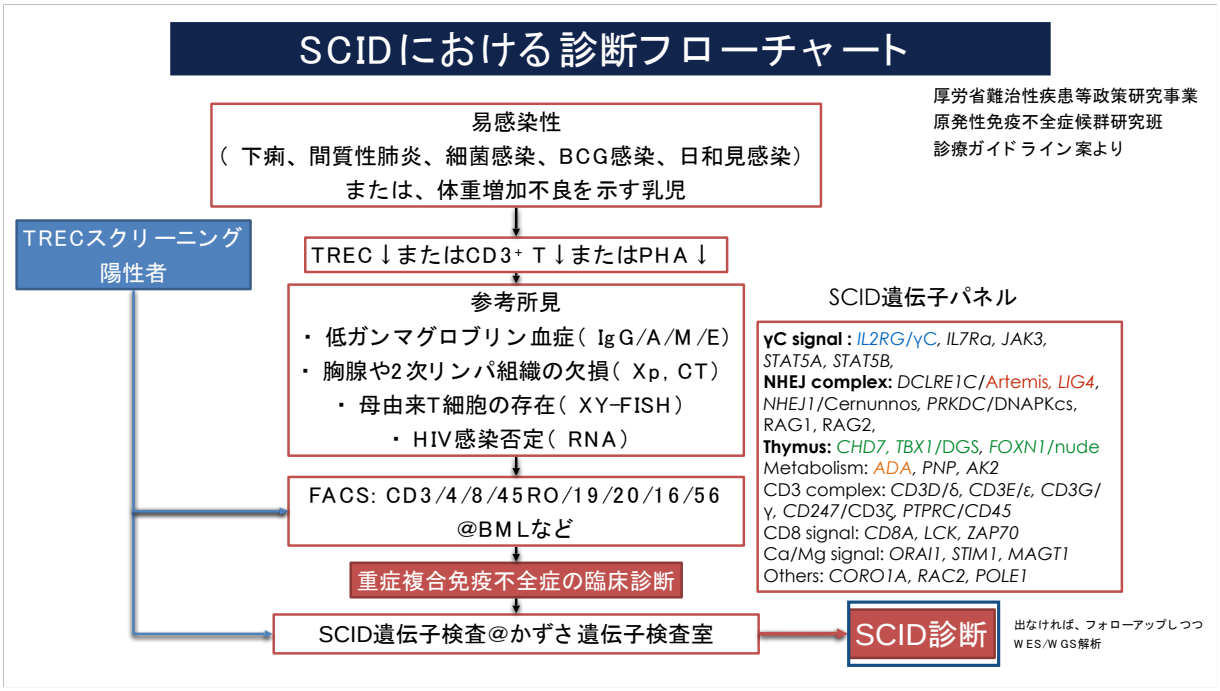
重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たし, 以下の項目を認める男児の場合、*IL2RG* 遺伝子を含む遺伝子検査を遺伝カウンセリング後に行う.
・末梢血 B 細胞数が正常～増加
・NK 細胞が欠損もしくは著減

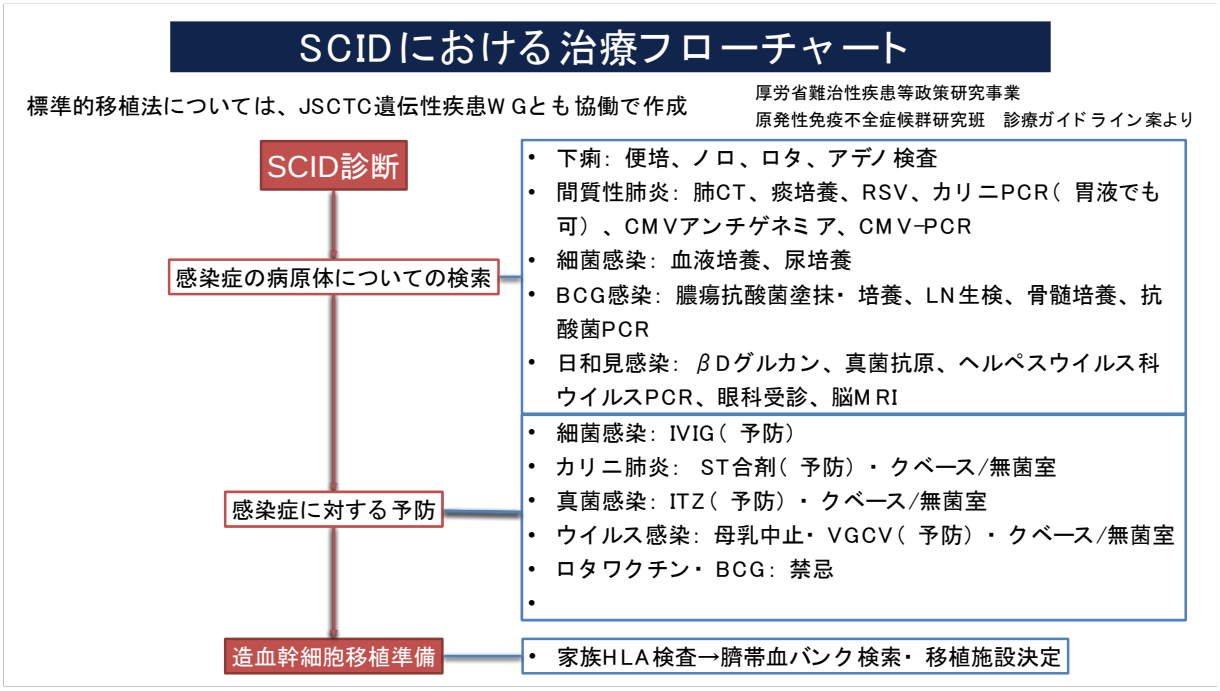
X-SCID の診断基準
1. 重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす.
2. *IL2RG* 遺伝子解析で, 既知の変異を認める場合.
3. *IL2RG* 遺伝子解析で, 未知の遺伝子異常の場合は次のいずれかの場合.
・γc の発現異常.
・IL-2, -4, -21 刺激後の STAT5b のリン酸化障害.
1+2 あるいは 1+3 の場合, X-SCID と診断する

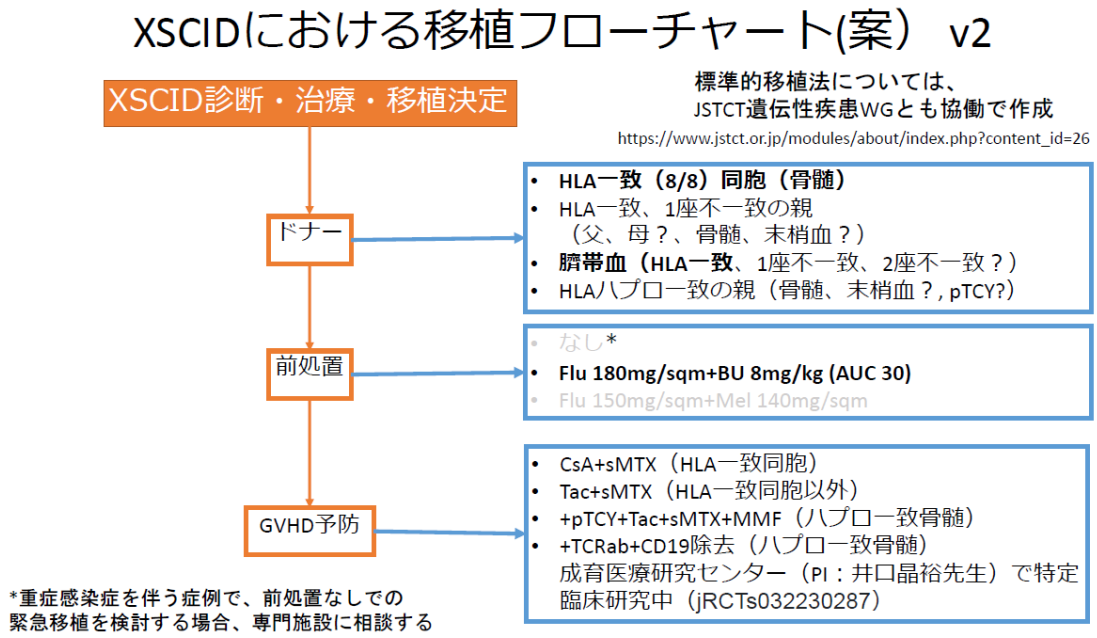


【図 2】γC 異常症の FACS 診断 [18]（A. T-B+NK-、B. γc/CD132 発現、C. IL-2 刺激後リン酸化特異的 STAT5 発現解析）

診療フローチャート


SCIDにおける診断フローチャート
厚労省難治性疾患等政策研究事業
原発性免疫不全症候群研究班
診療ガイドライン案より
易感染性
（下痢、間質性肺炎、細菌感染、BCG感染、日和見感染）
または、体重増加不良を示す乳児
TRECスクリーニング陽性者
TRECまたはCD3+ Tまたは PHA
参考所見
・低ガンマグロブリン血症（IgG/A/M/E）
・胸腺や2次リンパ組織の欠損（Xp，CT）
・母由来T細胞の存在（XY-FISH）
・HIV感染否定（RNA）
FACS: CD3/4/8/45RO/19/20/16/56
@BMLなど
重症複合免疫不全症の臨床診断
SCID遺伝子検査@かずさ遺伝子検査室
SCID遺伝子パネル
γC signal : IL2RG/γC, IL7Ra, JAK3, STAT5A, STAT5B,
NHEJ complex: DCLRE1C/Artemis, LIG4, NHEJ1/Cernunnos, PRKDC/DNAPKcs, RAG1, RAG2,
Thymus: CHD7, TBX1/DGS, FOXN1/nude
Metabolism: ADA, PNP, AK2
CD3 complex: CD3D/δ, CD3E/ε, CD3G/γ, CD247/CD3ζ, PTPRC/CD45
CD8 signal: CD8A, LCK, ZAP70
Ca/Mg signal: ORAI1, STIM1, MAGT1
Others: CORO1A, RAC2, POLE1
SCID診断
出なければ、フォローアップしつつ WES/WGS解析


SCIDにおける治療フローチャート
標準的移植法については、JSCTC遺伝性疾患WGとも協働で作成
厚労省難治性疾患等政策研究事業
原発性免疫不全症候群研究班　診療ガイドライン案より
SCID診断
感染症の病原体についての検索
・下痢：便培、ノロ、ロタ、アデノ検査
・間質性肺炎：肺CT、痰培養、RSV、カリニPCR（胃液でも可）、CMVアンチゲネミア、CMV-PCR
・細菌感染：血液培養、尿培養
・BCG感染：膿瘍抗酸菌塗抹・培養、LN生検、骨髄培養、抗酸菌PCR
・日和見感染：βDグルカン、真菌抗原、ヘルペスウイルス科ウイルスPCR、眼科受診、脳MRI
感染症に対する予防
・細菌感染：IVIG（予防）
・カリニ肺炎：ST合剤（予防）・クベース/無菌室
・真菌感染：ITZ（予防）・クベース/無菌室
・ウイルス感染：母乳中止・VGCV（予防）・クベース/無菌室
・ロタワクチン・BCG：禁忌
造血幹細胞移植準備
・家族HLA検査→臍帯血バンク検索・移植施設決定



【治療】

X-SCID は根治治療を行わなければ、乳児期にほとんどが致死性の感染症のため死亡する非常に予後不良な疾患である。診断後すぐに感染の有無、病原体の検索および免疫グロブリン製剤投与、母乳の中止を含む感染症の予防・治療、クリーンルームへの隔離、可能な限り早期に根治治療として造血細胞移植（骨髄移植、臍帯血移植）を行うべきである。新生児スクリーニングで発見された場合や、家族歴があった場合で、新生児期に診断された場合も、感染症の有無についての検索と、感染症の予防、造血細胞移植の準備を行う。

T 細胞機能の完全な欠損のある本疾患では移植前処置が必須ではなく、歴史的には多くの症例に対して無前処置で HLA 一致～ハプロ一致血縁ドナーからの造血細胞移植が施行され、救命効果が示されている[19,20]。一方、ドナーB 細胞の生着不良のため長期に渡り免疫グロブリン補充療法が必要である点や、無前処置で HLA 一致血縁ドナーからの移植を受け一度良好な生着を得た症例であっても、長期的には T 細胞の枯渇、NK 細胞の欠損をきたす可能性が示され[21]、X-SCID においても適切な強度の移植前置の必要性が議論されてきた。このような背景から、本邦においても SCID に対して比較的強度を弱めた骨髄非破壊的前処置を選択される場合が増えてきており、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症に対する造血細胞移植法の確立」班が作成した移植ガイドラインでは、FLU 180mg/m^2＋BU 8mg/kg （FluBu)あるいは FLU 150 mg/m^2＋L-PAM 140 mg/m^2 （FluMel)の 2 つを例示していた[22]。その後、この 2 つの前処置法を比較した結果が報告され、FluBU レジメにお

いて、無拒絶生存率 100%を達成しており、予後良好であった[23]。さらに、日本造血・免疫細胞療法学会の TRUMP データベースを用いた 43 年間（1974-2016）181 例の解析により、4 か月未満の移植成績が極めて良好であること（20 年生存率 93%)、臍帯血移植が、同胞間骨髄移植に匹敵すること（10 年生存率 91%)、FluBu 前処置が FluMel に比べ、やや優れていることが明らかになった。一方で、重症感染症を伴う症例等、前処置なしでの緊急移植を検討する場合も考えられるが、その際は専門施設に相談する。

また、X-SCID は遺伝子治療の対象疾患として、特に欧米において臨床研究が進んでいる。当初は患者由来 CD34+ 造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて正常 *IL2RG* 遺伝子を導入する方法が選択され、長期的な T 細胞・NK 細胞の再構築と免疫グロブリン補充療法からの離脱が達成され、良好な治療効果が示された[25]。その後、4 例で、遺伝子導入 T 細胞の異常増殖という有害事象が見られ、一旦臨床研究が中止になった。レトロウイルスベクターが *LMO2* などの癌遺伝子のプロモーター領域に導入された結果であったが、3 例では回復し、結果的に当時のハプロ移植に比べても予後良好な結果都なっている[26]。

その後、自己不活化型レンチウイルスベクターを用いて安全性を考慮した方法での臨床研究が行われた[27]。2023 年時点で、本邦において X-SCID を対象とした遺伝子治療の臨床研究は存在しない。

【フォローアップ指針・診療上注意すべき点】

新生児スクリーニングで発見されたり、臨床経過から SCID が疑われた際は、適格な診断を迅速に行うことが必要であり、適切な感染管理および根治治療の準備を進めることが救命上重要である。速やかに、日本免疫不全・自己炎症学会(https://jsiad.org/)の連携施設への速やかな紹介受診に加え、症例相談等を活用してほしい。造血細胞移植後の患者については、一般的な造血細胞移植後患者に準じて行う。

【予後、成人期の課題】

本邦におけるレビューでは、造血細胞移植を受けた X-SCID/JAK3 症例 58 例の移植後 10 年生存率は 70%程度であった[24]。しかし、支持療法やドナーソースなどの改善により移植成績自体が年々改善傾向であり、現在の予後は更に改善していることが期待される。

γc 自体は基本的に血液細胞にのみ発現している遺伝子であり、造血細胞移植で血液細胞を入れ替えた後は原病自体での問題は発生しない。一般的な移植後

の合併症としての移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）や、生着・免疫系再構築不全などの評価・対処が必要となる。

【社会保障】

小児慢性特定疾患の対象である。

検索式

Pubmed で 2023 年 12 月 21 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 27 件を参考文献とした。

1. "XSCID"	1584 件
2. "XSCID" and "IL2RG"	127 件
3. "XSCID" and "diagnosis"	522 件
4. "SCID" and "Newborn Screening"	389 件
5. "XSCID" and "Treatment"	565 件
6. "XSCID" and "stem cell transplantation"	77 件
7. "XSCID" and "gene therapy"	397 件
8. "XSCID" and "genome editing"	29 件
9. "XSCID" and "long-term outcomes"	13 件

参考文献

1. Rosen F.S., Gotoff S.P., Craig J.M., et al. Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia (alymphocytosis): the effect of syngeneic bone-marrow cells. *N Engl J Med.* 1966;274: 18-21.
2. Kwan A, Abraham R.S., Currier R, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312: 729-38.
3. Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, et al. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2022;42:1696-1707.
4. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:391-398.
5. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles

quantification using neonatal guthrie cards. *J Pediatr.* 2009;155:829-833.
6. Puck JM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019; 287(1): 241–252.
7. Takeshita T, Asao H, Ohtani K, et al. Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science.* 1992;257:379-82.
8. Noguchi M, Yi H, Rosenblattet H.M., et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell.* 1993;73: 147-57.
9. Puck JM, Deschênes SM, Porter JC, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain maps to Xq13.1 and is mutated in X-linked severe combined immunodeficiency, SCIDX1. *Hum Mol Genet.* 1993;2(8):1099-1104.
10. Sugamura K, Asao H, Kondo M, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. Annu Rev Immunol. 1996;14: 179-205.
11. Puel A, Ziegler S.F., Buckleyet R.H., et al. Defective IL7R expression in T(-)B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency. *Nat Genet.* 1998;20:394-397.
12. Lodolce JP, Boone D.L., Chai S, et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity.* 1998;9:669-76.
13. Müller SM, Ege M, Pottharst A, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood.* 2001;98:1847-51.
14. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011;141:73-82.
15. Wada T, Yasui M, Toma T, et al. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. *Blood.* 2008;112:1872-5.
16. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1329-1338
17. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. The diagnosis of severe

combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(2):539-546
18. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int.* 2018;67:43-54.
19. Gatti RA, Meuwissen H.J., Allen H.D., et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968;2:1366-1369.
20. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1994;340:508-16.
21. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014;371:434-46.
22. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立」班 （H25(2013)年度）X-SCID および Jak3 欠損症に対する同種臍帯血移植療法ガイドライン
23. 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;41(5):944-957.
24. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. *J Clin Immunol.* 2021;41(8):1865-1877.
25. Hacein-Bey-Abina S, Kalle CV, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003;302:415-9.
26. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2010;363:355-64.
27. Mamcarz E, Zhou S, Lockey T, et al. Lentiviral Gene Therapy Combined with Low-Dose Busulfan in Infants with SCID-X1. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1525-1534.

2 章 推奨

【CQ1】 XSCID の予後改善に新生児期 TREC 測定によるスクリーニングは有用か？

推奨
XSCID を含む SCID の早期発見に、新生児期 TREC 測定によるマススクリーニングは有用である。
エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

SCID に対しては、生後早期に骨髄移植を行うことができれば、90%以上の患者は救命可能である一方、感染症合併例や生後 3.5 か月を超えた例への移植では予後は不十分である[1-3]。可能な限り早期に診断して、重篤な感染症罹患前に移植を行うことが望ましい。

解説

感染症による臨床症状出現前に SCID を診断するためには、新生児期の TREC 測定によるマススクリーニングが有用である。但し、SCID 以外の T 細胞数減少、T 細胞機能不全、リンパ球数減少等でもスクリーニングで陽性となる場合があり[4,5]、二次スクリーニングの検査体制も併せて確立する必要がある[6]。

検索式

1. "XSCID"	1584 件
2. "SCID" and "Newborn Screening"	389 件
3. "XSCID" and "Newborn Screening"	21 件
4. "SCID" and "Newborn Screening" and "TREC"	138 件
5. "non-SCID" and "Newborn Screening" and "TREC"	25 件

参考文献

1. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):434-46.

2. Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019, 19:7:481.
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;41(8):1865-1877.
4. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal guthrie cards. *J Pediatr*. 2009;155(6):829-33.
5. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California. *Pediatrics.* 2019 Feb;143(2):e20182300.
6. Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, et al. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol.* 2022 ;42(8): 1696-1707.

【CQ2】　新生児期 TREC 測定によるスクリーニングの際、KREC も同時測定することは有用か？

推奨

新生児期マススクリーニングにおいて、TREC 及び KREC を同時に測定することは、XSCID のみならず、そのほかの原因遺伝子による SCID や XLA を含む抗体産生不全症の早期発見及び病型診断に有用である。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

TREC は T 細胞新生能、KREC は B 細胞新生能のマーカーであり[1]、両者を同時に測定することで SCID の病型診断が可能である[2,3]。T－B－SCID の中でも、放射線高感受性を有する *DCLRE1C*（Artemis）欠損症や LIG4（DNA Ligase IV）欠損症では、TREC 及び KREC 両者が低下する[4]。早期に病型診断をすることによって、検査や治療における放射線被ばくを回避するなどの介入が可能となることがある。

また、海外では、TREC 及び KREC の同時測定による新生児スクリーニングの実用化に向けた取り組みが複数報告されており[5,6,7,8]、今後日本でも実用化が期待される。

解説

新生児期の TREC 測定によるマススクリーニングでは、XSCID 以外の T 細胞数減少、T 細胞機能不全、リンパ球数減少等でもスクリーニングで陽性となる場合がある[9]。KREC を同時測定することによって、SCID の病型診断に有用であるが、二次スクリーニングの検査体制も併せて確立する必要がある[10]。

検索式

1. "XSCID"	1584 件
2. "SCID" and "Newborn Screening"	389 件
3. "SCID" and "XLA" and "Newborn Screening"	9 件
4. "SCID" and "XLA" and "Newborn Screening" and "TREC" and "KREC"	5 件

参考文献

1. van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med.* 2007 Mar 19;204(3):645-55.
2. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, et al. Quantification of κ-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):223-225.e2.
3. van Zelm MC, van der Burg M, Langerak AW, et al. PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol.* 2011 May 4:2:12.
4. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal guthrie cards. *J Pediatr.* 2009;155:829-833.
5. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol.* 2017 Jan;37(1):51-60.
6. Kanegae MPP, Barreiros LA, Sousa JL, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiencies Using TRECs and KRECs: Second

Pilot Study in Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2017 ;35(1):25-32.
7. Kwok JSY, Cheung SKF, Ho JCY, et al. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. *Front Immunol.* 2020;11:1411.
8. Boyarchuk O, Yarema N, Kravets V, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: The results of the first pilot TREC and KREC study in Ukraine with involving of 10,350 neonates. *Front Immunol.* 2022; 13:999664.
9. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California. *Pediatrics.* 2019 Feb;143(2):e20182300.
10. Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, et al. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol.* 2022 ;42(8): 1696-1707.

【CQ3】 XSCID 患者にワクチン接種を検討するべきか？

推奨			
X-SCID 患者にワクチン接種を行うべきではない。			
	エビデンスレベル	B	推奨の強さ　1

解説

生ワクチン接種は重篤な感染症を引き起こす可能性があり、SCID 患者に投与してはならない。SCID 患者において BCG 接種、ロタウイルスワクチン接種による重篤な感染症が報告されている[1-3]。また、不活化ワクチン及びmRNAワクチン接種により抗体を誘導できず、T 細胞による細胞性免疫も誘導できないため、免疫グロブリン補充を適切に実施していれば、接種は不要である。

検索式

1. "SCID" and "vaccination"	1206　件
2. "XSCID" and "vaccination"	30　件

参考文献

1. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and

vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1134-41.
2. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2010;362(4):314-9.
3. Tanita K, Kawamura Y, Miura H, et al. Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *Front Immunol.* 2022; 13:786375.

アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）は、おおよそ 4－7 万人に 1 人の割合で出生するとされ、その中でもアデノシン・デアミナーゼ（ADA）欠損症は、全 SCID の 10-15%を占めるとされている[1]。ADA は、細胞分裂の際に生じる核酸代謝物であるアデノシン、デオキシアデノシンを、イノシン、デオキシイノシンへ変換する。ADA の欠損によりアデノシン、デオキシアデノシンが蓄積し、これらがリンパ球毒性や、他の全身症状を引き起こす[2]。

【病因・病態】

アデノシン・デアミナーゼをコードする *ADA* 遺伝子は 20 番染色体上の q13.11 に存在する。発症は常染色体潜性遺伝形式をとり、*ADA* 遺伝子におけるホモ接合性変異もしくは複合ヘテロ接合性変異を認める。ADA は、プリンヌクレオシドホスホリラーゼとともにプリン・サルベージ経路における重要な構成要素であり、アデノシンやデオキシアデノシンの脱アミノ化によるイノシン、デオキシイノシンへの不可逆的な変換を触媒している。ADA はさまざまな組織に発現しており、免疫システムの分化や成熟においても重要な役割を果たしている。発現レベルは各臓器や組織で異なるが、胸腺における ADA 活性は他の器官に比べて極めて高い。ADA の欠損・低下は、結果として細胞内、細胞外におけるアデノシンやデオキシアデノシンの蓄積につながり、これらが免疫系やそれ以外の症状を引き起こす[2]。

患者の変異は *ADA* 遺伝子内に幅広く存在するが、その位置や変異の種類によって残存する酵素活性が異なり、患者の臨床症状（重症度）に大きく影響する。欠失（deletion）やナンセンス変異に加えて、ADA の基質（アデノシン、デオキシアデノシン）との結合部位や、亜鉛イオンとの結合部位などの活性化部位の構造に変化を与える変異は、酵素活性が大きく低下し、臨床症状も重症となる[1]。活性化部位から離れたミスセンス変異に関しては、ADA 活性が残存する傾向が強く、delayed-onset/late-onset の病型をとる場合が多い。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

1−1）免疫

アデノシンとデオキシアデノシンの蓄積によるリンパ球毒性から、T 細胞、B 細胞、NK 細胞が欠損する[2]。T 細胞の欠損から SCID の病態となり、T-B-NK-SCID の病型をとる。細胞性免疫と液性免疫の重度の欠損から、典型的な ADA 欠損症患者では、他の SCID と同様に出生後早期よりあらゆる病原体（ウイルス、真菌、細菌）に対して易感染性を呈する。特にサイトメガロウイルスを含めたヘルペス感染症や、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染のほか、RS ウイルスや非定型抗酸菌などの重症化を認める。また、ワクチンへの反応性の低下に加え、BCG やロタウイルス、MMR などの生ワクチンでは、ウイルスの再活性化や播種性感染を引き起こすことから禁忌とされる。その他、感染に伴う症状として、遷延する下痢、皮膚炎（真菌)、成長障害なども他の SCID と共通の所見である。

1−2）それ以外の症状

ADA は、さまざまな組織においてユビキタスな発現パターンを示すことから、さまざまな臓器症状を引き起こす。脳神経（認知能力や行動）[3]、聴力[3]、肺（活性化マクロファージや好酸球の蓄積による非感染性病変）[4]、骨格異常[2]などの異常が起こることが分かっている。ADA 欠損症患者に対する治療において、免疫以外の症状を的確に把握・治療することは、長期的な生活の質の向上に重要である。

1−3）delayed onset/late-onset

ADA 欠損症患者の 15−20%は、ADA 活性が一部残存しており、1 歳以降に症状が出現する[5,6]。発症年齢から delayed-onset（幼児期：1−10 歳)、late-onset（10 歳以降）に分けられ、典型例（乳児期発症）に比べ、感染症は軽症であるが、進行性の病態をとり、一部の患者では成人期に発症することもある[7]。

delayed-onset/late-onset のグループでは、頻回の治療反応性の副鼻腔〜呼吸器の感染症を繰り返し、成人期の発症ではパピローマウイルスの感染も認める。免疫グロブリンは、IgG2 の重度の低下が中心となり、多糖抗原や肺炎球菌抗原に対する抗体産生不全を呈する。

発症時期の遅れから、適切な診断と治療を逸した場合には不可逆的な後遺症が残ってしまうこともあり、年長児の発症を見逃さないことが重要である。

1−4）自己免疫・アレルギー

delayed-onset/late-onset の症例では自己免疫性の甲状腺機能低下や、溶血性貧血、血小板減少を認めることがあり[8]、これらの症例では、残存する ADA によって不十分なリンパ球の分化が生じ、その結果自己応答性 T 細胞や B 細胞が存在すると考えられている。また、後述の酵素補充療法を長期間受けている患者や、その他の治療によって不十分な免疫能の再構築がある患者では、同じく限られたレパトアを持つ T 細胞や B 細胞の増殖により免疫寛容の破綻が起こり、自己応答性の細胞により症状が発症する。これらに関連して、IgE の上昇とともに湿疹や喘息などのアレルギーの合併を認めることもある。

2）身体所見

他の SCID と同様、体重増加不良などの成長障害のほか、神経症状として発達遅滞、難聴の合併や、骨格異常を認めることがある。

3）検査所見（一般検査所見）

T-B-NK-SCID の病態から、リンパ球数の減少のほか、免疫グロブリン値の低下を認める。また、好中球減少を認めることもある。骨髄異形成を引き起こすことも報告されており、骨髄球系の過分葉や空胞変性を認めることもある[9]。エックス線検査や CT 検査では、胸腺欠損による縦隔陰影の狭小化や、サイトメガロウイルス肺炎やニューモシスチス肺炎を発症している場合にはスリガラス状陰影の所見を認める。また、骨の異常として肋軟骨接合部の肋骨念珠（rachitic rosary：肋骨の端がまるく膨らんで数珠状に見える）が認められる。

4）鑑別診断

他の SCID との違いとして、ADA の代謝性病変を反映して、脳神経障害、骨病変などの免疫以外の臓器病変に伴う所見を認める場合もあるが、乳児期の症状は進行性である免疫不全症状が中心であり、実際には他の SCID との鑑別は困難であることが多い。

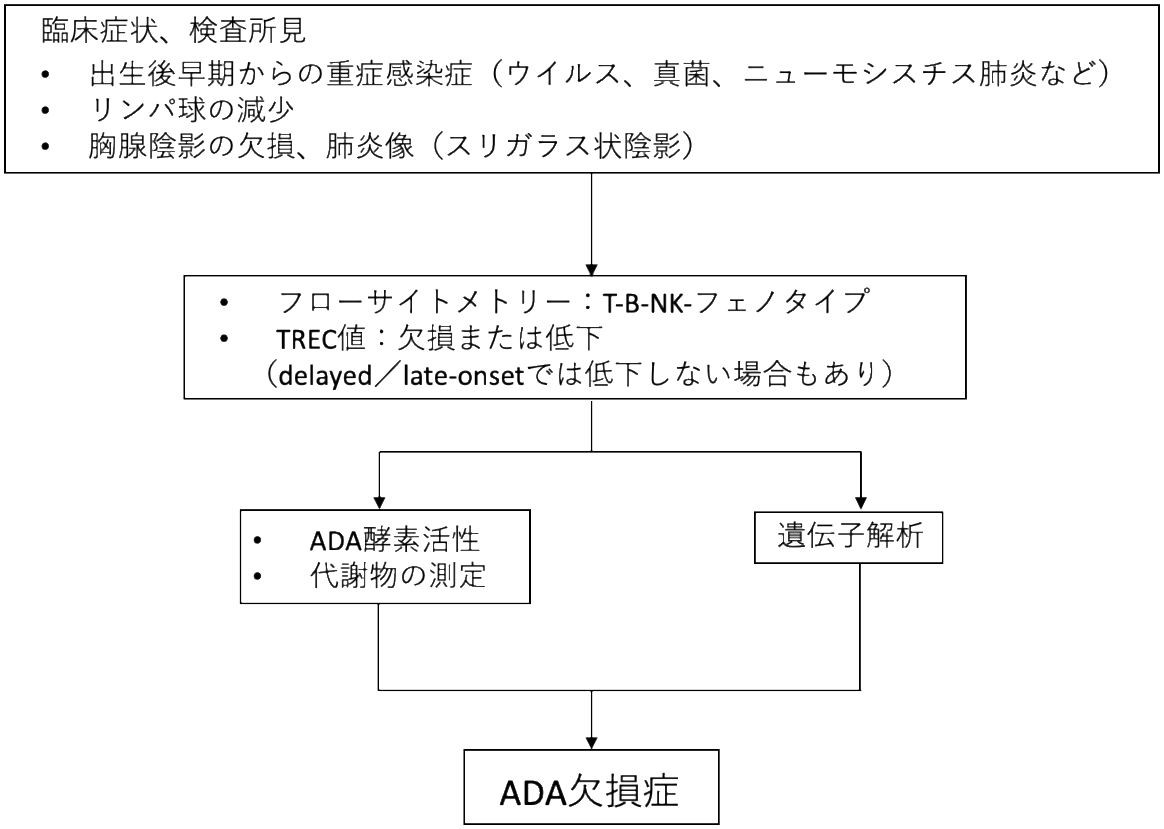
5）重症度分類

上述の通り、欠失やナンセンス変異の他、ADA の活性化部位の構造に影響を与える変異では、乳児期発症の典型例として SCID の病態および他の症状を伴う。それ以外の変異では、ADA 活性が残存することから、delayed onset/late-onset となることが多く、また CID（combined immunodeficiency）の病態をとる。

【診断】

生後早期のウイルスを中心とする感染症と、上記の検査所見を認めた場合には、SCID を疑い検査を進める。フローサイトメトリー（FCM）解析では、T 細胞、B 細胞、NK 細胞の欠損を認める。時に maternal T 細胞の生着を認める場合や、自己応答クローンの増殖を認める場合があるが、ナイーブ T 細胞（特に thymic naïve T）はほとんどの症例で欠損する。また、胸腺における T 細胞の新生の際に、T 細胞受容体遺伝子の再構成が起こり、血中に環状 DNA である TREC（T-cell receptor excision circle）が出現するが、他の SCID と同様に TREC が欠損する。ただし、delayed-onset または late-onset の場合には低下しない場合もある。FCM 解析で $T^-B^-NK^-$SCID のフェノタイプを認めた場合には、ADA-SCID の可能性を考え、ADA 酵素活性または代謝物の測定を実施する。ADA 酵素活性は、赤血球（乾燥ろ紙血）を酵素源として、基質であるアデノシンまたはデオキシアデノシンのイノシンまたはデオキシイノシンへの変換を測定する。ADA 欠損症では、欠損もしくは著しい低下を認める。また、ADA 欠損症では、赤血球内のアデノシンまたはデオキシアデノシンの上昇を認め、タンデムマス法による測定が可能である。FCM により SCID が強く疑われた段階で、遺伝子解析を実施する。*ADA* 遺伝子におけるホモ接合性変異、複合ヘテロ接合性変異が認められる。従来のサンガーシーケンス 法に加えて、近年では次世代シーケンスを用いたターゲットリシーケンスにより、複数の SCID 候補遺伝子の解析が可能である。

診断フローチャート



【治療】

1） 一般的な治療指針

代謝性疾患でもある ADA 欠損症は、他の SCID と異なり、酵素補充療法（ERT）が存在する。国内でも ADA 酵素をポリエチレングリコール処理（PEG 化）した PEG-ADA 製剤（レブコビ）が承認されている。ERT を開始することで、血漿中の ADA 活性は速やかに上昇し、4–8 週で赤血球における dAXP が検出できなくなる。多くの症例で B 細胞の回復に引き続き、T 細胞の新生が認められる。免疫以外の代謝毒性も低下し、肝機能障害、肺胞蛋白症、骨病変の改善が見込める。ERT は造血細胞移植などの根治的治療に向けた症状の改善に極めて有効であり、ADA 欠損症と診断されたすべての患者に対して迅速に開始することが望まれる [10]。

根治的治療は他の SCID と同様に造血細胞移植であり、免疫系の再構築と代謝異常の改善が期待できる [10,11]。重症感染症および毒性代謝物の蓄積による症状が出現する前の実施が大切である。診断後速やかに本人および家族の HLA を検索し、HLA 一致同胞ドナー（matched sibling donor: MSD）および血縁ドナー（matched familial donor: MFD）が存在する場合には、造血細胞移植の準備を開始する。これまでの報告では、MSD／MFD からの移植では 80-

90%の生存率に対して、治療に関連する死亡は 5%程度であった[12]。全例でドナー細胞の生着を認め、細胞性免疫と液性免疫の再構築から、ワクチンに対する反応（特異抗体の産生）の回復と、免疫グロブリン補充療法からの離脱を可能にしている。

MSD／MFD が存在しない場合、非血縁ドナーもしくはハプロ一致ドナーからの移植が検討される。2007 年以前の MSD／MFD 以外のドナーからの移植では、背景の代謝異常などからその成績は低下するとされていたが、近年の報告では、MUD からの移植では、良好な成績が報告されるようになった[13]。

欧米では、MSD／MFD が存在しない患者に対して、自己の造血幹細胞を用いる遺伝子治療の開発が行われ、有効性が認められている[14,15]。欧州ではレトロウイルスベクターによる遺伝子治療が、Strimvelis の名称で 2016 年に遺伝子治療薬として承認を受けたが、日本では導入されておらず一般的ではない。

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、免疫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や真菌感染の予防として Trimehoprim-sulfamethoxazole（ST 合剤）、抗真菌薬による予防を実施する。サイトメガロウイルス（CMV）感染は、致死的な重症感染を起こすことから定期的なモニタリングが必須である。CMV IgG が陽性の母親からの母乳栄養は CMV への暴露になり、必要に応じて、抗ウイルス薬の予防投与も必要となる。治療や予防には主に、バルガンシクロビル（VGCV）、ガンシクロビル（GCV）が用いられるが、骨髄抑制などの副作用が顕著な場合にはフォスカルネットの使用も検討する。

2） delayed-onset/late-onset への治療

delayed-onset/late-onset の ADA 欠損患者への治療に関しては、その有効性に関して詳細な報告はない。海外の報告では、ERT を受けた患者の 70%が 1 歳未満で治療を開始しており、残りは１−３歳、３−３４歳での治療開始が半分ずつである[16]。これらの delayed-onset/late-onset の患者の多くは、肺疾患や、長期の免疫低下に伴う合併症を認め、HLA 一致ドナーが不在の場合には、移植関連の合併症のリスクが上昇する。長期の ERT が有効であることもあるが、多くの患者では最終的には根治的治療として免疫系の再構築が必要となる。近年のレンチウイルスベクターによる遺伝子治療のデータからは、年長時や成人例においてもその効果が期待できることから、造血細胞移植が困難な症例に対しては（上述のように国内では導入されていないものの）有効な選択肢であると思われる[17]。

【フォローアップ指針】

他の SCID と同様に、造血細胞移植実施までの感染症（ウイルス、真菌、最近）の定期的な評価が必要である。また、酵素補充療法を長期間継続する場合には、上記の他に、発達障害や難聴などの神経症状、骨の異常に関してフォローアップが必要となる。

【診療上注意すべき点】

他の SCID 同様、BCG やロタウイルス、MMR などの生ワクチンでは、ウイルスの再活性化や播種性感染を引き起こすことから禁忌とされる。ERT は血漿中の ADA 活性は速やかに上昇し、症状の改善にも極めて有効であることから、遺伝子検査や ADA 酵素活性により可及的速やかに診断することが重要である。

【予後・成人期の課題】

他の SCID と同様に、進行性の重症感染症を発症し、適切な治療を行わない場合には出生後 1 年以内に死亡する。一方で、ADA はさまざまな組織においてユビキタスな発現パターンを示すことから、造血細胞移植を実施した場合においても、注意欠損や過活動などの神経症状や両側の感音性難聴を呈することが分かっている。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  細分類 3　告示番号 29　アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症
- 指定難病
  65 番　原発性免疫不全症

2 章 推奨

【CQ1】 酵素補充療法は、移植ドナーの有無に限らず実施すべきか？

推奨
酵素補充療法は、診断後には全ての症例で推奨される。
エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

ERT により速やかに dAXP レベルの低下と全身状態の改善が期待できる。また、造血幹胞移植に向けて、患者の状態を良好に保つことができる。

解説

ERT は造血幹胞移植などの根治的治療に向けた症状の改善に極めて有効であり、ADA 欠損症と診断されたすべての患者に対して迅速に開始することが望まれる。ERT を開始することで、血漿中の ADA 活性は速やかに上昇する。一般的に、4–8 週で赤血球における dAXP が検出できなくなる。免疫能に関しては、ERT 開始後 1 か月ほどで B 細胞の回復が認められ、その後 2—4 か月の経過で T 細胞の新生が認められる[10]。新生児スクリーニングの導入によって全身症状の出現前に ERT を開始できた場合、良好な状態での管理が可能である。現在 ERT は根治的治療までの橋渡し的な治療（数か月から数年）として実施されることが一般である[16]。

【CQ2】 酵素補充療法は既存の重症感染症に有効か？

推奨
重症感染症には効果は部分的である。
エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

酵素補充療法は、感染症の発症予防には優れているが、免疫能の回復には時間がかかるため重症感染症に対してへの効果は部分的である。

解説

ERT を実施した 180 名ほどの報告では、20 年間の生存率は約 8 割（78%）であり、また ERT 開始後 6 か月の時点における生存例に限定した場合、その

後の 12 年間の生存率は 90%であった[16]。死亡例の多くが ERT 開始後 6 か月以内であり、診断時に重症感染症を発症していることから、ERT は感染症の発症予防には極めて有効である一方で、免疫能の回復には数ヶ月かかるため重症感染症時の治療効果は部分的であると考えられる。

【CQ3】　造血細胞移植を行わず、酵素補充療法を長期に使用することは有効か？

推奨

5–8 年を超えての酵素補充療法は推奨されない。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　2

要約

酵素補充療法は、長期の免疫再構築に対する効果が不十分であり、長期治療例も報告されているが長期予後のためには造血細胞移植などの根治的治療が必要である。

解説

現在 ERT は、根治的治療までの橋渡し的な治療（数か月から数年）として実施されることが一般である[16]。ウシ由来 ADA の PEG 化製剤であるアダジェンの販売より 30 年が経過するが、造血細胞移植や遺伝子治療法などの根治的治療法の発展から、ERT のみの治療を受ける患者は極めて少ない。長期使用を行う患者では、リンパ球数の減少や機能の低下から、ウイルス感染症や抗腫瘍免疫の低下による EB ウイルス関連悪性リンパ腫などのリスクが上昇するとされる[18]。また、酵素補充療法を長期間受けている患者では限られたレパトアを持つ T 細胞や B 細胞の増殖により免疫寛容の破綻が生じ、自己応答性の細胞により症状が発症する[16]。これらに関連して、IgE の上昇とともに湿疹や喘息などのアレルギーの合併を認めることもある[19]。このような理由から、根治的治療ができない患者や、早期の造血細胞移植の適応が定まらない delayed onset/late-onset の患者を除いては、5–8 年を超えての ERT は推奨されない。

【CQ4】　MSD・MFD が不在の場合の治療法は？

推奨

MSD・MFD 以外のドナーからの移植を検討する必要がある。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

MSD・MFD 以外のドナーからの移植では、成績が低下することが報告されているが、長期の ERT の使用は推奨されないことから、MSD・MFD 以外のドナーからの移植を検討する必要がある。

解説

MSD／MFD が存在しない場合、非血縁ドナーもしくはハプロ一致ドナーからの移植が検討されるが、前処置が必要であることや、代謝異常としての背景から、MSD／MFD に比較して成績は低下するとされる[12]。多くの場合 ERT を継続することになるが、前述のように長期の ERT はリンパ球数の低下による感染症の悪化や、悪性疾患の発症につながることから、無期限の使用は避けたほうがよい。一般的に MSD／MFD が存在する患者は 25%以下であり、ADA 欠損症を診断した場合には、常に MSD/MFD 以外のドナーからの移植の可能性を検討する必要がある。HLA 一致非血縁ドナーが存在する場合には、ハプロ一致血縁ドナーに比べて良好な成績が報告されている。2022 年の単一施設における 33 名の ADA 欠損症患者に関する報告では、MUD からの移植に関して、2007 年以前は全生存率が 60%であるのに対して、2007 年以降では全例が生存しており、MSD /MFD が存在しない症例に対しては、必要に応じて MUD からの移植を検討すべきとされている[13)]。基本的に骨髄非破壊的前処置が適用されるが、患者の免疫状態を合わせた前処置化学療法の設定が必要である。細胞数などから、生着に関しては臍帯血に比べて骨髄や末梢血幹細胞が優れている。

過去の報告では、ハプロ一致移植の生存率は 5 割以下と極めて低い数値であるが[12]、合併症の観点から欧米ではハプロ一致移植は実施されない傾向であるため、成績に関するデータが 1980 年まで遡ったものであることも影響している。近年の同種造血細胞移植技術の向上は目覚ましく、ハプロ一致移植の成績も著しく向上している。特に、ドナー細胞からの免疫磁気ビーズによる TCR□□/CD19 または CD45RA+T（ナイーブ T）細胞の除去[20,21]や、post-transplantation cyclophosphamide (post-CY)による *in vivo* でのアロ抗原反応性 T 細胞の除去は、ハプロ一致移植における重症 GVHD の抑制に対して極めて優れた効果を示している[22]。このような移植技術の向上は、ADA 欠損症に対する造血細胞移植の指針に大きな影響を与えると考えられ、今後の大規模な臨床試験における検討が望まれる。

【CQ5】　造血幹細胞遺伝子治療の選択順位は？

推奨

MSD・MFD が不在の場合は検討するが、国内での実施は難しい。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　2

要約

造血幹細胞遺伝子治療が実施可能である場合には適応を検討するが国内での実施は難しい。

解説

MSD／MFD が存在しない場合、上記の理由から積極的に移植は推奨されず、rPEG-ADA による ERT が行われ、造血幹細胞遺伝子治療が選択できる地域であれば検討する[10]。なお、ADA 欠損症に対する造血幹細胞遺伝子治療は、レトロウイルスベクターに関しては欧州においてのみ承認され、レンチウイルスベクターに関しては海外において実施されているが、国内では承認されていない[14,17]。そのため、国内での実施が難しいことを留意する必要がある。

検索式

PubMed で 2023 年 11 月 30 日までの文献に関して、以下の通りに検索を行い、重要と思われる 16 件を参考にした。

1. “adenosine deaminase”	11,978 件
2. “adenosine deaminase” AND “deficiency”	1,319 件
3. “adenosine deaminase deficiency” AND “ severe combined immunodeficiency”	666 件
4. “adenosine deaminase deficiency” AND “ hematopoietic stem cell transplantation”	162 件
5. “primary immunodeficiency” AND “haploidentical hematopoietic stem cell transplantation”	151 件

参考文献

1. Hershfield MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr Opin Immunol* 15: 571-577, doi: 10.1016/s0952-7915(03)00104-3 (2003).
2. Bradford KL, Moretti FA, Carbonaro-Sarracino DA, et al. Adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID): Molecular pathogenesis and clinical manifestations. *J Clin Immunol.* 37: 626-637, doi: 10.1007/s10875-017-0433-3 (2017).
3. Whitmore KV, Gaspar B H. Adenosine deaminase deficiency-more than just an immunodeficiency. *Front Immunol*. 7:314, doi: 10.3389/fimmu.2016.00314 (2016).
4. Blackbum MR, Kellems ER. Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol*. 86: 1041, doi: 10.1016/S0065-2776(04)86001-2 (2005).
5. Santisteban I, F X Arredondo-Vega, Kelly S, et al: Novel splicing, missense, and deletion mutations in seven adenosine deaminase-deficient patients with late/delayed onset of combined immunodeficiency disease. Contribution of genotype phenotype. *J Clin Invest*. 92: 2291-2302, doi: 10.1172/JCI116833 (1993)
6. Speckmann C, Neumann C, Borte S, et al. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. J Allergy Clin Immunol. 130: 991-994, doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.004 (2012).
7. Shovlin CL, Hughes JM, Simmonds HA, et al: Adult presentation of adenosine deaminase deficiency. *Lancet*. 341: 1471, doi: 10.1016/0140-6736(93)90910-9 (1993).
8. Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol.* 3:2655, doi: 10.3389/fimmu.2012.00265 (2012).
9. Sokolic R, Maric I, Kesserwan C, et al. Myeloid dysplasia and bone marrow hypocellularity in adenosine deaminase -deficient severe combined immune deficiency. *Blood.* 118: 2688-2694, doi: 10.1182/blood-2011-01-329359 (2011).
10. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 143: 852-863, doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.024 (2019).

11. Pai SY Sung-Yun Pai 1, Brent R Logan, Linda M Griffith,, et al: Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 371: 434-446, doi: 10.1056/NEJMoa1401177 (2014).
12. Hassan A, et al: Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 120: 3615-3624, doi: 10.1182/blood-2011-12-396879 (2012).
13. Ghimenton E., et al: Hematopoietic cell transplantation for adenosine deaminase severe combined immunodeficiency–improved outcome in the modern era. *J Clin immnol*. 42: 819-826, doi: 10.1007/s10875-022-01238-0 (2022).
14. Aiuti A, et al: Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 360: 447-458, doi: 10.1056/NEJMoa0805817, (2009).
15. Fischer A, et al. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. *J Exp Med*. 217: e20190607, doi: 10.1084/jem.20190607 (2020).
16. Gaspar HB, et al. How I treat ADA deficiency. *Blood*. 114: 3524-3532, doi: 10.1182/blood-2009-06-189209 (2009).
17. Kohn DB., et al. Autologous ex vivo lentiviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 384: 2002-2013, doi: 10.1056/NEJMoa2027675 (2021.
18. Scott O, et al. Long-term outcome of adenosine deaminase-deficient patients -a single-center experience. *J Clin Immunol*. 37: 582-591, doi: 10.1007/s10875-017-0421-7 (2017).
19. Sauer AV, et al. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol*. 3:2655, doi: 10.3389/fimmu.2012.00265 (2012).
20. Shah RM, et al. T-cell receptor □□ (+) and CD19 (+) cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 141: 1417-1726e1, doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.008 (2017).
21. Tsilifis C., et al. TCR□□-depleted haploidentical grafts are safe alternative to HLA-matched unrelated donor stem cell transplantation for infants with severe combined immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 42: 851-858, doi: 10.1007/s10875-022-01239-z (2022).

22. Dimitrova D, et al: Prospective study of a novel, radiation-free, reduced-intensity bone marrow transplantation platform for primary immunodeficiency diseases. Biol Blood Marrow Transplant 26: 94-106, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.018 (2020).

