

## 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、吉田 瑛子、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。遺伝子解析技術の進歩等により、次々と新しいALPS様症状を呈する原発性免疫異常症が報告され、ALPSおよびALPS類縁疾患を正しく診断することが重要な課題となっている。2017年度に作成した診療ガイドライン案をもとに、新たに保険収載となったALPS関連遺伝子パネル検査を盛り込んだ診断フローチャートを作成した。ALPSの治療は、依然としてステロイドが中心であるが、近年ALPSに伴うリンパ増殖症や自己免疫性血球減少症に対して、mTOR阻害薬の有効性、忍容性が高いことが報告されている。mTOR阻害薬は重要な治療選択肢であるものの、本邦では保険適応外であり、その位置付けをステロイドや他の免疫抑制剤、造血細胞移植とともに、新たなクリニカルクエスチョン（CQ）として示した。今後も引き続き本研究班ならびに全国の専門施設と協力し、ALPS症例の集積、研究を進める必要がある。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。このようなALPS様症状を引き起こす原発性免疫異常症、いわゆるALPS類縁疾患が近年次々と報告されている。それぞれの疾患の予後や最適な治療法は異なることから、正しく診断することの意義は大きい。一方で、臨床症状だけでそれぞれの疾患を鑑別することは困難であり、遺伝子検査を含めた診断アルゴリズムの確立が求められている。また、ALPS、およびALPS類縁疾患は稀少疾患ではあるが、現在報告されている以上に患者が潜在していることが想定され、臨床医に幅広く疾患について普及していくことが重要である。本研究では、ALPSにおけるエビデンスに基づいた質の高い診療を

普及するために、2017年度に作成した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、2017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（2020年度改訂）

##### 1) 疾患背景

ALPS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。ALPSの原因として、ALPS-FAS、

ALPS-FASLG、ALPS-CASP10など、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ている。このほか、ALPS類縁疾患として、ALPS-Caspase8、FADD欠損症、CTLA4欠損症が分類されている。その他にも、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) などがある。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、近年、LRBA欠損症 やSTAT3機能獲得型変異など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ている。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を中心に記載することとした。

## 2) 病因・病態

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においてはFas蛋白のFasLとの結合部、あるいは細胞内のデスドメインに欠損があるために、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。

## 3) 臨床症状と重症度分類

### a) 臨床症状と身体所見

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) 検査所見

ALPS患者では、末梢血においてTCRaβ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が保険適用となっている。また、ALPS-SFASの診断にはDNT細胞をセルソーターなどで単離し、選択的に濃縮してFAS遺伝子解析を行う必要がある。

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。

### c) 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原発性免疫不全症として、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 (APCED) 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欠損症など)、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。また、全エクソーム解析技術の進歩によって、RASGRP1欠損症18やRe

IAハプロ不全症などALPS様症状を呈する原発性免疫不全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た。

#### d) 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いる。

#### 5) 診断

持続的なリンパ節腫脹、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、DNT細胞の評価を行う。特徴的な臨床症状、DNT細胞の増加に加えて、ALPS関連遺伝子の病的変異、あるいはFas誘導性アポトーシスの障害を認める場合にALPSと診断する。いずれかを満たさない場合は、下記のALPS診断基準、ならびに診断フローチャートを参考に診断する。

#### ALPS診断基準

##### ① 必須項目

- i) 6か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
- ii) 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)