IKAROS 異常症

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

IKAROS は *IKZF1* によってコードされる転写因子で、IKAROS　zinc-finger (IKZF) 転写因子ファミリーに属するリンパ球分化のマスター転写因子の一つである。IKAROS は N 末端側の 4 つの zinc-finger (ZF)を介して DNA に結合する。また、C 末端側の 2 つの ZF を介して、ホモダイマーや IKZF ファミリーに属する AIOLOS、HELIOS、EOS、PEGASUS とヘテロ二量体を形成する。IKAROS ホモ/ヘテロ二量体は NuRD（nucleosome remodelling and deacetylase）複合体を構成して、リンパ球分化に関わる遺伝子の転写調節を担う。

ヒト疾患との関連としては、2000 年代後半に IKAROS の変異や欠失が急性リンパ性白血病の体細胞変異として見られることが報告され、さらに IKAROS の欠失が予後不良因子であることが相次いで報告された。こうしたことからも IKAROS はリンパ球分化を調節し、さらに癌抑制遺伝子としても働いていることが示唆されていた。

IKAROS の機能障害が先天性免疫異常症の原因となることが初めて示されたのは、2012 年に報告された汎血球減少をきたした早産児の 1 例に同定されたヘテロ接合性の *IKZF1* 機能喪失型バリアントであった [1]。その後、2016 年以降に B 細胞欠損症、抗体産生不全症を主徴とする先天性免疫異常症例において、*IKZF1* のヘテロ接合性の機能喪失型バリアントが相次いで報告された [2,3]。なかには複合免疫不全症を呈する症例や、B 細胞欠損には至らず少数の B 細胞が存在する症例も存在した。さらに、2022 年には *IKZF1* のヘテロ接合性機能獲得型バリアントが免疫調節障害（自己免疫疾患、アレルギー）を主徴とする先天性免疫異常症例に同定され、IKAROS の機能異常を原因とする先天性免疫異常症の疾患概念が大きく広がった [4]。

IKAROS 異常症は、最新の International Union of Immunological Societies (IUIS)による国際分類では複合免疫不全症（顕性(優性)阻害バリアン

ト）と分類不能型免疫不全症（common variable immunodeficiency, CVID）（半量不全バリアント）、免疫調節障害（機能獲得型バリアント）に分類されている[5]。

【病因・病態】

リンパ球分化において、IKAROS は造血幹細胞の遺伝子発現プログラムを抑制し、T 細胞分化においては胸腺での Notch 経路により活性化される遺伝子発現を抑制し、各分化段階特異的な遺伝子発現を誘導することで胸腺細胞の分化を調節する。B 細胞分化においては IL-7 依存的な遺伝子発現プログラムを抑制し、プレ B 細胞の分化に必要な転写因子や遺伝子発現プログラムの活性化を担う。

IKAROS 異常症に同定されている *IKZF1* の変異はすべてヘテロ接合性バリアントであり、DNA 結合ドメインである N 末端側の ZF 内のミスセンスバリアントが多くを占める[6,7]。これらのバリアントは IKAROS のコンセンサス結合配列に対する DNA 結合能や、セントロメア領域近傍のヘテロクロマチンへの局在を評価されており、多くが機能喪失型バリアントであることがわかっている。その他のバリアントとしてはフレームシフト、*IKZF1* 領域の大欠失による半量不全や、二量体化を担う C 末端の ZF を欠き、二量体化障害を来すバリアントが報告されている。

また、$IKZF1^{N159}$ のミスセンスバリアントは機能喪失型バリアントであるが、変異 IKAROS と野生型 IKAROS のホモダイマー形成により、野生型 IKAROS の機能障害を来す顕性(優性)阻害作用を有することが示唆されており、この変異は B 細胞欠損・減少に加えて T 細胞機能障害をきたし複合免疫不全症を呈する[8]。

$IKZF1^{R183}$ のミスセンスバリアントは、野生型 IKAROS に比して DNA 結合が増強する機能獲得型バリアントであり、アレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症がみられるのが特徴である[4]。

不完全浸透を示す疾患であり、無症候性のキャリアがいることには注意が必要である。また、無症候性であってもリンパ球サブセットの異常や低ガンマグロブリン血症を示す症例も散見される。

【臨床像と重症度分類】

1） 臨床症状

機能喪失型バリアントによる IKAROS 異常症の主症状は他の抗体産生不全症と同じように呼吸器感染症である。気道感染を繰り返し、気管支拡張症まで至ることもある。易感染性の発症年齢はまちまちで、小児期から成人まで報告によりさまざまである。特定の病原体への易感染性は示さないが、複合免疫不全症を呈する *IKZF1*^{N159} ミスセンスバリアント例では *Pneumocystis jirovecii* 肺炎が高頻度に見られている。この変異では他にウイルス感染症への易感染性も報告されている。また、時に頻回の輸血が必要になり、G-CSF に反応しない汎血球減少や早産も *IKZF1*^{Y210C} ミスセンスバリアント例などで報告されている[1,2]。その他、免疫性血小板減少性紫斑病（immune thrombocytopenic purpura, ITP）や、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus, SLE）などの自己免疫疾患、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫といった血液腫瘍も一部の症例に見られる。

機能獲得型バリアントによる IKAROS 異常症においては、アレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症の合併が半数以上の患者にみられることが報告されている。特にアレルギーや形質細胞増殖症は機能喪失型変異、二量体化障害変異ではみられない特徴的な徴候である。機能獲得型バリアントによる IKAROS 異常症患者にも、B 細胞減少は比較的多く見られ、低ガンマグロブリン血症や易感染性も一部の患者に見られている。また、最近リンパ腫や多発性骨髄腫の発生も報告されている。

2） 身体所見

IKAROS 異常症に特徴的な身体所見は知られていないが、気道感染症や気管支拡張症に伴う所見は見られる。また、脾腫が見られる場合もある。

3） 検査所見

多くの機能喪失型バリアントによる IKAROS 異常症では低ガンマグロブリン血症を示す。IgG、IgA、IgM、IgE すべてのクラスの免疫グロブリンの低下が見られることが多いが、IgG のみ低値の場合や低ガンマグロブリン血症自体

見られない症例も存在する。機能獲得型バリアントによる IKAROS 異常症では、多くは低免疫グロブリン血症は呈さず、むしろ IgE は高値となる。

リンパ球サブセット解析では B 細胞が著減ないし欠損する。B 細胞が存在する症例でもメモリーB 細胞や plasmablast 分画が減少することが多く、CVID と診断されることもあることが想定される。特徴的な T 細胞のサブセット異常は知られていないが、CD4/CD8 比の逆転がしばしば見られ、*IKZF1*^{N159} ミスセンスバリアント例ではナイーブ T 細胞への偏倚が見られることが特徴とされる。機能獲得型バリアント例では対照的にメモリーT 細胞への偏倚が見られ、ヘルパーT 細胞サブセットの Th2 への偏倚と制御性 T 細胞は著減も特徴である。

汎血球減少や自己抗体は、一部の症例に見られる。

4) 鑑別診断

機能喪失型バリアントによる IKAROS 異常症の鑑別診断としては、X 連鎖無ガンマグロブリン血症を代表とした B 細胞欠損症が挙げられる。IKAROS 異常症では、B 細胞が残存する症例では、CVID も鑑別診断に含まれる。自己免疫疾患合併例では LRBA 欠損症や CTLA4 ハプロ不全症が重要な鑑別疾患となる。

複合免疫不全症を来す *IKZF1*^{N159} ミスセンスバリアント例は、重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）や leaky SCID が鑑別診断となる。機能獲得型バリアントによる IKAROS 異常症の鑑別疾患は IPEX 症候群などの免疫調節障害である。

5) 重症度分類

B 細胞欠損、減少と低ガンマグロブリン血症を主徴とする IKAROS 異常症では定期的な免疫グロブリン補充や予防的抗菌薬投与が必要となり、自己免疫疾患や血液腫瘍の合併リスクも高いため重症と考えられる。また、複合免疫不全症をきたす症例は、SCID と同様に最重症の免疫不全症状を呈するため重症である。一方で、無症候性キャリアも存在するため注意が必要である。

合併症

免疫不全以外の代表的な合併症は上記の通り、自己免疫疾患と血液腫瘍である。自己免疫疾患は報告されるコホートによっても差はあるが、半数ほどの症例に見られている場合もある。ITP や SLE が多いが、さまざまな自己免疫疾患が見られ genotype-phenotype の相関もあまり認められない。また、自己免疫疾患が初発症状となる例も散見される。

血液腫瘍に関しても、頻度としては B 細胞性の急性リンパ性白血病が多いが、T 細胞性の急性リンパ性白血病や成熟 B 細胞リンパ腫など合併する腫瘍は多岐にわたり、発症年齢は幼児期から AYA 世代と幅広い。全体の症例数は少ないものの T 細胞性の急性リンパ性白血病の割合が比較的多いことは特徴であるかもしれない。最近、小児の B 細胞性の急性リンパ性白血病のコホートから IKAROS の生殖細胞系列の変異が報告された[8]。免疫不全が前面に出ず、血液腫瘍を契機に診断される例が今後増えることも予想される。

【診断】

反復する感染症（特に気道感染)、低ガンマグロブリン血症など抗体産生不全症を疑う症例においては機能喪失型バリアントによる IKAROS 異常症が鑑別に上がる。B 細胞は欠損する場合も残存する場合もあるため、B 細胞欠損症もしくは CVID と決めつけない方が良い。アレルギーや自己免疫疾患などの免疫調節障害を来す症例においては機能獲得型バリアントによる IKAROS 異常症が鑑別に上がる。形質細胞増多によるリンパ組織増殖は特に機能獲得型バリアントによる IKAROS 異常症の特徴的な所見であると考えられる。IKAROS 異常症は不完全浸透であるため、免疫不全症状のない家族歴にも注意すべきである。

確定診断は遺伝子診断による（図 1)。*IKZF1* の既報告がない変異の場合は *in silico* での機能予測や、他の IKAROS 異常症患者との表現型の比較が有用であり、場合によっては機能解析が必要になる。

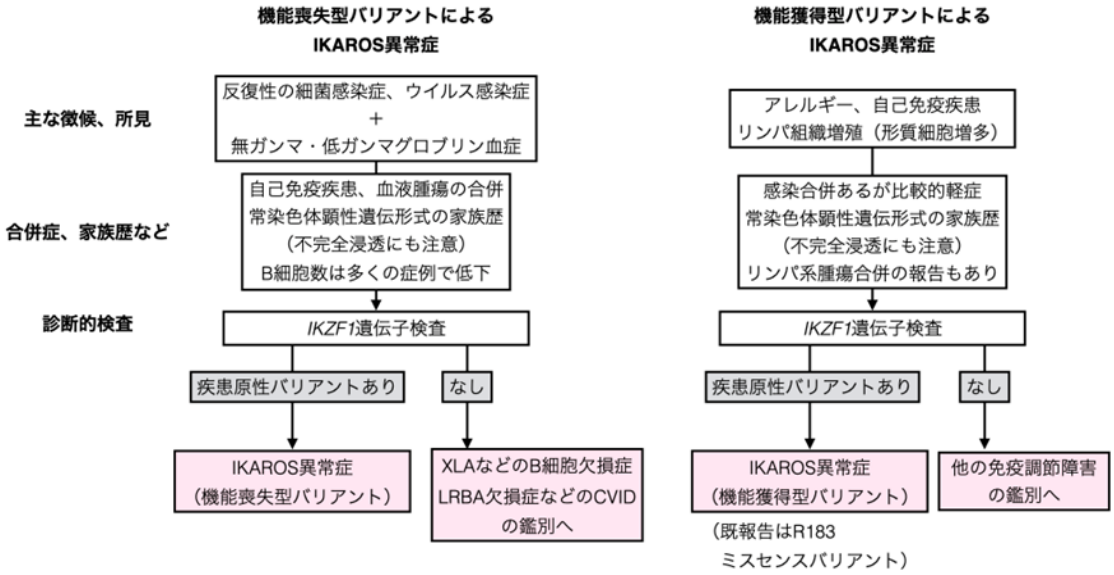


図 1. IKAROS 異常症の診断フローチャート

【治療】

IKAROS 異常症の治療の基本は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である。IgG トラフ値は 700 mg/dL 以上に保つことを基本とするが、個々の患者により感染合併を予防できる IgG 値は異なり、1,000 mg/dL 以上を必要とすることもある。抗菌薬予防投与について文献上は明らかな記載はないが、抗体産生不全症の一般的な管理として、合併する感染症によっては予防的抗菌薬治療を行うことも検討される。

複合免疫不全症を呈し、重症感染を繰り返す場合には根治的治療として造血細胞移植が考慮される。同様に重度の骨髄不全（汎血球減少）を呈する症例に対して造血細胞移植が施行された例もある。これらの免疫異常、骨髄不全は自然回復する例もあり、適応には注意が必要である。

機能獲得型バリアント例の免疫調節障害に対してはリツキシマブ、ステロイド、シロリムスなどの免疫抑制療法が有効であったと報告されている。コントロール不良の免疫調節障害や造血器腫瘍の治療として造血細胞移植が行われた例も報告されている。

【フォローアップ指針】

慢性・反復性気道感染にともなう気管支拡張症などの慢性呼吸器合併症には注意し、定期的な画像検査を考慮する。また、自己免疫疾患や血液腫瘍の合併が多いことにも留意する。

【診療上注意すべき点】

時間経過とともに免疫異常が改善したり、進行したりすることが報告されている。また、不完全浸透のため無症候の家族も患者と同様の変異を有していることがある。無症候性キャリアもサブクリニカルに低ガンマグロブリン血症があることや、自己免疫疾患、血液腫瘍の発症リスクは健常人より高いと考えられるため注意が必要である。

【予後・成人期の課題】

報告数が少なく、長期予後は不明である。免疫グロブリン補充療法は生涯必要となることが予想される。また、成人期に免疫不全や自己免疫疾患、血液腫瘍を発症する例もあり移行期医療、内科医との連携は重要である。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症
- 指定難病
  65 番 原発性免疫不全症症候群

参考文献

2 章 推奨

【CQ1】 IKAROS 異常症を疑う徴候は何か？

推奨

1. 臨床症状は多岐にわたり、B 細胞欠損・減少に加えて、自己免疫性疾患、血液腫瘍の合併が見られることがある。
   エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1
2. 特定の変異（N159 のミスセンスバリアント）においては複合免疫不全症が主徴となる。
   エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1
3. アレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症を主徴とする機能獲得型変異（R183 のミスセンスバリアント）が報告されている。
   エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

IKAROS 異常症では B 細胞欠損症・減少と低ガンマグロブリン血症が主徴となり、時に自己免疫疾患や血液腫瘍の合併が見られる。N159 のミスセンスバリアントでは *Pneumocystis jirovecii* 肺炎などの複合免疫不全症を示し、二量体化障害をきたす変異では自己免疫疾患が比較的多くみられる。機能獲得型変異（R183 のミスセンスバリアント）ではアレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症がみられるのが特徴である。IKAROS 異常症には無症候性キャリアもみられる。

解説

IKAROS 異常症の臨床症状は多岐にわたるが、最も多くみられる徴候は B 細胞欠損・B 細胞減少と低ガンマグロブリン血症である。感染症としては他の抗体産生不全症と同様に気道感染症が多くみられる。感染症以外にも免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）などの自己免疫性疾患や急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫といった血液腫瘍を合併する例も報告されている[1-3,7-11]。B 細胞欠損・減少に自己免疫疾患や血液腫瘍を合併する症例には IKAROS 異常症が重要な鑑別診断となる。

IKAROS の機能障害の種類や特定の変異によって異なる表現型を示すことが明らかになってきている。IKAROS の 159 番目のアスパラギン（N159）のミスセンスバリアントは複合免疫不全症をきたすことが報告されている[4]。*Pneumocystis jirovecii* 肺炎はこのアミノ酸の変異例で高頻度に見られる。二量体化障害をきたす変異では自己免疫疾患の合併が多く、易感染性は比較的少ない[7]。183 番目のアルギニン（R183）のミスセンスバリアントは、IKAROS の機能獲得型変異であり、アレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症の合併が半数以上の患者にみられることが報告された[9]。特にアレルギーや形質細胞増殖症は機能喪失型変異、二量体化障害変異ではみられない特徴的な徴候である。

また、浸透率は 100%ではなく、同じ変異を有していながら患者と同じ症状を有さない無症候性キャリアも見られるため注意が必要である。

【CQ2】 IKAROS 異常症に対して免疫グロブリン補充療法は有効か？

推奨			
低ガンマグロブリン血症を示す例には免疫グロブリン補充療法は積極的に行う。			
エビデンスレベル	B	推奨の強さ	1

要約

IKAROS 異常症の多くは低ガンマグロブリン血症を来すため、感染症予防のために積極的に免疫グロブリン補充療法を行うべきである。

解説

IKAROS 異常症の多くは B 細胞欠損・減少や低ガンマグロブリン血症を呈し、これらの症例に対して免疫グロブリン補充が積極的に行われている。IKAROS 異常症に対する免疫グロブリン補充療法は他の B 細胞欠損症や CVID と同様に行われるべきである。目標の IgG トラフレベルは 700 mg/dL を一つの目安とするが、感染合併を予防できる IgG レベルは個々の患者によって異なるため、感染予防効果のある IgG トラフレベルを保つように免疫グロブリン補充療法を行う[10,11]。

【CQ3】　IKAROS 異常症に対して造血細胞移植は必要か？

推奨			
複合免疫不全症を呈する IKAROS 異常症に対しては造血細胞移植が根治的治療となりうる。			
エビデンスレベル	C	推奨の強さ	2

要約

IKZF1^{N159} ミスセンスバリアントによる複合免疫不全症では、重症感染症を繰り返す場合には根治的治療としての造血細胞移植が報告され、4 例中 3 例が生存している。汎血球減少に対して造血細胞移植が施行された 2 例は移植後の合併症により死亡している。IKAROS 異常症に対する造血細胞移植において、コンセンサスの得られた前処置や GVHD 予防法は確立されていない。

解説

B 細胞欠損・減少や低ガンマグロブリン血症が主徴の IKAROS 異常症の多くは免疫グロブリン補充療法が主な治療となっている。一方で、複合免疫不全症をきたす *IKZF1*^{N159} ミスセンスバリアントを有する患者に対して、これまで 5 例の造血細胞移植の報告例がある[8,12,13]。いずれも *Pneumocystis jirovecii* 肺炎などの日和見感染を呈し、うち 3 例は遺伝子診断がつく前に造血細胞移植が施行されている。1 例は移植後の *Cryptosporidium* 感染を契機とした肝不全で死亡しているが、他の移植例は生存している。

また、汎血球減少を主徴とした *IKZF1* ^{Y210C}、*IKZF1* ^{R143W} を有する患者に対しても造血細胞移植が試みられているが、これらの患者は移植後に呼吸不全、腎不全、呼吸器感染症で死亡している[1,8]。同じ疾患原性バリアントを持つ患者の報告では必ずしも造血細胞移植を必要とはしておらず、造血細胞移植の適応については注意深い検討が必要である。

IKAROS 異常症に対する造血細胞移植において、コンセンサスの得られた前処置や GVHD 予防法は確立されていないが、前処置なしで母からの HLA 半合致骨髄移植を施行された例は拒絶されており、前処置は必要と考えられる[8]。

なお、この症例は後に T 細胞性 ALL を発症し、非血縁者間骨髄移植を施行されて生存している。

B 細胞欠損・減少や低ガンマグロブリン血症が主徴で、T 細胞機能異常を示さない IKAROS 異常症に対する造血細胞移植の報告はなく、この病型に対する治療的意義は現時点では明らかでない。

検索式

PubMed で 2023 年 11 月 29 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 11 件を参考文献とした。

1. “Ikaros Transcription Factor”[Mesh]	1091 件
2. #1 AND "deficiency”	100 件
3. #1 AND "immunodeficiency”	39 件
4. #1 AND "Primary Immunodeficiency Diseases"[Mesh]	10 件

参考文献

1. Goldman FD, Gurel Z, Al-Zubeidi D, et al. Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a neonate with a mutation in the Ikaros gene. Pediatr Blood Cancer. 2012;58(4):591-7.
2. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. N Engl J Med. 2016;374(11):1032-43.
3. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, et al. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(1):223-31.
4. Boutboul D, Kuehn HS, Van de Wyngaert Z, et al. Dominant-negative IKZF1 mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency. J Clin Invest. 2018;128(7):3071-87.
5. Yoshida N, Sakaguchi H, Muramatsu H, et al. Germline IKAROS mutation associated with primary immunodeficiency that progressed to T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2017;31(5):1221-3.
6. Eskandarian Z, Fliegauf M, Bulashevska A, et al. Assessing the Functional Relevance of Variants in the IKAROS Family Zinc Finger Protein 1 (IKZF1) in a Cohort of Patients With Primary Immunodeficiency. Front Immunol. 2019;10:568.

7. Kuehn HS, Niemela JE, Stoddard J, et al. Germline IKAROS dimerization haploinsufficiency causes hematologic cytopenias and malignancies. Blood. 2021;137(3):349-63.
8. Yilmaz E, Kuehn HS, Odakir E, et al. Common Variable Immunodeficiency, Autoimmune Hemolytic Anemia, and Pancytopenia Associated With a Defect in IKAROS. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(3):e351-e7.
9. Hoshino A, Boutboul D, Zhang Y, et al. Gain-of-function IKZF1 variants in humans cause immune dysregulation associated with abnormal T/B cell late differentiation. Sci Immunol. 2022;7(69):eabi7160.
10. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol. 2010;137(1):21-30.
11. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(1):210-2.
12. Kellner ES, Krupski C, Kuehn HS, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes for patients with dominant negative IKZF1/IKAROS mutations. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(1):339-42.
13. Ang C, Zetterstrom RH, Ramme K, et al. Case report: IKZF1-related early-onset CID is expected to be missed in TREC-based SCID screening but can be identified by determination of KREC levels. Front Immunol. 2023;14:1257581.

Activated PI3K-delta syndrome (活性化 PI3K-δ症候群, APDS)

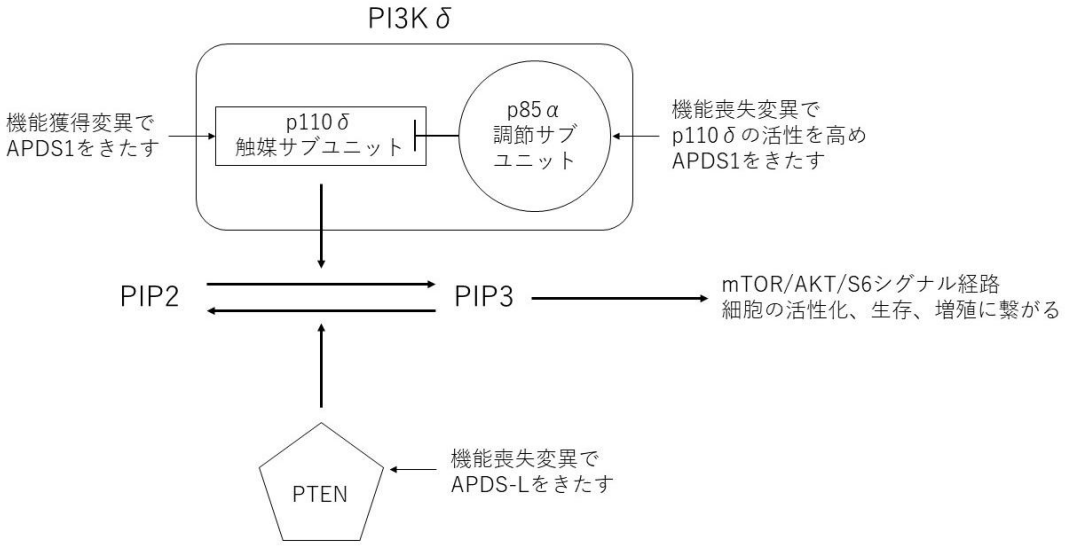
1章 疾患の解説

【疾患背景】

APDS (Activated PI3 kinase-delta syndrome、活性化 PI3K-δ症候群) は、2013 年に原因遺伝子が明らかになった原発性免疫不全症候群（先天性免疫異常症）で、クラス IA PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)の触媒サブユニット p110δ（責任遺伝子 *PIK3CD*）の機能獲得型変異により発症する疾患として報告された[1,2]。小児期早期から始まる反復性気道感染・進行性気道破壊・気管支拡張症を特徴とし、多くの患者でリンパ節腫大を呈し、免疫学的には、抗体産生不全（高 IgM 血症、低 IgG 血症など）を認めるほか、EBV (Epstein-Barr virus)・CMV (cytomegalovirus) に対する易感染性を認める。末梢血リンパ球 FACS 解析では、CD4 陽性 T リンパ球の減少、CD45RA 陽性ナイーブ T リンパ球の減少などの T 細胞機能異常のほか、CD27 陽性メモリーB 細胞の減少などの所見を示すことが報告された[1,2]。
さらに、2014 年に p110δ の制御サブユニットである p85α（責任遺伝子 *PIK3R1*）の機能喪失型変異が、APDS に類似した症状を呈する患者で同定された[3,4]ことから、*PIK3CD* の機能獲得型変異によるものを APDS type 1（APDS 1)、*PIK3R1* の機能喪失型変異によるものを APDS type 2（APDS 2）と分類するようになった。また、2016 年には、APDS に類似した症状を呈する 2 例において、*PTEN* 機能喪失型変異が同定された。 PTEN は PIP3 の脱リン酸化反応を触媒し、その発現を抑制して AKT/mTOR/S6 経路を抑える作用を持つことから、*PTEN* 機能喪失型変異は PIP3 の過剰発現を引き起こし、結果として APDS と類似の病態を呈する [5]。*PTEN* 機能喪失型変異による免疫不全症を APDS-L（APDS-like immunodeficiency）とも呼ぶ。

【病因・病態】

APDS では、クラス IA PI3K の恒常的な活性化による PIP3 の過剰発現により、PI3K シグナル経路の過剰活性化が誘導され、下流に存在する AKT/mTOR/S6 の過リン酸化状態が引き起こされる[1-4]。AKT は細胞の増殖や分化、成長、代謝を制御する重要な分子であり、過リン酸化の結果、リンパ球の異常活性化やリンパ組織腫大を引き起こす[6]。PTEN は PI3K を抑制する働きがあるため、*PTEN* 遺伝子変異によりその機能が損なわれると、PI3K が優位に働き、結果的に APDS と同様の病態を引き起こすとされている[5]。



【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

1. 小児期早期から始まる反復性下気道感染、副鼻腔炎、中耳炎や気管支拡張症
2. 全身リンパ節腫大、リンパ組織過形成
3. EBV・CMV に対する易感染性（持続感染、重症感染）

2）身体所見

全身リンパ節腫大や肝脾腫、腸管リンパ濾胞過形成などを呈する。

3）検査所見

1. 血清免疫グロブリン値は低 IgG、低 IgA、正常～高 IgM を呈することが多い。
2. 末梢血 B 細胞数正常～減少、CD27 陽性メモリーB 細胞減少、CD19 陽性 CD38 陽性 IgM 陽性 Transitional B 細胞分画の増加
3. CD4 陽性 T 細胞数減少、CD45RA 陽性ナイーブ T 細胞減少、CD8 陽性 effector memory T 細胞増加、濾胞ヘルパーT 細胞（Tfh）増加、CD57 陽性 CD8 T 細胞増加
4. *PIK3CD* 遺伝子機能獲得型変異（N334K、C416R、E1021K に変異集積）
5. *PIK3R1* 遺伝子機能喪失型変異（p85α のエクソン 11 のスキップを引き起こす splice-site variant など）

6. *PTEN*遺伝子機能喪失型変異
7. 患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進

4）鑑別診断

高 IgM 症候群や分類不能型免疫不全症（CVID）と臨床的に診断されている症例の中に本疾患が相当数含まれていることが報告されており、原因遺伝子の特定されていない高 IgM 症候群患者や CVID では本疾患である可能性を考慮する。

5）重症度分類

抗体産生不全による易感染性を認める場合は、免疫グロブリン製剤の定期補充や予防的抗菌薬が必須であり、重症と判定する。

合併症に対する治療や定期観察が必要な症例も重症と判定する。

合併症

肝脾腫、リンパ組織過形成、気管支拡張症は共通して認められる合併症である[7,8]。

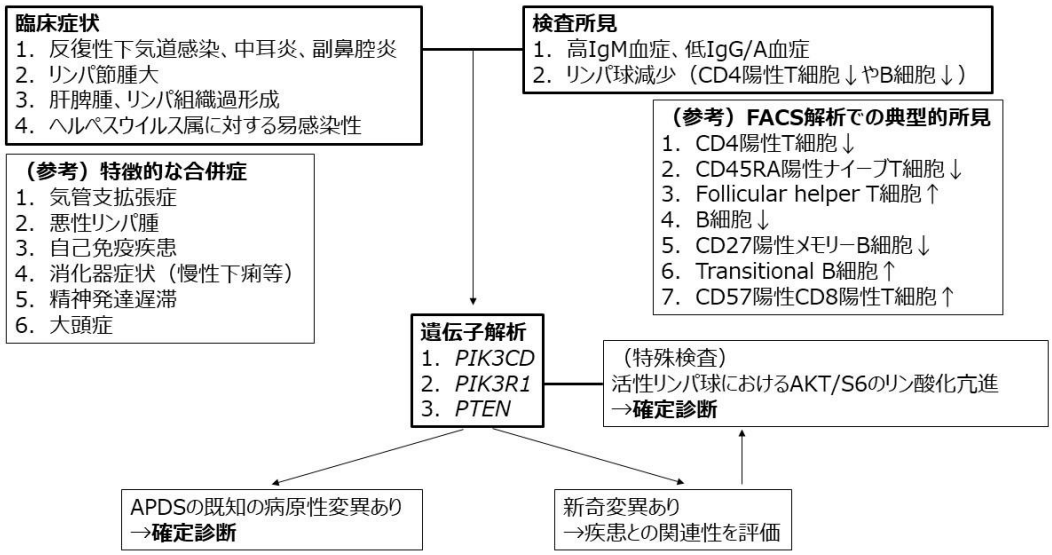
・APDS 2 では約半数に成長障害や軽度の精神発達遅滞の合併が報告されている。そのほか、悪性腫瘍（特に B 細胞性リンパ腫）、自己免疫疾患（血球減少等）、気管支拡張症、慢性下痢の合併を認める[8]。
・APDS-L では、軽度の精神発達遅滞や大頭症の合併を認める[5]。

【診断】

反復性副鼻腔炎、下気道感染症と肝脾腫・リンパ組織の過形成を認める患者では、低ガンマグロブリン血症や高 IgM 血症の有無、末梢血リンパ球 FACS での CD4 陽性 T 細胞数減少、CD45RA 陽性ナイーブ T 細胞減少、Tfh 増加、メモリーB 細胞減少、transitional B 細胞増加などの免疫学的な評価を組み合わせることで APDS を疑うことが可能である。大頭症や精神発達遅滞の合併にも注意する。

確定診断は、遺伝子診断によるが、患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明も有用である[9]。

診断フローチャート[10]



【治療】

抗体産生不全による易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与（ST 合剤など）を行う。抗ヘルペス薬などによる予防と、EBV・CMV 感染症に関する定期的なモニタリングを行う。T 細胞機能不全を合併する症例や、悪性リンパ腫を合併した症例では同種造血細胞移植の適応となりうる。自己免疫疾患に対する免疫抑制療法（リツキシマブ、シロリムスなど）が必要になる症例もある[7,8,11-14]。

近年、APDS 患者のリンパ組織過形成に対して、mTOR 阻害剤や選択的 p110δ 阻害薬が有効であった症例が報告されており、将来的に治療の選択肢の一つとなりうる可能性がある[15,16]。（本邦では保険適用外）

【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
・EBV・CMV 感染症のモニタリング：血中 EBV/CMV ウイルス量定量検査など
・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注意する。胸部エックス線、胸部 CT 検査も必要に応じて評価する。
・リンパ組織過形成の評価：表在リンパ節腫大や肝脾腫の有無の確認に加え、画像評価（CT/MRI 検査、FDG-PET など）も考慮する。

・悪性腫瘍のサーベイランス：リンパ腫の発生に注意する。
・そのほかの合併症に対する評価

【診療上注意すべき点】
・遺伝形式は常染色体顕性遺伝であるが、同一家系内でも多彩な臨床症状や検査所見を呈する。
・特に APDS 2 患者では、悪性腫瘍（特に B 細胞性リンパ腫）を高率に合併することから適切な経過観察や画像評価が必要である。
・*PIK3R1* の体細胞機能喪失変異モザイクによって血管奇形のみならず、低ガンマグロブリン血症をきたす例が報告されている[18]。

【予後・成人期の課題】
APDS における悪性腫瘍の発生率は APDS 1 で 13%、APDS 2 では 28%とも報告されており、特に B 細胞性リンパ腫の発症が多い。APDS 患者の 16%がリンパ腫関連の合併症により死亡しているとの報告もあり、適切な経過観察と治療が予後の改善に直結する[14]。

Okano ら[12]の報告（APDS 1 患者 23 症例、うち 9 症例で造血細胞移植を実施）によると、30 歳時点での Overall Survival が 86.1%、Event-free Survival が 39.6%であり、小児・思春期から合併症（感染症・リンパ組織腫大など）の発症を多く認めている。特にリンパ組織腫大に関しては有効な治療法が限られていることが大きな課題である。

また、Elkeim ら[8]の報告（APDS 2 患者 36 症例の報告）によると、生存年齢中央値は 18 歳（3～56 歳）で、死亡例 5 名のうち 4 名は悪性リンパ腫による死亡である。

Jamee ら[19]は 55 の文献を渉猟し、243 例の APDS 患者（179 例の APDS1、64 例の APDS2）の特徴を明らかにしている。造血細胞移植は 12.8%で行われており、重症かつ複雑な合併症を有し、従来の治療に対する不十分な場合には造血細胞移植を考慮すべきとしている。

造血細胞移植を受けた APDS1/2 患者 57 例の後方視的解析によると、2 年の全生存率ならびに無移植片拒絶生存確率はそれぞれ 86%、68%であり、APDS のタイプ、ドナーソース、前処置強度は成績に差がなかった[20]。あ

【社会保障】
- 小児慢性特定疾患
  細分類　24，告示番号　7　分類不能型免疫不全症
- 指定難病

参考文献

1. Angulo I, Vadas O, Garçon F et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. Science. 2013:342:866-71.
2. 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. 2014:15:88-97.
3. Deau MC, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. J Clin Invest. 2014;124:3923-8.
4. Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. J Exp Med. 2014;211:2537-47.
5. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:1672-1680.
6. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. Nat Rev Immunol. 2003;3:317-30.
7. Coulter,TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase d syndrome: A large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:597-606.
8. 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;138:210-218.
9. Asano T, Okada S, Tsumura M, et al. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3Kδ Syndrome. Front. Immunol. 2018;568(9), 1-10.
10. Moriya K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, et al. Clinical practice guideline for activated phosphatidyl inositol 3-kinase-delta syndrome in Japan. Immunol Med. 2023;46(4):153-157.
11. Asano T, Okada S, Tsumura M et al. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3Kδ Syndrome. Front. Immunol. 2018 April;568(9), 1-10

12. Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC, et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1046-1049.
13. Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Combined Immunodeficiency and Progressive Lymphoproliferative Diseases of Activated PI3Kδ Syndrome Rescued by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Allergy Clin Immunol. 2019;143:266-275.
14. Coulter TI, Cant AJ. The Treatment of Activated PI3Kδ Syndrome. Front Immunol. 2018;9:2043
15. Durandy A, Kracker S. Increased activation of PI3 kinase-δ predisposes to B-cell lymphoma. Blood. 2020;135:638-643.
16. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. Front Immunol. 2018;9:543.
17. Rao VK, Webster S, Dalm V, et al. Effective "activated PI3Kδ syndrome"-targeted therapy with the PI3Kδ inhibitor leniolisib. Blood. 2017;130:2307-2316.
18. Wilke MVMB, Schimmenti L, Lopour MQR, et al. A somatic splice-site variant in PIK3R1 in a patient with vascular overgrowth and low immunoglobulin levels: A case report. Mol Genet Genomic Med. 2023 Aug 28:e2271.
19. Wilke MVMB, Schimmenti L, Lopour MQR, et al. A somatic splice-site variant in PIK3R1 in a patient with vascular overgrowth and low immunoglobulin levels: A case report. Mol Genet Genomic Med. 2023 Aug 28:e2271.
20. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3Kδ Syndrome (APDS): a Systematic Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;59:323-333.
21. Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, et al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2022;149:410-421.e7.

2 章 推奨

【CQ1】 APDS の診断に必要な検査はなにか

推奨

① APDS の診断には遺伝子診断が必要である。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

② 患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進を証明する。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

確定診断は、遺伝子診断や患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明による。

解説

APDS は臨床症状、検査所見が多岐にわたるが、特異的な検査は *PIK3CD* 変異、*PIK3R1* 変異、*PTEN* 変異の同定である。*PI3KCD* 変異、*PIK3R1* 変異には集積性がある。患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明が可能な場合は、診断のより確実な根拠となりえるが、国内では一部の研究機関のみで実施可能であり、必須の検査ではない。

参考文献

1)~6),15)

【CQ2】 APDS の治療はなにか

推奨

① 抗体産生不全による易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与を行う。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

② EBV・CMV の定期的なモニタリングを行い、抗ウイルス薬などによる治療・予防投与を実施する。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

③ 自己免疫疾患を合併した場合、免疫抑制療法（ステロイド、リツキシマブなど）を行う。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

④ 感染のコントロールが不良な症例や、悪性リンパ腫を合併した症例、重度のリンパ組織過形成を呈する症例では造血細胞移植の適応となりうる。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

APDS 患者の臨床症状は多彩であり、重症度もさまざまであるため、個々の患者の状態に合わせた治療法を選択する。下記の治療法があげられる。

① 免疫グロブリン補充療法、予防的抗菌薬投与
② EBV･CMV ウイルス量のモニタリングを行う。抗ウイルス薬による治療、予防投与については患者ごとに適応を決定する。
③ 自己免疫疾患（血球減少、炎症性腸疾患など）に対する免疫抑制療法
④ 造血細胞移植の適応となる症例も存在する。

解説

① APDS 患者に認められる反復性気道感染症に対して、免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与は有効であることが複数の論文で報告されている。特に、気管支拡張症を合併する症例では必須の治療である。
② APDS 患者の多くでヘルペスウイルス属に対する易感染性が認められ、一部の症例では重症感染症へ進展する。ウイルス量などを用いた定期的なモニタリングは必要だが、予防投与の有効性について明らかな根拠は乏しく、重症感染の既往がある症例など、個別に予防投与の適応を検討する必要がある
③ APDS 1 の約 40%、APDS 2 の 17%に自己免疫疾患や炎症性疾患の合併が報告されており、免疫抑制療法としてステロイドやリツキシマブの投与が行われ、一定の有効性が報告されている。
④ T 細胞機能不全を合併し、感染のコントロールが不良な症例では、ほかの複合免疫不全症と同様に造血細胞移植の適応となりうる。ただし、移植前処置を含め治療方法が確立されておらず、移植合併症が多いという報告もあることから、適応は慎重に検討する。悪性リンパ腫合併例の報告では、化学療法、造血細胞移植を施行した場合の予後は比較的良好とされている。また、免疫抑制療法が無効な重度のリンパ組織過形成に対しても、造血細胞移植が考慮される。

参考文献

1)~4), 7)~11), 17)

【CQ3】　APDS 患者のリンパ組織過形成に有効な治療法はなにか。

推奨

① 免疫抑制剤（リツキシマブなど）の投与を検討する。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

② mTOR 阻害剤や選択的 p110δ 阻害薬が一部の症例で有効とされている。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

③ 免疫抑制療法が無効な重度のリンパ組織過形成に対して、造血細胞移植が考慮される。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

APDS 患者で認められるリンパ組織過形成に対する有効な治療法は限られており、下記の選択肢があげられるが、効果・安全性に関するさらなる検証が必要である。

① 免疫抑制剤（リツキシマブなど）
② mTOR 阻害剤、選択的 p110δ 阻害薬（本邦では保険適用外）
③ 造血細胞移植

解説

APDS 患者の多くで認められるリンパ節腫大、肝脾腫といったリンパ組織過形成に対して、リツキシマブの投与が有効な症例があると複数の研究で報告されているが、B 細胞減少が持続することから、注意が必要である。

また、近年、mTOR 阻害剤（シロリムス）や選択的 p110δ 阻害薬（Leniolisib など）の有効性が報告されている。mTOR 阻害剤により、肝脾腫やリンパ節腫大の軽減、ナイーブ T 細胞分画の増加、T 細胞増殖と IL-2 分泌の回復が報告されており、Maccari ら[13]の報告によると、25 人中 8 人が CR、11 人で PR と高い有効性を示した。しかし、治療終了後の再燃や、長期的使用による副作用についても報告されている。一方で、選択的 p110δ 阻害薬はより副作用を軽減し、有効性を得られる治療として注目されている。Rao ら[14]の報告（6 名の APDS 患者が対象）では、Leniolisib（経口内服薬）投与 12 週間後には、リンパ節腫大の改善（平均 40%）および脾腫の改善（平均 39%）が全患者に認められた。さらに、免疫学的にも Transitional B 細胞の正

常化や血清 IgM の正常化などを認めた。現在わが国でも治験が行われており、早期の承認が望まれる。

PI3Kδ の恒常的活性化をきたしている異常リンパ球を置換するという目的で、造血細胞移植も一部の症例で施行されているが、効果・安全性について十分なエビデンスは得られていない。

参考文献：7),9),13),14),17)

参考文献

検索式

Pubmed で 2023 年 12 月 2 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 17 件を参考文献とした。

”Activated PI3K-delta syndrome”	91 件
”Activated PI3K-delta syndrome “AND “PIK3CD”	52 件
”Activated PI3K-delta syndrome “AND “PIK3R1”	25 件
”Activated PI3K-delta syndrome “AND “PTEN”	2 件
”Activated PI3K-delta syndrome” AND “hyper IgM”	4 件
”Activated PI3K-delta syndrome” AND “treatment”	53 件
”Activated PI3K-delta syndrome” AND “hematopoietic cell transplantation”	13 件

1. 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.
2. 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.
3. Deau MC, Heurtier L, Frange P et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. J Clin Invest. 2014 Sep;124(9):3923-8.
4. Lucas CL, Zhang Y, Venida A et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. J Exp Med. 2014 Dec 15;211(13):2537-47.
5. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K et al. Phosphatase and tensin

homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2016 Dec;138(6):1672-1680.
6. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. Nat Rev Immunol. 2003 Apr;3(4):317-30.
7. Coulter,TI, Chandra A, Bacon CM et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase d syndrome: A large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2017 Feb;139(2):597-606.
8. 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 Jul;138(1):210-218.
9. Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3):1046-1049.
10. Okano T, Imai K, Tsujita Y et al. Combined Immunodeficiency and Progressive Lymphoproliferative Diseases of Activated PI3Kδ Syndrome Rescued by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan;143(1):266-275.
11. Coulter TI, Cant AJ. The Treatment of Activated PI3Kδ Syndrome. Front Immunol. 2018 Sep 7;9:2043
12. Durandy A, Kracker S. Increased activation of PI3 kinase-δ predisposes to B-cell lymphoma. Blood. 2020 Feb 27;135(9):638-643.
13. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. Front Immunol. 2018 Mar 16;9:543.
14. Rao VK, Webster S, Dalm V et al. Effective "activated PI3Kδ syndrome"-targeted therapy with the PI3Kδ inhibitor leniolisib. Blood. 2017 Nov 23;130(21):2307-2316.
15. Asano T, Okada S, Tsumura M et al. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3Kδ Syndrome. Front. Immunol. 2018 April;568(9), 1-10
16. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3Kδ Syndrome (APDS): a Systematic Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;59:323-333.

17. Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, et al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2022;149:410-421.e7.

X 連鎖無ガンマグロブリン血症

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

X 連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia: XLA）は 1952 年にアメリカの小児科医 Bruton によって報告された[1]。細菌感染症を反復する 8 歳男児について蛋白電気泳動法を行ったところ、血清のγグロブリン分画が欠如していることを発見した。さらにγグロブリン分画を多く含む血漿成分を補充することによって感染頻度が著明に減少することを報告した。ヒトの感染防御を司る蛋白（抗体）がγグロブリン分画に存在することを明らかにし、治療法として免疫グロブリン補充療法を実践し、原発性免疫不全症の歴史的発見である。1993 年に独立した 2 つのグループから XLA の原因遺伝子が同定され、最終的に疾患の発見者に敬意を表して Bruton tyrosine kinase（*BTK*）と命名された[2,3]。XLA はその名の通り X 連鎖潜性遺伝形式をとり、基本的には男子にのみ発症するが、1 例のみ X 染色体不活化の異常による女児例が報告されている[4]。発症頻度は出生 15-20 万人に 1 人程程度とされる。Global Variome shared LOVD BTK（https://databases.lovd.nl/shared/genes/BTK）には 2020 年 12 月段階で 2,347 例、1,812 のバリアントが報告されている。わが国でも 300 例以上の患者が存在する。

【病因・病態】

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

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

胎盤を通じて母親からの移行抗体が消失する生後 3 か月頃より中耳炎や肺炎などの細菌感染症を反復するようになり、血清免疫グロブリン値の低値によって気づかれる。学童期または思春期に突然の重症細菌感染症を契機に診断されることもあり、成人になって初めて診断される例も少なくない[5]。一般にウイルス感染に対して易感受性はないが、エンテロウイルス感染に対しては易感受性を示す。家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）があれば、臨床診断は容易であるが、わが国では家族歴を有するのは約 1/3 に過ぎない[6]。

2）身体所見

扁桃、リンパ節が痕跡程度にしか認められない。

3）検査所見

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

4）鑑別診断

易感染性を伴った低または無ガンマグロブリン血症の患者をみた場合における診断のフローチャートを図 1 に示す。臨床的に XLA と区別しがたい臨床表現型をとりながら、*BTK* 変異の見つからない症例は少なからず存在し、これには常染色体潜性無ガンマグロブリン血症（*IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, FNIP1*）ならびに常染色体顕性無ガンマグロブリン血症（*TCF3, TOP2B, SPI1*）が存在する[8]。

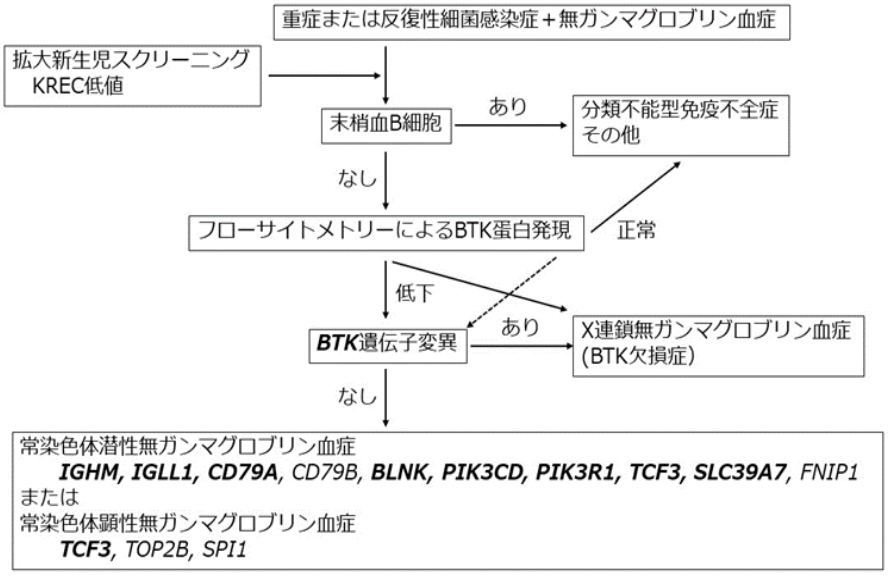


図 1　液性免疫不全症における診断のフローチャート

フローサイトメトリーによる BTK 蛋白発現は一部の研究室でのみ可能（保険未収載）。
太字で示す遺伝子はかずさ DNA 研究所遺伝子検査室における B 細胞欠損症パネルに TRNT1, IKZF1, IKZF3 とともに含まれているが、その他は含まれていない。

5）重症度分類

一生涯にわたり免疫グロブリン補充療法の適応であり、全例重症とする。

【診断】

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

【治療】

XLA に対する治療の基本は、感染症に対する抗菌薬治療と免疫グロブリン定期補充療法である。補充前に血清 IgG 値（IgG トラフ値）を 700mg/dL 以上に保つべきであるが、合併する感染症によっては個々人によって必要とされる IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は異なる[10]。健常人と同程度に肺炎の発症率を低下させるためには 1,000mg/dL 以上が必要とされる[11]。3-4 週間毎

に病院で静注用製剤を点滴投与する方法に加えて、1-2 週毎に在宅で皮下注製剤を投与する方法も保険適用となっており、患者 QOL の向上が期待される[12,13]。免疫グロブリン定期補充療法を続ける限りは他の原発性免疫不全症と比べると比較的予後良好とされているが、気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症や上皮系悪性腫瘍の合併により、決して予後良好とは言えない。HLA 一致ドナーがいれば、造血細胞移植を考慮してもよいかもしれない[14]。

【フォローアップ指針】

思春期以降になるとさまざまな合併症を伴うことがある。気管支拡張症、副鼻腔炎、慢性気管支炎といった慢性呼吸器感染症が比較的多いが、胃がんや大腸がんなどの上皮系悪性腫瘍、慢性脳炎、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter* 感染症などの合併症も少なからず認められ、患者 QOL を妨げ、時に致死的合併症となる。最近 non-*Helicobacter pylori Helicobacter* 感染症が増えており、診断や治療が困難な症例があるため、留意すべきである[15]。

BCG を除く生ワクチンは禁忌である。不活化ワクチンは接種してもよいが、効果は明らかではない。インフルエンザワクチンならびに SARS-CoV-2 ワクチンは接種可能である。

【診療上注意すべき点】

家族歴がなくても易感染性を示す男児で、血清免疫グロブリン低値かつ末梢血 B 細胞欠損を伴う場合には積極的に XLA を疑う。今後拡大新生児スクリーニングの普及により、無症状で同定される症例が増えると思われる。

【予後・成人期の課題】

成人 XLA で合併症がなく一見健常人と変わらない例もあるが、思春期以降は合併症（特に呼吸器合併症）に留意したフォローが必要である。特に問題となる慢性呼吸器感染症の早期診断のためには胸部エックス線、胸部 CT、呼吸機能検査の定期的検査が重要と思われる。その他に *Helicobacter* 感染症、慢性神経疾患、消化器がんといった致死的合併症も少なからず見られるため、漫然と免疫グロブリン補充療法を続けることなく、さまざまな合併症に留意しながら、フォローすべきである。一人の患者さんがいくつもの合併症を抱えることもまれではなく、管理に難渋することもある。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患

  10　免疫疾患　大分類 1　液性免疫不全を主とする疾患　細分類 23

- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

参考文献

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics 1952; 9: 722-728.
2. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. Cell 1993; 72: 279-290.
3. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinase. Nature 1993; 361: 226-234.
4. Takada H, Kanegane H, Nomura A, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. Blood 2004; 103: 185-187.
5. Hashimoto S, Miyawaki T, Futatani T, et al. Atypical X-linked agammaglobulinemia diagnosed in three adults. Intern Med 1999; 38: 722-725.
6. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:1012-1020.
7. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Severe neutropenia in Japanese patients with X-linked agammaglobulinemia. J Clin Immunol 2005; 25: 491-495.
8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42:1473-1507.
9. Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. Blood 1998; 91: 595-602.
10. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 210-212.
11. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on

pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010; 137: 21-30.
12. Kanegane H, Imai K, Yamada M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol 2014; 34: 204-211.
13. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, et al. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. Clin Ther 2014; 36: 1616-1624.
14. Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, et al. An International Survey of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for X-Linked Agammaglobulinemia. J Clin Immunol. 2023;43:1827-1839.
15. Inoue K, Sasaki S, Yasumi T, et al. Helicobacter cinaedi-Associated Refractory Cellulitis in Patients with X-Linked Agammaglobulinemia. J Clin Immunol. 2020;40:1132-1137.

2 章 推奨

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

推奨			
① 700mg/dL 以上が望ましいが、必要とされる IgG トラフ値は個人差がある。			
	エビデンスレベル	B	推奨の強さ 1
② 肺炎発症のリスクを健常者レベルに近づけるには 1,000mg/dL 以上が必要である。			
	エビデンスレベル	B	推奨の強さ 1

要約

個人差はあるが、700mg/dL 以上が望ましい。肺炎発症のリスクを健常人レベルにするには 1,000mg/dL 以上が必要とされる。

解説

免疫グロブリン補充療法における無作為試験の実施はなく、今後も実施される可能性は極めて低いと考えられる。目標とする血清 IgG トラフ値についてはさまざまな報告があるが、個々人によって必要とされる IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は異なるので、700mg/dL 以上は一つの目安に過ぎない[2]。なお XLA において感染フリーとするには 800-1,700mg/dL が必要とされている[3]。2010 年に報告されたメタアナリシスでは、IgG トラフ値を少なくとも 1,000mg/dL 以上とすることで肺炎発症のリスクを健常者レベルまで下げられるとしている[4]。また、別のメタアナリシスでは IgG トラフ値 960mg/dL までは有意に感染症発生率を減少させるが、それ以上に IgG トラフ値を上げても効果は定かではないとの報告がある[5]。過体重あるいは肥満の患者に対しても、体重に基づく現在の投与方法でよいとされる[6]。

検索式

PubMed で 2023 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. “immunoglobulin therapy" AND “IgG trough” 176 件
2. “immunodeficiency" AND “IgG level” 3,624 件

参考文献

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 210-212.
2. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:1354-1360.e4.
3. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010; 137: 21-30.
4. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. Int Immunopharmacol 2004; 4:745-753.
5. 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.
6. Zhou T, Tegenge MA, Golding B, et al. Dosing Strategy of Immunoglobulin (IgG) Replacement Therapies in Obese and Overweight Patients with Primary Immunodeficiency Diseases (PIDDs): A Meta-Analysis of Clinical Trials. J Clin Pharmacol. 2023;63 Suppl 2:S110-S116.

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

推奨

製剤による治療効果の差はないので、製剤の選択は個人の好みや必要性によって決定される。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

感染予防効果は製剤の投与量によって決定されるため、製剤の選択は個人に委ねられる。

解説

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

表 1　IVIG と SCIG の特徴の比較

		IVIG	SCIG
投与	場所	医療機関	自宅など
	実施者	医療従事者	患者、家族など
	頻度	3-4 週に 1 回	1-2 週に 1 回
	時間	1 回 3 時間程度	1 回 30-60 分
	静脈路確保	必要	不要
	1 回投与量	200-600mg/kg	50-200mg/kg
薬物動態	血清 IgG 値	急に上昇	緩徐に上昇
	トラフとピークの差	大きい	小さい
有害事象	全身性の副反応	まれではない	ほとんどない
	局所反応	ほとんどない	多いが徐々に消失

IVIG は 3-4 週間毎に投与が必要であるが、SCIG は 1-2 週に 1 回投与が必要である。IVIG から SCIG に切り替える際には週当たりの投与量に換算して、投与量を決定する。感染予防効果はトータルの免疫グロブリン量による。したがって、製剤（投与方法）の選択は個人の好みや必要性によって決定される[1,2]。皮下には細胞外マトリックス成分があるために、投与量の制限がある。そこで皮下注投与前に細胞外マトリックス成分を融解するヒアルロニダーゼを投与してから、皮下注用製剤を投与する方法もある。この方法により大量投与が可能になり、場合によっては SCIG が月 1 回で済む。将来わが国でも投与可能となることが望ましい。

検索式

PubMed で 2023 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 2 件を参考文献とした。

1. “gammaglobulin" AND “intravenous” AND “subcutaneous”　　38 件

参考文献

1. Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin replacement therapy: a twenty-year review and current update. Int Arch Allergy Immunol.

2014;164:151-66.
2. Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again. J Clin Immunol. 2012;32:1153-64.

【CQ3】 予防的抗菌薬投与は必要か？

推奨
慢性感染症を合併している場合には、予防的抗菌薬投与を行う。 エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

全例で予防的抗菌薬投与については賛否両論あるが、慢性感染症を合併している場合には行う。

解説

1996 年の XLA の総説によると免疫グロブリン補充療法と抗菌薬の予防投与によって XLA 患者の長期予後が改善したと記載があるが、詳細は不明である[1]。XLA を含めた 55 例の抗体産生不全症の約半数で耳鼻科的合併症を認め、予防的抗菌薬投与によって聴覚障害や滲出性中耳炎の発症率を下げるとの報告がある[2]。慢性副鼻腔炎や慢性気管支炎などの呼吸器感染症にはマクロライド系抗菌薬、その他の感染症では ST 合剤による予防的抗菌薬投与が適応となる。全例で予防的抗菌薬投与が必要かは議論の余地がある。米国の 240 例の XLA レジストリでは 58 例（24%）が抗菌薬の予防内服が行われており、44 例が持続的に投与されていた[3]。

検索式

PubMed で 2023 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 3 件を参考文献とした。

1. “X-linked agammaglobulinemia" AND “prophylactic antibiotics” 12 件

参考文献

1. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 287-299.
2. Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, et al. Otological findings in pediatric patients with hypogammaglobulinemia. Iran J Allergy Asthma Immunol

2014; 13: 166-173.
3. Hernandez-Trujillo V, Zhou C, Scalchunes C, et al. A Registry Study of 240 Patients with X-Linked Agammaglobulinemia Living in the USA. J Clin Immunol. 2023;43:1468-1477.

【CQ4】 XLA に対して造血細胞移植は適応となるか？

推奨

免疫グロブリン補充療法や保存療法のみで治療困難な合併症を伴う場合には、造血細胞移植を治療の選択肢として考慮してもよい。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

治療困難な合併症を伴う XLA 患者に対する造血細胞移植は、場合によっては考慮してもよい。

解説

Wan ら[1]は 2005 年に世界で初めて HLA1 座不一致臍帯血移植によって XLA が根治したと報告している。Abu-Arja ら[2]は急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）を合併した XLA 患者を経験し、再発 AML に対して HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄移植を施行したところ、AML の根治に加えて、XLA も根治した。それ以降、XLA に対する造血細胞移植（hematopoietic cell transplantation: HCT）例が散見されるようになり、西村ら[3]は XLA に対する HCT について国際調査を行った。22 例が集められ、移植適応は感染症（16 例）、悪性腫瘍（3 例）、その他（3 例）であった。骨髄破壊的前処置、強度を弱めた骨髄破壊的前処置、強度を弱めた前処置がそれぞれ 4 例、10 例、8 例であった。生着は 21 例（95%）で得られ、2 年全生存率とイベントフリー生存率はそれぞれ 86%、71%であった。21 例（95%）は完全キメラあるいは高い混合キメラ状態となり、89%で免疫グロブリン補充療法を中止することができた。まだエビデンスは少ないが、免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴う症例では、HCT を治療の選択肢と考慮してもよい。ただしまだ症例数が少ないので、適応については専門医と相談しながら慎重に判断すべきである。

検索式

PubMed で 2023 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 3 件を参考文献とした。

1. “X-linked agammaglobulinemia" AND “hematopoietic cell transplantation” 26 件

参考文献

1. Wan DM, Liu CF, Wang GJ, et al. [Successful treatment of agammaglobulinemia by HLA-mismatched unrelated cord blood stem cell transplantation--the first case report]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2005; 26: 401-403. [In Chinese].
2. Abu-Arja RF, Chernin LR, Abusin G, et al. Successful hematopoietic cell transplantation in a patient with X-linked agammaglobulinemia and acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 1674-1676.
3. Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, et al. An International Survey of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for X-Linked Agammaglobulinemia. J Clin Immunol. 2023;43:1827-1839.

【CQ5】 XLA に対して予防接種は行うべきか？

推奨			
① 予防接種は不要であるが、不活化ワクチンは接種してもよい。			
	エビデンスレベル	C	推奨の強さ 1
② 生ワクチンは禁忌であるが、BCG は接種してもよい。			
	エビデンスレベル	C	推奨の強さ 1
③ SARS-CoV-2 ワクチンは接種してもよい。			
	エビデンスレベル	C	推奨の強さ 1

要約

BCG を除く生ワクチンは禁忌である。不活化ワクチンは接種してもよいが、効果は明らかではない。SARS-CoV-2 ワクチンは接種可能である。

解説

XLA 患者はワクチン接種による抗体産生は認められないと考えられており、ワクチン接種は不要である。しかし T 細胞機能は正常であることから、T 細胞を介する免疫反応を期待して、不活化ワクチン（特にインフルエンザワクチン）を接種している臨床医もいる。なお新型インフルエンザに対するワクチン

についてはグロブリン製剤中に抗体が存在しないため、その接種を推奨する。一方、生ワクチンは禁忌である。XLA の患者からポリオウイルスは分離できなかったとの報告[1]もあるが、XLA を含む原発性免疫不全症の患者の一部でポリオウイルスが持続的に分離されたとの報告がある[2-4]。ポリオワクチン株のうちの 3 型が選択的に検出されたとの報告がある[5-7]。現在の日本ではポリオワクチンはすべて不活化ワクチンに切り替わったので、ワクチンによる副反応の心配はない。BCG ワクチンによる有害事象の報告はなく、専門医と相談の上、BCG は接種してもよい。

SARS-CoV-2 ワクチンは安全に接種可能であるが、XLA 患者のほとんどならびに分類不能型免疫不全症患者の 30-70%は抗体反応が認められないので、発症予防には SARS-CoV-2 に対するモノクローナル抗体による予防も選択肢となる[8,9]。

検索式

PubMed で 2023 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 9 件を参考文献とした。

1. “X-linked agammaglobulinemia" AND “vaccine”　51 件

参考文献

1. Fiore L, Plebani A, Buttinelli G, et al. Search for poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. Clin Immunol 2004; 111: 98-102.
2. Mamishi S, Shahmahmoudi S, Tabatabaie H, et al. Novel BTK mutation presenting with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. Eur J Pediatr. 2008;167:1335-8.
3. de Silva R, Gunasena S, Ratnayake D, et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. Vaccine 2012; 30: 7561-7565.
4. Galal NM, Meshaal S, ElHawary R, et al. Poliovirus excretion following vaccination with live poliovirus vaccine in patients with primary immunodeficiency disorders: clinicians' perspectives in the endgame plan for polio eradication. BMC Res Notes. 2018;11:717.
5. Shahmahmoodi S, Parvaneh N, Burns C, et al. Isolation of a type 3 vaccine-derived poliovirus (VDPV) from an Iranian child with X-linked agammaglobulinemia. Virus Res. 2008;137:168-72.
6. Foiadelli T, Savasta S, Battistone A, et al. Nucleotide variation in Sabin

type 3 poliovirus from an Albanian infant with agammaglobulinemia and vaccine associated poliomyelitis. BMC Infect Dis. 2016;16:277.
7. Jallow S, Wilmshurst JM, Howard W, et al. Accelerated Immunodeficiency-associated Vaccine-derived Poliovirus Serotype 3 Sequence Evolution Rate in an 11-week-old Boy With X-linked Agammaglobulinemia and Perinatal Human Immunodeficiency Virus Exposure. Clin Infect Dis. 2020;70:132-135.
8. Salinas AF, Mortari EP, Terreri S, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Induced Atypical Immune Responses in Antibody Defects: Everybody Does their Best. J Clin Immunol. 2021;41:1709-1722.
9. Carrabba M, Baselli LA, Consonni D, et al. Responses to SARS-CoV-2 Vaccines of Patients with Common Variable Immune Deficiencies and X-linked Agammaglobulinemia. J Clin Immunol. 2022;42:911-913.

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

免疫不全を伴う無汗性外胚葉成異常症は、① NEMO（nuclear factor - κ B essential modulator）蛋白をコードする *IKBKG* 遺伝子、② IκBα 蛋白をコードする *NFKBIA* 遺伝子の機能獲得型変異[1]、あるいは ③ IKKβ 蛋白をコードする *IKBKB* 遺伝子の機能獲得型変異によって発症する[2]。① *IKBKG* 遺伝子異常による場合 X 連鎖潜性（劣性）遺伝形式をとり通常男性に発症するが、X 染色体不活化の偏りによって女性に発症した例も報告されている[3,4]。② *NFKBIA* 遺伝子異常および③ *IKBKB* 遺伝子異常による場合は常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる。NF-κB シグナル伝達障害に関連する分子の異常により、外胚葉の発生に重要な ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達障害による外胚葉形成異常（歯牙欠損／萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛）を呈し、TNF-α 受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 等からのシグナル伝達障害によって免疫不全を呈することを特徴とする疾患である。この疾患のほとんどは *IKBKG* 遺伝子異常によって男児におこり、出生男児 25 万人に 1 人の頻度である[5]。*IKBKG* 遺伝子異常を原因とする場合、母に色素性失調症を認める事が少なくない。

【病因・病態】

IKBKG、*NFKBIA*、*IKBKB* 異常のいずれにおいても、転写因子である NF-κB の機能異常が基本的な病態である。NF-κB は、細胞分化や免疫応答、アポトーシスの制御などに重要な役割を果たしている（図 1）[6]。

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

NF-κB の活性化障害は、TNF-α 受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 などからの細胞内シグナル伝達にも異常をきたすため、さまざまな免疫異常を生じる。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常を来す（図 1）。*IKBKG* 遺伝子異常では、炎症性腸疾患を発症しやすい。これは、TNF-α の作用による腸管上皮細胞のアポトーシスが亢進することによると考えられている[7]。また、NFKBIA 遺伝子異常は genotype-phenotype 関連

が多様で、ミスセンス変異の方が重症であることも多く、治療を考慮する際は注意を要する。

NF-κB は RANK（receptor activator of nuclear factor κB）や血管内皮細胞増殖因子受容体-3（VEGFR-3）のシグナル伝達にも関与している（図 1）。*IKBKG* 遺伝子異常では、大理石病やリンパ浮腫を発症する事がある。大理石病は、RANK シグナル伝達障害による破骨細胞の分化障害や TNF-α の作用による破骨細胞のアポトーシスの亢進が関連していると考えられている。リンパ浮腫は VEGFR-3 からのシグナル伝達障害が原因であると考えられている[8]。

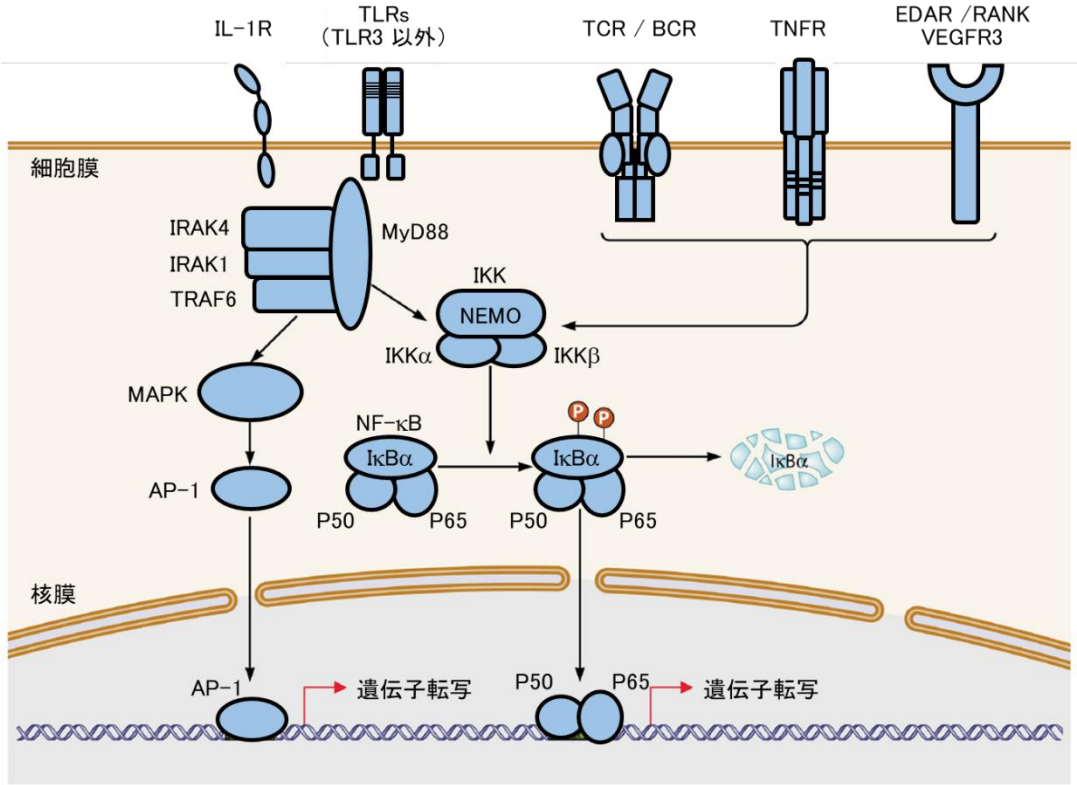


図 1. NF-κB の機能。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症では、NF-κB の活性化障害がおこる（Picard C et al. Clin Microbiol Rev 2011 をもとに作成）。EDAR：ectodysplasin 受容体。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

低出生体重児として出生することもある（表 1）。易感染性による症状と無汗症あるいは低汗症は臨床症状として重要である。細菌、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス）、真菌／ニューモシスチス・イロベチイ、抗酸菌などの感染症がおこりやすい。特

に、莢膜多糖体に対する抗体産生不全のため、肺炎球菌感染症やインフルエンザ菌感染症がおこりやすく重症化しやすい。BCG 感染症がおこりやすいことも特徴である。易感染性が強い例では、一般ウイルスを含めた重症感染症がおこるため、早期の造血細胞移植を要する場合がある。大理石病、リンパ浮腫、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患を呈する事がある。

2）身体所見

(1) 外胚葉形成異常

外胚葉形成異常とは、皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の形成異常である。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症では、77%にこのなかのいずれかの徴候が認められると報告されている[5]。ただし、歯牙の萌出や毛髪の発達が不十分である乳児期早期には外胚葉形成異常の判定は難しい。

皮膚は、汗腺の無形性または低形成によって乾燥し、皺が多く色素が少ない。毛髪は粗で細かく色素が少ない。眉毛や睫毛、体毛は薄いか欠損する。歯牙の異常としては、完全無歯症または歯牙萌出遅延を伴う部分欠損、円錐状歯が認められる。まれに色素失調症様の色素沈着が認められる事がある。アトピー性皮膚炎の合併頻度が高く、口腔粘膜潰瘍を伴うことも少なくない[9]。顔貌の特徴は、眼上部の隆起を伴う前頭部の突出、頬部の平坦化、低い鼻梁、厚く外にめくれた唇、眼周囲の皺と色素過剰、突出した耳、耳介低位である。唾液や涙の分泌量は少なく、食道胃逆流現象の頻度が多いことが知られている。

表 1. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の臨床像
（Hanson EP et al. J Allergy Clin Immunol. 2008 をもとに作成）

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

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

3）検査所見

本疾患は、一般的な免疫学的検査では所見に乏しいことも少なくないことに注意が必要である。液性免疫の異常としては、血清 IgG 低値、高 IgM・IgA・IgD 血症を呈することが多く、特異抗体産生能の低下、肺炎球菌特異的 IgG 産生能の低下を認める場合がある。*IKBKG* 遺伝子異常では NK 活性が低下することが多い。*IKBKB* 遺伝子異常による免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症ではリンパ球数や T 細胞数の減少が認められると報告されている[2]が、*IKBKG* 遺伝子異常や *IKBKA* 遺伝子異常の場合に T 細胞数は正常のことが多く、リンパ球分画による鑑別は困難である[10,11]。

IKBKG 遺伝子異常では、臨床像・検査所見に関して表 1 に示すような報告があり[5]、実際の臨床像が多彩であることがうかがえる。

4）鑑別診断

無汗性外胚葉形成異常症は、ectodysplasin をコードする *ED1* 遺伝子や ectodysplasin 受容体遺伝子（*DL* 遺伝子）異常等によってもおこるので鑑別する必要があるが、これらの場合には免疫不全は呈さない。極めてまれな疾患ではあるが、*ORAI1* あるいは *STIM1* 遺伝子異常でも類似の臨床像を呈するため遺伝子検査などによる鑑別が必要である[12]。NF-κB 経路の異常として、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症や、HOIL-1 欠損症、HOIP 欠損症などが鑑別

診断として重要である。乳幼児期に炎症性腸疾患を発症しやすい点からは、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、IL-10 欠損症、IL-10 受容体欠損症、XIAP 欠損症、A20 ハプロ不全症などを鑑別する必要がある。

5）重症度分類

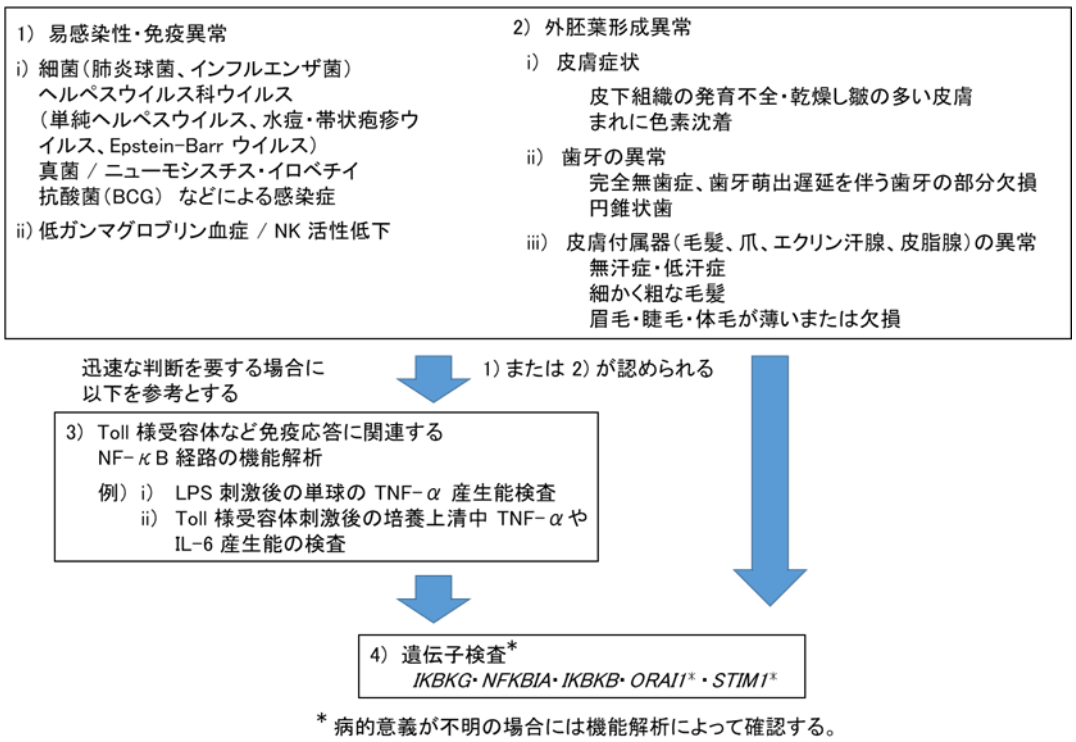
細胞性免疫と液性免疫および自然免疫が障害され、ほとんどの例で高度の易感染性を呈し、感染予防のための抗菌薬および必要に応じて免疫グロブリンの定期的補充などの治療が必要である。侵襲性感染症の頻度が高く、感染症のコントロールが困難な場合には造血細胞移植の適応となる。炎症性腸疾患や大理石病などの重症な症状もみられることがある。さらに外胚葉形成異常に対する治療が必要である。比較的軽い症状を呈するとされている *NFKBIA* 遺伝子の truncation 変異を原因とする患者でも、感染予防のために免疫グロブリンの定期補充を要している[13,14]。以上のことを考慮し、すべて重症とする。

【診断】

易感染性あるいは外胚葉形成異常症を呈する場合、この疾患が疑われる。易感染性に関しては、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの細菌、真菌／ニューモシスチス・イロベチイ、ヘルペスウイルス科ウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス）、抗酸菌（BCG を含む）、などによる感染症を繰り返したり、重症化した場合、あるいは、低ガンマグロブリン血症や NK 活性低下が見られた場合に、この疾患が疑われる。新生児期～乳児期に突然侵襲性細菌感染症で発症することもある。即ち、自然免疫、液性免疫、細胞性免疫のいずれにも障害があることがこの疾患の特徴であることを念頭において診断を進める。多くは外胚葉形成異常を呈するが、乳幼児期は外胚葉形成異常が明確に出現していないため、診断が困難な場合があり、加えて、必ずしも外胚葉形成異常を呈するとは限らないことにも注意が必要である。

この疾患が疑われた場合、NF-κB 経路の機能解析を行う事で迅速にスクリーニングが可能であるが保険診療外の検査であるため、フローチャートに示すように直接遺伝子解析に進んで良い。外胚葉形成異常および易感染性の症状の有無に関わらず、この疾患に直接関連する *IKBKG*、*NFKBIA* あるいは *IKBKB* 遺伝子の異常を認める場合に確定診断とする。なお、*IKBKG* 遺伝子検査においては、pseudogene が検査結果に影響するため注意が必要である。また、deep intron 領域の遺伝子変異が原因となることも報告されている。

診断フローチャート



【治療】

この疾患は、臨床像が多彩であるので、臨床像に応じて治療方針を立てる必要がある。細菌感染症とくに侵襲性細菌感染症が急速に悪化することがあるので、可能性がある場合には迅速に静注抗菌薬による治療を開始すること必須である。また、ほとんどの患者で特異抗体産生不全がみられることから、免疫グロブリンの定期的補充は重要であると考えられる。多くは易感染性が強く、ST合剤や抗真菌剤等による感染予防が必要になる。一部の患者では、全身性の炎症を来し、ステロイドの投与を要することがある[15]。

炎症性腸疾患は難治性であることが多く、抗炎症剤やステロイド、免疫抑制剤や TNF 阻害薬などの生物学的製剤が用いられるが、感染症に対する厳重な注意が必要であり薬剤の適応を慎重に考慮する事が重要である。

免疫不全が重症である場合、造血細胞移植の適応となる。大理石病やリンパ浮腫を呈している場合には易感染性が強いことが知られており[6]、造血細胞移植の適応となることが多い[1]。造血細胞移植後の全生存率は 74%と報告されており、造血細胞移植後も易感染性が改善しない場合があることも報告されている[11]。移植前に抗酸菌感染症や炎症性腸疾患がある場合には移植成績が低下すると報告されており、造血細胞移植によって炎症性腸疾患は治癒しない。炎症

性腸疾患に対して TNF 阻害薬が有効であるとの報告があるが[16]、易感染性を増悪させてしまう可能性を考慮して慎重に行う必要がある。

【フォローアップ指針】

感染症のコントロールが重要である。症状が多彩であることに注意が必要である。外胚葉形成異常については皮膚科や歯科との協力が必要である。感染症のコントロールが困難な例や大理石病やリンパ浮腫を呈している場合には造血細胞移植の適応となり、そのスケジュールを考慮した管理を行う。

【診療上注意すべき点】

遺伝性に配慮した家族への説明が必要である。特に家系内で色素性失調症の症状を有する女性への遺伝カウンセリングは重要である。予防接種については、生ワクチンは禁忌である。不活化ワクチンは接種しても良いが明確な効果は期待できない事が多い。

【予後、成人期の課題】

長期予後に関する報告が少ないため、詳細は明らかではないが、高度の易感染性を呈する事が多く、侵襲性感染症のために早期に死亡することもある一方、成人期まで生存した例も報告されている。炎症性腸疾患などの重症な病状を認める場合があることも予後に大きく影響する。感染症がコントロールできない場合には造血細胞移植の適応となるが、造血細胞移植後の全生存率は 74%と報告されており、造血細胞移植後も易感染性が改善しない場合があることも報告されている[11]。造血細胞移植でも炎症性腸疾患は治癒しないと報告されており、移植適応は慎重である必要がある。学童期～成人期まで達した患者では、それまでのさまざまな疾患経過による複雑な臨床像を呈する事が多く、感染症対策を中心とした、きめ細やかな対応が必要となる。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  免疫疾患　大分類 6　告示番号 44　免疫不全を伴う無汗性外肺葉形成異常症
- 指定難病
  65 番　原発性免疫不全症

対象疾患であるため診断後はこれらの申請を行うことが望ましい。

参考文献

1. Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and Treatment in Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. *Allergology International*. 2012;61(2):207-217. doi:https://doi.org/10.2332/allergolint.12-RAI-0446
2. Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, et al. Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency. *The Journal of experimental medicine*. 2018;215(11):2715-2724. doi:10.1084/jem.20180639
3. Lei K, Zhang Y, Dong Z, Sun Y, Yi Z, Chen Z. A novel 1-bp deletion mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation causing severe X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in a Chinese girl. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(1):60-62. doi:10.1111/ced.13241
4. Mou W, Zhao Z, Gao L, et al. An Atypical Incontinentia Pigmenti Female with Persistent Mucocutaneous Hyperinflammation and Immunodeficiency Caused by a Novel Germline IKBKG Missense Mutation. *Journal of clinical immunology*. 2023;doi:10.1007/s10875-023-01564-x
5. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(6):1169-1177.e16. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.018
6. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IκBα deficiency. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24(3):490-7. doi:10.1128/cmr.00001-11
7. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature*. 2007;446(7135):557-61. doi:10.1038/nature05698
8. Döffinger R, Smahi A, Bessia C, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nature genetics*. 2001;27(3):277-85. doi:10.1038/85837
9. Kohn LL, Braun M, Cordoro KM, et al. Skin and Mucosal Manifestations in NEMO Syndrome: A Case Series and Literature Review. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(1):84-90. doi:10.1111/pde.14905

10. Boisson B, Puel A, Picard C, Casanova JL. Human IκBα Gain of Function: a Severe and Syndromic Immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2017;37(5):397-412. doi:10.1007/s10875-017-0400-z
11. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood*. 2017;130(12):1456-1467. doi:10.1182/blood-2017-03-771600
12. Lian J, Cuk M, Kahlfuss S, et al. ORAI1 mutations abolishing store-operated Ca(2+) entry cause anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;142(4):1297-1310.e11. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.031
13. McDonald DR, Mooster JL, Reddy M, Bawle E, Secord E, Geha RS. Heterozygous N-terminal deletion of IkappaBalpha results in functional nuclear factor kappaB haploinsufficiency, ectodermal dysplasia, and immune deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(4):900-7. doi:10.1016/j.jaci.2007.08.035
14. Petersheim D, Massaad MJ, Lee S, et al. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(3):1060-1073.e3. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.030
15. Yoshioka T, Nishikomori R, Hara J, et al. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency caused by a novel NFKBIA mutation, p.Ser36Tyr, presents with mild ectodermal dysplasia and non-infectious systemic inflammation. *Journal of clinical immunology*. 2013;33(7):1165-74. doi:10.1007/s10875-013-9924-z
16. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2012;32(1):39-49. doi:10.1007/s10875-011-9600-0

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。 エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

この疾患では液性免疫、細胞性免疫、自然免疫のいずれも障害がみられ細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染の予防は重要な課題である[1]。この疾患における ST 合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態でのニューモシスチス・イロベチイ感染症予防における ST 合剤の有効性は確立しており[2,3]、慢性肉芽腫症や IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症などの他の原発性免疫不全症でも細菌感染予防に対する有効であると考えられている[4,5]。造血細胞移植を受けた *NEMO* 遺伝子の hypomorphic 遺伝子異常の hemizygote（免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の最も多いタイプ）では、造血細胞移植を受ける以前に、抗菌剤の予防内服と免疫グロブリンの補充を受けていた患者では、感染症の反復がみられなかったと報告されている[6]。

解説

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

検索式

PubMed で 2023 年 11 月 18 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. “EDA-ID”	50 件
2. “EDA-ID” and “prophylaxis”	1 件
3. “ectodermal dysplasia” AND “immunodeficiency”	192 件
4. “IRAK deficiency”	228 件

参考文献

1. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(6):1169-1177.e16. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.018
2. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *The New England journal of medicine*. 1987;316(26):1627-32. doi:10.1056/nejm198706253162604
3. 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 Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2004;53(Rr-15):1-112.
4. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *The Journal of infectious diseases*. 1990;162(3):723-6. doi:10.1093/infdis/162.3.723
5. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IκBα deficiency. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24(3):490-7. doi:10.1128/cmr.00001-11
6. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood*. 2017;130(12):1456-1467. doi:10.1182/blood-2017-03-771600

【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。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

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

解説

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

検索式

PubMed で 2023 年 11 月 18 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。

1. “ectodermal dysplasia” AND “immunodeficiency” 192 件
2. “chronic granulomatous disease” and “fungal infection” 1 件

参考文献

1. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *The New England journal of medicine*. 2003;348(24):2416-22. doi:10.1056/NEJMoa021931

【CQ3】 免疫グロブリンの定期投与は感染予防として必要か

推奨

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

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

要約

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

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

解説

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

検索式

PubMed で 2023 年 11 月 18 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。

1. “primary immunodeficiency” AND “IgG” AND “trough” 88 件
2. “primary immunodeficiency” AND “gammaglobulin replacement” 6 件

参考文献

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(1):210-2. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.044
2. Perez E. Future of Therapy for Inborn Errors of Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(1):75-89. doi:10.1007/s12016-021-08916-8

【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

この疾患で重症の易感染性を呈し、感染症のコントロールが困難である場合に、造血細胞移植が適応となる。適応については詳細な検討が必要であり、慎重に判断する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

この疾患では、易感染性の程度がさまざまであり、いろいろな感染予防対策を行っていても、感染症のコントロールが困難な場合ある。特にリンパ浮腫や

大理石病を呈している場合には易感染性が強く、多くの場合造血細胞移植が必要である。

造血細胞移植による免疫能の回復が報告されている[1,2]。他方この疾患に対する造血細胞移植では、生着不全などの合併症が多いことが知られている。腸管病変の改善のためには造血細胞移植は有効ではないとされている[23]。移植後の全生存率は 70%台であると報告されており、移植前に抗酸菌感染症や炎症性腸疾患がある場合には移植成績が低下すると報告されている[2]。

解説

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

検索式

PubMed で 2023 年 11 月 18 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. “NEMO” and “HSCT” 3 件

参考文献

1. Abbott JK, Quinones RR, de la Morena MT, Gelfand EW. Successful hematopoietic cell transplantation in patients with unique NF-κB essential modulator (NEMO) mutations. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(11):1446-7. doi:10.1038/bmt.2014.157
2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood*. 2017;130(12):1456-1467. doi:10.1182/blood-2017-03-771600
3. Klemann C, Pannicke U, Morris-Rosendahl DJ, et al. Transplantation from a symptomatic carrier sister restores host defenses but does not prevent colitis in NEMO deficiency. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2016;164:52-6. doi:10.1016/j.clim.2016.01.010

【CQ5】 炎症性腸疾患に対して TNF 阻害薬は適応となるか

推奨

炎症性腸疾患のコントロールが困難である場合には、免疫不全状態に注意しながらTNF阻害薬による治療を行うことは、患者のQOL向上のためにも考慮すべきである。 エビデンスレベル　C　推奨の強さ　2

要約

患者の20%程度に炎症性腸疾患がみられ、難治性であり、ステロイドや免疫抑制剤による治療の効果が高くないことが多い[1]。小児期に起こりやすく体重増加不良を来すなど患者の長期的管理上、大きな問題である。また、造血細胞移植の成績にも影響すると報告されている[2]。炎症性腸疾患では、TNF-αが病態に強く関連しており、TNF阻害薬が有効である。腸管上皮においてNEMOを欠損するマウスでは、炎症性腸疾患を起こすことが報告されTNF-αによって腸管上皮の細胞死や炎症が誘導されることが示されている[3]。また実際に、重症の炎症性腸疾患を呈した患者にTNF阻害薬が有効であったことが報告されている[4]。免疫抑制状態をさらに増悪させる可能性もあるため、TNF阻害薬の使用には充分な感染症対策が重要である。

解説

一般的に、TNF阻害薬は、炎症性腸疾患の治療として用いられている。この疾患でみられる炎症性腸疾患も、TNF-αが病態の基盤になっていることが知られている。他方、この疾患自体、免疫不全状態を基本病態としており、TNF阻害薬が免疫不全状態を増悪させる可能性も考慮しておく。

検索式

PubMedで2023年11月18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. “NEMO” and “immunodeficiency”　199　件
2. “NEMO” and “colitis”　4　件

参考文献

1. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(6):1169-1177.e16. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.018

2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood*. 2017;130(12):1456-1467. doi:10.1182/blood-2017-03-771600
3. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature*. 2007;446(7135):557-61. doi:10.1038/nature05698
4. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2012;32(1):39-49. doi:10.1007/s10875-011-9600-0

ブルーム（Bloom）症候群

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

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

【病因・病態】

ブルーム症候群は、RecQ ヘリカーゼファミリーに属する *BLM* 遺伝子 (*RECQL3*)の異常により常染色体潜性(劣性)遺伝形式で発症する[1]。*BLM* 遺伝子は、染色体上 15q26.1 に位置し 1417 アミノ酸からなる分子をコードしている。BLM は ATP 依存性に 3'→5'方向に二本鎖 DNA の水素結合を分解し、一本鎖にする機能を有しており、SCE の抑制に必須の分子である。ブルーム症候群では *BLM* 遺伝子の欠損により、日光過敏、小柄な体型、鳥様顔貌、免疫異常、易発癌性といった特徴的な症状を呈する。2010 年度に実施された全国調査では 8 症例が記載されている[2]。アシュケナージ系ユダヤ人では、保因者が約 100 人に 1 人の頻度で存在するとされている。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

ブルーム症候群では生下時から均整がとれた小柄な体型、鳥様顔貌を認め、日光過敏性紅斑がみられる。免疫不全症も特徴とされるが、易感染性は重篤ではなく、抗体産生不全(血清 IgM、IgA の低下)や CD4 陽性ヘルパーT 細胞の減少がみられる程度である。ブルーム症候群で最も問題となる症状は、易発癌性であり、20 歳までに約 3 割の患者がなんらかの悪性腫瘍(造血器腫瘍、皮膚癌、大腸癌、乳癌、口腔咽頭癌等)を発症する。さらに、糖尿病など内分泌疾患の合併や性腺機能低下(無精子症、早期の閉経、不妊)を認めることがある[3]。

2）身体所見

日光過敏性血管拡張性紅斑（多くは頬部に対称性に出現）、生下時から均整がとれた小柄な体型、特徴的な顔貌（鳥様顔貌）が認められる。

3）検査所見

本邦での集計では、重篤な易感染性を認めた症例は発見されておらず、8 症例中 7 例では血清 IgM 値が 50mg/dL 以下の低値を示していた[2]。 T 細胞、B

細胞数は正常範囲のことが多いが、CD4 陽性 T 細胞の減少がみられることがあるとされる。また、遅延型過敏反応の低下がみられることがある。ブルーム症候群の疾患特異的な所見として、SCE の亢進がある[4]。ブルーム症候群ではこれが健常者と比較して数十倍に増加する。確定診断には、*BLM* 遺伝子変異の同定が必要である。

4) 鑑別診断

DNA の複製の際に生じるダブルホリデージャンクションの解消のためには BTRR 複合体とよばれるタンパク複合体が必要である。この複合体は、BLM、TopIIIα、RMI1、RMI2 (RecQ-mediated genome instability proteins)の 4 種のタンパクから形成されている。BTRR を構成するタンパクが障害され、BTRR が機能しないとダブルホリデージャンクションが解消されず、姉妹染色体間での相同組み換えが高率になると考えられる。以前は、姉妹染色体間での相同組み換えの頻度の上昇はブルーム症候群のみが知られていたが、BLM の異常と同様に TopIIIα、RMI1、RMI2 の異常では、姉妹染色体間での相同組み換えが高率となる[5,6]。TopIIIα、RMI1、RMI2 異常はブルーム症候群と類似の表現型を示すためブルーム症候群類縁疾患と呼ばれている（表 1)。その他、原発性免疫不全症の中で DNA 修復障害に分類される疾患群(毛細血管拡張性失調症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群、MCM4 欠損症、X 連鎖網状色素異常症、FILS 症候群、POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、リガーゼ I 欠損症、GINS1 欠損症、Hebo 欠損症、MCM10 欠損症)、先天性角化異常症に加え Rothmund-Thomson 症候群、Cockayne 症候群、Werner 症候群、Fanconi 症候群、色素性乾皮症などの遺伝性高発癌症候群が鑑別疾患として挙げられる。Rothmund-Thomson 症候群とは、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とし、DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク RECQL4 の異常により発症する常染色体潜性(劣性)遺伝の疾患である。ブルーム症候群と同様に、高率に悪性腫瘍(骨肉腫、皮膚扁平上皮癌など)を発症するため鑑別が必要である[7]。同じ責任遺伝子に異常を有する類縁疾患として、RAPADILINO 症候群や Baller-Gerold 症候群がある。

表1. ブルーム症候群とブルーム症候群類縁疾患との比較

変異タンパク	BLM	TopIII α	RMI1	RMI2
低身長、低体重	あり	あり	あり	あり
小頭症	±	あり	あり	兄妹例の妹のみ
頬部の紅斑	あり	なし	なし	あり
カフェオレ斑	あり	あり	あり	あり
発癌	あり	不明	不明	不明
拡張型心筋症	なし	あり	不明	不明
SCEの上昇	あり	あり	不明	あり

5) 重症度分類

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

【診断】

生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、発癌の既往があり、血清 IgM の低値がある場合、本症を疑う。SCE を調べ、亢進している場合は暫定的に本症または類縁疾患とする。最終的に *BLM* 遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。

診断基準

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

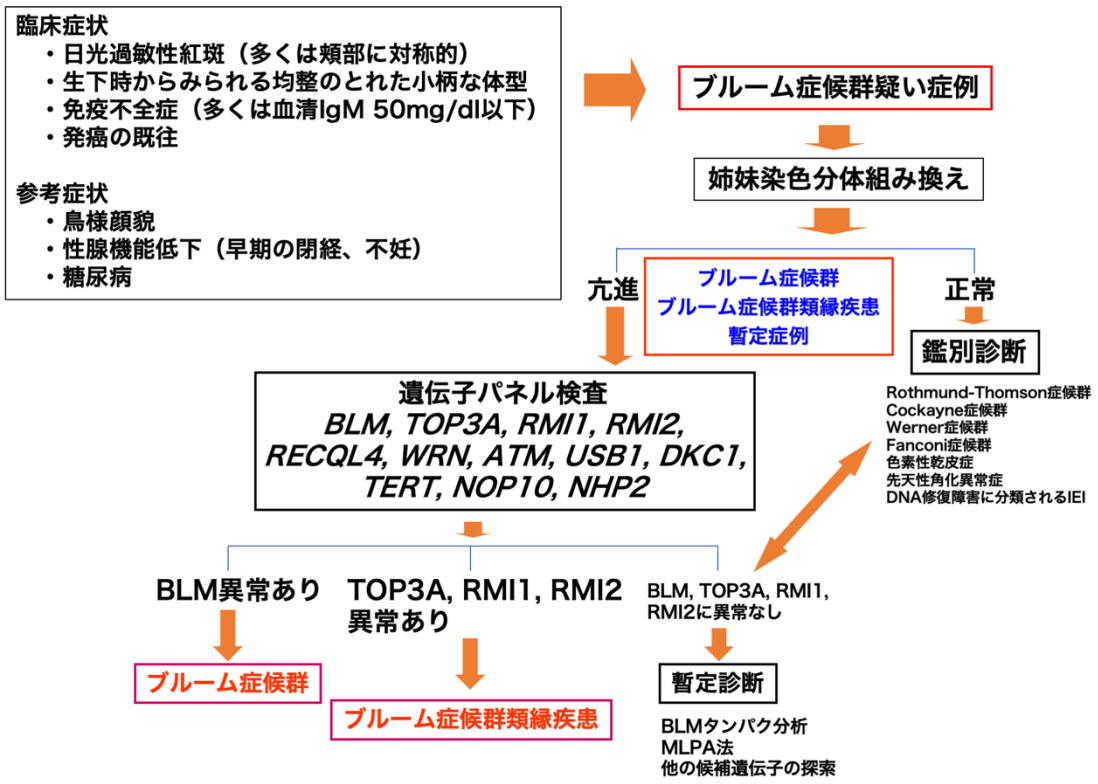
1. 抗体産生不全（多くは血清 IgM 値が 50mg/dL の以下の低値を示す）
2. T 細胞、B 細胞数は正常範囲のことが多い
3. CD4 陽性 T 細胞の低下がみられることがある
4. 遅延型過敏反応の低下がみられることがある

C. 特殊検査

1. 姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange; SCE)の亢進
2. *BLM* 遺伝子変異を認める
3. *TOP3A*、*RMI1*、*RMI2* 遺伝子変異を認めない

Definite： A あるいは B の 1 項目以上＋C-2 を満たすもの
Probable： A あるいは B の 1 項目以上＋C-2 を満たさないが、C-1 と C-3 を満たすもの

診断フローチャート



【治療】

治療は対症療法が基本となる。易感染性に対しては抗菌薬による予防投与も行われる。皮疹の悪化と皮膚癌発生の予防のため、日光暴露を避けなければならない。悪性腫瘍の発生を早期に発見するために血液検査(腫瘍マーカー等含む)、各種画像検査、大腸内視鏡検査、皮膚科専門医による診察を定期的に行う必要がある。ブルーム症候群では放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため画像検査は、超音波検査、MRI 等で行う。また、抗がん剤に対する感受性が亢進していると考えられるため、通常のプロトコール量の半量等に減量して治療を行うこともある。放射線治療、アルキル化剤(ブサルファン、メルファラン、シクロフォスファミド)の使用は推奨されない[8,9]。糖尿病の合併頻度が多いため、定期的に HbA1c 等を確認し、発病時は適切な対応を行う。

【フォローアップ指針】

比較的若年期に悪性腫瘍を高頻度に発症するため、長期予後が不良の疾患である。特に造血器腫瘍である白血病と B 細胞系リンパ腫の発生例が多い[10]。できるだけ放射線を使用しない検査を定期的に行なうことで早期に悪性腫瘍の発見を試みる必要がある。また成人年齢に達する症例も多いため、内科医等の成人担当診療科と連携していく必要がある。具体的には、白血病の徴候としては顔色不良、異常な出血、紫斑、体重減少などに留意する必要があり、リンパ腫の徴候としてリンパ節の腫大、原因不明の発熱、寝汗、倦怠感、体重減少などに注意する。12-13 歳から 1-2 年ごとの MRI によるスクリーニングが推奨され

る。また大腸がん対策として 12-13 歳から 1 年ごとの大腸内視鏡検査と 6 か月ごとの免疫便潜血検査が推奨される。乳がん対策として 18 歳から 1 年ごとの乳房 MRI 検査が推奨される。皮膚癌対策としては、日光の過剰な暴露の回避が重要であり、皮膚の露出面を衣服で覆うことや、SPF30 の広域スペクトラムの日焼け止めを 1 日 2 回使用することが推奨される[9]。内分泌疾患の合併に対して、10 歳から HbA1c や甲状腺機能のスクリーニングを開始することも推奨される。

【診療上注意すべき点】

悪性腫瘍の高率な発症が際だった特徴であり、20 歳までに約 3 割の患者がなんらかの悪性腫瘍を発症するため、悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。また、放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため、画像検査等の施行時には注意が必要である。易感染性による肺炎の合併や、高頻度に糖尿病や甲状腺疾患を合併する点について注意深くフォローアップを行う必要がある。

【予後・成人期の課題】

2023 年に報告された本邦における症例調査では、8 症例中 4 例が、それぞれ 24 歳、7 歳、28 歳、23 歳と若年で死亡していた[2]。予後は、合併症(主に悪性腫瘍)の有無に左右されるが、比較的若年で悪性腫瘍を発症し、致死的となることが多い。2022 年に報告されたデータによると、ブルーム症候群の 40 歳までの悪性腫瘍の累積発生率は 83%でされている[10]。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  10. 免疫疾患　細分類 14 ブルーム(Bloom)症候群
- 指定難病
  65 番 原発性免疫不全症症候群

参考文献

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*. 1995 Nov 17;83(4):655-66.
2. Kaneko H, Kawase C, Seki J, et al. Intellectual disability and abnormal cortical neuron phenotypes in patients with Bloom syndrome. *J Hum Genet*. 2023 May;68(5):321-327.
3. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, et al. Bloom syndrome. *Int J Dermatol*. 2014 Jul;53(7):798-802.
4. Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1974 Nov;71(11):4508-12.
5. Hudson DF, Amor DJ, Boys A, et al. Loss of RMI2 Increases Genome Instability and Causes a Bloom-Like Syndrome. *PLoS Genet*. 2016 Dec 15;12(12):e1006483.