##### ② 補助項目

###### 一次項目

- i) リンパ球のFas誘導性アポトーシスの

障害

- ii) *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

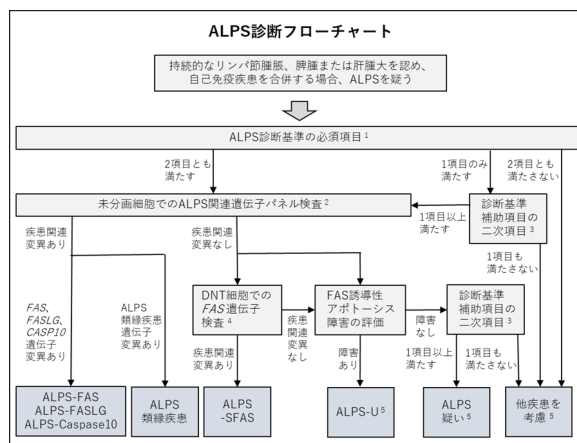
###### 二次項目

- i) 血漿sFasLの増加 (> 200 pg/mL)
- ii) 血漿IL-10の増加 (> 20 pg/mL)
- iii) 血清または血漿ビタミンB12の増加 (> 1500 pg/mL)
- iv) 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質T細胞過形成)
- v) 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)
- vi) 多クローン性IgG増加
- vii) 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か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*, *INFAIP3* (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。しかし、その有効性は明らかとなっておらず、mTOR阻害薬などの免疫抑制薬が有効であったとの報告もある。脾機能亢進がコントロールできない場合や脾破裂のリスクを伴う場合には、脾臓摘出も適応となる。ただし、低年齢時に脾摘が施行された症例で、致命的な敗血症を合併した例が報告されており、脾摘については慎重に検討する必要がある。

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、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、造血幹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、造血幹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、脾摘後の敗血症のリスクを鑑み、その適応については十分に検討する必要がある。

#### 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 原発性免疫不全症候群

#### 11) クリニカルクエスション (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)

① 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。

根拠の確かさ B

② 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。

根拠の確かさ C

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。リンパ増殖症は脾腫と比べると、経年的に増

加する傾向は少なく、自然軽快する例が多い。脾腫に関しては、程度の違いはあるものの脾破裂にいた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、重症例に対してその有効性が期待される（ただし、本邦では保険適応外）。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)

① 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。

根拠の確かさ B

② 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。

根拠の確かさ C

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。その中でもmTOR阻害薬は有効性が高く、副作用も少ないことから、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、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の報告がある。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。

根拠の確かさ C

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原発性免疫不全症と異なり、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、慎重にその適応を考慮する。

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類縁疾患については、

自己免疫性血球減少症と診断されている症例の中に、相当数の未診断例があることが想定される。実際に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。ALPSを適切に診断するために、遺伝子検査を含めた診断フローチャートの作成は有用であり、本ガイドラインによってさらに新規診断例が増加していくことが期待される。

ALPSの治療については、稀少疾患であるためエビデンスが少なく、施設ごとにその治療方針が異なっている現状がある。診療ガイドラインが整備されることで、治療標準化が可能となり、国内のエビデンス蓄積に寄与するものと考えられた。また、エビデンスが蓄積されることで、保険適用外となっている有効な治療法が、本邦でもスムーズに施行可能となり、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2017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  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

## 重症先天性好中球減少症（SCN）

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（SCN）の診療ガイドライン改訂を担当した。主な改訂項目として、SCNの新たな責任遺伝子として *SRP54* を追加した。2019年に発表された International Union of Immunological Societies (IUIS) 分類では *SRP54* 異常症は SCN に分類されていないが、SCNの原因として *ELANE* 異常症の次に頻度が多いとの報告があること、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。診断フローチャートについて、検査の方法や信頼性についての記載を追加した。また移植の適応について、最新の論文結果を元に文章の改訂を行った。

### A. 研究目的

重症先天性好中球減少症（SCN）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

#### 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  $500/\mu\text{L}$  未満（多くは  $200/\mu\text{L}$  未満）の重症慢性好中球減少、骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。表 1 に 2019 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*, *GF11*, *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があること、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 製剤使用により骨髓異形成症候群 / 急性骨髓性白血病（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た[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GF11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。

### 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)の合併頻度が高く、変異の部位によっては必発の合併症であることが報告されている。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・四肢の静脈拡張を高率に認める。VPS45欠損症では腎肥大と骨髄線維

化を認める。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、腭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[5]。

### 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/ $\mu$ L未満(多くは200/ $\mu$ L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/ $\mu$ L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。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。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。

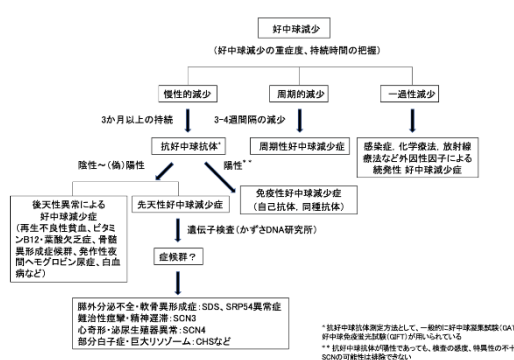
## 合併症

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髓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、骨髓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。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[6]。

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髓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][7]。従って、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髓検査、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	合併疾患
1. 重症先天性好中球減少症 (SCN)			
SCN1 (ELANE異常症)	ELANE	AD	MDS/白血病, SCN5L(は黒細胞好中球減少症)
SCN2 (GFI1欠損症)	GFI1	AD	B/Tリンパ球減少
SCN3 (HAX1欠損症, kestmann症候群)	HAX1	AR	認知・神経学的障害, MDS/白血病
SCN4 (G6PC3欠損症)	G6PC3	AR	先天性心疾患, 泌尿生殖器奇形, 内耳性難聴, 体幹・四肢の骨質低減
SCN5 (VPS45欠損症)	VPS45	AR	網膜出血, 骨髄線維化, 腎肥大
2. 難病16型			
Q6P71	Q6P71	AR	空襲時低血糖, 乳酸アシドーシス, 高尿酸血症, 肝腫大
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, リンパ球異常
4. P14/LAMTOR2欠損症	LAMTOR2	AR	好中球減少, 低ガンマグロブリン血症, CD8T細胞障害活性低下, 部分白血症, 成長障害
5. Barth症候群	TAZ	XL	心疾患, 筋疾患, 成長障害, 好中球減少
6. Cohen症候群	VPS13B	AR	顔面奇形, 精神発達遅滞, 肥満, 難聴, 好中球減少
7. 好中球減少を伴う多形皮膚炎様病変	USP1	AR	網膜症, 発達遅滞, 顔面奇形, 多形皮膚炎様病変
8. JAGN1欠損症	JAGN1	AR	骨髄球分化障害, 骨減少症
9. 3-Methylglutaconic aciduria	CLPB	AR	神経認知発達遅滞, 小頭症, 低血糖, 筋緊張低, 運動失調, 痙攣, 白内障, 子宮内発育遅延
10. G-CSF受容体欠損症	CSF3R	AR	
11. SMARCD2欠損症	SMARCD2	AR	好中球減少症, 発達遅滞, 骨, 造血幹細胞, 骨髄異形成
12. Specific granule欠損症	CEBPE	AR	好中球減少, 分葉核好中球
13. Shwachman-Diamond症候群	SBDS	AR	乳血球減少, 腸外分泌不全, 軟骨異形成
	DNAJC21	AR	乳血球減少, 腸外分泌不全, 軟骨異形成
	EFL1	AR	
14. HYOU1欠損症	HYOU1	AR	低血糖, 炎症性合併症
15. SRPS4欠損症	SRPS4	AD	好中球減少, 腸外分泌不全

表 2 重症度分類

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[8]。

**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[9,10]。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/ $\mu$ L 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[9]。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[10]。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[6,11-14]。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[6]。投与量を 8 $\mu$ g/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[6]。

SCINR では、周期性好中球では 1-3 $\mu$ g/kg/day、重症先天性好中球減少症では 5 $\mu$ g/kg/day の低用量から投与を開始することを推奨している[3,8]。投与量を 10-14 日毎に徐々に増量し ANC が 1,000/ $\mu$ L 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[8]。G-CSF 投与量が 25-50  $\mu$ g/kg/day 以上でも ANC が 500/ $\mu$ L 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[15-19]。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[20]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[19]。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%、grade 2-4 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 15 $\mu$ g/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[21]。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 暁 友, 後藤 幸子, 金山 拓 誉, 坂本 謙 一, 大曾 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 雜 誌* 2016, **53** 卷 4 号:247.
  5. 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.
  6. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe 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.
  13. 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.
  14. 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.
15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F, Paillard C, Nachit O, Galambrun C, Gandemer V, Bertrand Y, Neven B, Dore E, et al.: **H SCT 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.
- 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 (SCN) の診療ガイドライン改訂を行った。
- F. 研究発表**
1. 論文発表  
なし
  2. 学会発表  
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他