6. Martin CA, Sarlós K, Logan CV, et al. Mutations in TOP3A Cause a Bloom Syndrome-like Disorder. *Am J Hum Genet*. 2018;103:221-231.
7. Marmolejo Castañeda DH, Cruellas Lapeña M, Carrasco López E, et al. A case of Rothmund-Thomson syndrome originally thought to be a case of Bloom syndrome. *Fam Cancer*. 2023 Jan;22(1):99-102.
8. Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004 May; 4(3):393-401.
9. Cunniff C, Djavid AR, Carrubba S, et al. Health supervision for people with Bloom syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Sep;176(9):1872-1881.
10. Sugrañes TA, Flanagan M, Thomas C, et al. Age of first cancer diagnosis and survival in Bloom syndrome. *Genet Med*. 2022 Jul;24(7):1476-1484.

2章 推奨

【CQ1】 ブルーム症候群の診断に姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange; SCE)検査は有用か？

推奨
ブルーム症候群の診断に、姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange; SCE)検査は有用である。
エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

ブルーム症候群の診断は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生等の特徴的な臨床症状を示す症例で*BLM*遺伝子解析を行うことで確定診断されるが、遺伝子検査が未検討の症例や、変異が同定されない症例も散見される。SCEの亢進がブルーム症候群の診断に有用な特異的検査所見であるとされている。

解説

ブルーム症候群患者に特徴的な検査所見として、SCEの亢進がみられることが、1974年にChagantiらによって報告されている[1]。それ以降、多くのブルーム症候群の症例報告中でSCEの亢進が示されており、診断根拠とみなされている。DNAの複製の際に生じるダブルホリデージャンクションの解消のためにはBTRR複合体とよばれるタンパク複合体が必要である。この複合体は、BLM、TopIIIα、RMI1、RMI2 (RecQ-mediated genome instability proteins)の4種のタンパクから形成されている。BTRRを構成するタンパクが障害され、BTRRが機能しないとダブルホリデージャンクションが解消されず、姉妹染色体間での相同組み換えが高率になると考えられる。*TOP3A*遺伝子変異、*RMI2*遺伝子変異を有するブルーム症候群類縁疾患でもSCEの頻度の上昇を示す[2, 3]。培養細胞を用いた研究ではRMI1欠損細胞でもSCEの頻度の上昇が示されている[4]。
尚、本検査は保険収載された臨床検査ではないことに留意する必要がある。

検索式

PubMedで 2023 年 11 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 4件を参考文献とした。

5.	“Bloom” AND “syndrome”	2313 件
6.	“BLM” AND “mutation”	466 件
7.	“Bloom” AND “Like” AND “syndrome”	183 件

参考文献

1. Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 Nov; 71(11):4508-12.
2. Hudson DF, Amor DJ, Boys A, et al. Loss of RMI2 Increases Genome Instability and Causes a Bloom-Like Syndrome. *PLoS Genet*. 2016 Dec 15; 12(12):e1006483.
3. Martin CA, Sarlós K, Logan CV, et al. Mutations in TOP3A Cause a Bloom Syndrome-like Disorder. *Am J Hum Genet*. 2018; 103:221-231.
4. Yin J, Sobeck A, Xu C, et al. BLAP75, an essential component of Bloom's syndrome protein complexes that maintain genome integrity. *EMBO J*. 2005 Apr 6; 24(7):1465-76.

【CQ2】 ブルーム症候群の造血器腫瘍の治療に造血細胞移植は有効か？

推奨			
ブルーム症候群の造血器腫瘍の治療として造血細胞移植が考慮される。			
	エビデンスレベル	D	推奨の強さ　2

要約

ブルーム症候群は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生が高率にみられ、ブルーム症候群の造血器腫瘍の治療として造血細胞移植の有効性が議論されているが、実際の施行例の報告は乏しい。

解説

ブルーム症候群において免疫不全症は重篤ではなく、最も重要な臨床症状はさまざまな癌腫の若年期からの発生である。ブルーム症候群の病因が*BLM*遺伝子の胚細胞変異に起因する全身の細胞レベルでのDNA修復障害であるため免疫系のみ再構築しても、易発癌性は改善されないと推測される[1]。また、移植前処置の毒性が高く発現することが想定され、造血細胞移植の実施例の報告は3例のみである。ブルーム症候群に発生した化学療法に抵抗性の急性骨髄性白血病に対して、造血細胞移植が有効であったとの報告がある[2]。国内では骨髄性白血病とB細胞リンパ腫の2例に対して忍容性のある前処置を用いて骨髄移植を行った報告がある[3]。今後さらにブルーム症候群の造血細胞移植の前処置、維持療法に関する最適なプロトコールの開発が必要である。

検索式

PubMedで 2023 年 11 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 3件を参考文献とした。

1. “Bloom” AND “syndrome”　2313 件
2. “BLM” AND “mutation”　466 件

3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome” 183 件

参考文献

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. Cell. 1995 Nov 17; 83(4):655-66.
2. 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 Aug; 190(3):e166-e169.ak
3. Nishiyama Y, Mizuki K, Hoshino A, et al. Hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies in Bloom syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2023 Nov;70(11):e30655.

【CQ3】 ブルーム症候群に合併するB細胞性悪性リンパ腫にrituximabを含む化学療法は有効か？

推奨

ブルーム症候群に合併する B 細胞性悪性リンパ腫に対して rituximab を含む化学療法は有効な可能性がある。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

ブルーム症候群に併発する悪性リンパ腫の治療には、rituximabを含む化学療法を使用された症例が散見される。

解説

ブルーム症候群ではさまざまな癌種の易発生性が問題となるが、特に悪性リンパ腫の発生頻度が高い[1]。治療には、通常の化学療法の治療毒性が強く発現する可能性があるため、化学療法の薬剤投与量を減量したプロトコール等が試みられてきているが[2, 3]、一方でこの減量を補う目的でrituximabの併用の有効性が検討されている。近年ブルーム症候群症例に発生した成熟B細胞性リンパ腫に対してrituximabを含む化学療法が行われ有効であったとする報告があり、この報告ではrituximabとvincristine、prednisoloneを組み合わせた治療が行われていた[4]。侵襲性の少ないrituximabを使用し、その後アルキル剤等を除いた低用量の抗腫瘍薬、そして造血細胞移植を考慮という流れでの治療戦略を検討する。

検索式

PubMedで 2023 年 11 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 4件を参考文献とした。

1. “Bloom” AND “syndrome”	2313 件
2. “BLM” AND “mutation”	466 件
3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome”	183 件

参考文献

1. German J. Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. Cancer Genet Cytogenet. 1997 Jan; 93(1):100-6.
2. Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. Expert Rev Mol Diagn. 2004 May; 4(3):393-401.
3. Fedhila-Ben Ayed F, Douira-Khomsi W, Rhayem S, Jelassi M, Zribi H, Chaabouni M, Khemiri M, Bellagha I, Barsaoui S. Burkitt lymphoma in a child with Bloom syndrome. Arch Pediatr. 2016 Apr; 23(4):382-4.
4. Jastaniah W. Successful treatment of mature B-cell lymphoma with rituximab-based chemotherapy in a patient with Bloom syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2017 Jul; 64(7).

【CQ4】 ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍にproton beam therapyは有効か？

推奨

ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍に proton beam therapy は有効な可能性がある。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

ブルーム症候群に併発する悪性腫瘍にProton beam therapyが試みられた報告がある。

解説

ブルーム症候群ではさまざまな癌種の易発生性が問題となるが、ブルーム症候群に特異的な治療法は未確立でありそれぞれの癌種の取扱い規約に準じた治療法が試みられる。また、放射線治療が有効な癌腫の治療において放射線照射の毒性を下げる目的でproton beam therapyが試みられている。ブルーム症候群では放射線感受性の亢進の可能性が指摘されており[1]、放射線治療を避ける傾向にあるが、口腔咽頭部に発生した扁平上皮癌に対してproton beam therapyが行われ有効であった1症例が報告されている[2]。proton beam therapyは非常に限定された領域にのみ放射線照射を行うことができる手法であり、ブルーム症候群においても有効な治療法となる可能性がある。

検索式

PubMedで 2023 年 11 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 2件を参考文献とした。

1. “Bloom” AND “syndrome”	2313 件
2. “BLM” AND “mutation”	466 件
3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome”	183 件

参考文献

1. Pollard JM, Gatti RA. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Aug 1; 74(5):1323-31.
2. Mizumoto M, Hashii H, Senarita M, et al. Proton beam therapy for malignancy in Bloom syndrome. Strahlenther Onkol. 2013 Apr; 189(4):335-8.

【CQ5】 ブルーム症候群の低身長に成長ホルモン製剤は有効か？

推奨

ブルーム症候群の低身長に成長ホルモン製剤の使用は有効である場合があるが、成長の増加が認められない場合は速やかに中止すべきである。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

ブルーム症候群の低身長に対して成長ホルモン製剤の投与が試みられた報告がある。

解説

ブルーム症候群では低身長がみられるが、低身長の治療のために成長ホルモン製剤を使用した症例の報告は少ない。ブルーム症候群の小児例4例に対して成長ホルモン製剤が投与され、そのうち2例において悪性腫瘍の発生が早期に認められたとの報告がある[1]。その後の報告では、現時点では成長ホルモン製剤の使用がブルーム症候群にさらなる悪性腫瘍の頻度を増加ささせるという十分な根拠がないとし、ブルーム症候群の低身長に対して成長ホルモン製剤の使用は注意が必要であるとしている。成長ホルモン製剤の使用中は、身長の増加、IGF-1、IGFBP-3を注意深く観察し、身長の増加が認められないなら、成長ホルモン製剤の使用を速やかに中止すべである[2]。

検索式

PubMedで 2023 年 11 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 2件を参考文献とした。

1. “Bloom” AND “syndrome”	2313 件
2. “BLM” AND “mutation”	466 件
3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome”	183 件

参考文献

1. Brock PR, de Zegher F, Casteels-Van Daele M, et al. Malignant disease in Bloom's syndrome children treated with growth hormone. Lancet. 1991 Jun 1; 337(8753):1345-6.
2. Cunniff C, Djavid AR, Carrubba S, et al. Health supervision for people with Bloom syndrome. Am J Med Genet A. 2018 Sep;176(9):1872-1881.

その他の DNA 修復障害

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

国際免疫学会連合(International Union of Immunological Societies: IUIS)によって 2022 年度に公開された最新の先天性免疫異常症の分類表によると、複合免疫不全症の項に含まれないその他の DNA 修復障害として 15 疾患、18 責任遺伝子が登録されている。本ガイドラインでは、これらのうち別途診療ガイドラインが策定されている毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、ナイミーヘン染色体不安定症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群を除く疾患について概説する。すなわち、MCM4 欠損症、X 連鎖網状色素異常症(POLA1 欠損症)、FILS 症候群(POLE1 欠損症)、POLE2 欠損症、DNA リガーゼ I 欠損症、NSMCE3 欠損症、ERCC6L2 欠損症(Hebo 欠損症)、GINS1 欠損症、MCM10 欠損症の計 9 疾患が対象である。

【病因・病態】

MCM4 欠損症は、重篤な子宮内および出生後の発育遅延、小頭症に NK 細胞数の減少、反復性ウイルス感染症、副腎不全を併発する症候群として 2004 年に Bernard らによって初めて報告された疾患であり、当初は DNA 修復障害による NK 細胞と糖質コルチコイド欠損症(Natural Killer Cell and Glucocorticoid Deficiency with DNA Repair Defect)と呼ばれていたが [1]、その責任遺伝子が minichromosome maintenance complex (MCM) component 4 をコードする *MCM4* 遺伝子であることが 2012 年に報告された。遺伝形式は常染色体潜性(劣性)遺伝である [2,3,4]。POLA1 欠損症は、1981 年にはじめて報告された皮膚の色素沈着を伴い家系内の特に男性に重篤な発育遅延、胃腸炎などの消化器症状を呈する疾患であり、1993 年に同様の臨床像を呈する別家系が発見されたことから X 連鎖網状色素異常症と呼称された。2016 年に Starokadomskyy らによるこれら 2 家系を含めた 12 家系の解析により責任遺伝子が *POLA1* であることが明らかにされた。本疾患は乳児期に発症し、男性患者では特徴的な顔貌、反復性肺炎、気管支拡張症、慢性下痢、成長障害を呈する。また、小児期には網状の皮膚色素沈着がみられ、その後、低汗症、角膜の炎症と瘢痕化、炎症性腸疾患に類似した腸炎症状、反復性尿道狭窄を伴うことがある。女性保因者では、Blaschko 線に沿った色素変化のみを有すること

が報告されている。また *POLA1* は DNA polymerase-α をコードしているが、POLA1 欠損症患者では I 型インターフェロンの発現増加がみられることから、この分子が DNA 複製時の細胞質内 RNA:DNA 合成が直接インターフェロンの制御に関与していることが明らかになった[5]。facial dysmorphism, immunodeficiency, livido, short stature (FILS)症候群は、免疫不全に軽度の顔貌異常、出生時からみられる網状皮斑、低身長を伴う疾患で、その責任遺伝子は DNA polymerase epsilon, catalytic subunit をコードする *POLE1* であることが 2012 年に 1 つの大家系の解析から明らかとなった[6]。常染色体潜性(劣性)遺伝疾患である。POLE2 欠損症は、*POLE1* 遺伝子同様に DNA polymerase epsilon を構成する 4 つのサブユニットのうちの一つである DNA polymerase epsilon subunit 2 をコードしている *POLE2* 遺伝子の異常であり、顔貌異常、複合免疫不全、自己免疫疾患を示す単一の症例から見いだされ 2016 年に報告された常染色体潜性(劣性)遺伝疾患である[7]。NSMCE3 欠損症は、structural maintenance of chromosome (SMC) 5/6 複合体を構成する分子のひとつである NSE3 ホモログをコードする *NSMCE3* 遺伝子の異常であり、2016 年に 2 家系 4 症例が報告された常染色体潜性(劣性)遺伝疾患である。SMC5/6 複合体は有糸分裂、減数分裂および DNA 修復をサポートすることで、ゲノム安定性を制御しているが、この遺伝子の異常により DNA 修復障害をきたすこととなる。NSMCE3 欠損症では、成長障害、体軸性筋緊張低下、湿疹、易感染性として特に肺障害、胸腺低形成がみられる[8]。DNA リガーゼ I 欠損症は、ATP 依存性 DNA 修復酵素である DNA ligase 1 をコードする *LIG1* 遺伝子の異常であり、日光過敏症、成長障害、悪性リンパ腫等のブルーム症候群に類似した臨床症状に加え、VDJ 再構成の異常に起因する B 細胞機能不全を示す常染色体潜性(劣性)遺伝疾患として 1 例が 1992 年に報告されているが[9]、その後 2016 年になり 3 家系 5 症例が報告され、その免疫学的特徴が明らかとなった[10]。GINS1 欠損症は、MCM4 を含む活性型 DNA ヘリカーゼ Cdc45-MCM-GINS(CMG)複合体を構成する分子のひとつである GINS complex subunit 1 をコードする *GINS1* 遺伝子の異常であり、2017 年に 4 家系 5 症例が報告された常染色体潜性(劣性)遺伝疾患である。MCM4 欠損症同様に子宮内および出生後の発育遅延、好中球減少、NK 細胞の欠損がみられウイルス感染に対する易感染症がみられるが、MCM4 欠損症とは異なり糖質コルチコイド欠損は認めない。また好中球減少を伴うことが報告されている[11]。ERCC6L2 はヘリカーゼ様蛋白である Snf2 ファミリーに属し、ERCC6L2 欠損症は、発達遅滞、小頭症、骨髄不全を示す 2 家系 3 症例において 2014 年に見いだされた常染色体潜性(劣性)遺伝疾患である[12]。その後、2016 年に活性化末梢血白血球由来 cDNA から *ERCC6L2* の新しいスプライスバリアントが見いだされ、これが helicase

mutated in bone marrow failure (Hebo)と名付けられたため、本疾患は Hebo 欠損症とも呼ばれている[13]。Hebo 欠損症患者由来細胞では、電離放射線と Phleomycin に対する感受性の増加がみられることから、二本鎖 DNA 切断の修復障害が病因と考えられている。MCM10 欠損症は 2020 年に最初の症例が報告され、翌年 1 家系 3 例が報告されているのみの重篤で非常に稀な新しい疾患である。CMG 機能に関与する MCM10 の異常により MCM4 欠損症や GINS1 欠損症と類似の NK 細胞欠損などの臨床症状を呈する常染色体潜性(劣性)遺伝形式の免疫不全症である[14,15]。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

MCM4 欠損症、POLA1 欠損症、FILS 症候群、POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、リガーゼ I 欠損症、GINS1 欠損症、ERCC6L2 欠損症、MCM10 欠損症では、いずれも DNA 修復障害を基盤として、免疫不全症状に加え、それぞれの疾患に特徴的な臨床症状を示す。以下の身体所見、検査所見の項に各疾患の特徴について列記する。

2）身体所見

MCM4 欠損症では、子宮内胎児発育遅延および出生後の発育障害、小頭症、反復性ウイルス感染症、副腎不全がみられる。低血糖や皮膚の色素沈着がみられる症例も報告されている。POLA1 欠損症は X 連鎖遺伝疾患であり男性では、特徴的な顔貌(低い生え際、粗くまとまりがない毛髪、太い眉毛)、反復性肺炎、気管支拡張症、慢性下痢、成長障害、網状の皮膚色素沈着(小児期)、低汗症、体温調節障害、顔面の毛細血管拡張、角膜の炎症と瘢痕化、炎症性腸疾患、反復性尿道狭窄、腎膿瘍がみられる。FILS 症候群では、軽度の顔貌異常、出生時からの網状皮斑、低身長、免疫不全がみられる。また同じ POLE1 遺伝子の異常により、子宮内発育遅延、骨幹端異形成、先天性副腎低形成、生殖器奇形、免疫不全を示す疾患が 2018 年に報告されており、IMAGe-I 症候群と呼ばれている[16]。POLE2 欠損症では顔貌異常、複合免疫不全、乳児期発症糖尿病、甲状腺機能低下症がみられたとされるが、現時点では世界で 1 症例しか報告がなく本疾患の詳細な病態は不明である。NSMCE3 欠損症では、反復性のウイルス性肺炎から致死的な急速進行性肺障害を認めるのが特徴で、その他に成長障害、体軸性筋緊張低下、湿疹、皮下気腫、好酸球性間質性肺炎、胸腺低形成がみられる。DNA リガーゼ I 欠損症では、日光過敏症、成長障害、免疫不全、多嚢胞性異形成腎、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発生がみられる。GINS1 欠損症では、子宮内および出生後の発育遅延、軽度の顔貌異常、乾燥性皮疹、細菌およびウイルス感染に対する易感染性がみられる。ERCC6L2 欠

損症では、顔面奇形、小頭症、学習障害あるいは発達遅滞、骨髄不全がみられる。MCM10 欠損症では、重篤で致死的なサイトメガロウイルス感染がみられ、血球貪食性リンパ組織球症を起こすことがある。また、胎生期に拘束型心筋症、脾臓および胸腺低形成を認めた症例の報告もある。

本項に該当する疾患は症候群としての特徴を有しており、その臨床症状は多彩である。易感染性以外に、発達遅滞、発育障害、自己免疫疾患、内分泌異常、易発癌性を併発する。またいずれの疾患も極めて稀な疾患であり、症例数が限られているため、未知の合併症の発生もありうる。疾患ごとの臨床的特徴、既知の合併症、免疫学的特徴について表 1 にまとめた。

表1. その他のDNA修復障害

疾患名	責任遺伝子	遺伝形式	臨床的特徴・合併症	免疫学的特徴
MCM4欠損症	*MCM4*	AR	子宮内発育遅延、発育障害、小頭症、反復性ウイルス感染、糖質コルチコイド欠損症、低血糖、皮膚色素沈着	NK細胞(特にCD56dim)減少、好中球減少、一過性T細胞減少
X連鎖性網状色素異常症(POLA1欠損症)	*POLA1*	XL	色素沈着、特異顔貌、肺・消化器病変	NK細胞減少、NK細胞障害活性低下、インターフェロン誘導遺伝子発現亢進
FILS症候群(POLE1欠損症)	*POLE1*	AR	特異顔貌、網状皮斑、低身長、子宮内発育遅延、骨幹端異形成、先天性副腎低形成、生殖器奇形、易感染	IgM低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全、メモリーB細胞減少、リンパ球減少、NK細胞欠損
POLE2欠損症	*POLE2*	AR	特異顔貌、複合免疫不全、乳児期発症糖尿病、甲状腺機能低下症	IgG、IgA、IgMの低下、B細胞欠損、T細胞減少、エフェクターメモリーT細胞比率増加、TREC低下、NK細胞減少、好中球減少
DNAリガーゼI欠損症	*LIG1*	AR	日光過敏症、放射線感受性亢進、成長障害、免疫不全、多嚢胞性異形成腎、巨大赤血球症、易発癌性(悪性リンパ腫)	IgG、IgA、IgM低下、B細胞及びT細胞減少、γδT細胞比率増加、PHAに対するリンパ球増殖反応低下
NSMCE3欠損症	*NSMCE3*	AR	成長障害、体軸性筋緊張低下、湿疹、反復性ウイルス感染、致死的な急速進行性肺障害、皮下気腫、好酸球性間質性肺炎、胸腺低形成、放射線感受性亢進	T細胞減少、T細胞増殖反応低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全
ERCC6L2欠損症(Hebo欠損症)	*ERCC6L2*	AR	顔面奇形、小頭症、学習障害あるいは発達遅滞、骨髄不全	リンパ球減少、ナイーブCD4陽性T細胞減少、B細胞減少
GINS1欠損症	*GINS1*	AR	子宮内発育遅延、発育障害、特異顔貌、乾燥性皮疹、細菌及びウイルス感染に対する易感染性	好中球減少、NK細胞欠損
MCM10欠損症	MCM10	AR	重症（致死的）CMV感染、HLH様、GINS1およびMCM4欠損症と同様のフェノタイプ	T細胞は正常か減少、B細胞減少、IgMとIgA正常、IgG低下、NK細胞数およびNK細胞活性欠損

AR: 常染色体潜性(劣性)遺伝, XL: X連鎖遺伝

3）検査所見

MCM4 欠損症では、末梢血のリンパ球数が正常範囲であるにも関わらず、NK 細胞数(特に $CD56^{dim}$) が恒常的に減少していること、糖質コルチコイドの減少を伴うことが特徴的な所見である。好中球減少や、一過性の T リンパ球減少がみられることもある。副腎不全は、糖質コルチコイドの単独欠損であり、ACTH は上昇し、レニン、アルドステロンは正常範囲である。糖質コルチコイ

ド欠損症状は、小児期に発症するが、発症前の副腎機能は正常とされる。
POLA1 欠損症では、患者皮膚線維芽細胞を用いた解析でインターフェロン誘導遺伝子群の発現亢進がみられることが明らかになっておりⅠ型インターフェロン症としての特徴を有している。また NK 細胞数の減少、NK 細胞障害活性の低下がみられる。POLE1 欠損症については、FILS 症候群として当初 IgM の低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全、メモリーB 細胞減少が指摘されていたが、IMAGe-I 症候群では低 IgM 血症、リンパ球減少に加え、15 名中 3 名で NK 細胞欠損が指摘されている。POLE2 欠損症では、IgG、IgA、IgM の低下、B 細胞欠損、T 細胞減少、エフェクターメモリーT 細胞比率の増加、TREC の低下、NK 細胞の減少、好中球減少がみられ、mitogen 刺激によるリンパ球増殖反応は正常だが、antigen に対する反応は低下していたと報告されている。NSMCE3 欠損症では、T 細胞数の減少、T 細胞増殖反応の低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全を認めるが、B リンパ球数は正常とされる。DNA リガーゼⅠ欠損症では、IgG、IgA、IgM の低下、B 細胞および T 細胞の減少、γδT 細胞比率の増加、PHA に対するリンパ球増殖反応の低下、巨大赤血球症が報告されている。GINS1 欠損症では、好中球減少、NK 細胞欠損がみられる。ERCC6L2 欠損症では軽度のリンパ球減少、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞減少、B 細胞減少、貧血、血小板減少、骨髄低形成がみられ、テロメア長の短縮を認める症例もある。MCM10 欠損症では、T 細胞および B 細胞数の減少、IgM と IgA は正常だが、IgG の低下、NK 細胞数および NK 細胞活性欠損が報告されている。

4）鑑別診断

原発性免疫不全症の中で複合免疫不全症(特に DNA 修復障害を基盤とする疾患: Artemis 欠損症、DNA-PKcs 欠損症、Cernunnos 欠損症、DNA リガーゼ 4 欠損症)、抗体産生不全症や DNA 修復障害に分類される疾患群(毛細血管拡張性失調症、MRE11 欠損症、RAD50 欠損症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群、MCM4 欠損症、POLA1 欠損症、POLE1 欠損症、POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、DNA リガーゼⅠ欠損症、GINS1 欠損症、ERCC6L2 欠損症、MCM10 欠損症)、先天性角化異常症に加え Rothmund-Thomson 症候群、Cockayne 症候群、Werner 症候群、Fanconi 症候群、色素性乾皮症などの遺伝性高発癌症候群が鑑別疾患として挙げられる。

5）重症度分類

DNA 修復障害では、反復性感染、発達遅滞、悪性腫瘍の発生等により一生涯にわたり定期的な検査、治療が必要である。また、定期的な全身検索による悪性腫瘍の早期発見が本疾患の管理上重要であるため、確定診断例は全例重症に分類する。

【診断】

表 1 に示すような各疾患の臨床的特徴から疑い、最終的に *MCM4*、*POLA1*、*POLE1*、*POLE2*、*NSMCE3*、*LIG1*、*GINS1*、*ERCC6L2*、*MCM10* 遺伝子のいずれかに遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。

診断基準

MCM4、*POLA1*、*POLE1*、*POLE2*、*NSMCE3*、*LIG1*、*GINS1*、*ERCC6L2*、*MCM10* 遺伝子のいずれかに疾患関連遺伝子変異を認めるもの

診断フローチャート



【治療】

治療は対症療法が基本となる。易感染性に対して抗菌薬の予防投薬、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が行われるが、いずれの疾患も症例数が少なく、有効性に関するエビデンスが乏しい。T 細胞機能不全などの重症の免疫不全症を呈する場合には、同種造血細胞移植の適応となる場合があるが、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ため事前に十分な適応やレジメンの検討が必要である。ERCC6L2 欠損症に対しては、造血細胞移植が有効であったと報告されている。その他、MCM4 欠損症における糖質コルチコイド欠乏症状に対しては補充療法を行う等、それぞれの症候に対する対症療法を行う。

【フォローアップ指針】

DNA 修復障害では、比較的若年期に悪性腫瘍を高頻度に発症するため、長期予後が不良の疾患である。できるだけ放射線を使用しない検査を定期的に行なうことで早期に悪性腫瘍の発見を試みる必要がある。また成人年齢に達する症例も多いため、内科医等の成人担当診療科と連携していく必要がある。

【診療上注意すべき点】

T 細胞機能不全を伴う疾患では、BCG ワクチンや生ワクチンの接種が禁忌である。DNA 修復障害では、悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。また、NSMCE3 欠損症や DNA リガーゼ 1 欠損症では放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため、画像検査等の施行時には注意が必要である。

【予後・成人期の課題】

予後は、免疫不全症としての重症度や合併症(主に悪性腫瘍)の有無によって左右される。特に T 細胞機能不全や重篤な NK 細胞機能不全の特徴が前面に現れる疾患(POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、DNA リガーゼ 1 欠損症)、MCM10 欠損症では、幼少期に死亡する例が報告されている。なかでも特に NSMCE3 欠損症は重篤な肺障害によりいずれの症例も乳幼児期に死亡しており、また MCM10 欠損症も乳幼児期に致死的な CMV 感染を引き起こす極めて予後不良な疾患である。その他の疾患も比較的若年期に悪性腫瘍を高頻度に発症しうると想定されるため、いずれも長期予後が不良の疾患と考えられる。できるだけ放射線を使用しない検査を定期的に行なうことで早期に悪性腫瘍の発見を試みる必要がある。また成人年齢に達する症例もみられるため、内科医等の成人担当診療科と連携していく必要がある。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  10. 免疫疾患　細分類 該当なし
- 指定難病
  65 番 原発性免疫不全症症候群

参考文献

1. Bernard F, Picard C, Cormier-Daire V, et al. A novel developmental and immunodeficiency syndrome associated with intrauterine growth retardation and a lack of natural killer cells. *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1 Pt 1):136-41.
2. Gineau L, Cognet C, Kara N, et al. Partial MCM4 deficiency in patients with growth retardation, adrenal insufficiency, and natural killer cell deficiency. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):821-32.
3. Hughes CR, Guasti L, Meimaridou E, et al. MCM4 mutation causes adrenal failure, short stature, and natural killer cell deficiency in humans. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):814-20.
4. Casey JP, Nobbs M, McGettigan P, et al. Recessive mutations in MCM4/PRKDC cause a novel syndrome involving a primary immunodeficiency and a disorder of DNA repair. *J Med Genet*. 2012 Apr;49(4):242-5.
5. Starokadomskyy P, Gemelli T, Rios JJ, et al. DNA polymerase-α regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis. *Nat Immunol*. 2016 May;17(5):495-504.
6. Pachlopnik Schmid J, Lemoine R, Nehme N, et al. Polymerase ε1 mutation in a human syndrome with facial dysmorphism, immunodeficiency, livedo, and short stature ("FILS syndrome"). *J Exp Med*. 2012 Dec 17;209(13):2323-30.
7. Frugoni F, Dobbs K, Felgentreff K, et al. A novel mutation in the POLE2 gene causing combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):635-638.e1.
8. van der Crabben SN, Hennus MP, McGregor GA, et al. Destabilized SMC5/6 complex leads to chromosome breakage syndrome with severe lung disease. *J Clin Invest*. 2016 Aug 1;126(8):2881-92.

9. Barnes DE, Tomkinson AE, Lehmann AR, et al. Mutations in the DNA ligase I gene of an individual with immunodeficiencies and cellular hypersensitivity to DNA-damaging agents. *Cell*. 1992 May 1;69(3):495-503.
10. Maffucci P, Chavez J, Jurkiw TJ, et al. Biallelic mutations in DNA ligase 1 underlie a spectrum of immune deficiencies. *J Clin Invest*. 2018 Dec 3;128(12):5489-5504.
11. Cottineau J, Kottemann MC, Lach FP, et al. Inherited GINS1 deficiency underlies growth retardation along with neutropenia and NK cell deficiency. *J Clin Invest*. 2017 May 1;127(5):1991-2006.
12. Tummala H, Kirwan M, Walne AJ, et al. ERCC6L2 mutations link a distinct bone-marrow-failure syndrome to DNA repair and mitochondrial function. *Am J Hum Genet*. 2014 Feb 6;94(2):246-56.
13. Zhang S, Pondarre C, Pennarun G, et al. A nonsense mutation in the DNA repair factor Hebo causes mild bone marrow failure and microcephaly. *J Exp Med*. 2016 May 30;213(6):1011-28.
14. Mace EM, Paust S, Conte MI, et al. Human NK cell deficiency as a result of biallelic mutations in MCM10. *J Clin Invest*. 2020 Oct 1;130(10):5272-5286.
15. Baxley RM, Leung W, Schmit MM, et al. Bi-allelic MCM10 variants associated with immune dysfunction and cardiomyopathy cause telomere shortening. *Nat Commun*. 2021 Mar 12;12(1):1626.
16. Logan CV, Murray JE, Parry DA, et al. DNA Polymerase Epsilon Deficiency Causes IMAGe Syndrome with Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2018 Dec 6;103(6):1038-1044.

2 章 推奨

【CQ1】 "その他の DNA 修復障害"の治療に造血細胞移植は有効か？

推奨
ERCC6L2 欠損症を除くその他の DNA 修復障害の治療には現時点では造血細胞移植は推奨されない。
エビデンスレベル　D　推奨の強さ　2

要約

"その他のDNA修復障害"の治療には確立された根治療法が存在していないため、基本的には対症療法が行われている。"その他のDNA修復障害"の根治療法として造血細胞移植の有効性が議論されているが、ERCC6L2欠損症を除き実際の施行例の報告は乏しい。ERCC6L2欠損症は現在まで35症例の報告があり、そのうち8例に対して造血細胞移植の実施報告がある。4例では有効であったが、残る4例では移植後にEBV関連リンパ腫かAMLを発症し死亡している[1,2,3,4]。

解説

輸血依存に陥ったERCC6L2欠損症の1例に対して、造血細胞移植が行われ、有効であったと報告されている。しかし、ERCC6L2の骨髄不全症状は多くの症例では重篤ではなく、必ずしも造血細胞移植は必要ではない。また、T細胞機能不全の特徴が重篤な疾患に対しては通常造血細胞移植が考慮されるが、"その他のDNA修復障害"のうちT細胞機能不全がみられる疾患群(POLE2欠損症、NSMCE3欠損症、DNAリガーゼ1欠損症)については、現時点では実施症例の報告はなく効果は不明である。NK細胞欠損を伴うMCM10欠損症では、移植治療後にCMV感染による死亡が報告されている[5]。さらに、NSMCE3欠損症、DNAリガーゼ1欠損症では放射線感受性の亢進もみられるため、移植前処置の毒性が高く発現することが想定され造血細胞移植は推奨されない。一方でブルーム症候群やLIG4欠損症などのDNA修復障害のカテゴリーに含まれる疾患群での造血細胞移植の実施例も報告されてきていることから、これら"その他のDNA修復障害"に含まれる疾患群について強度を下げたコンディショニングに基づく造血細胞移植の有効性については今後検討が必要である[6]。

検索式

PubMed および医中誌で 2023 年 11 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 件を参考文献とした。

1. “MCM4” AND “mutation”	82 件
2. “MCM4” AND “deficiency”	30 件
3. “POLA1” AND “mutation”	101 件
4. “POLA1” AND “deficiency”	9 件
5. “POLE1” AND “mutation”	10 件
6. “POLE1” AND “deficiency”	5 件
7. “FILS” AND “syndrome”	34 件
8. “POLE2” AND “mutation”	9 件
9. "POLE2" AND "deficiency"	1 件
10. “NSMCE3” AND “mutation”	2 件
11. "NSMCE3" AND "deficiency"	1 件
12. “LIG1” AND “mutation”	51 件
13. “LIG1” AND “deficiency”	41 件
14. “GINS1” AND “mutation”	5 件
15. “GINS1” AND “deficiency”	4 件
16. “ERCC6L2” AND “mutation”	15 件
17. “ERCC6L2” AND “deficiency”	7 件
18. “HEBO” AND “deficiency”	0 件
19. “MCM10” AND “mutation”	51 件
20. “MCM10” AND “deficiency”	5 件

参考文献

1. Järviaho T, Halt K, Hirvikoski P, et al. Bone marrow failure syndrome caused by homozygous frameshift mutation in the ERCC6L2 gene. *Clin Genet*. 2018 Feb;93(2):392-395.
2. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018 Feb 15;131(7):717-732.
3. Douglas SPM, Siipola P, Kovanen PE, et al. ERCC6L2 defines a novel entity within inherited acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jun 20;133(25):2724-2728.
4. Alsultan A, Abujoub R, Alsudairy R, et al. Human leucocyte antigen-matched related haematopoietic stem cell transplantation using low-

dose cyclophosphamide, fludarabine and thymoglobulin in children with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2023 Oct;203(2):255-263.
5. Mace EM, Paust S, Conte MI, et al. Human NK cell deficiency as a result of biallelic mutations in MCM10. *J Clin Invest*. 2020 Oct 1;130(10):5272-5286.
6. Sharma R, Lewis S, Wlodarski MW. DNA Repair Syndromes and Cancer: Insights Into Genetics and Phenotype Patterns. *Front Pediatr*. 2020

胸腺低形成(DiGeorge症候群、22q11.2欠失症候群)

1章 疾患の解説

【疾患背景】

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

【病因・病態】

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

22q11.2欠失領域(1.5-3Mb)には、30以上の遺伝子が存在しており、*TBX1*、*DGCR8*、*CRKL*、*PRODH*、*COMT*遺伝子などがDGSの病態に関連するが、特に*TBX1*遺伝子のハプロ不全が、身体的奇形の出現に大きな役割を果たす[5]。*Tbx1*欠損マウスのヘテロ接合体では20～50%に大血管奇形が認められ、ホモ接合体では100%に心奇形、口蓋裂が認められる[6]。さらに*TBX1*遺伝子単独の機能喪失変異により、22q11.2欠失症候群様の臨床症状を示すことが報告されている[7]。

一方、染色体22q11.2欠失を有さないDGSでは、10p13-14、17p13、18q21欠失などの染色体領域の異常が知られているが[8,9]、それらの詳細な分子学的機構は明らかでない。

疫学

DGSの大部分を占める染色体22q11.2欠失は出生4,000～5,000人に1人の頻度で認められ、最も一般的な微細欠失症候群である。そのほとんどは*de novo*であるが、約10%は染色体22q11.2欠失を有する親に由来する[10]。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

DGSの臨床症状は多岐にわたり個人差が非常に大きい。DGSではファロー四徴症、総動脈管遺残、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形、胸腺低形成あるいは無形成によるT細胞欠損と易感染性、鼻咽腔機能不全の原因となる口蓋裂、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と新生児テタニーを伴う場合が多い。その他にも精神発達遅滞、言語発達遅滞、難聴、低身長、血小板減少症、汎血球減少症、白内障、斜視、尖足、側弯症、腎尿路奇形などを認める場合がある[11-13]。

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

2）身体所見

低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症などの特異顔貌を呈する。

3）検査所見

胸腺の低形成または無形成によるT細胞機能の低下がDGSの免疫不全症の特徴である[17]。22q11.2欠失症候群患者のT細胞数やマイトジェンに対する反応は非常に個人差が大きい。完全な胸腺の欠損、いわゆる完全型(complete)DGSは、22q11.2欠失症候群患者の1%以下であり[18]、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する。完全型DGSでは、T細胞数は極めて少なく、マイトジェンに対するT細胞の反応は見られない。一方、T細胞機能の低下した22q11.2欠失症候群患者の大部分は、中等度から軽度のT細胞数の低下を認め、不完全型(partial)DGSと呼ばれる。これらの患者では、微細な胸腺上皮細胞が時に異所性に残存しておりT細胞産生を担っている。通常、DGS患者ではB細胞数や血清免疫グロブリン濃度は正常であり、抗体機能と抗原結合力(avidity)を認める。しかしながら、T細胞の欠損によりB細胞の制御がうまく働かず抗体産生不全を呈することもある[19]。

4）鑑別診断

DGSと類似した臨床症状を来たす疾患としてはZellweger症候群やCHARGE症候群が挙げられる[9]。またDGSと鑑別を要する、胸腺機能低下を伴う先天性免疫異常症を表1に示す[20]。

5）重症度分類

DGS患者の重症度は心奇形と免疫能の程度に依存する。心機能については、New York Heart Association機能分類(NYHA分類)を用いてⅡ度(軽度から中等度の身体活動の制限がある)以上を重症とする。免疫能については胸腺が完全欠損し、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する完全型DGSと、中等度から軽度のT細胞数の低下を認める不完全型DGSに分類される。

合併症

DGSでは幼少期は自閉症スペクトラム、青年・成人期は統合失調症などの精神疾患の合併が多い[13]。また、抗核抗体、抗赤血球抗体、抗甲状腺抗体などの自己抗体の出現がしばしば認められ、若年性特発性関節炎や自己免疫性血球減少症、自己免疫性甲状腺疾患などの自己免疫疾患を合併する頻度が高いことが知られている[19,21,22]。反復する感染が自己免疫現象の誘因となっている可能性があるが、胸腺内で自己反応性T細胞がアポトーシスを起こして除去される正常な分化過程が障害されることや、制御性T細胞の低下が原因と考えられている。一部の不完全型DGS患者において、$CD4^+CD25^+$制御性T細胞割合の著明な低下が報告されている[23]。また、著明なT細胞欠損例ではB細胞性リンパ腫などの悪性腫瘍の合併率が高い[24]。

【診断】

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

臨床症状、検査所見や家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、Fluorescent in situ hybridization(FISH)解析で22q11.2領域の欠失を直接証明する。Array comparative genomic hybridization(aCGH)や次世代シーケンサーに基づくコピー数解析を用いても、22q11.2領域の欠失の検出が可能である[25]。

22q11.2領域の欠失が認められない場合は、染色体10p13-14等、その他の染色体欠失や*TBX1*などの原因遺伝子変異について検索する。欧米では、T細胞新生の指標となるT-cell receptor excision circle(TREC)を用いた重症複合免疫不全症に対する新生児マススクリーニングが開始され、本邦でも徐々に広がりを見せているが、T細胞新生能の低下を示す新生児の一部がDGSと診断されている[26-28]。

European Society for Immunodeficiencyが作成している完全型DGS、および不完全型DGSの診断基準[29]を表2に示す。これを参考に作成した、本邦におけるDGSの診断基準(案)、DGSの診断フローチャート(案)をそれぞれ表3、図1に示す。

【治療】

完全型DGSでは、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈するため、患者を隔離し、ニューモシスチス肺炎、真菌感染症の予防目的にST合剤および抗真菌薬を内服させ、必要に応じて免疫グロブリンの補充を行う。輸血後GVHDおよびCMV感染のリスクを減らすため、放射線未照射血あるいはCMV陽性血液製剤の使用は避ける。著明な末梢血T細胞減少、T細胞機能障害、機能性抗体の産生不全が認められる場合は、生ウイルスワクチンの接種を控える。胸腺移植が最も根治的な治療法である。心臓手術の際に得られた胸腺組織を培養し、患者の大腿四頭筋に移植することで、T細胞機能を構築することが可能である[31]。しかしながら胸腺移植は、欧米のごく限られた施設でのみ施行可能であり、日本国内で実施可能な施設はない。胸腺移植以外の根治治療として、造血細胞移植が施行される[32]。ドナー由来の胸腺で教育を受けた末梢血リンパ球が、患者体内で増殖することにより免疫能の構築が得られるが、T細胞受容体レパトアの多様性は制限される。従来、移植ソースとして、骨髄が使用されていたが[33]、臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されている[34]。

不完全型DGSでは、約75%で免疫学的な異常を認めるが、その程度は多岐にわたる。一部の症例では予防的抗菌薬投与や免疫グロブリン補充を要するが、不要な場合も多い。アトピー性皮膚炎や自己免疫疾患の合併も多いため、定期的な評価が必要である[10]。RSV感染流行初期において生後24か月齢以下で先天性心疾患もしくは、T細胞機能異常を有する場合は、RSウイルス感染症予防を目的としたパビリズマブ投与も重要である[35]。

【フォローアップ指針】

DGSでは症状が多岐にわたるため、包括的な管理が必要となる。先天性心奇形の合併例では、生後間もなく手術が必要となることがあり、生命予後は合併する心奇形の重症度に左右される。低カルシウム血症に対しては、副甲状腺機能低下症に準じて治療を行う。全身状態の安定後は、感染症のリスクに配慮しながら、発達障害に対し、療育を受けることが大切である。長期的には、自己免疫疾患や精神疾患などが見られることがあり、多方面からのアプローチが必要である。「22q11.2欠失症候群国際コンソーシアム」が、2011年に発表した管理ガイドラインに、本疾患の年齢別の評価項目が記載されている[36]。

【診療上注意すべき点】

稀少疾患であり、診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。また、22q11.2欠失症候群は常染色体顕性(優性)遺伝であり、約10%の患者が親由来で、生殖系列モザイクの報告もあるため、専門医による遺伝カウンセリングを行うことが望ましい[13]。

【予後】

DGS患者の予後は重症度と同様に、心奇形と免疫能の程度に依存する。幼少期の死因は、心奇形が最多であり、日和見感染症がそれに次ぐ。免疫能については微小な胸腺組織が残存している場合は、成長に伴いT細胞数が自然に回復する。胸腺移植、造血細胞移植を受けた患者は、長期間にわたり良好な免疫能の構築が維持される。また22q11.2欠失症候群では、出生時に免疫能の異常が認められなくても、思春期以降に低ガンマグロブリン血症等の液性免疫不全を発症することがあり[30]、長期的な経過観察が必要である。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  22q11.2 欠失症候群
- 指定難病
  203 番 22q11.2 欠失症候群

参考文献

1. DiGeorge A M. Discussion on a new concept of the cellular basis of immunology. *J pediatr*. 1965; 67:907.
2. Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet*. 1981; 57:253–256. doi:10.1007/BF00278938.

3. Wilson D, Burns J, Scambler P, et al. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet*. 1993; 30:852-6.
4. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22- specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet*. 2000; 9(4):489-501.
5. Du Q, Morena MT, Oers NSC. The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Genet*. 2020; 10:1365.
6. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet*. 2001; 27(3):286-91.
7. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003; 362(9393):1366-73.
8. Daw SC, Taylor C, Kraman M, et al. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet*. 1996; 13(4):458-60.
9. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet*. 1993; 30(10):803-6.
10. Kuo CY, Signer R, Saitta SC. Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). Curr Allergy Asthma Rep. 2018; 18(12):75.
11. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003; 112(1 Pt 1):101-7.
12. 大澤真紀子：22q11.2 欠失症候群ガイドブック第 2 版，p7，中山書店 2010.
13. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews. 1999 Sep 23 [updated 2020 Feb 27].
14. Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM, et al. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. J Pediatr. 1998; 132(1):15-21.
15. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997; 34(10):798-804.
16. Marcinkowski M, Bauer K, Stoltenburg-Didinger G, et al. Fatal aspergillosis with brain abscesses in a neonate with DiGeorge syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(12):1214-6.
17. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, et al. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge

syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 24(5):324-30.
18. 長田恵子,裔山幹子,石井哲夫. 外奇形を伴うCATCH22症候群26症例の検討. Otol Jpn. 1996; 6(2):105-114.
19. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002; 86(6):422-5.
20. Lévy A, Michel G, Lemerrer M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11? Am J Med Genet. 1997; 69(4):356-9.
21. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). Arthritis Rheum. 1997; 40(3):430-6.
22. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. Clin Diagn Lab Immunol. 2002; 9(5):1129-31.
23. Sato T, Tatsuzawa O, Koike Y, et al. B-cell lymphoma associated with DiGeorge syndrome. Eur J Pediatr. 1999; 158(7):609
24. Kojima D, Wang X, Muramatsu H, et al. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138:303-305.
25. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014; 312:729-38.
26. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017. Pediatrics. 2019; 143(2):51-63.
27. European Society for Immunodeficiency Clinical Working Party. DiGeorge Syndrome diagnostic criteria. European Society for Immunodeficiency. https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2, (Retrieved on December 13, 2020).
28. Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, et al. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. J Clin Immunol. 2022 Nov;42(8):1696-1707.

29. Kreins AY, Maio S, Dhalla F. Inborn errors of thymic stromal cell development and function. Semin Immunopathol. 2020; doi: 10.1007/s00281-020-00826-9.
30. Bjork AH, Oskarsdottir S, Andersson BA, et al. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet. 2012;
31. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. Blood. 2007; 109:4539-47.
32. Janda A, Sedlacek P, Hönig M, et al. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. Blood. 2010; 116:2229-2236.
33. Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120:908-15.
34. 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.
35. 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.
36. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr. 2011; 159:332-9.