## 慢性肉芽腫症ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター  
研究協力者 河合 利尚 国立成育医療研究センター生体防御系内科部免疫科

### 研究要旨

慢性肉芽腫症は食細胞機能異常症で、NADPH オキシダーゼ複合体を構成する蛋白の異常により発症し、6つの病型に分類される。臨床症状では、乳児期から難治性の深部感染症を繰り返す易感染性と、過剰炎症反応による肉芽腫形成を特徴とする。ガイドラインでは、疾患概念および臨床症状、検査所見の概要を示した。

### A. 研究目的

慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease: CGD）は、国内では約300名が登録され、発症割合は16万人あたり約1人と推定される希少疾患で、地域による分布の偏りはない。そのため、各地域および各施設あたりの患者数は少数で、さまざまな医師によって診療が行われる。

そこで、実臨床において、科学的根拠に基づき診療方針を決定するための判断材料として利用されることを目的とし、CGDの診療ガイドラインを作成した。

### B. 研究方法

PubMedデータベースを用いて、慢性肉芽腫症、感染症、肉芽腫症、炎症性腸疾患、遺伝子治療などのキーワードにより文献検索を行った。そこから、以下の項目に該当するデータを抽出し、一般的な診療方法のガイドラインを作成した。

- 1) 疾患背景
- 2) 病因・病態
- 3) 臨床像と重症度分類
- 4) 診断、診断フローチャート
- 5) 治療
- 6) フォローアップ指針
- 7) 診療上注意すべき点
- 8) 予後、成人期の課題
- 9) 社会保障

さらに、しばしば臨床現場で判断が必要な場面について、Q&A方式で推奨および根拠の確かさを示した。

今回、データベースを用いた文献検索に基づく研究であった。また、当科で行ったCGD患者に対するBCGワクチン接種に関する調査研究では、倫理面への配慮として、対象患者個人のプライバシーと人権擁護を最優先とし、危険性の排除や説明と理解（インフォームドコンセントおよびアセント）を徹底した。インフォームドコンセントを得られた場合のみ本研究を実施した。

### C. 研究結果

主な検索文献数は以下のとおりであった。

- 1) CGD : 4,630件
- 2) CGD + Infection : 2,359件
- 3) CGD + granuloma : 414件
- 4) Inflammatory bowel disease (IBD) : 48,485件
- 5) CGD + IBD : 84件
- 6) CGD + Treatment : 1,966件
- 7) CGD + Gene Therapy : 250件
- 8) CGD + BCG : 89件
- 9) CGD + Interferon gamma : 406件

また、ヨーロッパ免疫不全症学会 European Society for Immunodeficiencies ホームページで公開されるガイドラインにも、CGD

について指針が示されていた。

ガイドラインでは、疾患背景として、CGDの発症機序、頻度、主な症状、診断に用いられる検査、治療、移行期などを記載した。病因・病態では、2018年に、CGDの原因となる新たな遺伝子として*CYBC1*が報告されたため、疾患関連遺伝子に追加し、従来の5つの病型から6つの病型とした。

臨床像と重症度分類では、主な症状として感染症と肉芽腫病変を挙げ、病原体、罹患する臓器を中心に、実臨床に即した項目とした。診断と診断フローチャートでは、臨床症状と好中球検査、遺伝子検査に基づき診断を進める手順を示した。治療は、実臨床で判断を要する、感染症予防、対症療法、根治療法に分類した。

現在もCGDの長期的予後は不良だが、医療技術の進歩によって、成人期に達する患者も増えている。そこで、フォローアップ指針や成人期の課題など、成人期医療へのトランジションに係る推奨も示した。