表1. 胸腺機能低下を伴う先天性免疫異常症

疾患名	遺伝学的異常	遺伝形式	免疫学的特徴	他の特徴
22q11.2欠失症候群	Del22q11.2	de novo(約90%) AD(約10%)	※本文参照	※本文参照
TBX1異常症	*TBX1*	AD	DGSと類似	先天性心疾患, 副甲状腺機能低下症, 他の内分泌機能異常, 顔の異常, 口蓋の異常, 難聴, 精神発達遅滞
TBX2異常症	*TBX2*	AD	DGSと類似	頭蓋・顔の異常, 先天性心疾患, 副甲状腺機能低下症, 他の内分泌機能異常, 口唇・口蓋裂,骨格奇形, 発達障害
10p部分欠失	Del10p13-14	大半はde novo	DGSと類似	副甲状腺機能低下症, 感音性難聴, 腎奇形, 頭蓋・顔の異常, 発達障害, 成長障害
CHARGE症候群	*CHD7*	de novo	DGSと類似	コロボーマ, 先天性心疾患, 後鼻孔閉鎖, 成長発達遅滞, 生殖器の形成不全, 耳の異常/難聴, 脳神経機能障害, 摂食困難, 無嗅覚症, 気管・食道の異常, 副甲状腺機能低下症

2p11.2微細欠失	Del2p11.2	AD de novo	DGSと類似	一過性の低カルシウム血症, 非対称の泣き顔, 骨格・口蓋の異常, 聴力障害
FOXN1異常症	*FOXN1*	AR	T細胞欠損もしくは低下, B/NK細胞正常, 無胸腺症, ナイーブT細胞, RTE, TRECsの欠損もしくは低下, T細胞の増殖障害, 抗体産生の障害	先天性全頭脱毛症, 爪の形成異常
	FOXN1	CH AD	T細胞欠損もしくは低下は、時間とともに改善する, B/NK細胞正常, TRECs低下	爪の形成異常(認めない場合もある)
耳顔頚部(OFC)症候群2型	*PAX1*	AR	T細胞欠損/B細胞正常/NK細胞正常, 無胸腺症, ナイーブT細胞/RTEs/TRECsの欠損もしくは低下, T細胞の増殖障害, 抗体産生の障害	顔の異常, 耳の異常,耳前瘻孔, 難聴, 鰓裂嚢胞・瘻, 椎骨/肩甲骨の奇形, 軽度の知的障害

EXTL3異常症	*EXTL3*	AR	T細胞は欠損例や低下があるが後に回復する例、正常例まで様々，B/NK細胞正常	低身長，頭蓋・顔の異常，運動発達遅滞，筋緊張低下，けいれん，肝嚢胞
AIRE異常症	*AIRE*	AR	早期に多臓器の自己免疫疾患を発症する，慢性粘膜皮膚カンジダ症，副甲状腺機能低下，アジソン病(古典的三徴)，抗サイトカイン抗体を含む自己抗体，無脾症	外胚葉性の形成異常
	AIRE	AD	遅発性で軽症の自己免疫性疾患を発症	外胚葉性の形成異常

AD: 常染色体顕性遺伝、AR: 常染色体潜性遺伝、CH: 複合ヘテロ接合、
RTEs: recent thymic emigrants. ＊文献20を改変。

表2. 完全型および不完全型DGSの診断基準(European Society for Immunodeficiency作成)

分類	区分	
不完全型DGS	Definitive	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 500/μL 未満であり、以下のうち 1 つを満たす。 ・円錐動脈幹部の心奇形、および低カルシウム血症を認める。 ・円錐動脈幹部の心奇形、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。 ・低カルシウム血症、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。 ・円錐動脈幹部の心奇形、低カルシウム血症および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。
	Probable	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/μL 未満であり、染色体 22q11.2 の欠失がある。
	Possible	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/μL 未満であり、先天性心疾患もしくは低カルシウム血症、もしくは特徴的な顔貌／口蓋の奇形を認める。
完全型DGS	Definitive	CD3 陽性 T 細胞数が 50/μL 未満、かつ胸腺無形成($CD3^+CD45RA^+CD62L^+$細胞<50/μL、または TRECs<100/100000T 細胞)、低カルシウム血症、先天性心疾患のすべてを認める。

European Society for Immunodeficiencyのホームページ https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2[29]から引用改変。

表 3　DGS の診断基準（案）

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

① B および主要症状の A1 を満たすものを DGS と診断する。
② B を満たさず、主要症状 A1～3 のすべてを満たす場合は、DGS と診断する。

②の場合、表 1 に記載した染色体 22q11.2 領域以外の染色体欠失の確認や遺伝子検査を推奨する。

＊CD3+リンパ球数の低下(3 歳未満 1,500/μL 未満、3 歳以上 600/μL 未満)または、PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満



図 1. DGS の診断フローチャート(案)

2章 推奨

【CQ1】 完全型DGSの免疫不全症状に対する根治治療として、胸腺移植は推奨されるか。

推奨

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

エビデンスレベル　A　推奨の強さ　1

要約

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

解説

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

参考文献

1. August CS, Rosen FS, Filler RM, et al. Implantation of a foetal thymus, restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (DiGeorge's syndrome). Lancet. 1968; II:1210–1211

2. Mayumi H, Kimata Y, Suchiro S, et al. DiGeorge syndrome with hypogammaglobulinaemia: a patient with excess suppressor T cell activity treated with fetal thymus transplantation. Eur J Pediatr. 1989; 148(6):518-22.
3. Markert L, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. Blood. 2007; 109:4539-4547
4. Davies EG, Cheung M, Gilmour K, et al. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140(6):1660-1670

【CQ2】 完全型 DGS の免疫不全症状に対する根治治療として、同種造血細胞移植は推奨されるか。

推奨

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

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

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

解説

完全型DGSに対する同種造血細胞移植は1980年代後半から行われてきた[1,2]。本邦からは、1998年にMatsumoto ら[3]が完全型DGSに対してHLA一致の同胞より骨髄移植を施行し、T細胞数の回復が得られたとの報告がある。Jandaら[4]は、多施設の後方視的解析を行い、造血細胞移植を施行した17人の完全型DGS患者において、41%で長期生存が得られたと報告している。移植細胞源としては、骨髄、末梢血リンパ球が用いられるが、報告されている症例数が少なく、いずれが優れた移植細胞源であるのかについて結論は出ていない[4]。臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されており[5]、胸腺移植が実施できず、かつ適切な骨髄移植ドナーが得られない症例においては、臍帯血移植が有望な治療の選択肢となりうる。前処置については、T細胞機能が残っている不完全型DGS、もしくは母体由来のT細胞が残存している場合を除き、前処置

は不要と考えられるが[4]、各症例のT細胞機能に応じて慎重に判断する必要がある。

胸腺移植が施行困難な場合は、造血細胞移植が推奨される治療法である。

参考文献

1. Goldsobel AB, Haas A, Stiehm ER. Bone marrow transplantation in DiGeorge syndrome. J Pediat. 1987; 111:40–44.
2. Borzy MS, Ridgway D, Noya FJ, et al. Successful bone marrow transplantation with split lymphoid chimerism in DiGeorge syndrome. J Clin Immunol. 1989; 9(5):386-92.
3. Matsumoto T, Amamoto N, Kondoh T, et al. Complete-type DiGeorge syndrome treated by bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998; 22(9):927-30.
4. Janda A, Sedlacek P, Hönig M, et al. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. Blood. 2010; 116:2229-2236.
5. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, 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.

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】

2022 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 52 疾患が分類されている[1]。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）、必ずしもリンパ増殖を伴わない自己免疫疾患（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（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（FHL、制御性 T 細胞異常症、リンパ増殖を必ずしも伴わない自己免疫疾患、炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症）について概説する。

【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。

【診断】

表 1 にしめすような各疾患の臨床的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。

【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造血細胞移植（HCT）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。

【診療上注意すべき点】

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。

【予後、成人期の課題】

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、予後は疾患ごと、症例ごとにさまざまである。自己免疫疾患や悪性腫瘍を主要な表現型とする疾患については成人患者も多く、管理に難渋する症例や未診断例も多いと予想されるため、免疫膠原病や腫瘍を専門とする内科医と先天性免疫異常症の専門家との連携が重要である。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  10　免疫疾患　大分類 4　免疫調節障害　細分類 34
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

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）

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
RHOG 欠損症 (OMIM: NA)	*RHOG*	AR	発熱、肝脾腫、HLH、好中球減少
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
CEBPE 新機能 (OMIM: 245480)	*CEBPE*	AR(GOF)	反復性腹痛、無菌性発熱、全身性炎症、膿瘍、潰瘍、感染、軽度の出血傾向
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 ハプロ不全症 (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）
IKAROS 機能獲得型変異 (OMIM: NA)	*IKZF1*	AD (GOF)	多彩な自己免疫特徴(糖尿病、大腸炎、甲状腺炎)、アレルギー、リンパ増殖症、形質細胞増殖(IgG4+)、Evans 症候群、再発性感染症
必ずしもリンパ増殖を伴わない自己免疫疾患			
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
SOCS1 ハプロ不全症 (OMIM: 619375)	*SOCS1*	AD	早発型重症多臓器性自己免疫疾患、好中球減少、リンパ球減少、ITP、AIHA、SLE、糸球体腎炎、肝脾腫、乾癬、関節炎、甲状腺炎、肝炎、細菌感染反復 、不完全浸透
PD-1 欠損症 (OMIM: NA)	*PDCD1*	AR	結核、自己免疫疾患(1型糖尿病、甲状腺機能低下症、JIA)、致死的自己免疫性肺疾患、肝脾腫
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

ELF4 欠損症 （OMIM: 301074）	*ELF4*	XL	早発型 IBD/粘膜自己免疫、発熱、潰瘍
自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）			
ALPS-FAS （OMIM: 134637）	*TNFRSF6*	AD or AR	脾腫、リンパ節腫大、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、リンパ節腫大、自己免疫性血球減少症、 SLE、 可溶性 FasL は正常
ALPS-Caspase10 （OMIM: 601762）	*CASP10*	AD	リンパ節腫大、脾腫、 自己免疫性疾患
ALPS-Caspase 8 （OMIM: 601763）	*CASP8*	AR	リンパ節腫大、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

TET2 欠損症 （OMIM: 619126）	*TET2*	AR	ALPS 様症状、再発性ウイルス感染症、EBV 血症、リンパ節腫大、肝脾腫、自己免疫疾患、B 細胞性リンパ腫、発育不良、発達遅滞

○ 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的炎症性疾患であり、遺伝的素因を背景に主要な表現型として HLH を発症する原発性 HLH と、感染症や膠原病・悪性腫瘍などに続発する二次性 HLH とに大別される。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 は細胞傷害機構の異常を原因とする原発性 HLH の代表的疾患であり、責任遺伝子によって FHL2～FHL5 に分類される。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内訳は、FHL2：55%、FHL3：32%、FHL5：6%であった[3]。FHL4 症例は本邦では確認されていない。この他、CHS、XLP なども原発性 HLH に含まれる（表 2）[4]。2022 年 IUIS 分類では、細胞傷害機構に異常を来す疾患として RhoG 欠損症が加えられ、2023 年には MADD 欠損症で細胞傷害機能低下を生じる症例が報告されている。尚、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、異なる炎症病態が想定される。

表 2. 原発性 HLH の代表的疾患（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）

疾患名	遺伝形式	責任遺伝子	責任蛋白	機能
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/AD	*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 細胞の機能制御
XLP 2 型	XL	*XIAP*	XIAP	インフラマソームの制御

【病因・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、RhoG は munc13-4 と、MADD は Rab27A と相互作用する分子である。これらの疾患では、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）[6]。

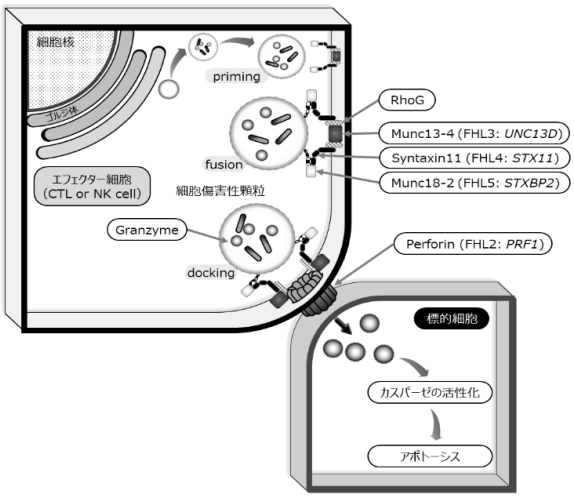


図 1. FHL にかかわる細胞傷害機能のメカニズム

【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（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。

表 3. HLH-2004 診断基準（文献 7 から引用、一部改変）

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)

【臨床像と重症度分類】

1) 臨床症状

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[9]。

2) 身体所見

FHL の臨床症状としては、HLH による発熱、肝脾腫を認め、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。

3) 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）

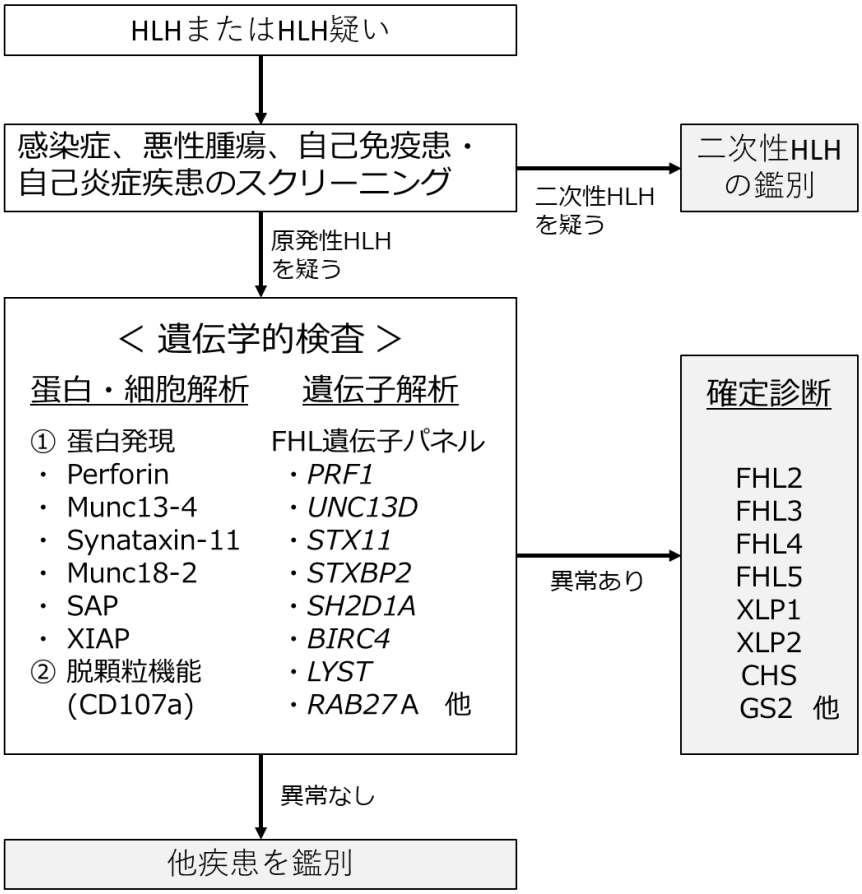
FHL2 ではフローサイトメトリー（FCM）を用いた NK 細胞における Perforin 蛋白発現解析がスクリーニングに有用である[10]。また、FHL3～FHL5 においても、FCM やウエスタンブロット法を用いた蛋白発現解析がスクリーニングに用いられている[11,12]。脱顆粒機能スクリーニングとしては、顆粒膜抗原である CD107a（Lamp-1）の細胞膜への表出を FCM により評価する方法が用いられている。発現低下を認めた場合には、FHL3～FHL5、CHS、GS2 などの疾患による脱顆粒機能障害が示唆される[13]。

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)*）を施行することが可能である。

4）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。

<u>HLH 診断のフローチャート</u>



5）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（HCT）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 HCT 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。デキサメタゾンとエトポシドにより炎症を沈静化し、シクロスポリンを併用して寛解を維持する HLH-94 プロトコールが推奨されている[14]。近年、海外では IFN-γ に対するモノクローナル抗体製剤が難治性・再発性の FHL に対して承認され[15]、JAK 阻害薬の使用も報告されているが、何れも HCT までの橋渡し治療である。

HLH の治療に並行して HCT の準備を行い、HLH が寛解にいたれば速やかに HCT を行うことが望ましい[14]。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造血細胞移植（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[16]。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。

【フォローアップ指針】

本疾患にはほぼ全ての症例に対して HCT が必要であるため、移植後フォローアップが基本となる。ドナーキメリズムが低下すると再燃するため（30%以下になると HLH 再燃の可能性があり、10%以下で危険性が高くなる）、長期間にわたるフォローが必要である。

【診療上注意すべき点】

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。

【予後、成人期の課題】

長期予後は HCT 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、HCT 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[17]。また、神経症状合併例の予後は不良とされている[18]。ミスセンス変異や責任蛋白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。

○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。

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

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
IKAROS 機能獲得型変異	AD (GOF)	*IKZF1*	IKAROS	B/T 細胞発生と分化の制御因子

○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[19,20]、それ以降国内からの報告も散見される[21]。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 とも呼称される。

【病因・病態】

CTLA4 は制御性 T 細胞（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[22]。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

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[23]。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。

3）検査所見

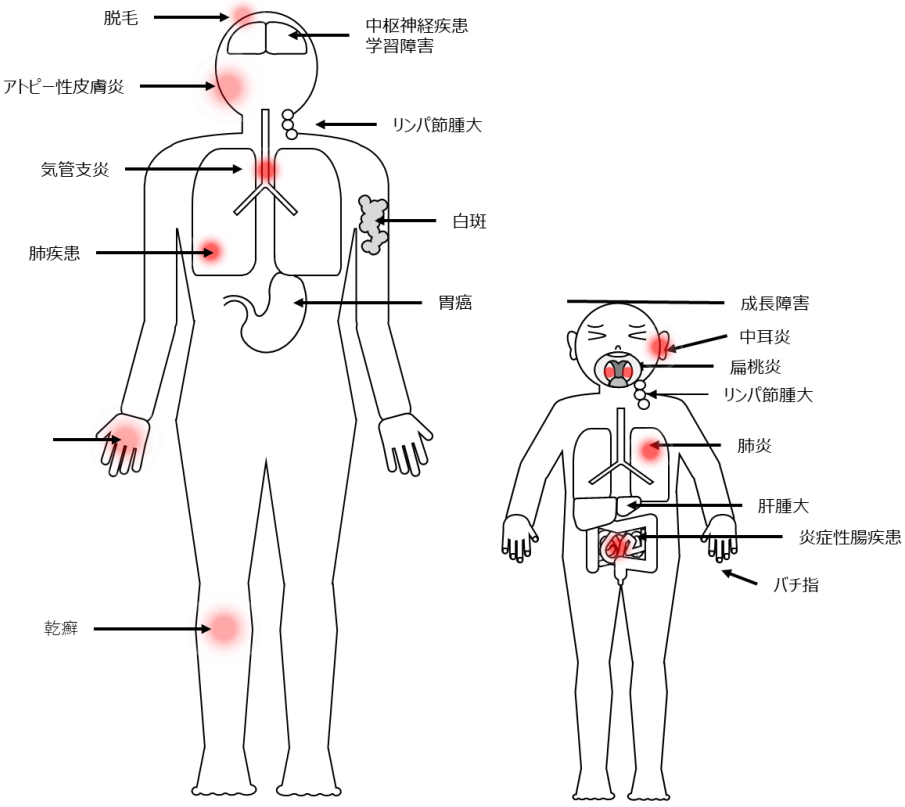
84%の症例に低ガンマグロブリン血症を認める。一部の症例では抗核抗体や ANCA が陽性となる。リンパ球サブセットでは、B 細胞の減少（特にクラススス

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 [23]。

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り、全体として浸透率は 2/3 程である。

4）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 [24]。



CTLA4 ハプロ不全症　　LRBA 欠損症

図 3. CTLA4 ハプロ不全症と LRBA 欠損症の臨床像（文献 24 より引用改変）

5）重症度分類

免疫グロブリン補充療法、G-CSF 療法、ステロイドの投与、免疫抑制療法（IS）、抗腫瘍薬の投与、感染症予防療法、造血細胞移植（HCT）などの治療を要する例は重症である。

【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、IS 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 製剤などが報告されているが、いずれも効果は限定的である[22]。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用外）の有効性が報告されている[24,25]。根治療法として自己免疫疾患難治例や悪性腫瘍合併例に対して HCT が施行されており、良好な成績をおさめている[23,26]。

【フォローアップ指針】

易感染性がありながらも自己免疫疾患に対して積極的な IS が必要となる場合が多く、常に感染症に留意する必要がある。また HCT のタイミングを失わないように注意が必要である。

【診療上注意すべき点】

1/3 程度存在する未発症例に対しても、自己免疫疾患や悪性腫瘍などについて慎重な経過観察が必要である。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。

【予後、成人期の課題】

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[23]。

○必ずしもリンパ増殖を伴わない自己免疫疾患

【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，核酸ある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。

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

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
SOCS1ハプロ不全症	AD	*SOCS1*	SOCS1	サイトカインシグナルの負の制御(STAT経路)
PD-1欠損症	AR	*PDCD1*	PD-1	活性化T細胞抑制

○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[27]、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[28]。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。

【病因・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[29]。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

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）[30]。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。

3）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[30]。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。

表 6. APECED にみられる臨床症状（文献 30 より抜粋、一部改変）

(N/A: not available)

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

4）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。

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。

5）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（IS）が必要となる。

【フォローアップ指針】

ベースに易感染性がありながらも自己免疫疾患に対して積極的な IS が必要となる場合が多く、常に感染症に留意する必要がある。未発症患者についても定期的なフォローが必要である。

【診療上注意すべき点】

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。

【予後、成人期の課題】

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[30]。

○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。

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

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
ELF4 欠損症	XL	*ELF4*	ELF4	NK 細胞、T 細胞、マクロファージの調節、炎症抑制

○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潜性(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 [31]、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。

【病因・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。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

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 [32]。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 [33]、生命予後に関与する。

3）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 [34]、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 [35]。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 [36]。

4）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

るが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。

5）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。

【診断】

早期発症型炎症性腸疾患の背景には一定の割合で原発性免疫不全症が存在するが、臨床所見から原因を類推することは困難である。疑った場合には遺伝子検査（責任遺伝子のパネルシークエンス）を施行する必要がある。

【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（IS）を行うが、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（HCT）の有効性が報告されており[33]、コントロールが困難な症例では HCT が推奨される。一方で、HCT 例で死亡率がやや高いという報告も存在し[36]、その時期や方法に関しては今後の検討課題である。

【フォローアップ指針】

栄養不良と IS による感染症などに留意しつつ、適切な時期に外科的処置の介入と HCT の施行を検討する必要がある。

【診療上注意すべき点】

ワクチン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[37]、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ワクチン接種を行うことが望ましいと考えられる。

【予後、成人期の課題】

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 HCT が推奨される[33]。DLBCL の合併も生命予後にとって重要である。

参考文献

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022; 42:1473-1507.
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. Schütze K, Groß M, Cornils K, et al. MAP kinase activating death domain deficiency is a novel cause of impaired lymphocyte cytotoxicity. *Blood Adv.* 2023; 25;7(8):1531-1535.
6. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011;118:4041-52.
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. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Locatelli F, Jordan MB, Allen C,et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2020;382:1811-22.
16. Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2006;107:1233-6.
17. 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.
18. 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.
19. Schubert D, Bode C, Kenefeck R et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014;20:1410-16.
20. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014;345:1623-27.
21. Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, et al. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. *J Clin Immunol.* 2016;36:28-32.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Slatter MA, Engelhardt KR, Burroughs LM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA4 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:615-19.
27. Nagamine K, Peterson P, Scott HS et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet.* 1997;17:393-8.
28. 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.
29. Humbert L, Cornu M, Proust-Lemoine E, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *Front Immunol.* 2018;9:2570.
30. Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, et al. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1.*J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2975-83.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Yazdani R, Moazzami B, Madani SP et al. Candidiasis 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.

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。
エビデンスレベル　C　推奨の強さ　2

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を行うべきである。

検索式

（hemophagocytic lymphohistiocytosis）AND (primary OR familial) AND (differentiation OR diagnosis)

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。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

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（HCT）は本疾患における唯一の根治療法であり、HCT の成否が生命予後に直結する。HLH 未発症例や成人発症例に対する移植の適応は明らかでない。

科学的根拠

海外からの報告では、HLH-2004 のプロトコールにて治療された FHL 患者の 5 年生存率は 59%（FHL 以外の HLH 患者 64%）であったのに対し、79%の FHL 患者に HCT 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 HCT 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]、HCT 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 HCT の必要性が示唆されている[1]。また、HCT 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 HCT 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 HCT 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 HCT を施行した症例の生存率は 64%と発症前の HCT 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-94 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 HCT 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 HCT を施行することも考慮される。

検索式

（hemophagocytic lymphohistiocytosis）AND (primary OR familial) AND (hematopoietic cell transplantation)

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 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、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。 エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

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（HCT）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 HCT 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 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.

先天性補体欠損症

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

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

1. 補体系活性化にかかわる分子
   1) 古典経路（C1, C4, C2)、レクチン経路（MBL, FCN1, FCN2, FCN3, CL-K1, CL-L1, CL-P1, MASP1, MASP2)、第二経路（B 因子, D 因子, P 因子, MASP3） および C3（註：C1 は、C1qA, C1qB, C1qC からなる C1q と C1r, C1s から形成される）
   2) 終末経路（C5, C6, C7, C8, C9）（註：C8 は C8・, C8・, C8g から形成される）

2. 補体制御因子（C1-INH, I 因子(FI), H 因子(FH), C4bp, MCP（CD46）, DAF（CD55）, HRF20（CD59))（註：C4bp は、7 つのα鎖と 1 つのβ鎖から形成される）, Vitronectin, Clusterin

3. 補体レセプター（CR1（CD35）, CR2（CD21）, CR3, CR4, CRIg, C3aR, C5aR1, C5aR2（C5L2）, gC1qR, cC1qR（註：CR3 は CD18 と CD11b、CR4 は CD18 と CD11c から形成される）

補体活性化の引き金は古典経路、レクチン経路、第二経路という 3 つの独立した経路によって行われる。これらの 3 つの経路は補体 C3 を活性化することに集約され、最終的には終末経路の活性化と補体分解産物の産生へとつながる（図１）。終末経路の活性化によって形成された膜侵襲複合体(membrane attack complex; MAC)が病原体の外膜を貫通して溶解させる。一方、補体分解産物はその受容体を介してさまざまな免疫応答を惹起する。たとえば C3a, C5a などはマスト細胞や好中球などの表面に存在するそれぞれの受容体を介して強力なアナフィラトキシン作用および白血球走化作用を発揮する。病原体の表面に結合した C3b はオプソニン作用によって貪食の促進、マクロファージやリンパ球の補体レセプターを介して獲得免疫にも関与する[1,2]。また C1q や、

iC3b などの補体分解産物は補体レセプターを介してアポトーシスとなった細胞や免疫複合体の処理にも関わっている [3]。

頻度はまれである。わが国で行われた 145,640 人の献血者を対象とした検討が世界的に見ても唯一の大規模研究である [4,5]。この結果 C5, C6, C7 および C8 欠損症はそれぞれ 10 万人に 1〜4 人であることが明らかにされた。その他の欠損症も一部の例外を除いて同程度かそれ以下の頻度と考えられる（表 1）[6]。第二経路(B 因子(FB), D 因子(FD), Properdin)や C2 の欠損症は日本人での報告はほとんどない。C9 欠損症は 1,000 人に 1 人と例外的に日本人やアジア人では頻度が高く、その多くが 1 種類のナンセンスバリアント（c.346C>T, p.Arg116Ter)のホモ接合体である。一部の補体欠損症には人種差が存在する。たとえばわが国では報告のない C2 欠損症は欧米では 20,000 人に 1 人の頻度で報告されている。逆にわが国で多い C9 欠損症は欧米ではほとんど認められな

い。

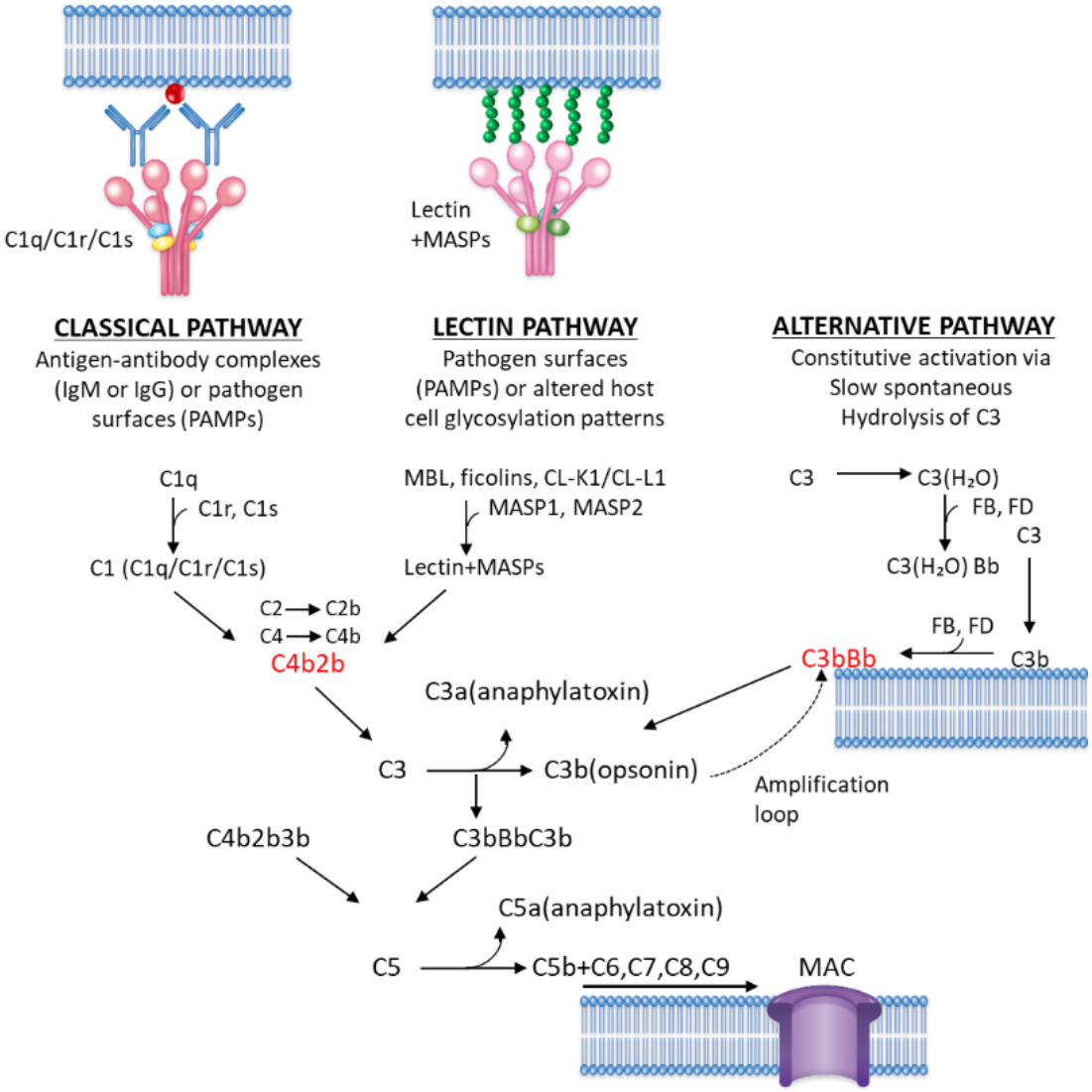


図 1　補体活性化経路

2019 年の補体タンパク質の命名法の改正により、C2 の分解産物は、B 因子の命名法に従い、N 末側の小さな産物を C2a、C 末側のセリンプロテアーゼ領域を含む産物を C2b とする。それにより、古典経路とレクチン経路の活性化によって形成される C3 転換酵素は、C4b2b となる。

2019年12月～2020年3月にかけて、厚労省「原発性免疫不全症候群の診断基準および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班（研究代表者：野々山恵章教授）では、一般社団法人日本補体学会および一般社団法人日本免疫不全・自己炎症学会と共同ですべての先天性補体欠損症についてはじめての全国疫学調査を実施した。北海道から九州・沖縄まで報告があり、確診例は38例、

疑診例は27例であった。C9欠損症が10例と最も多く、C7欠損症が5例と続いた。多くの先天性補体欠損症患者では、欠損症があっても感染症などの合併症を起こす確率が低く、そのために臨床で発見されて診断される例が極めて少ないと推測される。

表 1. 先天性補体欠損症の種類

先天性補体欠損症	遺伝子	遺伝形式[1]	報告数[2]	日本人での報告	主たる臨床所見	その他の所見	備考
古典経路							
C1q欠損症	*C1QA, C1QB, C1QC*	AR	++	+	SLE	莢膜形成細菌感染	93% にSLEまたはSLE様症状
C1r欠損症	*C1R*	AR	++	−	SLE	莢膜形成細菌感染	
C1s欠損症	*C1S*	AR	+	+	SLE	莢膜形成細菌感染	
エーラス・ダンロス症候群 歯周型	*C1R, C1S*	AD GOF	+	+	歯肉炎		
C4欠損症	*C4A + C4B*	AR	++	−	SLE	莢膜形成細菌感染	
C2欠損症	*C2*	AR	+++	−	SLE	莢膜形成細菌感染	
レクチン経路							
MBL欠損症	*MBL2*	AR,	+++	+	感染症（細菌，ウイルス）	SLE, RA	ほとんど健康、人種を問わず5-10%に完全欠損症あり
MASP-2欠損症	*MASP2*		+	−	再発性細菌感染症	自己免疫疾患	多くは健康、欧米では7-15/10,000で報告
3MC症候群	*MASP1, COLEC10, COLEC11*		+	−	3MC症候群		MASP-3とMASP-1は、*MASP1*遺伝子のalternative splicingにより産生されるmRNAから翻訳され、MASP-3をコードする領域に異常がある。
Ficolin-3	*FCN3*		+	−	呼吸器感染症		H-ficolinまたはHakata antigenとも呼ばれる
第二経路							
B因子欠損症	*CFB*	AR	+	−	莢膜形成細菌感染		
B因子　機能獲得型	*CFB*	AD GOF			aHUS	C3腎症	
D因子欠損症	*CFD*		+	−	髄膜炎菌感染症		
P因子(プロパジン)欠損症	*CFP*	XLR	+++	−	髄膜炎菌感染症		
C3							
C3欠損症	*C3*	AR	++	+	再発性細菌感染症	SLE	
C3　機能獲得型	*C3*	AD GOF			aHUS	C3腎症	
終末経路							
C5欠損症	*C5*	AR	++	+	侵襲性髄膜炎菌感染症		多くは健康、ただし 髄膜炎のリスクは明らかに高い
C6欠損症	*C6*	AR	++	+	侵襲性髄膜炎菌感染症		多くは健康、ただし 髄膜炎のリスクは明らかに高い
C7欠損症	*C7*	AR	++	+	侵襲性髄膜炎菌感染症		多くは健康、ただし 髄膜炎のリスクは明らかに高い
C8欠損症	*C8A, C8G, C8B*	AR	++	+	侵襲性髄膜炎菌感染症		多くは健康、ただし 髄膜炎のリスクは明らかに高い
C9欠損症	*C9*	AR	+++	+	侵襲性髄膜炎菌感染症		ほとんどは健康、ただし髄膜炎のリスクは高い 日本人の0.1%に完全欠損症
制御因子							
C1-INH欠損症	*SERPING1*	AD	+++	+	再発性血管性浮腫	自己免疫疾患	遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema)
I因子欠損症	*CFI*	AD, AR	++	−	aHUS	C3腎症 再発性重症細菌感染症	重症感染症はホモ変異、aHUSはヘテロ変異で発症
H因子欠損症	*CFH*	AD	++	+	aHUS	C3腎症	
C4bp欠損症	*C4BPA, C4BPB*		+	−	血管性浮腫、ベーチェット病様症状		
MCP (CD46) 欠損症	*CD46*	AD, AR	++	−	aHUS		多くはヘテロ変異で発症
DAF欠損症（CHAPEL病）	*CD55*	AR	++	−	タンパク漏出性胃腸症	血栓症	後天性 *PIGA* 遺伝子異常で、DAF、CD59 が欠損してPNHとなる
CD59欠損症	*CD59*	AR	++	+	溶血性貧血	多発性神経炎	後天性 *PIGA* 遺伝子異常で、DAF、CD59 が欠損してPNHとなる
補体レセプター							
CR2 (CD21)欠損症	*CD21*	AR	+	−	再発性細菌感染症、低ガンマグロブリン血症		
CR3, CR4欠損症	*ITGB2*	AR	++	+	**再発性細菌感染症**		β鎖(CD18)の欠損で生じるため、白血球接着不全症[3]

1) AR: 常染色体潜性（劣性）遺伝, AD: 常染色体顕性（優性）遺伝, AD GOF: 機能獲得型の常染色体顕性（優性）遺伝, XL: X連鎖性潜性（劣性）遺伝
2) 世界での報告数　＋：＜10例、＋＋：＜10～50例、＋＋＋：≧50例
3) CD11a/CD18欠損、CD11c/CD18 (CR4)欠損も合併する

【病因・病態】

各補体成分遺伝子の病的バリアントによる常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとることがほとんどであるが P 因子のみ X 連鎖潜性（劣性）遺伝形式をとる。

補体の活性化にかかわる分子や補体レセプターの欠損症では易感染性があり、古典経路の欠損症では、反復性の莢膜を有する細菌感染を引き起こす。第二経路、終末経路の補体成分欠損症では特に髄膜炎菌などのナイセリア属の細菌感染症が多い。ナイセリア属の細菌は貪食細胞に貪食されても細胞内で死滅しないため、補体による溶菌に依存しているからである。加えて C1, C4, C2

などの古典経路の欠損症では全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus; SLE）をはじめとした免疫複合体病を合併しやすい[7]。

一方、補体制御因子の欠損症では過剰な補体活性化をきたし、遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema; HAE）、非典型溶血性尿毒症症候群（atypical hemolytic uremic syndrome; aHUS）、加齢黄斑変性（age-related macular degeneration; AMD）、発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH)、C3 腎症(C3 glomerulopathy)、蛋白漏出性胃腸症(complement hyperactivation, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy; CHAPLE disease),多発神経炎を伴う PNH 様溶血性貧血などを招来する。DAF, CD59 は GPI(glycosylphosphatidylinositol)で細胞膜に結合しているが、造血幹細胞で GPI アンカー生合成遺伝子 *PIGA* に後天的に異常が起こるとこれらのタンパク質は、細胞膜に発現できず、自己補体による攻撃を防げないために、溶血性貧血を特徴とする PNH を引き起こす。生殖細胞系列に GPI アンカー生合成遺伝子 *PIGB* や *PIGT* に病的バリアントを持つ患者が、造血幹細胞で後天的にそれらの遺伝子に異常が起こると、蕁麻疹や無菌性髄膜炎などの自己炎症を伴う PNH を発症することが報告されている。CD55 欠損症は、腸管のリンパ管拡張をもたらし、血栓を伴う蛋白漏出性胃腸症を示し、CD59 欠損症は、多発性神経炎を伴う PNH 様の溶血性貧血を示す。レクチン経路に関わる CL-K1(*COLEC10* にコードされるタンパク質),CL-L1(*COLEC11* にコードされるタンパク質)もしくは MASP-3(*MASP1* 遺伝子の alternative splicing によって産生されるタンパク質)の欠損症では顔面形成不全を呈する 3MC 症候群となる。これら疾患は、ほかの多くの先天性補体欠損症でみられる免疫異常とは異なる症状を呈している。

本項では、免疫不全を呈する典型的な先天性補体欠損症について述べる。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

1.易感染性

莢膜を有する細菌（*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, *Neisseria meningitidis*, Neisseria gonorrhoeae, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*）の感染を繰り返す。とくに第二経路、終末経路の補体成分欠損症では、髄膜炎菌に感染しやすく重症化しやすい（侵襲性髄膜炎菌感染症)。同じナイセリア属でも serogroup A, B, C のようなよく検出されるものだけでなく、X, Y, Z, W-135 など健常人では比較的頻度の少ない serogroup による感染もしばしば見られ

る。日本では、髄膜炎菌の保菌者は 0.4%程度であるが、海外特に髄膜炎菌ベルトと呼ばれる地域（アフリカ中央部）への渡航時は注意が必要である。また、日本で承認されている 4 価ワクチンには、比較的頻度の高い B 群に対するワクチンは含まれておらず、ワクチン接種後も注意が必要である。通常莢膜を有しないが、髄膜炎菌と同じナイセリア属の淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*)の重症化（播種性淋菌感染症)も報告されているため、注意が必要である。

2.免疫複合体病

古典経路に属する C1q、C1r、C1s、C4、C2 などの欠損症では SLE などの免疫複合体病をしばしば合併する。なかでも C1q 欠損症は 90%以上と高率に SLE または SLE 様症候群を合併する。抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体は陽性であることが多いが、抗 DNA 抗体は陰性である。C3 や C4 欠損症でなければ、補体活性化に伴う C3 や C4 の低下を認めない。補体 C4 は C4A と C4B の 2 つの機能的にほとんど変わらない遺伝子がある。また、コピー数多型が存在し、コピー数が増加する人がいる一方、完全欠損することは稀であるが、1～3 個の欠損症（部分欠損症）は比較的頻度が高く、C4 の部分欠損症でも自己免疫疾患と関連するとの報告が多い。

2）身体所見

感染症を伴わないときには健康人と何ら変わりはない。ただし SLE などの合併症があればそれにともなう症状を呈する。

3）検査所見

血清補体価（CH50)、血清 C3 タンパク質濃度定量、血清 C4 タンパク質濃度定量の測定が実臨床で行われている。

1. 古典経路、終末経路の欠損症では CH50 は感度以下まで低下する。ただし C9 欠損症は例外であり、正常値の 25～40%程度の値を示す。
2. 第二経路、レクチン経路、補体レセプターの欠損症では CH50 は正常である。
3. 第二経路の欠損症では ACH50 が低下する。ACH50 とは第二経路（alternative pathway）を介する CH50 の測定系であるが一般の検査室では測定していない。
4. 補体欠損症を疑った場合には、まず、補体欠損症パネル (panel 1)遺伝子検査を行う。対象補体因子の病的な遺伝子バリアントを認める（ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体)。

5. 候補補体因子の血清タンパク質濃度定量によって欠損を証明できれば診断できるが、現時点では臨床利用できる測定系がない。一般社団法人日本補体学会では、欠損が疑われる場合、精製補体成分を患者血清に単独添加して CH50 の回復レベルを評価する回復試験を実施している。
6. 補体レセプター欠損症を疑う場合には、フローサイトメトリーで細胞表面分子の測定を行う。CR2 (CD21) 欠損症は、B 細胞活性化に関わる CD21 の発現が低下するため、低ガンマグロブリン血症を示す。
CR3, CR4 欠損症の原因は CD18 コードする *ITGB2* 遺伝子の異常(白血球接着不全症)であり、前者は好中球や単球上の CD18/CD11b 欠損、後者は CD18/CD11c 欠損となる。

4）鑑別診断

CH50 のみが低下し、血清 C3、C4 が正常の場合には、補体 cold activation を除外する必要があるため、EDTA を含む血漿で CH50 を測定する。CH50 は、自己抗体の出現などにより過剰な補体活性化が誘導され、低下することもあるので注意が必要である。

5）重症度分類

補体欠損症が確定した患者であれば、既往の有無を問わず莢膜を有する細菌に対して易感染性であり重症と判断する。

ただし C9 欠損症の大多数は健康であり、C9 欠損症の髄膜炎菌を含む細菌に対する易感染性については臨床的にも不明なことから、個々の症例に応じて対応する。

合併症

古典経路の欠損症では、SLE などの免疫複合体病を合併することがある。

【診断】

診断の手順ならびにフローチャート（図２）を示す。

1. 小児期から莢膜を有する細菌による感染症を繰り返す。
2. CH50、血清 C3、C4 値を測定する（感染回復期を含め 2 回以上確認する)。
その上で、フローチャートに従って遺伝子解析を行う。
3. 確定診断のためには家族内で常染色体潜性（劣性）遺伝形式であることを確認する（P 因子欠損症のみ X 連鎖潜性(劣性）遺伝)。

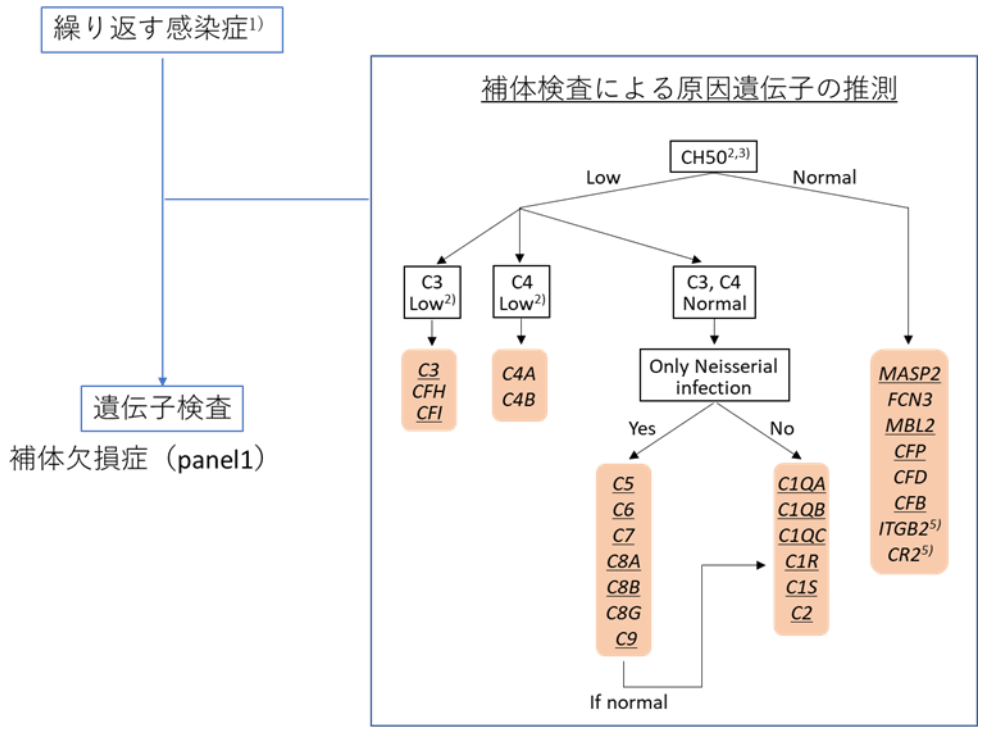


図 2.　先天性補体欠損症を疑った際のフローチャート

1) とくに Encapsulated bacteria: *S pneumoniae*、*S agalactiae*、*H influenzae*、*Neisseria meningitides* など
2) C3、C4 あるいは CH50 低値の場合、できるだけ数か月程度の十分な間隔をあけて再検査した上で再現性を確認し、Cold activation、自己免疫疾患、腎炎、肝障害、DIC などによるものを十分除外した後に上記の遺伝子検査に進むこと。
3) C1～C8 欠損症では CH50 は通常検出感度以下になる。C9 欠損症では、通常 CH50 は正常下限の 1/3 程度に低下する。
4) 遺伝子異常が確認されない場合は、他の疾患により惹起される疾患を再検討すること。
5) 「補体欠損症(panel1)」に含まれる補体遺伝子を下線で示す。この panel には補体レセプターに関わる遺伝子は含まれていない。また、*C4A* と *C4B* 遺伝子は、コピー数多型が存在するため、次世代型シークエンサーでは、病的なバリアントを同定することは困難なため含まれていない。*ITGB2* は「白血球接着不全症」、*CR2* は「分類不能型免疫不全症(panel1)」に含まれており保険適用がある。

【治療】

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

【フォローアップ指針】

肺炎や髄膜炎をうたがわせる所見に患者、主治医ともに注意する。

【診療上注意すべき点】

最終的な診断は遺伝子解析によるが、補体遺伝子は多型も多く結果の解釈には留意が必要である。

近年、補体の過剰な活性化を制御する抗補体薬が血液疾患、腎疾患、自己免疫性神経疾患などさまざまな疾患の治療に用いられるようになってきた（表2)。

表 2. 抗補体薬の標的分子と適応疾患(2024 年 5 月 7 日現在)

標的分子	一般名	適応疾患
C5	エクリズマブ	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
		非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
		全身型重症筋無力症
		視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防
	ラブリズマブ	発作性夜間ヘモグロビン尿症
		非典型溶血性尿毒症症候群
		全身型重症筋無力症
		視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防
	ジルコプランナトリウム	全身型重症筋無力症
	クロバリマブ	発作性夜間ヘモグロビン尿症
C5aR	アバコパン	顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症
C1s	スチムリマブ	寒冷凝集素症

C3	ペグセタコプラン	発作性夜間ヘモグロビン尿症（補体(C5)阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合）
D 因子	ダニコパン	発作性夜間ヘモグロビン尿症（補体(C5)阻害剤による適切な治療を行っても十分な効果が得られない場合に、補体(C5)阻害剤と併用して投与）

これらの薬剤は補体活性を阻害し治療効果を発揮する一方、補体の活性化を阻害するため、その標的分子の先天性欠損症と同等な注意を必要とする。これまで多くの患者で投与されてきた抗 C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ、ラブリズマブ）は、MAC 形成を阻害し、髄膜炎菌を含むナイセリア属の感染リスクが高まる。すなわち、エクリズマブなどの補体阻害薬を投与される患者は後天的補体欠損状態となる。そのため、これらの患者は抗補体薬投与前に髄膜炎菌ワクチンを接種することや、感染が疑われた場合には、迅速に抗菌薬を投与することが推奨されている[8,9]。ただし、ワクチン接種患者でも髄膜炎菌感染症の発症リスクは高く、実際にワクチン接種患者での髄膜炎菌感染症も報告されている。

2022 年 10 月 1 日時点の全世界におけるエクリズマブの販売後安全性情報によると、全世界で同薬の曝露は 78,416.3 人年で、髄膜炎菌感染症事例は 192 症例 229 件（年間 0.24 件/100 人）である[10]。感染症は敗血症、髄膜炎、菌血症、脳炎といずれも重篤なものであり、本邦での死亡例も報告されている[11]。今後も適応拡大や新規薬剤の開発により、抗補体薬の使用頻度は増加すると考えられ、抗補体薬使用中の感染症予防、適切な診断と治療は非常に重要な課題である。現在、抗 C1s モノクローナル抗体（スチムリマブ）が寒冷凝集素症に対して、C3 阻害剤（ペグセタコプラン）が PNH に対して適応となり、これまでに重篤な感染症や SLE の報告はないが、今後、髄膜炎菌感染症だけでなく、すべての莢膜形成細菌による感染症や SLE の発症にも注意が必要である。

【予後、成人期の課題】

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

【社会保障】

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに先天性補体欠損症が含まれており、指定難病として申請が可能である。

本疾患の関連資料・リンク

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

参考文献

1. Ricklin D, Hajishengallis G, Kun Yang, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. Nat. Immunol. 11: 785-97, 2010
2. 塚本浩、堀内孝彦（田中良哉編）. 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社, 96-104. 2013
3. Martin M, Blom AM. Complement in removal of the dead – balancing inflammation. Immunol Rev. 274: 218-32, 2016
4. Inai S, Akagai Y, Moriyama T, et al. Inherited deficiencies of the late-acting complement components other than C9 found among healthy blood donors. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 90: 274-9, 1989
5. Fukumori Y, Yoshimura K, Ohnoki S, et al. A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka, Japan. Int. Immunol. 1: 35-9, 1989
6. 堀内孝彦. 補体異常症.概論およびトピックス. In: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.日本臨牀増刊号 461-7, 2020
7. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. Adv. Immunol. 76: 227-324, 2000
8. CDC (Center for Disease Control and Prevention). Managing the Risk of Meningococcal Disease among Patients Who Receive Complement Inhibitor Therapy. https://www.cdc.gov/meningococcal/clinical/eculizumab.html ［閲覧:2023 年 12 月］
9. 一般社団法人日本環境感染学会ワクチン委員会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン(第 3 版). 日本環境感染学会誌 2020; 35: 1882-532X.
10. アレクシオンファーマ合同会社. 適正使用ガイド　全身型重症筋無力症　視神経脊髄炎スペクトラム障害　ソリリス®点滴静注 300mg

https://soliris.jp/-/media/soliris_jp/nmosd-page/pdfs/nmosd_guide.pdf［閲覧:2023 年 12 月］
11. Matsumura Y, Risk analysis of eculizumab-related meningococcal disease in Japan using the Japanese adverse drug event report database. Drug Healthc Patient Saf. 12: 207-215, 2020

2 章 推奨

【CQ1】　先天性補体欠損症患者に定期接種および任意接種ワクチンは必要か？

推奨

先天性補体欠損症と診断された場合、日本の定期/任意予防接種スケジュールに従い適宜行うことを推奨する。特にヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型（Hib）、肺炎球菌、髄膜炎菌ワクチンを未施行の患者は、終末経路や第二経路の補体欠損症の患者では、髄膜炎菌ワクチンを、C3 を含む古典経路やレクチン経路の欠損症の患者では、上記のすべてのワクチンを、適宜追加接種を投与することを推奨する。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

先天性補体欠損症(inherited complement component deficiencies；以下 ICCD）の臨床像として、莢膜を有する細菌（ヘモフィルス・インフルエンザ菌、肺炎球菌やナイセリア属、特に髄膜炎菌）に対する再感染性と重症度の高さが指摘されている。日本では特に終末経路に関与する補体成分欠損症(late complement component deficiencies；以下 LCCD)が多い。LCCD 患者の場合、初感染に関しては健常者と頻度に有意差はないものの、その後も感染を繰り返すことが報告されており、定期的なワクチン接種が推奨される[12]。先天性補体欠損症と診断された場合、日本の定期/任意予防接接種スケジュール（最新:2023 年 11 月 20 日更新）および日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会の任意接種ワクチンの小児（15 歳未満）への接種に従い適宜行うことを推奨する[13,14]。

解説

インフルエンザ菌感染症について米国 CDC では、5 歳以下の小児だけでなく、ICCD のうち特に初期活性化経路の成分欠損症に対してヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型（Haemophilus influenzae type b; Hib）ワクチンの接種が推奨されている[15,16,17]。日本では Hib 破傷風トキソイド結合ワクチン (ActHIB, アクトヒブ®）に関して、生後 2 ヶ月から 5 歳未満のすべての小児が予防接種法による定期接種の対象となっている。小児のヘモフィルスインフルエンザ菌のうち 95%以上が b 型であるため、小児の重症 Hib 髄膜炎発症は、Hib ワクチンの接種により 99%減少している。これまで接種対象者は、生後 2

ヶ月から 5 歳未満の小児に限定されており、5 歳以上の者は対象とならなかったが、2023 年に発作性夜間ヘモグロビン尿症に対して保険適用となった補体 C3 阻害剤（ペグセタコプラン)を投与する患者は、インフルエンザ菌 b 型に対するワクチン接種が推奨され、アクトヒブ®の添付文書が改正され、5 歳以上の者も接種可能となった（ただし、本ワクチンはペグセタコプラン投与患者のみ保険よって給付される)。そのため、米国と同様、ICCD のうち特に初期活性化経路の成分欠損症に対してもヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチンの接種が推奨される。

肺炎球菌疾患について、ICCD に対する IDSA（Infectious Diseases Society of America）の勧告でも、肺炎球菌ワクチン未接種の場合は積極的に追加接種を推奨している [18,19]。日本では 2013 年 11 月から 13 種類の血清型の肺炎球菌に対する無毒生変異ジフテリア毒素結合体ワクチン PCV13 (プレベナー13®)が生後 2 ヶ月齢から 6 歳未満の小児に対して定期接種となっており、それ以前に出生した者は未接種である。現在のところ，日本人を対象とした試験はなく、海外の IDSA ガイドラインに準じて、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者に対して推奨している [18,19]。日本国内において、23 種類の莢膜型の肺炎球菌に対するポリサッカライドワクチン PPSV23（ニューモバックス NP®）の接種対象は，65 歳以上の高齢者と 2 歳～64 歳の肺炎球菌感染のハイリスク群と適応範囲が広い [20]。特に、脾摘患者と抗 C1s モノクローナル抗体薬(スチムリマブ)とペグセタコプラン投与患者に対して保険給付の対象となっている。また PPSV23 については、5 年以上たっていれば再接種可能である。2023 年に高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（2 か月齢以上）に対する肺炎球菌による感染予防として、任意接種ではあるが、15 価の血清型の肺炎球菌に対する無毒生変異ジフテリア毒素結合体ワクチン PCV15（バクニュバンス®）が承認された。PCV13 または PCV15 接種後の PPSV23 の連続接種は、高いブースター効果が期待されることが報告されており、推奨される。PCV13/PCV15 と PPSV23 の接種間隔は、通常 1 年から 4 年以内であるが、1 年以内接種も検討する。

MCV4-DT および PCV13 を接種する場合、いくつかの肺炎球菌血清型に対する抗体応答が低下するため、MCV4-DT は PCV13 の投与後 4 週間以上あけて投与されるべきである。

髄膜炎菌疾患について、疾患の進行が極めて早く、また死亡率の高い疾患として知られている。日本では特に LCCD が多く、髄膜炎菌感染は環境要因による感染リスクの高さが指摘されており、米国では健常人に対して 11 歳または 12 歳での初回ワクチン投与と 16 歳での追加投与が定められている [21,22,23]。本邦でも、2015 年 5 月より任意接種として A、C、Y、W-135 群の 4 種の莢膜多

糖体抗原を各種蛋白に結合した製剤である結合型ワクチン（Meningococcal conjugate vaccine; MCV4）接種が推奨されている。LCCD 患者に対する髄膜炎ワクチン接種群・非ワクチン接種群での直接比較試験は存在せず、倫理上も実行困難である。しかし、LCCD 患者における髄膜炎菌による再感染率の高さは複数の国での多施設研究で報告されてきており、ワクチン接種の有効性が示唆される。また、LCCD をはじめとして免疫抑制患者ではより高い血清抗体価の維持が必要とも示唆されており、5 年ごとの定期接種が推奨される。

日本ではこれまでジフテリアトキソイド結合体（MCV4-DT, メナクトラ®)が使用されてきたが、2022 年に MCV4-DT の後継品として、破傷風トキソイド結合体(MCV4-TT, メンクアッドフィ®)が承認され、MCV4-DT の販売は終了となる。MCV4-DT は莢膜多糖体(各群 4μg)をジフテリアトキソイドに結合させたワクチンであり、MCV4-TT は莢膜多糖体(各群 10μg)を破傷風トキソイドに結合させたワクチンである。MCV4-TT ワクチンは、2 歳未満の小児に対する安全性及び有効性は確立していないため、2 歳以上の者でしか認められていない。海外の IDSA の勧告では、9〜23 か月齢に MCV4-DT もしくは 2〜54 歳の場合 MCV4-DT または MCV4-CRM（Menveo）を 2 回打つべきであると併記してある。9〜23 か月齢の患者の場合、投与は 3 か月間隔、2 歳以上の患者では、2 か月間隔との記載もある。

また、比較的頻度の高い B 群に対するワクチンは、米国では、2 種類(MenB-FHbp, Trumenba および MenB-4C, Bexsero)が認可されているが、日本では承認されていない。それゆえ、ワクチン接種をしていても、B 群などの A、C、Y、W-135 群以外の髄膜炎菌感染症を予防することはできないため、注意が必要である。また、現在、臨床で承認されている抗 C5 モノクローナル抗体をはじめとする補体の活性化を制御する薬剤を使用する際には、MCV4 ワクチンの接種が推奨され、保険給付の対象となっている。

日本人において、髄膜炎菌性髄膜炎を合併した補体欠損症の頻度は C7 欠損症、C9 欠損症が圧倒的に多く、LCCD に対する治療介入の重要性が問われる[24]。

検索式

PubMed で 2024 年 1 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 4 件と Center for Disease Control and Prevention (CDC)と厚生労働省や国立感染症研究所の情報を参考文献とした。

1. Complement deficiencies AND Vaccine AND Haemophilus influenzae　12 件

2. Immunocompromised host AND Vaccine AND Streptococcus pneumoniae　103 件
3. Complement deficiencies AND Vaccine AND Neisseria meningitidis　39 件

参考文献

1. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin. Microbiol. Rev. 4(3): 359-95, 1991
2. 国立感染症研究所　日本の予防接種スケジュール（最新: 2023 年 11 月 20 日更新）https://www.niid.go.jp/niid/ja/component/content/article/320-infectious-diseases/vaccine/2525-v-schedule.html
3. 日本小児科学会 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（2023 年 4 月改訂版）
   https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=316
4. Briere EC, Rubin L, Moro PL; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2014 Feb 28;63(RR-01):1-14.
5. CDC (Center for Disease Control and Prevention). Hib (Haemophilus influenzae type b) Vaccination.
   https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/index.html
6. 厚生労働省 HP Hib 感染症
   https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou/hib/index.html
7. Lorry G , Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin. Infect. Dis. 58(3): 309-3018, 2014
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 61(40): 816-819, 2012

9. 日本呼吸器学会ワクチン検討 WG 委員会及ひ　日本感染症学会ワクチン委員会 65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に対する考え方 https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/file/haien_kangae2023.pdf
10. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020 Sep 25;69(9):1-41.
11. CDC (Center for Disease Control and Prevention). Meningococcal Vaccination. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/index.html
12. 国立感染症研究所 髄膜炎菌ワクチンについて https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2258-related-articles/related-articles-406/4151-dj4068.html
13. 原寿郎 吉良龍太郎 井原健二 他, 先天性補体欠損症:その臨床的特徴と遺伝子異常. Jpn. J. Clin. Immunol. 22(2):53-62,1999

註 1：

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

註 2：

・ActHIB
・PCV; 肺炎球菌ワクチン
・13 価 PCV; PCV13
・15 価 PCV ; PCV15
・PPSV23; 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン
・MCV4-DT; 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）
・MCV4-TT; 4 価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）

【CQ2】　先天性補体欠損症患者に抗菌薬の予防投与は必要か？

推奨

繰り返し（2 回以上）、莢膜を有する細菌感染症の既往がある先天性補体欠損症患者に対し、予防的に抗菌薬（注射ペニシリン/経口アモキシシリンなど）を投与してよい。 エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

海外ではペニシリンなどの抗菌薬の予防投与を行っている場合もあるがエビデンスに乏しい。ただし、抗補体薬であるエクリズマブ・ラブリズマブなどの治療の際に、ワクチン接種から 2 週間以上の間隔を空けずに、これらの抗補体薬の投与を開始せざるを得ないときには、予防的に抗菌薬の投与を考慮すべきである。

解説

抗菌薬の予防投与は、感染症の頻度、種類、および重症度に基づいて患者ごとに抗生物質の予防投与が考慮される。

原発性免疫不全症候群の患者に予防的抗菌剤を使用するための標準化されたアプローチはない。先天性補体欠損症においては、ペニシリンなどの抗菌剤の併用による予防療法も有効であるとの報告がある。南アフリカにおける髄膜炎菌感染症に対する抗菌薬の対照研究では、終末補体成分 C6 欠損の感染ハイリスク患者について、注射療法（毎月のペニシリン注射）が有効であることが示唆されている[25]。欧州の研究では先天性補体欠損症と診断された患者の約 7 割が、ワクチン投与とは別に抗菌薬予防投与が経験的に行われている[26]。抗補体薬であるエクリズマブ・ラブリズマブなどの治療の際には、日本人には、約 0.4 %の保菌者がいることもあり、ワクチン接種から 2 週間以上の間隔を空けずに、これらの抗補体薬の投与を開始せざるを得ないときには、予防的に抗菌薬の投与を考慮すべきである[27]。

検索式

PubMed で 2024 年 1 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 3 件を参考文献とした。

1. Complement deficiency and Antibiotics prophylaxis　58 件
2. Eculizumab and meningococcal disease　106 件

参考文献

1. Potter PC, Frasch CE, Sande WJ, et al. Prophylaxis against Neisseria meningitidis infections and antibody responses in patients with deficiency of the sixth component of complement. J. Infect. Dis. 161(5): 932-7, 1990
2. Turley AJ, Gathmann B, Bangs C, et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. J. Clin. Immunol. 35(2):199-205, 2015
3. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris®) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 66(27): 734-737, 2017

【CQ3】　先天性補体欠損症の治療として血漿補充療法は妥当か？

推奨

血液媒介の感染症や欠損補体タンパク質に対する抗体の出現の可能性があり推奨されない。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

血漿補充療法はあくまでも補充療法であり完治は望めない。血液媒介の感染症を罹患する可能性も否定できない。近年の自己免疫疾患の治療法の進歩を考えると血漿補充療法は推奨されない。

解説

C1q 欠損症、C2 欠損症などごく少数例に、合併した難治性全身性エリテマトーデス（SLE）に 4 年から 10 年間、血漿を定期的に補充して SLE の症状、所見が改善したとの報告がある[28,29]。C2 欠損症は欧米では 20,000 人に 1 人と比較的頻度が高いが、日本人では報告が少ないため、適応となる患者が極めて少ない。

遺伝子組み換えヒト C2 を作製したとの報告はあるが、ヒトでの投与はまだ報告されていない[30]。ただし欠損補体成分や血漿の補充療法によって、炎症の材料となる補体が補充されて自己免疫疾患が逆に増悪する可能性も否定できない。近年 SLE に対して効果がある免疫抑制薬や生物学的製剤が登場してきており、血液媒介の感染症や抗体の出現の危険まで冒して血漿を投与する必要性は乏しいと考えられる。

検索式

PubMed で 2024 年 1 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 3 件を参考文献とした。

1. Plasma infusion and Complement deficiency　　123　件

参考文献

1. Steinsson K, Erlendsson K, Valdimarsson H. Successful plasma infusion treatment of a patient with C2 deficiency and systemic lupus erythematosus: clinical experience over 45 months. Arthritis Rheum. 32: 906-13, 1989
2. Mehta P, Norsworthy PJ, Hall AE, et al. SLE with C1q deficiency treated with fresh frozen plasma: a 10-year experience. Rheumatology (Oxford).49(4): 823-824, 2010
3. Martini PGV, Cook LC, Alderucci S, et al. Recombinant human complement component C2 produced in a human cell line restores the classical complement pathway activity in-vitro: an alternative treatment for C2 deficiency diseases. BMC Immunol.11: 43, 2010

【CQ4】　抗補体薬投与時に、先天性補体欠損症と同様のワクチンなどの感染症対策は必要か？

推奨

抗補体薬を投与開始する 2 週間前までに、先天性補体欠損症と同様のワクチンを接種することを推奨する。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

抗補体薬のうちヒト化抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブ・ラブリズマブ投与によって、先天性の C5 欠損症と同様の状態になっていると考えられる。実際にエクリズマブ投与後の髄膜炎菌感染症が増加しており死亡例も報告されている。それゆえ、髄膜炎菌ワクチンを接種することを推奨する。抗 C1s 抗体であるスチムリマブでは、髄膜炎菌ワクチンに加え、肺炎球菌ワクチンが、C3 阻害剤であるペグセタコプランでは、髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン、ヘモフィルス・インフルエンザ b 型ワクチンの接種が推奨されている。

解説

エクリズマブなどの C5 を標的にした治療薬投与によって髄膜炎菌による感染症が 1,000～2,000 倍増加することが FDA から報告されており、米国では髄膜炎菌ワクチンの接種が推奨されている。わが国でもエクリズマブの添付文書には、「原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。」と記載されている[21,31]。

髄膜炎菌ワクチンをあらかじめ投与していた患者でも髄膜炎菌感染症を発症することが報告されている[27]。この原因菌はワクチンによって予防できない B 群や、無莢膜型髄膜炎菌が多く認められる。欧米とくに英国、フランスではエクリズマブの投与中にはペニシリン系抗菌薬の予防投与が推奨されている。また、しばしば、ワクチンの効果が現れるワクチン接種後 2 週間より早期に抗補体薬を投与することもあり、その際には、抗菌薬の予防投与を考慮するべきである。しかしながらその予防効果については十分なエビデンスがないため、抗菌薬の予防投与は患者の個々の状況によって判断されるべきであり、一律には推奨されない。また、これまでに、抗 C1s 抗体や C3 阻害剤によって重症感染症を引き起こしたという報告はないが、抗 C1s 抗体や C3 阻害剤を投与する前に、それぞれ C1s 欠損症、C3 欠損症に準じて、髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン、ヘモフィルス・インフルエンザ b 型ワクチンなどの接種が推奨される。

検索式

PubMed で 2024 年 1 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 2 件と FDA の情報を参考文献とした。

1. eculizumab and vaccine and meningococcal　　65　件

参考文献

1. Food and Drug Administration. Alexion briefing information for the November 18, 2014, Meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. https//www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm423029.htm

重症先天性好中球減少症

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia: SCN)は末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC)が 500/□L 未満（多くは 200/□L 未満)の重症慢性好中球減少、骨髄像で前骨髄球、骨髄球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。表 1 に 2022 年の International Union of Immunological Society Experts Committee（IUIS）が提案した先天性好中球減少症の一覧を示す[1]。先天性好中球減少症の中で SCN に分類されているのは 5 種類の遺伝子（*ELANE*, *GFI1*, *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*)異常に起因する先天性好中球減少症である。その中で ELANE 異常症は、SCN と、ANC が正常レベルから重症好中球減少まで約 21 日周期で変動を示す周期性好中球減少症の 2 病型を示す。2018 年に SCN の新たな責任遺伝子として、*SRP54* が報告された[2]。SRP54 異常症は、今回 IUIS が提唱した分類では、先天性好中球減少症には分類されているものの、SCN には含まれていない。しかし 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ことから、本ガイドラインでは SRP54 異常症も SCN に含めた。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990 年代に granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)が治療に使用されるようになり、感染症による生命予後は劇的に改善した。しかし、国際先天性好中球減少症の登録事業（Severe chronic neutropenia international registry, SCNIR)からは、長期間の G-CSF 製剤使用により骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML)に進展する症例の増加が報告されている。したがって、感染症対策として G-CSF の使用は有用であるが、MDS/AML への進展を考慮したフォローが必要となる。現段階での唯一の根治療法は造血細胞移植であるが、その適応、移植時期、移植方法等の判断は難しいのが現状である。

【病因・病態】

発生頻度：世界では 100 万人に 3～8.5 人と推定されている[3]。確定的な数字はないが、本邦ではこれまでの集積から 100 万人に 1-2 人の発生頻度と推測

される。本邦では現在までに 100 例程度の患者数が集積されている。遺伝子解析が施行されている症例の集計から、本邦の SCN は主として ELANE 異常症(SCN1)と HAX1 欠損症(SCN3)に限定されていたが、 2016 年に G6PC3 欠損症(SCN4)の本邦第一例目が報告されている[4]。常染色体性顕性遺伝形式をとる ELANE 異常症が最も頻度が高く約 75～80%を占めている。HAX1 欠損症は Kostmann 病と呼ばれ、その頻度は約 15%である。全例が *HAX1* 遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で、常染色体潜性遺伝形式をとる。その他の GFI1 欠損症(SCN2)、G6PC3 欠損症、VPS45 欠損症(SCN5)の頻度は明らかではないが、非常に稀と考えられる。SRP54 異常症の頻度は不明であるが、フランスの先天性好中球減少症のレジストリーでは ELANE 異常症に次いで 2 番目に頻度が高いと報告されている[2]。

【臨床症状と重症度分類】

1）臨床症状

感染症の反復・重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通した臨床所見と経過である。乳児期早期より皮膚感染症（皮下膿瘍, 皮膚蜂巣炎)、細菌性肺炎、中耳炎、臍帯炎、口腔内感染症などの感染の反復と同時に重症化、慢性化が認められる。SCNIR（フランス）からの 143 例の ELANE 異常症患者の臨床症状をまとめた報告によると、病原菌は黄色ブドウ球菌（37.4%)、大腸菌(20%)、緑膿菌(16%)の順に多く認められ、真菌感染症は 1%であった[5]。また重症感染症の比率は 1 歳までが最も多く、6 歳以降は減少が認められている[5]。

2）身体所見

表 1 に示すように、一部の SCN は特徴的な合併所見を呈する。HAX1 欠損症ではてんかんをはじめとした中枢神経系（神運動発達遅滞，高次脳機能障害など)の合併症の頻度が高く、変異の部位によっては必発の症状であることが報告されている。また SCNIR（ヨーロッパ）からの HAX1 異常症 72 例をまとめた報告によると、特に女性において高率に性腺機能低下症が認められる[6]。G6PC3 欠損症は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張が高率に認める。VPS45 欠損症では腎肥大と骨髄線維化が認められる。*SRP54* 遺伝子異常は、SCN だけでなく Shwachman-Diamond 症候群（SDS）でも同定されており、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[7]。近年、ELANE 異常症でアミロイドーシスや全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血の合併例が報告されていることから、自己免疫、自己炎症疾患の側面についても注目されている[8,9]。

3）検査所見

末梢血血液検査では好中球減少、特に末梢血での ANC が 500/μL 未満（多くは 200/μL 未満)が持続し、単球増加、好酸球増加が認められることが多い。周期性好中球減少症では、3 週間隔で好中球減少（ANC が 150/μL 以下)と単球増加を相反して認め、SCN との鑑別に有用な所見となる。骨髄像では、骨髄顆粒球系細胞は正形成から低形成であり、前骨髄球あるいは骨髄球での成熟障害が特徴である。明らかな形態異常はみられない。赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。骨髄像から先天性好中球減少症を考慮し、遺伝子検査で確定診断することになる。ELANE 異常症が最も頻度が高いので、頻度順や特徴的な臨床症状を加味して、候補遺伝子の変異を解析することが望ましい。表 1 に示す責任遺伝子の変異が同定される。

4）鑑別診断

乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。乳幼児自己免疫性好中球減少症（autoimmune neutropenia, AIN)は、好中球特異抗原に対する自己抗体産生により、末梢での好中球破壊の亢進が起こり好中球減少症を呈する疾患である。現在施行されている抗好中球抗体の検査は感度、特異性において十分ではなく、検査としての限界がある。そのため、血清中の抗好中球抗体が陽性であってもそれだけで免疫性好中球減少症の確定診断にはいたらない点に留意し、臨床所見と経過、骨髄像を併せて診断することが重要である。
ELANE 異常症では好中球抗体の陽性率が高いとの報告もあり、免疫性好中球減少症の患者の臨床経過に何らかの "異常"（重症感染症の反復や G-CSF 使用の必要性が高い）がある場合には、遺伝子検査を延期すべきではない[10]。血清中の G-CSF 濃度測定（保険適用外)では SCN は著明な高値、AIN ではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。また、他の先天性骨髄不全症である SDS、先天性角化不全症などで好中球減少を示す疾患の除外が必要である。

5）重症度分類

重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。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り、造血細胞移植以外に治療法はない。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。

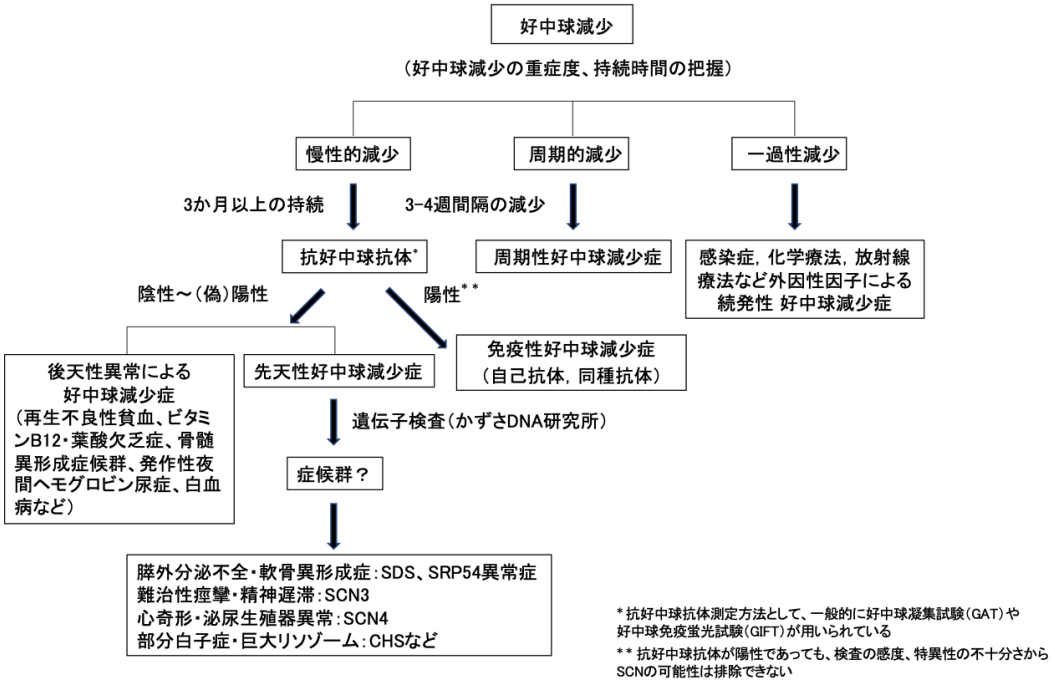
合併症

上記の身体所見の項目で記したように、責任遺伝子により特徴的な合併所見を呈する。感染症の反復、重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通して認められる。

【診断】

診断フローチャートを簡単に図に示す。3 か月以上にわたる慢性好中球減少を認めた場合、複数回の好中球数測定、周期性の有無、抗好中球抗体の存在などが診断の助けとなる。すべての好中球減少患者に対して一律に骨髄検査をする必要はない。感染症の重症度や反復性、感染症併発時の好中球の増加所見、自然治癒傾向の有無などの臨床経過を観察することが重要である。それでも乳幼児自己免疫性好中球減少症との鑑別が困難な場合、骨髄検査や遺伝子検査に進むべきである。

診断フローチャート（図）



【治療】

感染症対策が重要であり、Sulfamethoxazole-trimethoprim(ST)合剤（0.1g/kg/day、分 2）の連日投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアが必要である。ST 合剤の副作用として、発疹や血液障害があり、注意が必要である。G-CSF 投与で約 90%の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。フィルグラスチム（グラン®、フィ

ルグラスチム®）は 50 μg/m²/日、レノグラスチム（ノイトロジン®）は 2-5 μg/kg/day の低用量かつ連日もしくは隔日皮下注から開始し、末梢血所見や臨床症状を考慮しながら増量していく。

ただし、長期間の G-CSF 投与、特に高用量（8μg/kg 以上)の場合に MDS/AML への進展が高率に認められるので注意が必要である[11]。ELANE 異常症、HAX1 欠損症、G6PC3 欠損症及び SRP54 異常症では MDS/AML 発症例が報告されている（表 1）[3,6,12]。

現在、根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えているが、どの時点で造血細胞移植を行うか、確定したものはない。適切なドナーがいる場合には骨髄非破壊的前処置での移植が推奨されるが、生着不全には注意が必要である。

MDS/AML に移行した場合は、造血細胞移植が唯一の治療法であるが、その予後は不良である。MDS/AML 移行例では、抗がん剤による化学療法、寛解導入療法を行うと好中球の回復が認めないため注意が必要となる。

【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 G-CSF の長期投与と MDS/AML の発症頻度の関連が報告されており、慎重な経過観察が必要である。近年、本症における白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。第一段階として、G-CSF 受容体（*CSF3R*）に後天的な変異が発生する。それにより、C 末端を欠失した異常な G-CSF 受容体を持つ pre-leukemic 細胞となる。一部の症例では、これらの pre-leukemic 細胞に *RUNX1*、*ASXL1* などの遺伝子変異や、monosomy 7 などの染色体異常が加わり、AML へ進展すると考えられている[3,13]。したがって、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髄検査、染色体検査、monosomy 7 の有無や、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。

【診療上注意すべき点】

SCN では、口腔所見の悪化を ST 合剤の投与で予防することは、多くの症例で不可能である。G-CSF は好中球増加のみならず、口腔所見を劇的に改善させるが、G-CSF の投与を継続する場合（特に G-CSF 投与量が多い場合)には、根治療法である造血細胞移植を念頭に入れた経過観察が重要である。

【予後・成人期の課題】

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行進展が予後を左右する。慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発で、永久歯の維持が困難

となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる場合があり、QOL はかなり損なわれることとなる。

【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 35
- 指定難病
  原発性免疫不全症候群　告知番号 65

表 1 先天性好中球減少症の分類

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. 重症先天性好中球減少症（SCN）					
SCN1 (ELANE異常症)	ELANE	AD	MDS/白血病、SCNもしくは周期性好中球減少症	有り	報告有り
SCN2 (GFI1欠損症)	GFI1	AD	B/Tリンパ球減少		報告無し
SCN3 (HAX1欠損症、kostmann病)	HAX1	AR	認知・神経学的障害、MDS/白血病	有り	報告有り
SCN4 (G6PC3欠損症)	G6PC3	AR	先天性心疾患、泌尿生殖器異常、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張	有り	報告有り
SCN5 (VPS45欠損症)	VPS45	AR	髄外造血、骨髄線維化、腎肥大	無し	報告無し
2. 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
3. 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、リンパ系異常	有り	報告有り
4. P14/LAMTOR2欠損症	LAMTOR2	AR	好中球減少、低ガンマグロブリン血症、CD8+T細胞傷害活性低下、部分白皮症、成長障害	有り	報告無し
5. 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
6. Cohen症候群	VPS13B	AR	顔面形態異常、精神発達遅滞、肥満、難聴、好中球減少	有り	報告無し
7. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	USB1	AR	網膜症、発達遅滞、顔面形態異常、多形皮膚萎縮	有り	報告有り
8.JAGN1欠損症	JAGN1	AR	骨髄球分化障害、骨減少症	無し	報告有り
9. 3-Methylglutaconic aciduria	CLPB	AR	神経認知発達異常、小頭症、低血糖、筋緊張低下、運動失調、痙攣、白内障、子宮内発育遅延	有り	報告有り
10. 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
11. 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
12. Specific granule欠損症	CEBPE	AR	好中球減少、２分葉核好中球	不明	報告無し
13. 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		報告有り
	EFL1	AR	汎血球減少、膵外分泌不全		報告無し
14. HYOU1欠損症	HYOU1	AR	低血糖、炎症性合併症	有り	報告無し
15. SRP54異常症	SRP54	AD	好中球減少、膵外分泌不全	有り	報告有り
16. CXCR2欠損症	CXCR2	AR	好中球減少、Myelokathexis, 反復性歯肉炎、口腔内潰瘍、高ガンマクロブリ	有り	報告無し

MDS: myelodysplastic syndrome, ER: endoplasmic reticulum

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

2 章 推奨

【CQ1】 ST 合剤をはじめとした抗菌薬は感染症予防に有効か？

推奨
重症先天性好中球減少症例の感染予防に ST 合剤投与は推奨される。 エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

有効性を示す強いエビデンスはないが、ST 合剤が重症先天性好中球減少症の感染予防に推奨される。

解説

ST 合剤の有効性についてのランダム化比較試験の報告はない。しかし、白血病における好中球減少や、慢性肉芽腫症等の好中球機能異常を有する他疾患における ST 合剤の有効性を考慮すると、感染症の合併頻度や重症度に応じて推奨される治療法である。歯肉炎、口内炎には部分的にしか効果はない[14]。

【CQ2】 SCN の感染症予防・治療として G-CSF は有効か？

推奨
重症先天性好中球減少症の感染症予防・治療として G-CSF 投与は推奨される。 エビデンスレベル　A　推奨の強さ　1

要約

強いエビデンスにもとづき、G-CSF 投与は重症先天性好中球減少症の感染予防・治療に推奨されている。

解説

SCN に対する G-CSF 投与の有効性と安全性について検討した試験として、ランダム化比較試験と多施設共同観察研究の報告がある[15,16]。ランダム化比較試験では、G-CSF 投与を受けた 120 例中 108 例で好中球絶対数（ANC)の増加（1,500/μL 以上)、骨髄での成熟好中球割合の増加を認めた。感染関連事象は 50%減少、抗生剤投与は 70%減少した[15]。多施設共同観察研究においては、G-CSF 投与により感染および入院の頻度の減少を認めている[16]。G-CSF 投与の

副作用として血小板減少、脾腫大、中等度の貧血、骨痛、皮疹等が報告されている。

G-CSF の投与量や投与頻度、定期投与とするか感染時のみの投与とするかは、G-CSF への反応性や感染症の合併頻度に応じて、個々に決定することが推奨される。長期間の G-CSF 投与と MDS/AML 発症の関連性を示す複数の報告があるため、その使用には十分な注意が必要である[11,17-20]。長期に G-CSF 投与を受けている SCN 患者 374 名について解析を行った SCINR の最新の報告では、15 年間 G-CSF 製剤の使用した患者における MDS/AML の累積発症率は 22%であった[11]。投与量を 8μg/kg 未満と以上に区別すると、前者での MDS/AML の発症頻度は 15%であり、後者の場合には MDS/AML の発症頻度は 34%であったことが報告されている[11]。

SCINR では、周期性好中球では 1-3μg/kg/day、重症先天性好中球減少症では 5μg/kg/day の低用量から投与を開始することを推奨している[3,14]。投与量を 10-14 日毎に徐々に増量し ANC が 1,000/μL 以上が維持できるように調整する。最小容量が決定したら投与回数の調整を行う。モニタリングは 4-6 か月毎が推奨される[14]。G-CSF 投与量が 25-50 μg/kg/day 以上でも ANC が 500/μL 未満であれば、G-CSF 抵抗性として造血細胞移植が推奨されている[3]。

【CQ3】 造血細胞移植は根治治療として推奨されるか？

推奨

G-CSF に反応不良の SCN 患者や MDS/AML を発症した患者において推奨される。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

有効性を示す強いエビデンスはないが、SCN 患者が MDS/AML に移行した場合は、造血細胞移植が唯一の治療法となる。悪性転化前に移植を行うという点から、適切なドナーが存在し、G-CSF に反応不良の患者においても造血細胞移植は推奨される。

解説

G-CSF が SCN 患者における感染症コントロールに有効であるため、欧米では造血細胞移植は必須の選択肢ではなく、G-CSF に無反応もしくは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者に限定されていることが多い[21-25]。造血細胞移植の適応があると考えられている G-CSF に無反応な患者においても、造

血細胞移植はさまざまな合併症の危険性を有するため、移植の適切な時期についてのコンセンサスは得られていない。MDS/AML に進展した患者においては、造血細胞移植は生存のためにほぼ不可欠な選択肢となる。Choi ら[26]の報告では 1997-2001 年に MDS/AML に対して HSCT を施行された SCN 患者の内、MDS で移植された 2 例は生存しているが、4 例の AML 合併例では HSCT 前に全例寛解導入療法を施行され、全例死亡しており、より早期の骨髄移植を推奨している。

欧州（EBMT）からの報告では、1999 年から 2012 年に欧州や中東で HSCT を施行した 136 名の SCN 患者について解析を行った結果、3 年 OS は 82%、3 年 EFS は 71%、TRM は 17%であった[25]。多変量解析の結果、10 歳以下、最近施行された HSCT、HLA 一致血縁もしくは非血縁ドナーにおいて、有意差をもって OS が高かった。生着不全が 10%、grade2-4 の急性 GVHD が 21%と報告されている。慢性 GVHD の 1 年累積発症率は 20%であった。中央値 4.6 年の観察期間で二次がんの発症は認めていない。このことから HLA 一致ドナーからの移植や、10 歳以下の低年齢での移植は考慮されてもよいと報告している。複数の症例報告においても良好な移植成績が得られている。また最近のフランスからの報告では、2005 年から SCN の移植適応を、それまでの G-CSF に無反応もしくは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者から、G-CSF を 15μg/kg/day 以上の定期投与を受けている患者まで拡大したところ、2005 年以降白血病の合併を認めなかった[27]。このことから HLA 一致率の高い本邦での移植対象については、悪性転化前に移植を行うという点から、適切なドナーがいる場合には、G-CSF に反応性がない患者や AML/MDS を合併した患者以外にも適応されうる。

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. Bellanné-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C, et al. Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. *Blood* 2018, 132:1318-1331.
3. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, et al. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers* 2017, 3:17032.

4. 大矢曉 友, 後藤幸子, 金山拓誉, ほか: G6PC3 遺伝子変異を認めた重症先天性好中球減少症の一例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2016, 53 巻 4 号:247.
5. Rotulo GA, Plat G, Beaupain B, et al. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, c haracterise patients with ELANE-related neutropenia: a French Severe Chronic Neutropenia Registry study. *Br J Haematol* 2021, 194:908-920.
6. Pogozhykh D, Yilmaz Karapinar D, Klimiankou M, et al. HAX1-related congenital neutropenia: Long-term observation in paediatric and adult patients enrolled in the European branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR). *Br J Haematol* 2023.
7. Carapito R, Konantz M, Paillard C, et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. *J Clin Invest* 2017, 127:4090-4103.
8. Krzyzanowski D, Oszer A, Madzio J, et al. The paradox of autoimmunity and autoinflammation in inherited neutrophil disorders - in search of common patterns. *Front Immunol* 2023, 14:1128581.
9. Zhang D, Su G, Hao S, et al. Paediatric autoimmune diseases with ELANE mutations associated with neutropenia. *Pediatr Rheumatol Online J* 2023, 21:41.
10. Dobrewa W, Madzio J, Babol-Pokora K, et al. A high prevalence of neutrophil-specific antibodies in ELANE-mutated severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2023, 70:e30247.
11. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 2010, 150:196-199.
12. Sabulski A, Grier DD, Myers KC, et al. Acute myeloid leukemia in SRP54-mutated congenital neutropenia. *EJHaem* 2022, 3:521-525.
13. Klimiankou M, Uenalan M, Kandabarau S, et al. Ultra-Sensitive CSF3R Deep Sequencing in Patients With Severe Congenital Neutropenia. *Front Immunol* 2019, 10:116.
14. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011, 6:26.
15. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor

(filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993, 81:2496-2502.
16. Donadieu J, Boutard P, Bernatowska E, et al. A European phase II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children. Lenograstim Study Group. *Eur J Pediatr* 1997, 156:693-700.
17. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000, 96:429-436.
18. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005, 90:45-53.
19. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006, 107:4628-4635.
20. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 2004, 103:4119-4125.
21. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, et al. Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Am J Hematol 2012, 87:238-243.
22. Zeidler C, Welte K, Barak Y, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000, 95:1195-1198.
23. Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases. *Pediatr Transplant* 2010, 14:657-663.
24. Ferry C, Ouachee M, Leblanc T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* 2005, 35:45-50.

25. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2015, 126:1885-1892; quiz 1970.
26. Choi SW, Boxer LA, Pulsipher MA, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia with evidence of leukemic transformation. *Bone Marrow Transplant* 2005, 35:473-477.
27. Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F, et al. HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. *Bone Marrow Transplant* 2020, 55:1614-1622.

周期性好中球減少症

1 章 疾患の解説

【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 および 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。さらに、CyN では ELANE を発現していない初期 CD49f+造血幹細胞が G-CSF に応答し造血幹細胞特異的転写因子である C/EBPα、MLL1、HOXA9 などが発現するが、SCN ではこれら転写因子の発現増加が認められなかったと報告されており、両者の phenotype の違いに関連している可能性がある[12]。



【臨床像】

1）臨床症状　2）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。ELANE 異常症においてはアミロイドーシスや全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血の合併例が報告されており、ELANE 異常症における自己免疫、自己炎症疾患の側面についても注目されている [13, 14]

3）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。

4）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。最近 ELANE 異常症では好中球抗体の陽性率が高いとの報告もあり、免疫性好中球減少症の患者の臨床経過に何らかの "異常"（重症感染症の反復や G-CSF 使用の必要性が高い）がある場合には、遺伝子検査を延期すべきではない[15]。臨床経過を慎重に観察することが重要である。

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[16]。

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

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。

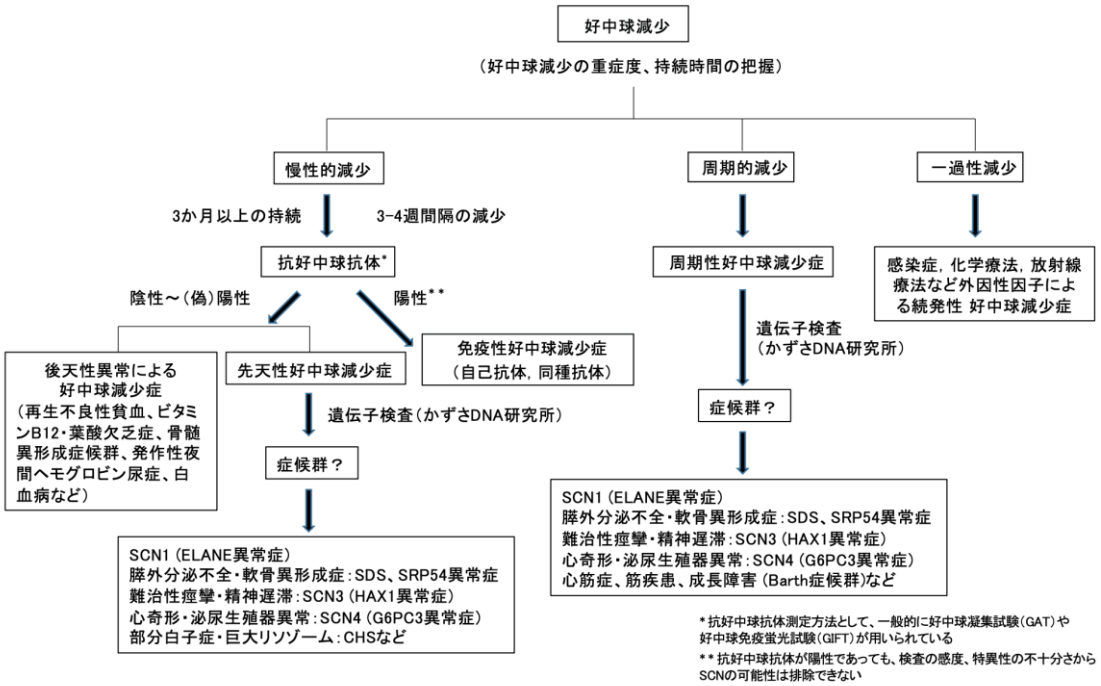


図 2

【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[17]。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。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[18]。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

参考文献

1. Horwitz M, Benson KF, Person RE, et al. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet*. Dec 1999;23(4):433-6. doi: 10.1038/70544.
2. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. Aug 2017;178(3):351-363. doi: 10.1111/bjh.14677.
3. Cipe FE, Celiksoy MH, Erturk B, et al. Cyclic manner of neutropenia in a patient with HAX-1 mutation. *Pediatr Hematol Oncol.* Apr 2018;35(3):181-185. doi: 10.1080/08880018.2018.1486489.
4. Tayal A, Meena JP, Kaur R, et al. A Novel Homozygous HAX1 Mutation in a Child With Cyclic Neutropenia: A Case Report and Review. *J Pediatr Hematol Oncol.* Mar 1 2022;44(2):e420-e423. doi: 10.1097/MPH.0000000000002110.
5. Alangari AA, Alsultan A, Osman ME, et al. A novel homozygous mutation in G6PC3 presenting as cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in the same family. *J Clin Immunol.* Nov 2013;33(8):1403-6. doi: 10.1007/s10875-013-9945-7.

6. Dinca AA, Chien WM, Chin MT. Identification of novel mitochondrial localization signals in human Tafazzin, the cause of the inherited cardiomyopathic disorder Barth syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. Jan 2018;114:83-92. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.11.005.
7. Sabbah HN. Elamipretide for Barth syndrome cardiomyopathy: gradual rebuilding of a failed power grid. *Heart Fail Rev*. Sep 2022;27(5):1911-1923. doi: 10.1007/s10741-021-10177-8.
8. Carapito R, Konantz M, Paillard C, et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. *J Clin Invest*. Nov 1 2017;127(11):4090-4103. doi: 10.1172/JCI92876.
9. Lee JH, Bae SH, Yu JJ, et al. A case of Shwachman-Diamond syndrome confirmed with genetic analysis in a Korean child. *J Korean Med Sci.* Feb 2008;23(1):142-5. doi: 10.3346/jkms.2008.23.1.142.
10. Köllner I, Sodeik B, Schreek S, et al. Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood.* Jul 15 2006;108(2):493-500. doi: 10.1182/blood-2005-11-4689.
11. Mir P, Klimiankou M, Findik B, et al. New insights into the pathomechanism of cyclic neutropenia. *Ann N Y Acad Sci.* Apr 2020;1466(1):83-92. doi: 10.1111/nyas.14309.
12. Zeidler A, Borbaran-Bravo N, Dannenmann B, et al. Differential transcriptional control of hematopoiesis in congenital and cyclic neutropenia patients harboring ELANE mutations. *Haematologica*. May 1 2024;109(5):1393-1402. doi: 10.3324/haematol.2023.284033.
13. Krzyzanowski D, Oszer A, Madzio J, et al. The paradox of autoimmunity and autoinflammation in inherited neutrophil disorders - in search of common patterns. *Front Immunol.* Jun 7 2023;14:1128581. doi: 10.3389/fimmu.2023.1128581.
14. Zhang D, Su G, Hao S, et al. Paediatric autoimmune diseases with ELANE mutations associated with neutropenia. *Pediatr Rheumatol Online J*. Apr 28 2023;21(1):41. doi: 10.1186/s12969-023-00824-9.
15. Dobrewa W, Madzio J, Babol-Pokora K, et al. A high prevalence of neutrophil-specific antibodies in ELANE-mutated severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. Apr 2023;70(4):e30247. doi: 10.1002/pbc.30247.

16. Klimiankou M, Mellor-Heineke S, Klimenkova O, et al. Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML. *Blood*. May 26 2016;127(21):2638-41. doi: 10.1182/blood-2015-12-685784.
17. Dale DC, Bolyard A, Marrero T, et al. Long-Term Effects of G-CSF Therapy in Cyclic Neutropenia. *N Engl J Med*. Dec 7 2017;377(23):2290-2292. doi: 10.1056/NEJMc1709258.
18. Peacock ME, Arce RM, Cutler CW. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis*. Oct 2017;23(7):866-888. doi: 10.1111/odi.12584.

2 章 推奨

【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。 エビデンスレベル　B　推奨の強さ　2

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、重症およ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 2023 年 12 月 12 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”　133 件

参考文献

1. Dale DC, Bolyyard AA, Marrero V, et al: Long-term effects of G-CSF therapy in cyclic neutropenia. N Engl J Med 2017; 377: 2290-2292.
2. Rotulo GA, Plat G, BeaupainB, et al. 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, et al. 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。

エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

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[1-2]

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 2023 年 12 月 12 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”　30 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.