Q&A方式の推奨では、BCGワクチンが禁忌であることを示した。一般的なBCGワクチンによる有害事象の頻度は0.02%だが、当科の調査では、ワクチンを接種したCGD患者では、70%以上でBCG感染症を発症した。また、CGDの家族歴がある患者でも、33%でBCGワクチン接種が行われていた。そこで、患者家族へさらに注意を促すために、本ガイドラインに明記した。

#### D. 考察

次世代シーケンスの医療への応用が加速し、CGDでも新たな疾患関連遺伝子(*CYBC1*)が発見され、CGDの病型が追加された。また、CGDの根治療法として、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の開発が進められ、欧米では高い有効性が報告されている。今後も、新しい技術や治療法の開発が進むことが予想されるため、本疾患

の診療ガイドラインも継続的にアップデートされる必要があると考える。

また、成人期へ達する患者が増えており、成人期医療へのトランジション、遺伝カウンセリング時期の検討、妊娠/出産など、新たな課題が注目される。さらに、CGD患者は日常生活において直接的な病気の症状だけでなく、就学や就労など社会保障の面でも課題は残されている。今後は、医療従事者や患者とともに、行政にも働きかけることで、CGD患者の身体的、精神的、社会的向上につながると思う。

#### E. 結論

実臨床において、科学的根拠に基づき診療方針を決定するための判断材料として、医師と医療関係者を対象としたCGDの診療ガイドラインを作成した。医療の進歩に伴い、今後も診療ガイドラインの改訂を継続することが期待される。また、今後、患者や患者家族、行政など、医療関係者以外にも活用されるガイドラインの作成が、医療の向上につながると思う。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

## 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の診断ガイドラインの作成

研究分担者 高田 英俊 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。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、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。病態や臨床症状、検査所見、治療・管理法などを、図表を交えた形で診療ガイドラインを作成し、重要なポイントをCQとして組み入れた。

### A. 研究目的

原発性免疫不全症の診療ガイドライン作成において、今回、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症を担当した。原発性免疫不全症の2019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つの疾患が含まれており、その中で*IKBKB* 遺伝子異常を原因とする疾患は、近年新たに報告されたものである。これを含めて、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工夫した。

### B. 研究方法

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おいては、多くの総説を参照するとともに、症例報告に記載された臨床像から特徴的なもの、診断につながりやすい徴候など、できるだけ具体的内容を抽出した。身体所見からこの疾患ができるだけイメージできるように、特徴的な点を詳細に記載した。できるだけ図や表を用いて、わかりやすい形にした。

（倫理面への配慮）

該当する事項はない。

### C. 研究結果

作成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連鎖劣性遺伝）、*NFKB1A* 遺伝子の異常による

もの（常染色体優性遺伝）に加えて、新たに*IKBKB* 遺伝子異常によるもの（常染色体優性遺伝）が明らかになり、その原因は3つになったが、これら3疾患の病態はNF- $\kappa$ B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（X連鎖劣性遺伝）であり、他の2疾患は極めてまれであるため、*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- $\kappa$ B経路のシグナル伝達異常の証明や遺伝子検査に至る流れを明確にした。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、いくつかの診療科と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、遺伝性に配慮した家族への説明が必要な点と、予防接種に関する注意事項を記載した。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。

次に、**Clinical Question** として、① ST 合剤を感染予防にしようすべきか、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、という感染管理の基本について取り上げ、さらに、④ 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか、⑤ 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、迅速診断・スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせる事が重要である。臨床像や合併症が多彩であるため、重症度を適切に把握して治療・管理方針を決定していく事も重要である。今回の診療ガイドラインが患者の **QOL** 向上に寄与する事が期待で