高 IgE 症候群

1 章 疾患の概説

【疾患背景】

高 IgE 症候群は、新生児期より発症する重症のアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、皮膚粘膜のカンジダ症を特徴とする古典的高 IgE 症候群(Job's 症候群)が最初に報告された。その多くで特有の顔貌、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、軽微な外力による骨折（病的骨折）、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延などを合併する[1,2]。近年、重症アトピーと考えられていた症例の中に、さまざまな単一遺伝子の異常が原因で、易感染性と高 IgE 血症を呈する広義の高 IgE 症候群の報告が増えてきている[3]。

【病因・病態】

古典的高 IgE 症候群の病因は *STAT3* 遺伝子の突然変異による機能異常である[4,5]。突然変異は STAT3 分子の片アレルに起こるミスセンス変異がほとんどで、ごく一部がフレームシフトを起こさない小さな遺伝子欠失である。これらの変異は機能的にはドミナントネガティブ、片アレルの遺伝子変異がもう一方の正常アレルの STAT3 機能を阻害する作用を有する。STAT3 以外でも、STAT3 経路のシグナル伝達が障害される *IL6ST* や、*STAT3* の遺伝子発現が障害される *ZNF341* の遺伝子異常で発症する高 IgE 症候群は、STAT3 パスウェイの異常が原因で発症するが、STAT3 パスウェイに異常が存在しない高 IgE 症候群も存在する。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状

古典的高 IgE 症候群の典型的な症状の 1 つに、炎症所見の減弱した細菌性膿瘍（cold abscess）があるが、抗菌薬の早期投与により皮膚細菌感染症の管理が改善したこともあり、最近の症例ではその頻度が低下している。特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延を呈する典型的症例では、臨床症状のみから高い確率で診断が可能である。広義の高 IgE 症候群では、高 IgE 血症と易感染性だけを特徴とする。

2）身体所見

古典的高 IgE 症候群に特徴的な顔貌、皮膚膿瘍、新生児期に発症する重症のアトピー性皮膚炎(newborn rash)、皮膚粘膜のカンジダ症、乳歯の脱落遅延、脊椎側弯症、関節過伸展、鼻根間距離の拡大、高口蓋、正中線の奇形等の特徴的な身体所見を認める。

3）検査所見

古典的高 IgE 症候群の診断に最も重要な臨床検査は高 IgE 血症で、ほぼすべての症例で 2,000 IU/mL 以上の著しい高 IgE 血症が見られる。出生直後は認めないことも有り、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高 IgE 血症はほぼ必発である。感染症の起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的 IgE が上昇しており、本症においては抗原特異的 IgE 産生が亢進していると考えられる。また、好酸球数は約 90%の症例で末梢血中の好酸球数が 700 個/mL 以上に増加している。末梢血中の Th17 細胞数とメモリーB 細胞数が減少している[6]。広義の高 IgE 症候群では、高 IgE 血症以外の特徴的な検査所見は原因遺伝子ごとに異なる。確定診断は遺伝子検査により行われるが、これまでに報告されている原因遺伝子 *STAT3, CARD11, ERBB2IP, IL6ST, IL6R, PGM3, TGFBR1, TGFBR2, SPINK5, TYK2, ZNF341* の遺伝子パネル検査が推奨される。

4）鑑別診断

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

5）重症度分類

軽症

アトピー性疾患に対する副腎皮質ステロイドの内服、抗菌薬・抗真菌薬等の投与を必要とせず、治療の必要な感染症のエピソードが年２回以内で入院治療の必要が過去１年間にないもの。

中等症

抗菌薬・抗真菌薬等の予防投与により、治療の必要な感染症のエピソードが年２回以内で入院治療の必要がなく、肺嚢胞を認めないもの。

重症

抗菌薬・抗真菌薬等の予防投与を受けても、治療の必要な感染症のエピソードが年 3 回以上、または年１回以上の入院治療の必要なもの。肺嚢胞を認めるもの。

6）合併症

1）肺嚢胞

古典的高 IgE 症候群の約 3 分の 2 の成人症例においては、肺炎罹患後に気管支拡張症や肺嚢胞などの肺の器質的病変を合併する。肺嚢胞は、肺炎に罹患し

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

2) 帯状疱疹

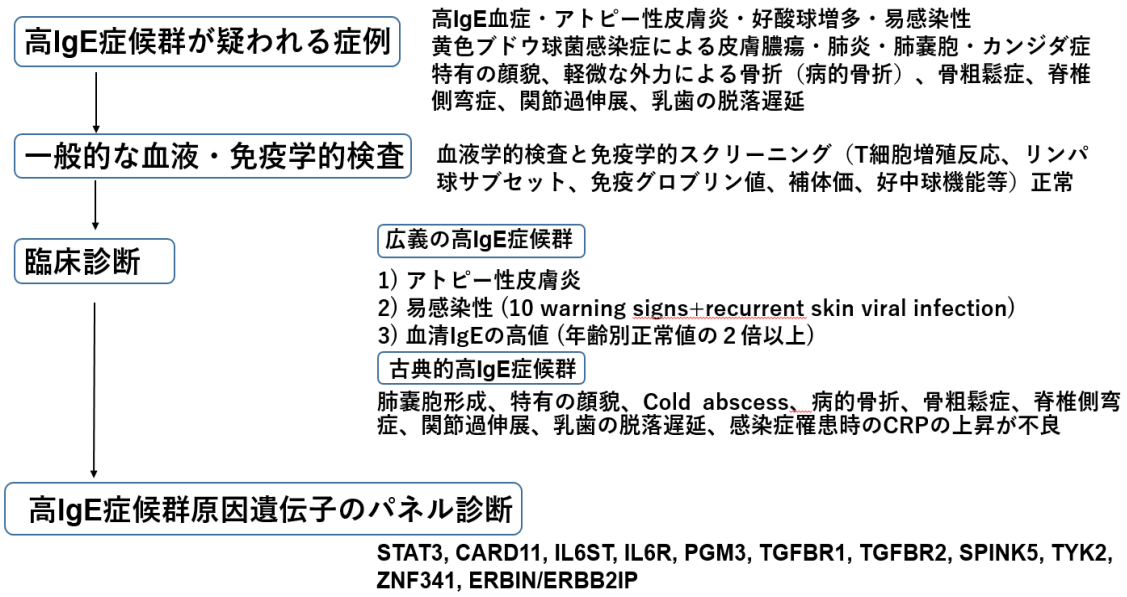
古典的高 IgE 症候群の *STAT3* 遺伝子異常による高 IgE 症候群においては、水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化による帯状疱疹の罹患率が高いことを報告されている[7]。患児では、全体の約 3 分の 1 が帯状疱疹に罹患しており、この罹患率は正常人と比較して 6 から 20 倍高い。その原因は、末梢血中のセントラルメモリーT 細胞の減少であり、それに一致して末梢血中の EB ウイルスの DNA 量も高いことが示されている。一部の潜伏感染するウイルスに対する防御が低下している可能性が示唆されている。

【診断】

古典的高 IgE 症候群は、アメリカ国立衛生研究所の診断スコアにより臨床診断されることが多かった。血清 IgE 値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・上気道炎の罹患回数、アトピー性皮膚炎の程度、肺の器質的病変、新生児期の皮疹、カンジダ症、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、関節過伸展、悪性リンパ腫、高口蓋の有無等の臨床診断基準の有無を得点化し、高得点のものを高 IgE 症候群と診断する。これを簡便し、かつ感度と特異度を上げる検討が最近の原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究（PID 診断・野々山班）で実施され、診断フローチャートに記載の診断基準を提唱している。複合免疫不全症等で高 IgE 血症を呈することのある原発性免疫不全症を除外して、①肺嚢胞、②４回以上の肺炎、③病的骨折、④４本以上の乳歯の脱落遅延、⑤カンジダ症の 5 項目のうち 2 項目を満たせば、20 項目の NIH スコア以上の感度と特異度が得られる。

それ以外の広義の高 IgE 症候群に関しては、年齢別正常値の 2 倍以上の高 IgE 血症に易感染性（10 warning signs + recurrent skin viral infection）を合併し、複合免疫不全症等の類似の疾患を鑑別するために末梢血中のリンパ球数, CD4, CD8 T 細胞数, B 細胞数, T 細胞増殖反応が正常なものとする。

<u>診断フローチャート</u>



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

【治療】

古典的高 IgE 症候群では、新生児期からの重症アトピー性皮膚炎(newborn rash)により疑い、IgE 値と遺伝子診断により早期確定診断ができれば、早期治療開始により肺の器質的変化を予防できる可能性がある。

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

根治療法として、古典的高 IgE 症候群には非造血系組織の症状がみられるため、造血細胞移植はあまり実施されてこなかったが、Th17 細胞の分化障害が

細菌・真菌感染症の発症に関与していることが明らかになってきたので、肺の感染症のコントロールが困難な症例等では造血細胞移植の適応が検討されている。

【フォローアップ指針】

肺の器質的変化（気管支拡張症と肺嚢胞）が患児の予後に重要な因子で、胸部 CT 等による定期的フォローアップが重要である。冠動脈瘤や脳血管障害の合併が報告されており、心エコー等によるフォローアップが推奨される[8]。

【診療上注意すべき点】

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

【予後・成人期の課題】

1）耳鼻科領域の感染症

古典的高 IgE 症候群においては、小児期だけでなく成人になっても、慢性の中耳炎や副鼻腔炎に罹患する。約半数の症例で慢性副鼻腔炎がみられ、咽頭炎、扁桃炎、咽頭膿瘍、乳突蜂巣炎などがそれぞれ 10%以上の頻度でみられる。起炎菌は緑膿菌が多く、それに次いで黄色ブドウ球菌である。肺炎球菌、大腸菌、クレブジエラ、インフルエンザ桿菌などを起炎菌とするものもある[9]。これには、前述の特異抗体の産生不全が関与している可能性が示唆されている。

2）悪性腫瘍

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

3）頚椎変性疾患

脊椎側弯症は全体の約 1/4 で見られる古典的高 IgE 症候群の合併症だが、脊椎側弯症の見られない症例においても、30 歳以降、特に 45 歳以降で頸椎の変性疾患が高頻度見られる事が報告された[10]。頸椎前弯の減少、頸椎後弯、頸椎すべり症、頸椎脊柱管狭窄症、頚髄圧迫、頚髄軟化症と進行する。治療は対症療法になるが、定期的 MRI 等による早期発見と早期治療開始が必要である。

【社会保障】

- 小児慢性特定疾患
  第 10 群-49　高 IgE 症候群
- 指定難病
  65 番　原発性免疫不全症候群

2 章 推奨

【CQ1】　高 IgE 症候群の診断に必要な検査は何か

推奨
高 IgE 症候群の診断には遺伝子診断が必要である。 エビデンスレベル　B　推奨の強さ　1

要約

高 IgE 症候群は、易感染性と高 IgE 血症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

高 IgE 症候群の原因遺伝子には、*STAT3, CARD11, IL6ST, IL6R, PGM3, TGFBR1, TGFBR2, SPINK5, TYK2, ZNF341, ERBIN/ERBB2IP* が報告されている。ERBIN 欠損症は 1 家系 3 名の報告があるが(Lyons et.al., JEM, 214, 669, 2017)、報告の変異 D530Y は、gnomAD での正常人中の頻度が 7.0×10^{-5} であるため、同一の変異が見つかった場合でも診断には注意が必要である。

【CQ2】　古典的高 IgE 症候群に抗菌薬の予防投与は推奨されるか

推奨
抗細菌薬の予防投与は推奨される。 エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

高 IgE 症候群で頻度の高い細菌感染症は、黄色ブドウ球菌を中心とするグラム陽性菌である。ランダム化比較試験等の強いエビデンスを有する報告は認められないが、フランスの 60 例の *STAT3* 変異で発症する高 IgE 症候群では、その 90%の症例で抗菌薬の予防投与が実施されている [9]。

解説

黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、第一選択としては、ST 合剤が用いられる。ペニシリナーゼ耐性のペニシリン系抗生物質(フルクロキサシリン)やマクロライド系(アジスロマイシン)が投与されることもある。

【CQ3】　古典的高 IgE 症候群に抗真菌薬の予防投与は推奨されるか

推奨

抗真菌薬の予防投与は推奨される。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

強いエビデンスの報告は認められないが、米国の 69 例の常染色体性顕性遺伝で発症する高 IgE 症候群では、その 87%の症例で抗真菌薬の予防投与が実施されている[11]。

解説

真菌対策として、特にアスペルギルス感染症対策として、ボリコナゾ-ル、イトラコナゾ-ル、ポサコナゾ-ル等の抗真菌薬の予防投与が推奨される。

【CQ4】　古典的高 IgE 症候群に免疫グロブリン補充療法は推奨されるか

推奨

抗菌薬の予防投与で感染症が十分にコントロールできず、抗原特異的抗体産生に障害が見られる症例では考慮される。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

フランスからの報告ではその 53%で、アメリカからの報告ではその 31%で免疫グロブリンの補充療法が実施されている[9,11]。

解説

特異抗体の産生不全を認めることから、免疫グロブリン補充療法を推奨しているグループもあるが、十分なエビデンスは得られていない。

【CQ4】　古典的高 IgE 症候群に予防接種は推奨されるか

推奨

STAT3 異常による高 IgE 症候群には、BCG 等の生ワクチンを含めて通常の予防接種が推奨される。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

ワクチン接種後に、抗体価上昇の確認が望ましい。

推奨

STAT3 異常以外の高 IgE 症候群では、疾患に特異的な副反応の報告があり専門家へのコンサルトが必要である。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

STAT3 異常による高 IgE 症候群の予防接種に関して、2012 年のフランスから 20 例に BCG を接種して 1 例も副反応が見られなかったと報告されている[9]。

解説

2017 年の中国からの報告で、16 例中 2 例の STAT3 異常による高 IgE 症候群で BCG の肺への播種が見られたとの報告があり、今後の推移を注意深く見守る必要がある[12]。

【CQ6】　古典的高 IgE 症候群に対し、肺嚢胞の外科的切除術は推奨できるか？

推奨

肺嚢胞のアスペルギルス感染症、多剤耐性緑膿菌感染症が抗生剤投与で改善しない場合には考慮されるが、他の肺の空洞性病変に対する外科的切除術と比較すると合併症の頻度が高く積極的には推奨はしない。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

アメリカからの STAT3 異常による 32 例の高 IgE 症候群の報告では、その 50%以上で膿胸等の合併症が発症するとされる[11]。

解説

感染巣となる肺嚢胞を外科的に切除することも考えられるが、その際の合併症の頻度が高いとの報告があり、手術適応については慎重に検討する必要がある。

【CQ7】　古典的高 IgE 症候群に対し、造血細胞移植は推奨されるか

推奨

感染症とその他合併症に対して、通常の治療で対処できない場合には、造血細胞移植が考慮される。

エビデンスレベル　D　推奨の強さ　2

要約

アメリカからの報告では、高 IgE 症候群 69 症例中 4 例で造血細胞移植が実施されたが、1 例が死亡、1 例が来院中止でフォローアップできず、2 例が生

存、1 例でのみ抗菌薬の予防投与と免疫グロブリン補充が中止できたと報告した[11]。造血細胞移植の効果に否定的だった英国のグループが[13]、7 例に造血細胞移植を施行、肺と皮膚の感染症に有効であることを示し、対象症例と時期は今後の検討課題と報告した[14]。1 例で心筋梗塞により早期死亡があり、移植後の慎重な経過観察の必要性が示唆された[8]。

解説

根治療法として、造血細胞移植が有効な可能性が考えられる。現時点では十分なエビデンスは得られていないが、その適応について検討が必要な症例が存在する。

検索式　2023/11/30

“Hyper-IgE syndrome”	758	件
“Hyper-IgE syndrome”AND “Prophylaxis”	21	件
“Hyper-IgE syndrome”AND “Immunoglobulin replacement”	9	件
“Hyper-IgE syndrome”AND “Vaccination”	5	件
“Hyper-IgE syndrome”AND “Lung” AND “Surgery”	13	件
“Hyper-IgE syndrome”AND “Stem cell transplantation”	44	件

参考文献

1. Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. Lancet 287: 1013-1015, 1966.
2. Minegishi Y. STAT3 at the center of the causative gene network of the Hyper-IgE syndrome. Curr Opin Immunol. 80, 102264, 2023
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al., Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 42, 1473-1507, 2022
4. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature 448, 1058-1062, 2007
5. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ, et al, STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. New Engl. J. Med. 357, 1608-1619, 2007.
6. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. J. Exp. Med. 206, 1291-1301, 2009

7. Siegel AM, Heimall J, Freeman AF, et al., A critical role for STAT3 transcription factor signaling in the development and maintenance of human T cell memory. Immunity. 35, 806-818, 2011.
8. Ponsford MJ, Clark J, Mock J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation and vasculopathy associated with STAT3-dominant-negative hyper-IgE syndrome. Front Pediatr 8 : 1-8, 2020
9. Chandesris MO, Melki I, Natividad A, et al., Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome Molecular, Cellular, and Clinical Features From a French National Survey. Medicine (Baltimore) 91, e1-19, 2012
10. Mitchell AL, Urban AK, Freeman AF, et al, An unusual pattern of premature cervical spine degeneration in STAT3-LOF. J Clin Immunol 41, 576, 2021
11. Gernez Y, Freeman AF, Holland SM, et al., Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry. J Allergy Clin Immunol Pract 6, 996, 2018
12. Wu J, Chen J, Tian ZQ, et al. Clinical Manifestations and Genetic Analysis of 17 Patients with Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in Mainland China. J Clin Immunol, 37, 166-179, 2017
13. Gennery AR, Flood TJ, Abinun M, et al., 2000. Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome. Bone Marrow Transplant 25: 1303-5, 2000
14. Harrison SC, Tsilifis C, Slatter MA, et al., Hematopoietic stem cell transplantation resolves the immune deficit associated with STAT3-dominant negative hyper-IgE syndrome.

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）
(immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: IPEX)

1章 疾患の解説

【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[1]。免疫抑制療法や造血細胞移植（HCT）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* の異常によって引き起こされ、全世界で300例以上の報告がある[2]。*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症候群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 GOF、STAT3 GOF、DOCK8欠損症などの先天性免疫異常症であることが明らかとなっている[3]。

【病因・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。

【臨床像と重症度分類】
1）臨床症状　2）身体所見[2]

古典的三徴は腸症・内分泌異常・皮疹であるが必ずしもすべてはそろわず、臨床像は多彩である（表）。初発症状は新生児期から乳児期前半に始まり、1歳まで（中央値 0.2 歳）に何らかの自己免疫疾患を発症する。

1）腸症

最多の合併症であり約半数の患者で初発症状となる。乳児期早期に難治性下痢で発症し、水様性であることが特徴である。主な病変は小腸にあり、組織学

的には広範囲に絨毛萎縮、粘膜びらん、および炎症細胞浸潤を呈するが IPEX 症候群に特異的な所見ではない。

2) 内分泌異常

1 型糖尿病および甲状腺機能低下症が多くを占め、新生児期から乳児期に発症する。1 型糖尿病は約 2 割の患者で初発症状となり、甲状腺機能低下症は新生児マススクリーニングで見つかる場合がある。

3) 皮疹

皮疹の性状はさまざまで、湿疹、アトピー性皮膚炎、紅皮症、蕁麻疹、白斑、脱毛、あるいは水疱などを呈し、特異的なものはない。

4) その他の症状

三徴以外の自己免疫疾患としては、自己免疫性肝炎、溶血性貧血、血小板減少症、好中球減少症などがある。感染症の病原体ではブドウ球菌、サイトメガロウイルスおよびカンジダが多いが、本疾患の感染症は低栄養、血球減少、あるいは免疫抑制療法などによる影響が大きいと考えられている。

表. IPEX 症候群と IPEX 様症候群の臨床症状（文献 2 より引用改変）

症状	IPEX 症候群（n = 312), %	IPEX 様症候群(n = 98),%
腸症（生検で証明）	70	77
自己免疫	69	73
皮疹	66	63
下痢	56	42
内分泌疾患	51	45
成長障害	34	38
血液疾患	34	25
腎疾患	20	17
敗血症	19	13
食物アレルギー	19	10
肝胆道疾患	14	11
肺炎	11	31
臓器肥大	10	23
神経疾患/学習障害	8	11
耳鼻咽頭疾患	7	16

リウマチ性疾患	7	14
心血管疾患	5	2
喘息	5	1
副鼻腔炎	4	10
膿瘍	2	5
悪性腫瘍	2	2
気管支拡張症	0.3	14

3）検査所見

IPEX症候群でよくみられる所見として、血球減少、好酸球増多、血清IgE・IgA増加、およびリンパ球のCD4/CD8比の上昇が知られている。他のリンパ球サブセットとリンパ球幼若化試験は異常がないことが多く、血清IgG・IgMは一般的に正常か、腸管の蛋白漏出を伴う場合は低値となる[5]。標的臓器に対応する自己抗体が検出される場合があり、抗腸管上皮細胞抗体（AIE-75抗体、抗Villin抗体）[6,7]、抗GAD 抗体、抗甲状腺抗体、クームス抗体、抗血小板抗体、抗好中球抗体などの自己抗体が検出される[2]。中でも抗腸管上皮細胞抗体は特異性が高いが、2024年3月時点で保険適用はない。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[3]。末梢血フローサイトメトリーでは多くの患者で$CD4^+CD25^+$Tリンパ球のFOXP3蛋白発現が減少する[8]が、FOXP3蛋白の完全欠損は稀であり判断が難しいことと、Tregの数そのものは必ずしも欠損しないことに注意が必要である。明らかなFOXP3蛋白発現の減少を伴わず、*in vitro*解析でTregの機能低下のみを示した例も報告されている[9]。

4）鑑別診断

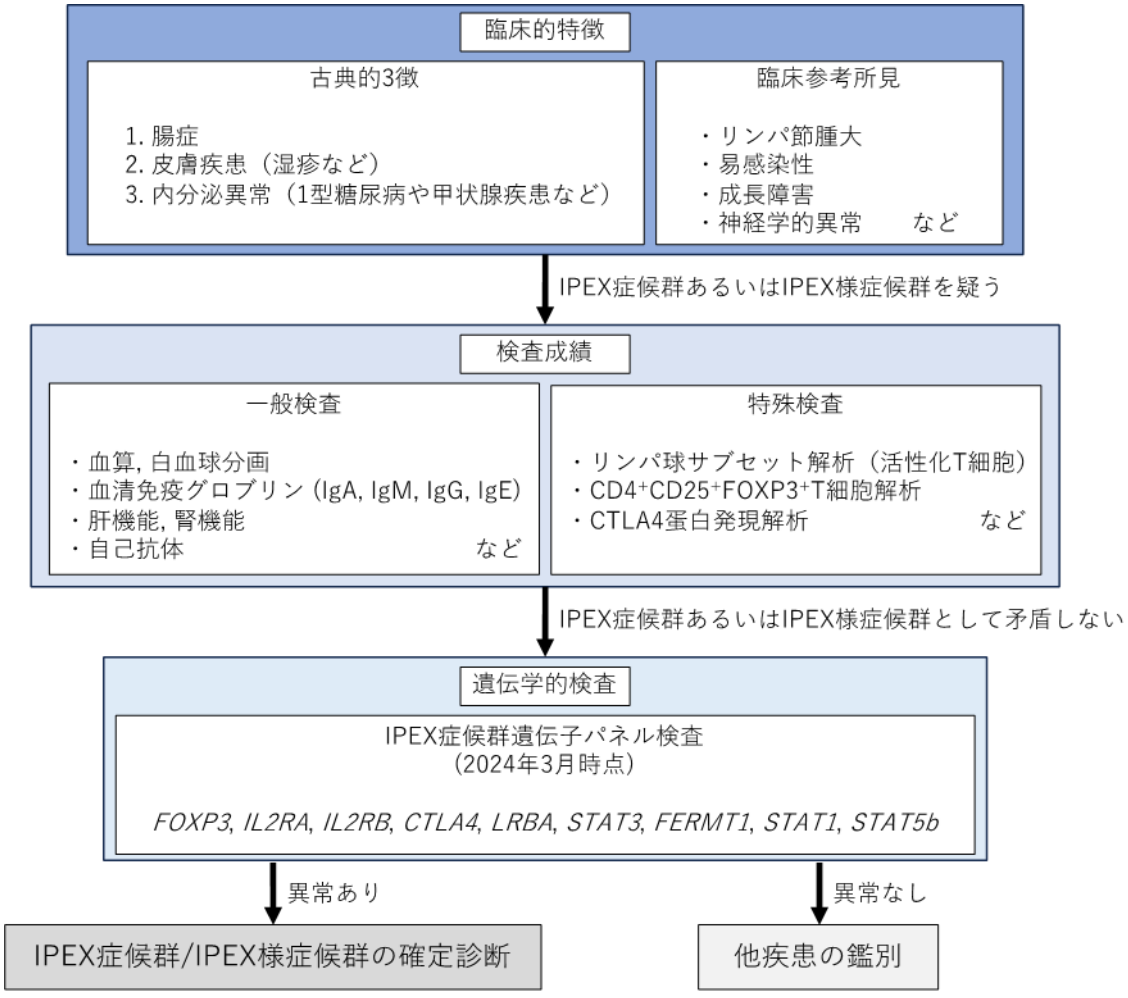
鑑別診断としては、同様な臨床症状を呈する IPEX 様症候群との鑑別が重要となる。IPEX 症候群患者では内分泌疾患の頻度が高いこと、自己免疫疾患の発症が早いこと、血清中の IgE や自己抗体の値が高いことが特徴である。一方、IPEX 様症候群患者では呼吸器感染症、気管支拡張症、臓器腫大の頻度が高い [2]。易感染性が重篤な場合は CD25 欠損症や STAT1 GOF を、易感染性に加えて低身長を認める場合は STAT5b 欠損症を疑う。低ガンマグロブリン血症や B 細胞サブセットの異常を伴う場合は STAT3 GOF を、さらに自己免疫性血球減少症を伴う場合には CTLA4 ハプロ不全症や 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 [3]。ただし、これら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。

5）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要する例は基本的に重症と考えてよい。

【診断】

X 連鎖疾患であり基本的に男児に発症する。臨床的特徴と検査所見が IPEX 症候群に矛盾せず、*FOXP3* 遺伝子の病的バリアントが検出されれば確定診断となる。IPEX 様症候群として *FOXP3* 遺伝子以外の遺伝子異常が存在する場合も多く、遺伝子パネル検査が有用である。診断のフローチャートを図に示した。



【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免疫抑制療法（IS）が短期的には有効であるが、一部の症状は残存し、これのみで長期の寛解を維持することは困難である。また、長期に渡る免疫抑制による重症感染症のリスクも大きい[10]。海外からの報告ではシロリムスの有効性が示されており、その効果が期待される[11,12]。本邦においてシロリムスは保険適用外であるが、現在国内で医師主導治験が進行中である（jRCT2031210309）。

現在のところ唯一の根治療法として HCT の有効性が報告されている[10]。適切なドナーが見つかれば、臓器障害が少ないうちに HCT を行うことが長期的な予後を考える上で重要である。IPEX 症候群に合併する 1 型糖尿病においては、膵β細胞を完全に失った後では HCT を行っても治癒できないが、発症後早期に HCT を行うことで治癒できたという報告がある[13,14,15]。

【フォローアップ指針】

IPEX 症候群においては、新規自己免疫疾患の出現に注意しつつ HCT の適切な時期を検討する。*FOXP3* 遺伝子に病的バリアントが検出されない IPEX 様症候群においては、全ゲノム解析など詳細な解析を検討するか、他の先天性免疫異常症の可能性を考慮し精査を継続する。

【診療上注意すべき点】

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。

【予後、成人期の課題】

10 年生存率は IPEX 症候群が IPEX 様症候群に比較して低い（60% vs 81.5%）が、30 年生存率では IPEX 症候群が IPEX 様症候群に比較してやや高かった（52% vs 27%）と報告されている[3]。HCT と IS で短期的な生存率に差はないが（15 年生存率: HCT 例 73.2% vs IS 例 86.8%）、長期的な予後は IS で低下傾向となり（24 年生存率: IS 例 65.1%）、無病生存率は HCT が優れていることが報告されている（15 年無病生存率: HCT 例 61.0% vs IS 例 37.1%）[10]。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合併症によってその予後は徐々に低下する。このため、適合ドナーが見つからない症例や比較的軽症例に対する HCT の選択が長期的な課題となる。

参考文献

1. Powell BR, Buist NR, Stenzel P.　An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr.* 1982;100:731-7.
2. Jamee M, Zaki-Dizaji M, Lo B, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-like Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:2747-60.
3. 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.
4. Georgiev P, Charbonnier LM, Chatila TA. Regulatory T Cells: the Many Faces of Foxp3. *J Clin Immunol*. 2019;39:623-40.
5. Barzaghi F and Passerini L. IPEX Syndrome: Improved Knowledge of Immune Pathogenesis Empowers Diagnosis. *Front Pediatr*. 2021;9:612760.
6. 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.
7. Kobayashi I, Kubota M, Yamada M, et al. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clin Immunol.* 2011;141:83-9.
8. 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.
9. d'Hennezel E, Ben-Shoshan M, Ochs HD, et al. FOXP3 forkhead domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1710–3.

10. 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.
11. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr*. 2005;147:256-9.
12. Yong PL, Russo P, Sullivan KE. Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children. *J Clin Immunol*. 2008;28:581-7.
13. Yamauchi T, Takasawa K, Kamiya T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation recovers insulin deficiency in type 1 diabetes mellitus associated with IPEX syndrome. *Pediatr Diabetes.* 2019;20:1035-40.
14. Magg T, Wiebking V, Conca R, et al. IPEX due to an exon 7 skipping FOXP3 mutation with autoimmune diabetes mellitus cured by selective TReg cell engraftment. *Clin Immunol*. 2018;191:52-8.
15. Baud O, Goulet O, Canioni D, et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 2001;344:1758-62.
16.

2 章 推奨

【CQ1】 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。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　2

要約

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（HCT）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。

解説

骨髄非破壊的前処置を用いた HCT の導入によって IPEX 症候群に対する HCT の成績は大幅に改善した[1)]。HCT 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 HCT 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]。IS と比較した別の報告でも、15 歳時点での生存率には有意な差は認められなかったものの（HCT 群 73.2% vs IS 群 86.8%）、IS 群の 24 歳時点での生存率が 65.1%と低下しているのに対し、移植施行 2.5 年後まで生存した症例に限定すると最大 15 年後まで死亡は認められず、長期的な予後が改善される事が示唆された[3)]。また、HCT 群での新たな自己免疫疾患の発症は 17%と IS 群 51%と比較して有意に低く（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 HCT を考慮すべきである。

検索式

（IPEX syndrome）AND（treatment OR hematopoietic cell transplantation）

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.

GATA2 欠損症

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

GATA2 は造血において重要な機能を有する転写因子で、*GATA2* 欠損症は同遺伝子の germline ヘテロ接合型変異を有する症候群である。*GATA2* 欠損症は 4 つの症候群として報告され、それぞれ、1）MonoMac 症候群（単球減少と非定型抗酸菌感染症を特徴）[1-3]、2）DCML 欠損症（樹状細胞、単球、B 細胞、NK 細胞減少）[4]、3）Emberger 症候群（原発性リンパ浮腫、感音性難聴、免疫異常、骨髄形成不全症候群/骨髄性白血病（MDS/AML））[5]、4）家族性 MDS/AML[6]、からなる。これらの臨床所見は重なりを示すこともあり、現在では *GATA2* 欠損症として捉えられている [7-10]。

GATA2 欠損症の臨床所見を有し、ClinVar にて pathogenic もしくは likely pathogenic *GATA2* 変異を有する患者は 480 名以上報告され、男女比はほぼ 1：1 であった [11]。本邦でも医中誌で約 20 例の報告が見られる。

【病因・病態】

GATA2 欠損症は、*GATA2* 遺伝子のハプロ不全を原因とする常染色体顕性（優性）遺伝病である。GATA2 は造血幹細胞から多リンパ系前駆細胞（multilymphoid progenitor：MLP）への分化において必須の転写因子であり、MLP から B 細胞、NK 細胞、樹状細胞および単球が分化してくるため、*GATA2* 欠損症ではこれらの細胞の欠損を認める [10]。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状　2）身体所見

GATA2 欠損症のフランス・ベルギーコホートの報告によると、血液疾患、易感染性（抗酸菌、真菌、ウイルス）、疣贅（ヒトパピローマウイルス関連）、リンパ浮腫、肺胞蛋白症、感音性難聴、尿路奇形、早産・流産、甲状腺機能低下症など、多様な臨床所見を認めた（図 *GATA2* 欠損症の臨床所見、添付）[12]。その他、血管炎･脂肪織炎等の炎症所見、SLE 様の自己免疫疾患、サルコイドーシス様の肉芽腫を呈した症例が存在した [12]。発症年齢は中央値 18.6 歳（range: 0-61 歳）で、無症状である割合は 20 歳で 38%、40 歳で 8%、で年齢とともに症状を有する症例は増加する。初発の疾患としては、血液腫瘍疾患

26%、重症細菌感染症 23%、重症 HPV 感染症 20%、抗酸菌感染症 8%、リンパ浮腫 9%であった[12]。

臨床所見	臨床診断ならびに生物学的性状	頻度
血液学的所見	MDS（骨髄異形成症候群）	70%（55/79）
	AML（急性骨髄性白血病）	19%（15/79）
	ALL（急性リンパ性白血病）	1.3%(1/79)
	再生不良性貧血	2.5%(2/79)
	JMML（若年性骨髄単球性白血病）	1.3%(1/79)
易感染性（ウイルス、抗酸菌、真菌）	単球減少症	49%（24/49）
	B細胞減少症	100%（38/38）
	NK細胞減少症	7.8%（3/38）
疣贅	HPV（ヒトパピローマウイルス）関連	40%（32/79）
	外陰部並びに皮膚における腫瘍化	3.8%（3/79）
リンパ浮腫		15%（12/79）
肺所見	肺胞蛋白症	3.8%（3/79）
	再発性細菌感染症	56%（44/79）
血管所見	血栓症、心筋梗塞	9%（7/79）
難聴		1.3%（1/79）
自己免疫性所見	脂肪織炎、結節性紅斑、血管炎、ループス様症候群、サルコイドーシス様症候群、Sweet症候群	11%（9/79）
その他の所見	尿路系異常	5%（4/79）
	早産、流産	6.3%（5/79）
	甲状腺機能低下症	1.3%（1/79）

GATA2欠損症の臨床所見　　フランス・ベルギーの79名のGATA2欠損症コホートの結果を示す

3）検査所見

検査所見では、単球、B 細胞、NK 細胞、樹状細胞、それぞれの減少を認め、特に B 細胞、単球の減少の頻度が高い[12]。骨髄は低形成を示すことが多く、線維化や染色体異常（モノソミー7、トリソミー8 など）を認めることもある。

4）鑑別診断

抗酸菌易感染症（メンデル遺伝型抗酸菌易感染性疾患）、疣贅状表皮発育異常症（Epidermodysplasia verruciformis; WHIM 症候群、*EVER1* 欠損症、*EVER2* 欠損症等）、骨髄不全症候群、胚異常による免疫不全症を素地とする悪性腫瘍、B 細胞欠損症、NK 細胞欠損症（*MCM4* 異常症）、DC 欠損症（*IRF8* 欠損症等）、複合免疫不全症、リンパ浮腫、肺胞蛋白症、難聴、を来す疾患。

5）重症度分類

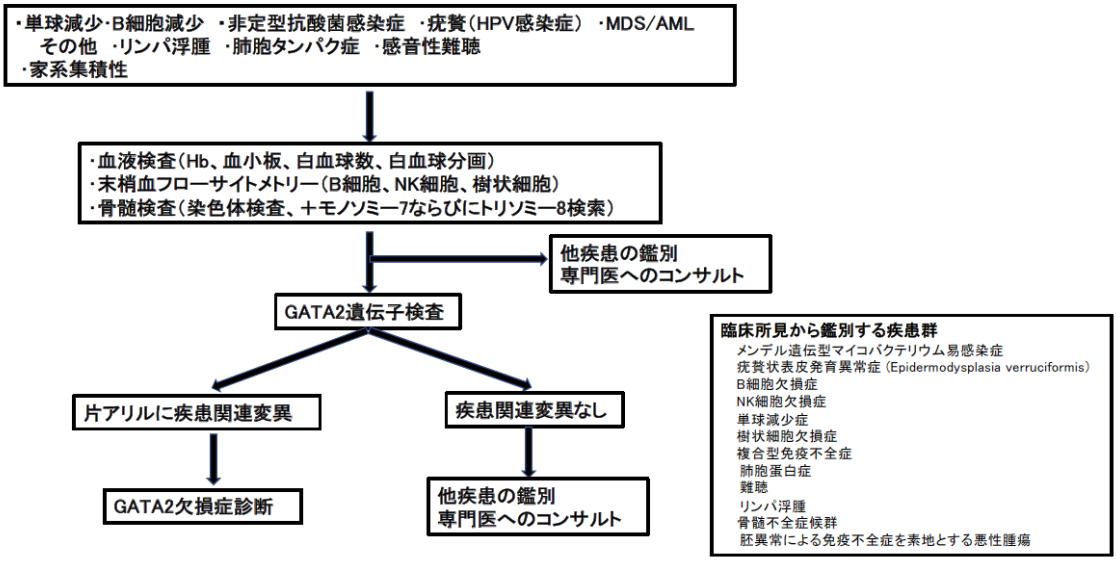
易感染性、血液腫瘍疾患、難聴、リンパ浮腫、肺胞蛋白症、リウマチ膠原病疾患等、*GATA2* 欠損症の症状を認め、遺伝子検査で *GATA2* 遺伝子の病的変異を同定した場合は重症とする。

【診断】

上記の臨床所見から *GATA2* 欠損症を疑い、遺伝子検査にて *GATA2* 遺伝子異常を同定する。同検査はかずさ遺伝子検査室(原発性免疫不全症：メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（MSMD）パネル、家族性樹状細胞欠損症パネル)に依頼可能である（https://www.kazusa.or.jp/genetest/）（保険診療）。

GATA2 遺伝子 germline ヘテロ変異としては、ミスセンス変異、シノニマス変異、ノンセンス変異、大きな欠失、フレームシフト変異、スプライスサイト変異、エンハンサー部位変異が報告されている[11]。遺伝子型―表現型関連では、リンパ浮腫はハプロ不全によると推定されている。また上記のフランス・ベルギーコホートの研究では、血液腫瘍疾患合併例ではミスセンス変異が多かったと報告されているが[12]、遺伝子型―表現型関連は未だはっきり解明されていない。

診断フローチャートを示す。



GATA2欠損症の診断フローチャート
家族歴を有しないde novoの症例が存在すること、浸透度は年齢とともに変化することに留意する。
H31年、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業　原発性免疫不全症候群ガイドライン班（野々山班）の報告を改訂した

【治療】

易感染性に対しては、抗菌薬治療・抗菌薬予防投与、低ガンマグロブリン血症を認めれば免疫グロブリン補充療法を行う。重症の易感染性状態では、造血細胞移植が行われる症例が多い。また、MDS/AML を合併した症例に対する化学療法の治療成績は不良で、造血細胞移植が行われることが多い。造血細胞移植のドナー選定では、未発症者をドナーにしないよう注意する。

【フォローアップ指針】

本疾患は常染色体顕性（優性）遺伝疾患であるが、浸透度が低いことが報告されている。しかし、上記のように年齢とともに発症する症例が増えることが知られており、*GATA2* 変異のキャリアーの把握、スクリーニング検査等の適切なフォローを行う事が重要である。特に、MDS/AML の発症は重要で、定期的な採血、骨髄検査を行い、体細胞遺伝子変異の有無をモニタリングする。

具体的な GATA2 欠損症の MDS/AML、染色体異常、体細胞遺伝子異常のモニタリングのガイドラインは存在しないが、2021 年 Fabozzi らが提案しているモニタリング案を示す[13]。染色体異常としてモノソミー7、トリソミー8、der(1;7)が、体細胞遺伝子異常として STAG2, ASXL1, SETBP1 などの遺伝子変異が報告されている[14]。

GATA2 欠損症患者の推奨スクリーニング検査[13]

診断時	年2回スクリーニング	年1回スクリーニング
骨髄検査	白血球分画を含む血球検査	末梢血リンパ球サブセット
骨髄生検		骨髄検査（細胞マーカー、染色体、抗酸菌培養）
骨髄染色体検査		肺機能検査
		HPV関連：婦人科、泌尿器科、皮膚科 耳鼻科、口腔外科　診察

【診療上注意すべき点】

特徴的な臨床所見、血液検査所見から *GATA2* 欠損症を疑うことになるが、抗酸菌易感染症（メンデル遺伝型抗酸菌易感染性疾患）、疣贅状表皮発育異常症（Epidermodysplasia verruciformis; WHIM 症候群、*EVER1* 欠損症、*EVER2* 欠損症等）、骨髄不全症候群、胚異常による免疫不全症を素地とする悪性腫瘍、B 細胞欠損症、NK 細胞欠損症（MCM4 異常症）、DC 欠損症（*IRF8* 欠損症等）、複合免疫不全症、リンパ浮腫、肺胞蛋白症、難聴、など鑑別診断が重要である[15]。浸透度が低く家系内でも無症候キャリアーが存在する事、また一方 de novo 変異で発症する症例が存在することにも留意する。

非定型抗酸菌感染症罹患例では、造血細胞移植時にはアジスロマイシンの予防内服を考慮する。Spinner らは GATA2 欠損症と診断された全症例にアジスロマイシンの予防投与を推奨している。低ガンマグロブリン血症合併例では、免疫グロブリン補充療法を考慮する。

HPV 感染症に伴う癌化の予防として、HPV ワクチンの早期接種が有用である。また、HPV 感染症による癌化をモニタリングするため、定期的な外陰部、口腔内診察を婦人科、泌尿器科、皮膚科、耳鼻科、口腔外科に依頼する。

【予後、成人期の課題】

40 歳での MDS/AML、細菌感染症、抗酸菌感染症、HPV 感染症の発症は、それぞれ 80%、60%、40%、50%であり、自然歴は予後不良である。根治療法である造血細胞移植を早期に行うほうが予後良好という報告もあり、適切なタイミングでの治療介入が望まれる。

【社会保障】

GATA2 欠損症は指定難病（原発性免疫不全症、告示番号 65)、小児慢性特定疾病として記載されている。

2 章 推奨

【CQ1】 *GATA2* 欠損症において感染予防としての免疫グロブリン補充療法の推奨は？

推奨

GATA2 欠損症において、低ガンマグロブリン血症や易感染性を有する症例においては感染予防としての免疫グロブリン補充療法は推奨される。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

本疾患では B 細胞欠損を高頻度に認め、それに伴い低ガンマグロブリン血症を合併し易感染性をきたす。本疾患への免疫グロブリン補充療法の感染予防の有効性は症例報告でしか示されていないが[16]、他の原発性もしくは続発性免疫不全症における無もしくは低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法の感染予防効果に関しては明確なエビデンスがある[17,18]。

解説

少数のケースシリーズ報告で、低ガンマグロブリン血症への治療として免疫グロブリン補充療法が行われている[16]。RCT 等の研究はなく、またケースシリーズもごく少数で、エビデンスの強さは弱いが、治療としては重要な治療で推奨される（C1）。

CQ1	("gata2 deficiency"[MeSH Terms] OR ("gata2"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields])) AND ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulin*"[All Fields] OR "agammaglobulinemia"[MeSH Terms] OR "agammaglobulinemia*"[All Fields] OR "dysgammaglobulinemia"[MeSH Terms] OR "dysgammaglobulinemia*"[All Fields] OR "dysgammaglobulinaemia*"[All Fields] OR "hypogammaglobulinemia*"[All Fields] OR "hypogammaglobulinaemia*"[All Fields])	22

【CQ2】 *GATA2* 欠損症に対して造血細胞移植の推奨は？

推奨

非定型抗酸菌感染症、HPV 感染症などの感染症コントロール不良例および MDS/AML 進展例に対して造血細胞移植は推奨される。

エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

GATA2 欠損症における免疫学的ならびに血液学的異常に対する唯一の根治療法は造血細胞移植である。非定型抗酸菌感染症、HPV 感染症などの感染症コントロール不良例、MDS/AML 進展例、肺胞蛋白症発症例は予後不良であり、根治療法として造血細胞移植が必要である。

解説

GATA2 欠損症は、B 細胞減少による低ガンマグロブリン血症をきたし、単球･マクロファージ･DC 減少症、NK 細胞減少症をきたすため易感染性となり、特に非定型抗酸菌感染症、HPV 感染症の合併は予後不良因子となる[19,20]。また MDS/AML、肺胞蛋白症を合併することが知られ、自然予後は必ずしも良好とはいえない疾患である[19,20]。造血細胞移植の適応として、1）難治性非定型抗酸菌感染症、2）難治性 HPV 感染症、3）MDS/AML の合併、4）肺胞蛋白症の合併、が上げられる。

成人期に MDS/AML を発症することが多いが、同じ家系でも浸透度が低く、また発症年齢が異なる事もあり、発症予測は困難であり、どの時点で造血細胞移植を行うかは議論の的である[19,20]。造血細胞移植の推奨時期としては、臓器障害がなく悪性疾患の発症前が最適と考えられる。

GATA2 欠損症の造血細胞移植の前処置、GVHD 予防法、ドナー、ドナーソースについては、さまざまな論文において議論がなされている[19-22]。Jennifer Grossman ら[22]によると、骨髄非破壊的前処置では生着不全、拒絶のリスクが高まるため、骨髄破壊的前処置が勧められている。また、Diana X. Nichols-Vinueza ら[23]は GVHD 予防として移植後の大量エンドキサン療法が有効であったことを報告している。またドナーソースとして末梢血より骨髄を選択し、臍帯血は用いない、とされている[22,24]。しかしながら、現時点ではこれらの造血細胞移植における条件は未確立であり、それぞれの症例別に検討することが推奨されている[19]。またドナー選択において、未発症 GATA2 欠損症症例を避ける必要があることに留意する[23]。

GATA2 欠損症の自然歴で、非定型抗酸菌感染症、HPV 感染症などの感染症コントロール不良例、MDS/AML 進展例、肺胞蛋白症発症例は予後不良であることが報告されており、そのような症例では造血細胞移植が唯一の根治療法として確立しており、エビデンスの強さは C1 とした。

CQ2	("gata2 deficiency"[MeSH Terms] OR ("gata2"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields])) AND ("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR (("hematopoietic"[All Fields] OR "haematopoietic"[All Fields]) AND "stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplant*"[All Fields]) OR "bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "transplant*"[All Fields]))	102

参考文献

1. Calvo KR, Vinh DC, Maric I*, et al.* Myelodysplasia in autosomal dominant and sporadic monocytopenia immunodeficiency syndrome: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica* . Aug 2011;96(8):1221-5. doi: 10.3324/haematol.2011.041152.
2. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J*, et al.* Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* Sep 8 2011;118(10):2653-5. doi: 10.1182/blood-2011-05-356352
3. Vinh DC, Patel SY, Uzel G*, et al.* Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood.* Feb 25 2010;115(8):1519-29. doi: 10.1182/blood-2009-03-208629
4. Bigley V, Haniffa M, Doulatov S*, et al.* The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *J Exp Med.* Feb 14 2011;208(2):227-34. doi: 10.1084/jem.20101459
5. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, *et al.* Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet.* Sep 4 2011;43(10):929-31. doi: 10.1038/ng.923
6. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL*, et al.* Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet.* Sep 4 2011;43(10):1012-7. doi: 10.1038/ng.913
7. Bresnick EH, Jung MM, Katsumura KR. Human GATA2 mutations and hematologic disease: how many paths to pathogenesis? *Blood Adv.* Sep 22 2020;4(18):4584-4592. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002953
8. Calvo KR, Hickstein DD. The Spectrum of GATA2 Deficiency Syndrome. *Blood* . Mar 30 2023;141(13):1524-1532. doi: 10.1182/blood.2022017764
9. 加藤元博. *原発性免疫不全症症候群　胚細胞異常による免疫不全症を素地とする悪性腫瘍*　日本臨牀社; 2020:44.
10. 關中悠仁、野々山恵章　*日本臨床　免疫症候群(第２版)　GATA2 欠損症*, 日本臨牀社　2016 :660−662.
11. Homan CC, Venugopal P, Arts P*, et al.* GATA2 deficiency syndrome: A decade of discovery. *Hum Mutat.* Nov 2021;42(11):1399-1421. doi: 10.1002/humu.24271

12. Donadieu J, Lamant M, Fieschi C*, et al.* Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica*. Aug 2018;103(8):1278-1287. doi: 10.3324/haematol.2017.181909
13. Fabozzi F, Strocchio L, Mastronuzzi A*, et al.* GATA2 and marrow failure. *Best Pract Res Clin Haematol.* Jun 2021;34(2):101278. doi: 10.1016/j.beha.2021.101278.
14. Largeaud L, Collin M, Monselet N, et al. Somatic genetic alterations predict hematological progression in GATA2 deficiency. *Haematologica.* Jun 1 2023;108(6):1515-1529. doi:10.3324/haematol.2022.282250
15. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A*, et al.* Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. Oct 2022;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
16. Chou J, Lutskiy M, Tsitsikov E*, et al.* Presence of hypogammaglobulinemia and abnormal antibody responses in GATA2 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2014;134(1):223-6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.041
17. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A*, et al*. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2008;122(1):210-2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.044
18. 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.* Mar 2017;139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
19. Santiago M, Liquori A, Such E*, et al*. The Clinical Spectrum, Diagnosis, and Management of GATA2 Deficiency. *Cancers (Basel)*. Mar 3 2023;15(5):1590. doi: 10.3390/cancers15051590
20. Calvo KR, Hickstein DD. The Spectrum of GATA2 Deficiency Syndrome. *Blood .* Mar 30 2023;141(13):1524-1532. doi: 10.1182/blood.2022017764
21. Connelly JA, Savani BN. Finding the best haematopoietic stem cell transplant regimen for GATA2 haploinsufficiency: how close are we? *Br J Haematol*. Jan 2022;196(1):13-14. doi: 10.1111/bjh.17859
22. Grossman J, Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J*, et al.* Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for

GATA2 deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant*. Dec 2014;20(12):1940-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.004

23. Nichols-Vinueza DX, Parta M, Shah NN*, et al.* Donor source and post-transplantation cyclophosphamide influence outcome in allogeneic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Br J Haematol.* Jan 2022;196(1):169-178. doi: 10.1111/bjh.17840
24. Parta M, Shah NN, Baird K, *et al.* Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for GATA2 Deficiency Using a Busulfan-Based Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* Jun 2018;24(6):1250-1259. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.030

CSF2RA 欠損症、*CSF2RB* 欠損症

1 章 疾患の解説

【疾患背景】

その他白血球機能異常症における肺胞蛋白症は、*CSF2RA* および *CSF2RB* 遺伝子を原因とし、肺胞マクロファージの GM-CSF への反応性低下をきたし、肺サーファクタントのクリアランスが低下し、肺胞蛋白症をきたす。

【病因・病態】

偽常染色体領域である X 染色体 Xp22.32 と Y 染色体 Yp11.3 に位置する *CSF2RA* 遺伝子および 22 番染色体 22q12.3 に位置する *CSF2RB* 遺伝子を責任遺伝子とし、常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとる。いずれにおいても肺胞マクロファージの GM-CSF に対する反応が低下し、肺サーファクタントが効果的に除去されず肺胞内に貯留するため肺胞蛋白症をきたす[1,2]。

【臨床像と重症度分類】

1）臨床症状　2）身体所見

CSF2RA および *CSF2RB* 遺伝子変異による肺胞蛋白症の多くは乳幼児期に発症し、発症年齢の中央値は 3.5 歳であるが、10 歳以上の初発例も存在する。初発症状は、咳嗽、呼吸困難、低酸素血症などであり、重症呼吸器感染症を機に診断されることも多い。約半数以上に成長障害やばち指が認められるが、慢性肺障害に関連したもの以外には目立った臨床症状は呈さない[3]。

3）検査所見

肺胞蛋白症では、呼吸機能検査で拘束性パターンを呈する。胸部高分解能 CT 検査では、両側肺に斑状病変が分布し、すりガラス様高吸収域の内部に肥厚した小葉間隔壁や小葉内網状影を認め、いわゆる crazy-paving appearance を呈する。気管支肺胞洗浄液は、米のとぎ汁様の白濁（milky appearance）が見られ、PAS 染色陽性の沈着物を認める。肺胞腔内には PAS 染色陽性のリポ蛋白の貯留し、泡沫状の巨大肺胞マクロファージを認める。一方、他の肺胞蛋白症でしばしば認められる炎症細胞の浸潤が認められず、肺胞壁の構造も保たれる。末梢血単核球の GM-SCF 刺激に対する STAT5 リン酸化の低下が診断の参考になる[3]。

4）鑑別診断

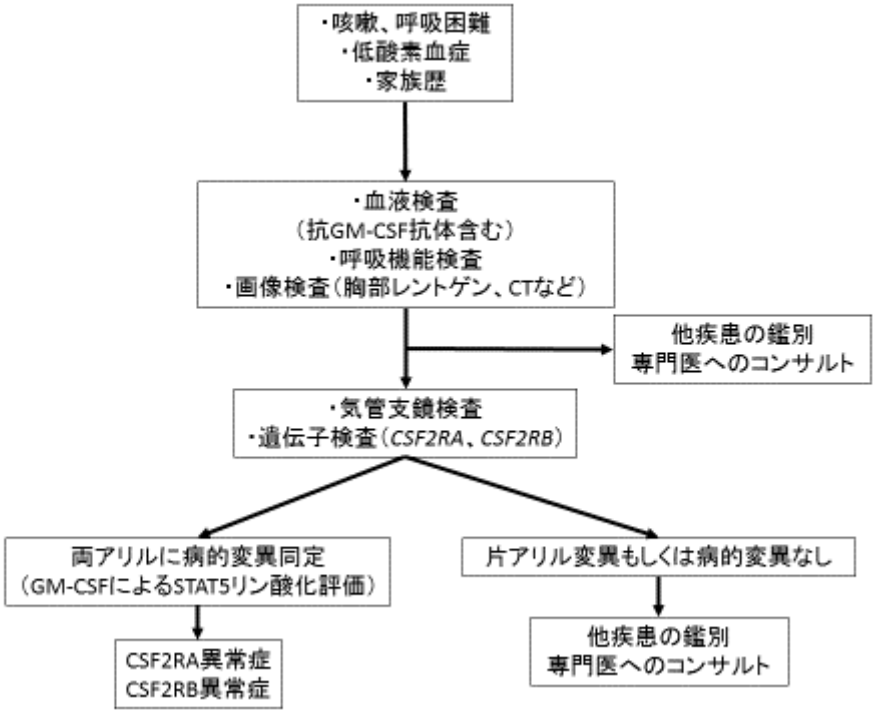
肺胞蛋白症においては、他の先天性肺胞蛋白症（*SFTPB* 欠損症、*SFTPC* 異常症、ABCA3 欠損症、*OAS1* 異常症、*GATA2* 欠損症、*TTF1* 異常症、*MARS* 異常症、乳児発症 STING 関連血管炎、COPA 症候群、*STAT5B* 欠損症、*FARSB* 欠損症、Niemann-Pick 病）、抗 GM-CSF 抗体による自己免疫性肺胞蛋白症および続発性肺胞蛋白症（骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉じんやガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病などに合併する）との鑑別が必要である[4]。

5）重症度分類

呼吸状態の悪化により酸素投与、全肺洗浄などの治療を要する症例は重症とする。

【診断】

上記の臨床所見から *CSF2RA* 欠損症、*CSF2RB* 欠損症を疑い、遺伝子検査を行い、*CSF2RA* 遺伝子、*CSF2RB* 遺伝子の病的変異が同定されれば確定診断となる。同検査はかずさ遺伝子検査室(原発性免疫不全症：家族性樹状細胞欠損症パネル)に依頼可能である（https://www.kazusa.or.jp/genetest/）（保険診療)。診断フローチャートを示す。



【治療】

肺胞蛋白症に対しては、全肺洗浄を行い、肺胞内の貯留物を除去することで、呼吸機能の改善が得られる。その他の治療法として肺移植、造血細胞移植がおこなわれている。

同種肺移植例では、生着後、肺胞蛋白症が再発し、レシピエント由来の肺胞マクロファージに置き換わることが原因と推定された[5]。一方、肺移植、造血細胞移植と順番に行い、肺胞蛋白症が寛解した症例が報告されている[6]。GM-CSF シグナル欠損に基づく肺胞マクロファージ欠損が本疾患の基本病態と考えると、肺移植のみによる治療は困難と考えられている。

造血細胞移植は、本疾患のマウスモデルで成功していることが報告されており、全肺洗浄等の通常の治療に反応しない症例にたいして、造血細胞移植の成功例が報告されている[7]。ただ、極少数例の報告であり、現時点ではその有効性は未確立である。

【フォローアップ指針】

呼吸障害が強い症例では、全肺洗浄を検討する。

【診療上注意すべき点】

鑑別すべき疾患として、その他の肺胞蛋白症を来す疾患が存在し、先天性肺胞蛋白症（*SFTPB* 欠損症、*SFTPC* 異常症、*ABCA3* 欠損症、*OAS1* 異常症、*GATA2* 欠損症、*TTF1* 異常症、*MARS* 異常症、乳児発症 STING 関連血管炎、COPA 症候群、*STAT5B* 欠損症、*FARSB* 欠損症、Niemann-Pick 病）、抗 GM-CSF 抗体による自己免疫性肺胞蛋白症、ならびに続発性肺胞蛋白症（骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉じんやガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病などに合併する）との鑑別に注意する。肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022 が日本呼吸器学会より発刊されている[8]。

【予後、成人期の課題】

肺胞蛋白症に対しては全肺洗浄など対症療法を行うが、予後は不良である。

【社会保障】

CSF2RA 欠損症、*CSF2RB* 欠損症は指定難病（原発性免疫不全症、告示番号 65）、小児慢性特定疾病として記載されている。

2 章 推奨

【CQ1】 *CSF2RA* 欠損症、*CSF2RB* 欠損症に対する全肺洗浄の推奨は？

推奨
呼吸障害を発症している CSF2RA 欠損症、CSF2RB 欠損症患者に対して全肺洗浄は推奨される。
エビデンスレベル　C　推奨の強さ　1

要約

CSF2RA 欠損症、*CSF2RB* 欠損症患者で確立された治療は全肺洗浄のみであり、呼吸障害を発症している *CSF2RA* 欠損症、*CSF2RB* 欠損症患者に対して、全肺洗浄が有効な治療として報告されている。

解説

肺胞蛋白症に対して、確立された治療として全肺洗浄以外はなく、呼吸障害を発症している重症例では全肺洗浄を検討する。*CSF2RA* 欠損症、*CSF2RB* 欠損症患者でも症例報告レベルで報告されており、重症例では全肺洗浄を検討する[3,9-11]。成人例ではダブルルーメンの気管チューブを用い片肺換気による全肺洗浄を行うが、幼小児例では ECMO を用いた全肺洗浄が行われる場合もある。ただし、侵襲の強い治療であるため、同治療の経験を有する専門施設で施行することが望ましい。

エビデンスの強さは、症例報告レベルであり C とし、唯一の有効な治療なので C1 とした。

CQ1	("pulmonary alveolar proteinosis"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "alveolar"[All Fields] AND "proteinosis"[All Fields])) AND ("whole"[All Fields] AND ("bronchoalveolar lavage"[MeSH Terms] OR ("bronchoalveolar"[All Fields] AND "lavage*"[All Fields]) OR ("lung"[All Fields] AND "lavage*"[All Fields])))	378

参考文献

1. Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, *et al.* Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J.* Jan 2011;37(1):201-4. doi:10.1183/09031936.00090610
2. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, *et al.* Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med.* Nov 24 2008;205(12):2703-2710 (2008).10. doi:10.1084/jem.20080990.

3. Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG*, et al.* Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* Nov 26 2014;9:171. doi:10.1186/s13023-014-0171-z
4. Bush A, Pabary R. Pulmonary alveolarproteinosis in children. *Breathe (Sheff)* Jun 2020;16(2):200001. doi: 10.1183/20734735.0001-2020.
5. Takaki M, Tanaka T, Komohara Y, et al. Recurrence of pulmonary alveolar proteinosis after bilateral lung transplantation in a patient with a nonsense mutation in CSF2RB. *Respir Med Case Rep*. 2016;19:89-93. doi:10.1016/j.rmcr.2016.06.011
6. Beeckmans H, Ambrocio GPL, Bos S, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation After Prior Lung Transplantation for Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Case Report. *Front Immunol*. 2022;13:931153. doi:10.3389/fimmu.2022.931153
7. Fremond ML, Hadchouel A, Schweitzer C, et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in a case of pulmonary alveolar proteinosis due to GM-CSF receptor deficiency. *Thorax*. Jun 2018;73(6):590-592. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211076
8. 日本呼吸器学会. 肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022. (2022).
9. Prabhudesai P, Khosla I, Kulkarni S, Arya MK, Pandey A, Yadav N. Bilateral Whole Lung Lavage in Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis in a 4-year-old Child Using Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Indian J Crit Care Med.* Sep 2021;25(9):1069-1072. doi:10.5005/jp-journals-10071-23968
10. Al-Haidary AS, Alotaibi W, Alhaider SA, Al-Saleh S. A newly identified novel variant in the CSF2RA gene in a child with pulmonary alveolar proteinosis: a case report. *J Med Case Rep.* May 2 2017;11(1):122. doi:10.1186/s13256-017-1285-4
11. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, *et al.* Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 15 2010;182(10):1292-304. doi:10.1164/rccm.201002-0271OC

移行支援ガイドライン

毛細血管拡張性運動失調症における移行期ガイドライン

小児期における一般的な診療（概略）

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。また放射線高感受性を示すのが特徴である。本邦における保因者のアレル頻度から推定される有病率は 100 万人あたり約 1 人と推察される。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、個々の症例において免疫不全症の程度は異なっている。乳幼児期に致死的となる日和見感染症の合併は少ないが、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。また、間質性肺炎、気管支拡張症の合併も多い。20-30%の症例に悪性腫瘍を合併する。

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。

検査所見としては、MRI による画像所見で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、放射線高感受性などがみられる。確定診断は *ATM* 遺伝子の遺伝学的解析による。

診断後は、神経症状に対しては、有効な薬物はない。作業療法、理学療法が推奨される。A-T 患者のうちおおよそ 1/3 の患者には、IgA、IgG2 欠損が認められる。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。感染予防としてのスルファメトキサゾール・トリメトプリム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の報告はない。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、症状の改善を認めるが、長期的には生存率の改善にはつながらない。胸部理学療法、ステロイド薬の吸入、気管支拡張薬によるサポートが支持療法として用いられることが多い。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容易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摂取するよう留意する。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。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、対症的に血糖降下薬、脂質代謝改善薬を投与する。A-T に合併した悪性腫瘍に対しては、放射線療法は困難で、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[1]。

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）

小児期に発症する A-T を古典的と表現する一方で、A-T バリアントという疾患概念が知られている。A-T バリアントは、成人期に出現する持続性複合ジストニアを呈し、古典的 A-T と類似した臨床症状を特徴とするが、進行が緩徐である。患者は通常、初期症状として安静時振戦、振戦、ジストニアなどの錐体外路徴候を示し、後に軽度の歩行は可能な小脳失調を発現する。毛細血管拡張や免疫不全はみられないこともあるが、悪性腫瘍のリスク、構音障害、末梢神経障害などがしばしば認められる。古典的 A-T では ATM の発現が全く見られないが、A-T バリアントは *ATM* 遺伝子のミスセンスバリアントにより、ATM の発現がある、もしくは低下している[2]。

A-T の自然歴について、システマティックレビューを行った報告がある[3]。この報告によると、成人期になり観察されることとして、バリアントタイプで、歩行介助、車椅子、ミオクローヌス、振戦、舞踏用アテトーゼ、古典的タイプで長期臥床が増えてきている。またバリアントタイプでは眼球運動失行の出現が続いている。古典的タイプでは、小児期と成人期とで 2 峰性に痙攣や筋委縮の症状の出現がみられる。呼吸器関連では 10 歳代から気管支拡張症、成人での気胸が報告されている。悪性腫瘍に関しては、小児期は血液腫瘍が多いが、成人期には腎がん、皮膚、骨格筋の腫瘍、すい臓がん、乳がん消化器管の腫瘍が多くなる。また古典型 A-T では 20 歳台で、バリアントタイプで 35 歳から糖尿病の合併が増える。また成人期には悪性腫瘍、肺炎だけでなく、出血や低栄養なども死因として増えてくるとされている。

A-T を含めた DNA 損傷修復異常関連疾患を含めた先天性免疫異常症を対象とした移行期医療に関するコンセンサスガイドラインの作成が行われており、報告されている[4]。このコンセンサスガイドラインにおいて合意が得られた事項は以下のとおりである。

1. 移行チームはどのように構成されるべきか？
   必要に応じて、多職種のなかで小児免疫専門医と成人免疫専門医が集学的治療を行う。

2. プロセスの成果はなにか？
   患者と家族の満足度
   治療へのアドヒアランス
   フォローアップのアドヒアランス
   患者と家族のエンパワーメント
   疾患活動性の状態

3. どのような臨床状態であれば、移行を開始するのが適切でないのか？
   重篤な呼吸不全、著明な低栄養、カヘキシア
   進行した神経変性
   極度に衰弱した患者における末期がん

4. 成人チームの中で誰が中心な役割(ケースマネージャー)を担うか？
   コンセンサスが得られる項目はなかった。
   臨床免疫専門医がケースマネージャーになることには一部コンセンサスが得られた。

5. この疾患および類縁疾患で注目すべき点はなにか？
   多系統疾患として様々な視点からモニターする。
   神経学的悪化、呼吸不全、内分泌不均衡、がんサーベイランス。
   小児科医と成人担当医師の連携。
   理学療法士、言語聴覚士、呼吸療法士、作業療法士、栄養士によるケアを確保する。
   心理学者のサポートを確保する。
   教育者である教師のサポートを確保する。

がんサーベイランスに関しては、13 カ国の 35 人の専門家パネリストが調査に参加し、e-Delphi 法でコンセンサスガイドラインの作成が行われた(5)。得られたコンセンサスは以下のとおりである。

1. A-T 患者のがんサーベイランスには、エビデンスに基づいたガイドラインが必要である。
2. これらのガイドラインの中で、成人と小児の A-T 患者に対して別々の推奨を作成すべきである。
3. 古典的 A-T と A-T バリアントの人に対する別々のガイドラインが必要かどうかを理解するためには、さらなる研究が必要である。
4. がんサーベイランスのための画像検査と非画像検査（血液検査など）の両方がガイドラインに含まれる可能性が高いが、地域の利用可能性に基づいて異なる診断検査を可能にするために、勧告は柔軟である必要がある。
5. 白血球数の異常や細胞減少が検出された場合は、血液塗抹標本の観察を行う。A-T 患者のがんサーベイランスのガイドラインに含める血液検査の最適な選択を可能にするために、さらなる研究が必要である。
6. A-T 患者におけるがんサーベイランス検査は、少なくとも年 1 回必要と思われるが、小児と成人、古典的 A-T 患者と A-T バリアント患者のサーベイランス間隔を最適に選択できるようにするためには、さらなる研究が必要である。
7. サーベイランス間隔は検査によって異なる可能性があり、血液検査は画像検査よりも頻繁に実施されるが、異なる種類のがんサーベイランス検査の最適な間隔を確立するためにはさらなる研究が必要である。
8. A-T におけるがんサーベイランスのための画像検査や血液検査を開始する最適な年齢を理解するために、さらなる研究が必要である。A-T におけるがんサーベイランスが停止する年齢を設定すべきではない。

主な診療科と診療内容

先に述べたコンセンサスガイドラインの中で、成人チームの中で誰が中心的な役割(ケースマネージャー)を担うか？ということについて検討されている。

コンセンサスが一部得られた担当者は臨床免疫専門医であった。一方、神経専門医、呼吸器専門医、内科医、ケアコーディネーションとケアプラン作成に全責任を負う医療従事者については、ケースマネージャーとしてコンセンサスが得られなかった。しかし本邦においては臨床免疫専門医という枠組みがなく、海外で作成されたガイドラインを外挿することの困難さがあると考えられる。

多彩な症状、所見を呈する遺伝疾患であり、古典的 A-T においては小児期からの、主として血液・免疫・神経の領域において継続的な診療が行われるために、成人期への移行においては、小児血液免疫を中心とした専門チームがその準備に当たる方向性が考えられる。成人診療科としては、神経専門医、呼吸器専門医などが鍵となる専門領域となるが、早期より連携を図ることにより、外来診療、入院等において患者が適切な診療が受けられるように配慮が行われるべきである。また、多くの先天性免疫異常症での移行医療で行われているように、チェックリストを作成して、多領域の医師が症状、所見、データ等を確認できるようにすることが望ましい。A-T バリアントにおける診療については、これからの検討課題であり、その症状等からは神経内科が中心となって診療体制を構築し、適宜血液・免疫専門医（小児/成人）にコンサルトを行う等の方法が考えられる。

成人期の課題

毛細血管拡張性運動失調の生存期間は平均 25 歳と報告されている[6,7]。その死因の多くはがんや呼吸器合併症である。その他にも成人期には耐糖能異常は脂肪肝など様々な合併症があり、臓器別専門家のサポート得て診療を行っていく必要がある。A－T バリアントに関しては疾患の認知度はまだまだ低く、成人発症も多いため、診断に至っていない例も多いと考える。発がんのサーベイランスに関しては、本邦においては遺伝性乳がん卵巣がんを除いて、保険診療としてサーベイランスを行う枠組みは構築されていない。現在、本邦においては比較的頻度の高いがん好発生疾患である Li-Fraumeni 症候群に対して、すでに欧米で生存率を向上されることが臨床試験で明らかになっている全身 MRI によるサーベイランスを確立するための研究が行なわれている。A-T においても海外においては、全身 MRI を用いたサーベイランスの取り組みが行われている[8]。

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。運動失調に対する歩行困難に対しては、肢体不自由に対して身体障害者手帳を取得することができる。

運動失調により社会生活での活動に制限が多い。そのため日常の生活環境の調整や栄養指導、家族のケアなど、社会福祉制度、コメディカルと連携した支援が求められる。

最後に

本疾患のようにエビデンスの少ない領域でガイドラインを作成するのは困難と考える。そのような中で、患者の利益を最大限に引き出すには、本疾患の複数の診療経験のある医師によるエキスパートオピニオンに頼らざるを得ないのが現状である。

本疾患の移行期医療を進める点の指針として、下記の事項を提唱する。

本疾患は多臓器にわたり様々な症状を呈するため、その症状の見られる臓器特異的な診療科の協力を得る必要がある。診療の中心となってハンドリングを行うのは小児科や遺伝科が主体とならざる得ないと考える。また神経症状は神経内科のサポートを得ることは可能と考える。免疫不全に対してはグロブリン製剤の補充が行われていることが多いが、小児科や地域医療機関、血液内科、膠原病内科などで継続して投与が行われることが望ましいと考える。成人期以降に新規に症状が出現した場合は、その時点で代謝異常糖尿病は代謝内分泌内科、呼吸器合併症は呼吸器内科、各臓器に発症した悪性腫瘍はその担当なる診療科を中心に治療方針を策定して頂くことになると考える。また車椅子などを利用することも多く、地域の医療機関や在宅診療と連携し、一般的に対応可能な疾患に対しては医療を提供できる体制を構築しておくことが望ましい。

発症が予想される症状に対する対応

分野	担当診療科	診療内容
神経症状	神経内科	神経症状に対する根治的な治療方法はない。AT における神経症状は生涯を通して進行性ということではなく、ある一定の年齢で症状の悪化が停止することが知られている。理学療法、作業療法のアドバイスや対症的な薬物療法
免疫異常	小児科、地域医療機関、血液内科、膠原病内科	免疫グロブリンの補充療法

		感染症に対する一般的な治療
呼吸器疾患	呼吸器内科	呼吸器理学療法のアドバイス、間質性肺炎の治療
代謝内分泌疾患	代謝内分泌疾患	耐糖能異常に対する治療、高脂血症などに対する治療
悪性腫瘍	臓器別各診療科	悪性腫瘍に対するガイドラインを知っていてもらう必要性がある。

悪性腫瘍のサーベイランスが提唱されているが、その実施可能性、有用性は確立されていない。Li-Fraumeni 症候群などに用いられているサーベイランス方法などを参考に、サーベイランスプランを立案し、実施していくのが、現実的と考える。サーベイランスプランの実施は小児科や遺伝科が主体となる必要があると考える。

本疾患の予後を改善できる現状としてのサポートとして重要なのが理学療法、作業療法である。小児期の間に適切な理学療法、作業療法が可能な施設と連携し、成人期に入っても継続的に支援を受けられるシステムを構築しておくことが必用と考える。

参考文献

1. 高木正稔, 長谷川節子. 毛細血管拡張性運動失調症. 小児感染免疫学: 朝倉書店; 2020. p. 633-40.
2. Schon K, van Os NJH, Oscroft N, et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. Ann Neurol. 2019;85(2):170-80.
3. Petley E, Yule A, Alexander S, et al. The natural history of ataxia-telangiectasia (A-T): A systematic review. PLoS One. 2022;17(3):e0264177.
4. Cirillo E, Giardino G, Ricci S, et al. Consensus of the Italian Primary Immunodeficiency Network on transition management from pediatric to adult care in patients affected with childhood-onset inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(5):967-83.

5. Neves R, De Dios Perez B, Panek R, et al. Development of cancer surveillance guidelines in ataxia telangiectasia: A Delphi-based consensus survey of international experts. Cancer Med. 2023;12(13):14663-73.
6. Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, et al. Survival probability in ataxia telangiectasia. Arch Dis Child. 2006;91(7):610-1.
7. 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):455-62.
8. Neves R, Perez BD, Tindall T, et al. Whole-body MRI for cancer surveillance in ataxia-telangiectasia: A qualitative study of the perspectives of people affected by A-T and their families. Health Expect. 2023;26(3):1358-67.

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

1. 病態(小慢対策での疾病名を含む)

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（近年は、先天性免疫異常症とも呼ばれる）である。正常の免疫機構では、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には IFN-γ が重要であり、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 作用障害を発症分子基盤に持つ。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 の欠損が同定されている [1]。現在までに、20 の遺伝子（*IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1, USP18, IRF1*）が MSMD の責任遺伝子として報告されている [2-8]。これらのうち、*CYBB*, *IKBKG* は X 連鎖の遺伝形式により、*IFNGR1*, *STAT1*, *IRF8* は常染色体顕性遺伝（AD）と常染色体潜性遺伝（AR）の双方の遺伝形式により MSMD を発症する。残りの 15 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。

2. 小児期における一般的な診療（概略）

診断 : MSMDでは、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。発症年齢に関する定まった報告はないが、2022年に報告された中国からのMSMD 65症例に関するまとめでは発症年齢は平均11.48ヶ月と推定された[9]。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[2,10]。AR STAT1異常症では、ヘルペス属に代表されるウイルスにも易感染性を示す[11,12]。上記のような臨床症状を呈する場合、MSMDを疑う。また、特徴的な臨床所見を呈するMSMDとしては、

NEMO異常症、ISG15異常症やUSP18異常症が挙げられる[5,13-16]。NEMO異常症では外胚葉形成不全を合併し、ISG15異常症やUSP18異常症では頭蓋内石灰化を合併する。慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫大、貧血などを主症状として、細胞内寄生菌感染の診断が困難な症例もあるので注意が必要である。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。

遺伝子検査（*IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1, USP18, IRF1*）は診断に有用である。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、前述のように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は留意が必要である。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[17,18]。
診断基準（**図１**）と診断フローチャート（**図２**）を下に添付する。

治療：播種性BCG感染症では、イソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシンが投与される。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、エタンブトール、リファンピシ、ストレプトマイシン、カナマイシン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である[19-22]。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 IFN-γR1部分欠損症でもIFN-γ投与は有効と報告されており（保険適応外）、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異常症）は最重症で、造血細胞移植が唯一の根治療法となる[2,12,25,26]。

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)

主体となる診療科：小児期と同様、細胞内寄生菌、結核菌、非結核生抗酸菌、真菌、ヘルペス属に代表されるウイルス感染症に注意が必要である。再発難治性

マイコバクテリ感染症に対しては長期にわたる抗菌薬治療が必要となることが多い。そのため、診療の中心は感染症内科や結核診療に精通した呼吸器内科となることが想定される。骨髄炎については病原微生物の検出のため骨生検も必要になることから、整形外科との連携も望ましい。重症 MSMD 例（AR IFN-γR1、AR IFN-γR1、AR STAT1、AR IRF8 異常症）においては小児期に造血細胞移植が行われている例がほとんどである。血液内科を中心として当該各科が連携をとり、移植後の長期フォローアップ管理を継続する必要がある。

注意すべき臨床症状：上記のようにマイコバクテリア、細胞内寄生菌に対する易感染性が認められるため、採血検査における炎症反応上昇に注意して経過観察を行う。MSMD における NTM 症は骨髄炎などの深部感染症や全身性感染症が特徴的であるというエキスパートオピニオンがあり、留意すべきである。骨痛の新出や増悪が認められる場合は骨髄炎を疑いエックス線検査、CT、MRI などの画像検査を行うとともに骨生検を行って起炎菌同定に努める。病変部における菌量が少ないためか、培養や PCR で抗酸菌が検出できない症例も数多く存在し、培養の後、PCR を行って初めて BCG が検出されたという症例も経験する。播種性抗酸菌感染症を想定する場合は抗酸菌血液培養の採取が必要である。発熱、炎症反応上昇を認めるものの focus が不明の場合、胸部エックス線、腹部超音波検査、場合によっては CT などの全身画像検査に加えて血液培養、尿培養、気道症状があれば喀痰培養、およびこれらの抗酸菌培養を初期の発熱、炎症源精査として行う必要がある。骨髄炎は通常骨痛を伴うため、問診による骨痛の有無を詳細に聴取することが重要である。なお、骨痛がない部位にも画像上骨髄炎所見を認めることがごく稀にあるため、炎症源が絞れない場合には画像検査の閾値を下げて骨髄炎の有無を検索することを検討する。

易感染性以外に長期的な問題となる合併症は知られていないが、骨髄炎を繰り返す症例における骨変形の可能性については注意が必要である。骨変形への対応について、整形外科と適宜相談する必要がある。

無症状期の予防的な抗菌薬治療を行うべきかどうかについて定まった基準はなく、今後の検討課題である。

ワクチン接種：BCG ワクチンは禁忌であるが、他の予防接種は可能である。ただし、ウイルスに対する易感染性を併発する AR STAT1 異常症では生ワクチンの接種は禁忌であるので、事前に遺伝子変異情報を参照する必要がある。

遺伝カウンセリング：小児期に診断された患者については、成人期に達した際、あるいは遺伝について理解できる年齢に達した際に、再度遺伝カウンセリングを受けることが望ましい。改めて自身の疾患について遺伝学的見地から理解を深め、患者自身が起こりうる感染症を想定しておくことは感染症の早期発見、治療につながり有用であると考えられる。また、就労、結婚や妊娠・出産などライフステージ、家族計画の変化に応じて適切なカウンセリングを提供する必要がある。遺伝カウンセリングにあたっては、認定された遺伝専門医や遺伝カウンセラーが、遺伝に関する懸念や問題点を共有し、遺伝学的検査の詳細を含む専門的な情報を提供する。この過程で、科学的根拠に基づいた医療情報の提供と共に、心理的および社会的な側面を支援する。

4. 成人期の課題

小児医療から成人医療への移行をスムーズに行うために、MSMD を含む原発生免疫不全症患者の成人移行期においては下記の事項を検討することが望ましい[27,28]。

1. 患者ごとのニーズを満たすための質の高い移行プロセスを提供すること
2. 早期から成人診療への移行プロセスを開始すること
3. 患者本人、親などの家族、および小児および成人の専門医チームのメンバーで集まり、密接なコミュニケーションをとること
4. 日常の生活指導に加えて、進学・就職・結婚・妊娠の際のサポート、遺伝についての充分な説明および遺伝診療科と連携すること
5. 原発生免疫不全症の多くは報告数が限られているため、長期予後は不明であることが多く、専門知識を持つ小児科医との連携をとること

MSMD においては罹患する感染症の特殊性から、複数の診療科がケアに関わることが多い。成人期の主治医は小児科主治医、患者本人、家族と連携をとるとともに、複数の診療科を受診する必要性についても説明を行い、十分な理解を得る必要がある。

5. 社会支援(小児期、成人期)

MSMD は小児慢性特定疾患として認定されているため、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、原発性免疫不全症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。

● 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 43

告示番号：16

疾病名：メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

● 指定難病

原発性免疫不全症候群　告知番号 65

図1 MSMDの診断機基準

診断基準：

以下に示す①あるいは②のいずれかを満たした場合、MSMDとして確定診断する。

① 下記のa)、b) の主要症状のうち1つ以上を満たす、かつT細胞障害を伴う既知の先天性免疫異常症や慢性肉芽腫症が否定される。
  a)　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。
  b)　難治性、反復性のBCG感染症やNTM感染症をきたす。

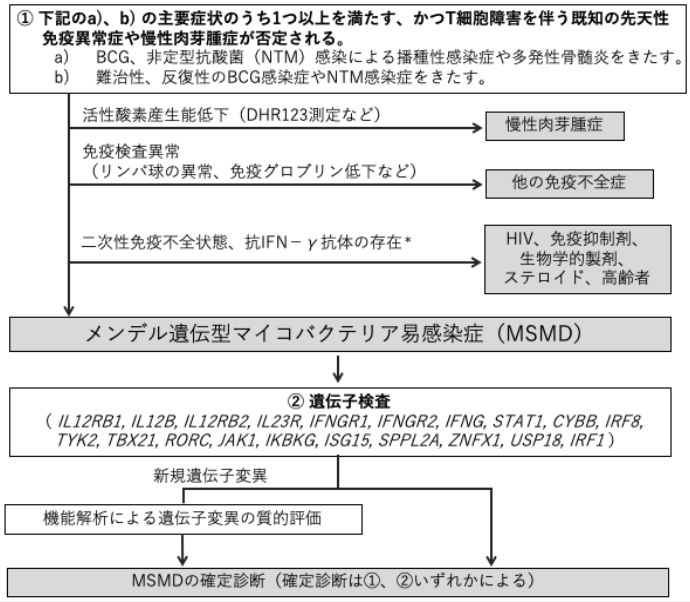
② 遺伝子検査でMSMDの既知遺伝子（*IL12RB1, IL12B, IL12RB2, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, IFNG, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, TBX21, RORC, JAK1, IKBKG, ISG15, SPPL2A, ZNFX1, USP18, IRF1*）に病的変異を認める。

図2 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

NTM: non-tuberculous mycobacteria

(原発性免疫不全症候群　診療の手引き　改訂第2版　図１を一部改変)



参考文献

1. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, *et al.* A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med*. Dec 26 1996;335(26):1941-9. doi: 10.1056/NEJM199612263352602
2. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* Jun 2020;139(6-7):993-1000. doi: 10.1007/s00439-020-02120-y
3. Yang R, Mele F, Worley L, *et al.* Human T-bet Governs Innate and Innate-like Adaptive IFN-gamma Immunity against Mycobacteria. *Cell*. Dec 23 2020;183(7):1826-1847.e31. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.046
4. Le Voyer T, Neehus AL, Yang R, *et al.* Inherited deficiency of stress granule ZNFX1 in patients with monocytosis and mycobacterial disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Apr 13 2021;118(15):e2102804118. doi: 10.1073/pnas.2102804118
5. Martin-Fernandez M, Buta S, Le Voyer T, *et al.* A partial form of inherited human USP18 deficiency underlies infection and inflammation. *The Journal of experimental medicine*. Apr 4 2022;219(4):e20211273. doi: 10.1084/jem.20211273
6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, *et al.* Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. Oct 2022;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
7. Rosain J, Neehus AL, Manry J, *et al.* Human IRF1 governs macrophagic IFN-gamma immunity to mycobacteria. *Cell*. Feb 2 2023;186(3):621-645.e33. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.038
8. Noma K, Mizoguchi Y, Tsumura M, *et al.* Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: state of the art. *Clin Microbiol Infect*. Nov 2022;28(11):1429-1434. doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.004
9. Xia L, Liu XH, Yuan Y, *et al.* An Updated Review on MSMD Research Globally and A Literature Review on the Molecular Findings, Clinical Manifestations, and Treatment Approaches in China. *Front Immunol.* Jul 18 2022;13:926781. doi: 10.3389/fimmu.2022.926781
10. Okada S, Markle JG, Deenick EK, *et al.* IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans

with bi-allelic RORC mutations. *Science*. Aug 7 2015;349(6248):606-613. doi: 10.1126/science.aaa4282
11. Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, *et al.*, Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. *Int Immunol*. Sep 30 2020;32(10):663-671. doi: 10.1093/intimm/dxaa043
12. Le Voyer T, Sakata S, Tsumura M, *et al.* Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. *Journal of immunology*. Jul 1 2021;207(1):133-152. doi: 10.4049/jimmunol.2001451
13. Imamura M, Kawai T, Okada S, *et al.* Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. *J Clin Immunol*. Oct 2011;31(5):802-10. doi: 10.1007/s10875-011-9568-9
14. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, *et al.* Mycobacterial disease and impaired IFN-gamma immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science*. Sep 28 2012;337(6102):1684-8. doi: 10.1126/science.1224026
15. Bogunovic D, Boisson-Dupuis S, Casanova JL. ISG15: leading a double life as a secreted molecule. *Exp Mol Med*. Apr 12 2013;45(4):e18. doi: 10.1038/emm.2013.36
16. Martin-Fernandez M, Bravo García-Morato M, Gruber C, *et al.* Systemic Type I IFN Inflammation in Human ISG15 Deficiency Leads to Necrotizing Skin Lesions. *Cell reports*. May 12 2020;31(6):107633. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107633
17. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, *et al.* A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nature genetics* . Apr 1999;21(4):370-8. doi: 10.1038/7701
18. Hirata O, Okada S, Tsumura M, *et al.* Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. *Haematologica* . Oct 2013;98(10):1641-9. doi: 10.3324/haematol.2013.083741
19. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, *et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous

mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 15 2007;175(4):367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST
20. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, *et al.* Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis.* Aug 14 2020;71(4):905-913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125
21. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, *et al.* Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* Jul 7 2020;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020. Print 2020 Jul
22. Daley CL, Iaccarino JM, Lange 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. doi: 10.1093/cid/ciaa241.
23. Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, *et al.* Augmentation of antitubercular therapy with IFNgamma in a patient with dominant partial IFNgamma receptor 1 deficiency. *Clin Immunol*. Mar 2014;151(1):25-8. doi: 10.1016/j.clim.2014.01.004
24. Sharma VK, Pai G, Deswarte C, *et al.* Disseminated Mycobacterium avium complex infection in a child with partial dominant interferon gamma receptor 1 deficiency in India. *J Clin Immunol*. Jul 2015;35(5):459-62. doi: 10.1007/s10875-015-0173-1
25. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, *et al.* IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med*. Jul 14 2011;365(2):127-38. doi: 10.1056/NEJMoa1100066
26. Okada S, Asano T, Moriya K, *et al.* Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. *J Clin Immunol*. Nov 2020;40(8):1065-1081. doi: 10.1007/s10875-020-00847-x.
27. Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, *et al.* Advances in the care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol*. Jul 2017;37(5):452-460. doi: 10.1007/s10875-017-0401-y
28. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. Ann Rheum Dis . Apr 2017;76(4):639-646. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210112

A(8)別添 5

研究成果の刊行に関する一覧表

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	ウィスコット・オルドリッチ(Wiskott-Aldrich症候群)(WAS)	日本免疫不全・自己炎症学会編集	原発性免疫不全症候群 診療の手引き(改訂第2版)	診断と治療社	東京	2023	30-35
笹原洋二	NFKB2欠損症	日本免疫不全・自己炎症学会編集	原発性免疫不全症候群 診療の手引き(改訂第2版)	診断と治療社	東京	2023	90-95
笹原洋二	腸炎を伴う免疫不全症	日本免疫不全・自己炎症学会編集	原発性免疫不全症候群 診療の手引き(改訂第2版)	診断と治療社	東京	2023	125-131
大西秀典	DNA修復障害	日本免疫不全・自己炎症学会編集	原発性免疫不全症候群 診療の手引き 改定第2版		東京	2023	41-48
和田泰三	リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 複合免疫不全症(CID)重症複合免疫不全症		日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 血液症候群(第3版)			2023	274-278
宮澤英恵,和田泰三	白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好中球機能異常症 先天性好中球機能異常症 好中球二次顆粒欠損症		日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 血液症候群(第3版)			2023	82-86
松田裕介,和田泰三	白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好中球機能異常症 先天性好中球機能異常症 ミエロペルオキシダーゼ欠損症		日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 血液症候群(第3版)			2023	78-81
大西秀典	リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 選択的IgA欠損症		日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 血液症候群(第3版)	日本臨床社	東京	2023	248-251
大西秀典	白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好中球機能異常症 先天性好中球機能異常症 チェディアック・東症候群		日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 血液症候群(第3版)	日本臨床社	東京	2023	74-77
大西秀典	小児の周期性発熱		今日の治療指針 私はこう治療している	医学書院		2024	1495
笹原洋二	原発性免疫不全症		今日の治療指針 2024年度版 -私はこう治療している-	医学書院		2024	1497-1498

A(8)別添 5

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Onodera M, Uchiyama T, Ariga T, et al.	Safety and efficacy of elapegademase in patients with adenosine deaminase deficiency: A multicenter, open label, single-arm, phase 3 and post-marketing clinical study.	Immun. Inflamm. Dis.	11	e917	2023
Inoue T, Watabe D, Akasaka K, et al.	Refractory atopic dermatitis in a child with hypomorphic mutation in XIAP gene and low serum IgG.	J Dermatol.	50(11)	e363-e365	2023
Moriya K, Nakano T, Honda Y, et al.	Dominant negative mutations in human RELA underlie a type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity.	J Exp Med.	220	e20212276	2023
Mizuta M, Inoue N, Shimizu M, et al.	Distinct roles of IL-18 and IL-1ß in murine model of macrophage activation syndrome.	J Allergy Clin Immunol.	152(4)	940-948	2023
Sakumura N, Yokoyama T, Usami M, et al.	CD169 expression on monocytes as a marker for assessing type I interferon status in pediatric inflammatory diseases.	Clin Immunol.	250	109329	2023
Sakura F, Noma K, Asano T, et al.	A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis.	PNAS Nexus.	2(4)	pgad104	2023
Kimizu T, Ida S, Oki K, et al.	Newborn screening for spinal muscular atrophy in Osaka -challenges in a Japanese pilot study.	Brain Dev.	45(7)	363-371	2023
Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, et al.	Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders.	Bone Marrow Transplant.	58(5)	600-602	2023
Tomomasa D, Isoda T, Mitsuiki N, et al.	Successful TCRαß/CD19-Depleted hematopoietic cell transplantation for a patient with artemis deficiency.	J Pediatr Hematol Oncol.	45(2)	e285-e289	2023
Inoue K, Miyamoto S, Tomomasa D, et al.	Clinical and genetic characterization of patients with artemis deficiency in Japan.	J Clin Immunol.	43(3)	585-594	2023
Mashima R, Ohira M, Okuyama T, et al.	A novel mucopolysaccharidosis type II mouse model with an iduronate-2-sulfatase-P88L mutation.	Sci Rep.	13(1)	7865	2023
Irikura R, Nishizawa H, Nakajima K, et al.	Ferroptosis model system by the re-expression of BACH1.	J Biochem.	174(3)	239-252	2023
Yasuda T, Uchiyama T, Watanabe N, et al.	Peripheral immune system modulates Purkinje cell degeneration in Niemann-Pick disease tyepe C1.	Life Scie Alliance.	6(9)	e202201881	2023
Uchiyama T, Kawai T, Nakabayashi K, et al.	Myelodysplasia after clonal hematopoiesis with APOBEC3-mediated CYBB inactivation in retroviral gene therapy for X-CGD.	Mol Ther.	31(12)	3424-3440	2023
Yamazaki N, Ohira M, Takada S, et al.	Enhanced osteoblastic differentiation of parietal bone in a novel murine model of mucopolysaccharidosis type II.	Mol Genet Metab Rep.	37	101021	2023
Ishikawa T, Uejima Y, Okai M, et al.	Melting temperature mapping method in children: Rapid identification of pathogenic microbes.	J Infect Chemother.	30(6)	475-480	2023

Itakura T, Sasaki H, Hosoya T, et al.	A novel gain-of function missense variant in PLCG2 associated with autoinflammation and hypergammaglobulinemia.	Rheumatology (Oxford).	62(11)	e319-e321	2023
Takagi M, Hoshino A, Bousset K, et al.	Bone marrow failure and immunodeficiency associated with human RAD50 variants.	J Clin Immunol.	43(8)	2136-2145	2023
Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, et al.	An international survey of allogeneic hematopoietic cell transplantation for X-Linked agammaglobulinemia.	J Clin Immunol.	43(8)	1827-1839	2023
Moriya K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, et al.	Clinical practice guideline for activated phosphatidyl inositol 3-kinase-delta syndrome in Japan.	Immunol Med.	46(4)	153-157	2023
Kido T, Hosaka S, Imagawa K, et al.	Initial manifestations in patients with inborn errors of immunity based on onset age: a study from a nationwide survey in Japan.	J Clin Immunol.	43(4)	747-755	2023
Haba A, Imaizumi Y, Hayashi D, et al.	Detection of transient abnormal myelopoiesis blasts in a liver biopsy specimen by double-immunostaining for full-length GATA1 and CD42b.	Hematology.	28(1)	2240135	2023
Tsumura Y, Muramatsu H, Tetsuka N, I et al.	A Japanese retrospective study of non-tuberculous mycobacterial infection in children, adolescents, and young adult patients with hematologic-oncologic diseases.	Haematologica.	(in press)		2023
Kumagai N, Funato Y, Wakamatsu M, et al.	apanese siblings with cartilage-hair hypoplasia exhibiting different severity.	Pediatr Int.	65(1)	e15557	2023
Kono A, Wakamatsu M, Umezawa Y, et al.	Successful treatment of DOCK8 deficiency by allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors.	Int J Hematol.	118(4)	519-525	2023
Sonoda M, Motomura Y, Ishimura M, et al.	Williamsia muralis bacteraemia in a patient with Fanconi anaemia after haematopoietic cell transplantation.	Access Microbiol.	5(12)	000679	2023
Sonoda M, Ishimura M, Ogata R, et al.	Split immunological reconstitution in a NEMO-Deficient male with incontinentia pigmenti and immunodeficiency.	J Clin Immunol.	43(8)	1743-1746	2023
Yonemoto K, Fujii F, Taira R, et al.	Heterogeneity and mitochondrial vulnerability configurate the divergent immunoreactivity of human induced microglia-like cells.	Clin Immunol.	255	109756	2023
Nakashima K, Kunisaki Y, Hosokawa K, et al.	POT1a deficiency in mesenchymal niches perturbs B-lymphopoiesis.	Commun Biol.	6(1)	996	2023
Tobai H, Endo M, Ishimura M, et al.	Neonatal intestinal obstruction in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with novel RTEL1 variants.	Pediatr Blood Cancer.	70(6)	e30250	2023
Andou M, Tominaga M, Nishikomori R, et al.	A case of STAT1 mutations in chronic mucocutaneous candidiasis diagnosed in an adult.	Intern Med.	63(9)	1269-1271	2023
Hojo K, Furuta T, Komaki S, et al.	Systemic inflammation caused by an intracranial mesenchymal tumor with a EWSR1:CREM fusion presenting associated with IL-6/STAT3 signaling.	Neuropathology.	43(3)	244-251	2023
Ono R, Tsumura M, Shima S, et al.	Novel STAT1 variants in Japanese patients with isolated mendelian susceptibility to mycobacterial diseases.	J Clin Immunol.	43(2)	466-478	2023

Fujiyama N, Tasaki M, Harada H, et al.	Immunological risk and complement genetic evaluations in early onset de novo thrombotic microangiopathy after living donor kidney transplantation: A Japanese multicenter registry.	Clin Exp Nephrol.	27(12)	1010-1020	2023
Nishioka T, Katayama K, Kumegawa S, et al.	Increased infiltration of CD4+ T cell in the complement deficient lymphedema model.	BMC Immunol.	24(1)	42	2023
Takeda Y, Ueki M, Yamada M, et al.	A de novo dominant-negative variant is associated with OTULIN Related Autoinflammatory Syndrome.	J. Exp. Med.	221(6)	e20231941	2024
Wada S, Namiki T, Ebata A, et al.	Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an NFKB2 variant.	J Dtsch Dermatolo Ges	22	118-120	2024
Tasaki Y, Tsujimoto H, Yokoyama T, et al.	Case report: A family of atypical hemolytic uremic syndrome involving a CFH:CFHR1 fusion gene and CFHR3-1-4-2 gene duplication.	Front Immunol.	8(15)	1360855	2024
Yokoyama T, Sakumura N, Inoue N, et al.	Oligomeganephronia with PAX2 gene deletion diagnosed at the third renal biopsy: a case report.	J Nephrol.	152(4)	940-948.e6.	2024
Kimizu T, Nozaki M, Okada Y, et al.	Multiplex Real-Time PCR-Based Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency and Spinal Muscular Atrophy in Osaka, Japan: Our Results after 3 Years.	Genes (Basel).	15(3)	314	2024
Kanegane H, Endo A, Okada S, et al.	Pharmacokinetics, safety, and efficacy of 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) administered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study.	Immunother Adv.	4(1)	ltae001	2024
Materna M, Delmonte OM, Bosticardo M, et al.	The immunopathological landscape of human pre-TCRα deficiency: from rare to common variants.	Science.	383(6686)	eadh4059	2024
Tsubata T, Umezawa N, Yasumi T, et al.	Impaired development of B cell with PRF1 variants in an adult.	Scand J Rheumatol.	53(1)	74-76	2024
Wada S, Namiki T, Ebata A, et al.	Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an NFKB2 variant.	J Dtsch Dermatol Ges.	22(1)	118-120	2024
Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, et al.	Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome.	Pediatr Blood Cancer.	71(3)	e30809	2024
Matsuo M, Niwa H, Onishi H, et al.	A case of generalized pustular psoriasis with discrepant resolution time between pustules and erythema after treatment with spesolimab.	J Dermatol.	51(4)	e127-e128	2024
Harada N, Sonoda M, Ishimura M, et al.	Pretransplant ribavirin and interferon-α therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant.	J Infect Chemother.	30(4)	362-365	2024
Ishimura M, Eguchi K, Sonoda M, et al.	Early hematopoietic cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in a regional treatment network in Japan.	Int J Hematol.	119(5)	592-602	2024
Yada Y, Matsumoto M, Inoue T, et al.	STIM-mediated calcium influx regulates maintenance and selection of germinal center B cells.	J Exp Med.	221(1)	e20222178	2024
Luca D, Lee S, Hirota K, et al.	Aberrant RNA sensing in regulatory T cells causes systemic autoimmunity.	Sci Adv.	10(9)	eadk0820	2024

Iwasa T, Miwa T, Unome S, et al.	A case of A20 haploinsufficiency complicated by autoimmune hepatitis.	Hepatol Res.	(in press)		2023
Tsumura Y, Muramatsu H, Tetsuka N, I et al.	A Japanese retrospective study of non-tuberculous mycobacterial infection in children, adolescents, an	Haematologica.	(in press)		2023
Maeda A, Tsuchida N, Uchiyama Y, et al.	Efficient detection of somatic UBA1 variants and clinical scoring system predicting patients with variants in VEXAS syndrome.	Rheumatology (Oxford).	(in press)	kead425	2023
Osawa K, Yamamoto S, Yamano Y, et al.	Overlapping atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy with mutation in CFI in a Japanese patient: a case report.	Intern Med.	(in press)		2023
Miyamoto T, Izawa K, Masui S, et al.	Clinical characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome and long-term real-world efficacy and tolerability of canakinumab in Japan: Results of a nationwide survey.	Arthritis Rheumatol.	(in press)		2024
金兼弘和.	成人における先天性免疫不全症の診察.	臨床血液	64(8)	772-81	2023
大西秀典.	【これでよくわかる自己炎症性疾患】自己炎症性疾患の診断　自己炎症性疾患をどのように診断するか.	小児科診療	86(3)	253-259	2023
白木真由香, 大西秀典.	【これでよくわかる自己炎症性疾患】自己炎症性疾患に対する治療をどうするか　造血細胞移植の可能性.	小児科診療	86(3)	343-347	2023
門脇紗織, 門脇朋範, 大西秀典.	【これでよくわかる自己炎症性疾患】知っておきたい自己炎症性疾患　A20ハプロ不全症.	小児科診療	86(3)	289-295	2023
三輪友紀, 大西秀典.	【子どもの検査値の判断に迷ったら】サイトカイン.	小児科	64(13)	1592-1598	2023

令和 6年 2月 5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５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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６年４月２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　　賓金　清博

次の職員の令和５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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　招へい教員　客員教授

（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６年３月１４日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人東北大学

所属研究機関長　職　名　　総長

氏　名　大野　英男

次の職員の令和５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

３．研究者名　大学院医学系研究科・准教授

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 6 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 5 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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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 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）	■　□	■	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）未審査の場合は、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６年　４月　２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　福島　功二

次の職員の令和５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学教育部医学科　・　教授

（氏名・フリガナ）　今井　耕輔　・　イマイ　コウスケ

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）	☑	□	☑	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 6 年 3 月 14 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 五十風 隆

次の職員の令和５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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６年２月５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５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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	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 6年 2月 5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５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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 6年 2月 5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５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

３．研究者名 （所属部署・職名） 大学院医歯学総合研究科 ・ 寄附講座教授

（氏名・フリガナ） 金兼 弘和 ・ カネガネ ヒロカズ

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 6 年 2 月 6 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　学長

氏　名　永田　恭介

次の職員の令和５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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）	■　□	■	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６年２月１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５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　岐阜大学大学院医学系研究科・小児科学・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 6 年 2 月 28 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５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）名古屋大学医学部附属病院小児科・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)	■　□	■	東京医科歯科大学　中央 IRB	□
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 6 年　1月　26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　大学院医学研究科長

氏　名　伊佐 正

次の職員の令和５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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 6 年 3 月 11 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　和歌山県立医科大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　宮下　和久

次の職員の令和５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

３．研究者名　（所属部署・職名）分子遺伝学講座・教授

（氏名・フリガナ）井上　徳光・イノウエ　ノリミツ

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）	■　□	■	和歌山県立医科大学	□
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 6 年　4月　1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名　国立大学法人広島大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　越智　光夫

次の職員の令和５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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６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５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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	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）	■　□	■	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 6 年 3 月 14 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５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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）	□　■	□		□
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 6 年 3 月 7 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５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全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

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。