きると考えている。

#### E. 結論

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

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

## 「先天性補体欠損症」の Minds 準拠診療ガイドライン改訂 2020 年版

研究分担者 堀内 孝彦

九州大学別府病院 免疫・血液・代謝内科

### 研究要旨

補体系を構成するタンパク質のほぼすべてに先天性欠損症が報告されている。本研究班の取り扱う原発性免疫不全症の趣旨に合致する免疫不全・易感染性を生じる先天性欠損症を狭義の先天性補体欠損症としてここでは取り扱う。補体レセプター欠損症で生じる食細胞異常による免疫不全は広義の先天性補体欠損症ではあるが本研究班の他稿に譲る。2017 年に本研究班の前身である厚労省「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班」（研究代表者：野々山恵章教授）において最初の Minds（Medical Information Network Distribution Service）準拠の先天性補体欠損症診療ガイドラインが作成された。今回は近年の補体学の進歩をふまえた改訂 2020 年版の診療ガイドラインを作成した。

### A. 研究目的

先天性補体欠損症について、厚労省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した診療ガイドライン作成を行う。

### B. 研究方法

本研究では免疫不全を呈する先天性補体欠損症について検討する。ただし食細胞機能異常を呈する補体レセプター欠損症は他稿に譲る。

Minds 診療ガイドラインとは、厚労省の委託を受けた公益財団法人日本医療評価機構が推進しているものであり、診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示するものである。

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

我々は Minds による「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、先天性補体欠損症の疾患トピックの基本的特徴の整理（臨床

も抗ヒト C5 モノクローナル抗体が導入されていることも鑑み、この製剤による後天性補体欠損症についての CQ も今回の改訂版では作成した。

またそれらに対し、最新情報のスコープ検索（RCT 論文、システマティックレビュー論文、海外の診療ガイドライン）を行い、ガイドライン作成グループによる討議を行ったうえで、推奨作成を行った。

### C. 研究結果

#### 【第 1 章】 疾患背景

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

#### 1. 補体系活性化にかかわる分子

1) 古典経路（C1, C4, C2）、レクチン経路（MBL, FCN1, FCN2, FCN3, CL-K1, CL-L1, CL-P1, MASP1, MASP2, MASP3）、第二経路（B 因子, D 因子, P 因子）および C3（註：C1 は、C1qA, C1qB, C1qC からなる C1q と C1r, C1s から形成される）

- 2)膜侵襲経路 (C5, C6, C7, C8, C9) (註: C8はC8 $\alpha$ - $\gamma$ , C8 $\beta$ から形成される)
- 2.補体制御因子 (C1-INH, I 因子, H 因子, C4bp, MCP (CD46), DAF (CD55), HRF20 (CD59)) (註: C4bpは、7つの $\alpha$ 鎖と1つの $\beta$ 鎖から形成される)
- 3.補体レセプター (CR1, CR2, CR3, CR4, C5aR, C5LR)(註:CR3はCD18とCD11b、CR4はCD18とCD11cから形成される)

補体活性化の引き金は古典経路、レクチン経路、第二経路という3つの独立した経路によって行われる。これらの3つの経路は補体C3を活性化することに集約され、最終的には終末補体経路の活性化と補体分解産物の産生へとつながる(図1)。膜侵襲経路の活性化によって形成された膜侵襲複合体(membrane attack complex; MAC)が病原体の外膜を貫通して溶解させる。一方、補体分解産物はその受容体を介して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及び白血球走化作用を發揮する。病原体の表面に結合したC3bはオプソニン作用によって食いの促進、マクロファージやリンパ球の補体レセプターを介して獲得免疫にも関与する(1)(2)。またiC3bなどの補体分解産物は補体レセプターを介してアポトーシスとなった細胞や免疫複合体の処理にも関わっている(3)。

頻度はまれである。わが国で行われた145,640人の献血者を対象とした検討が世界的に見ても唯一の大規模研究である(4)(5)。この結果C5, C6, C7およびC8欠損症はそれぞれ10万人に1~4人であることが明らかにされた。その他の欠損症も一部の例外を除いて同程度かそれ以下の頻度と考えられる(表1)(6)。第二経路(B因子, D因子, P因子)やC2の欠損症は日本人での報告はない。C9欠損症は1,000人に1人と例外的に日本人では頻度が高い。一部の補体欠損症には人種差が存在する。たとえばわが国では報告のないC2欠損症は欧米では20,000人に1人の頻度で報告されている。逆にわが国で多いC9欠損症は欧米ではほとんど認められない。

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。

図1

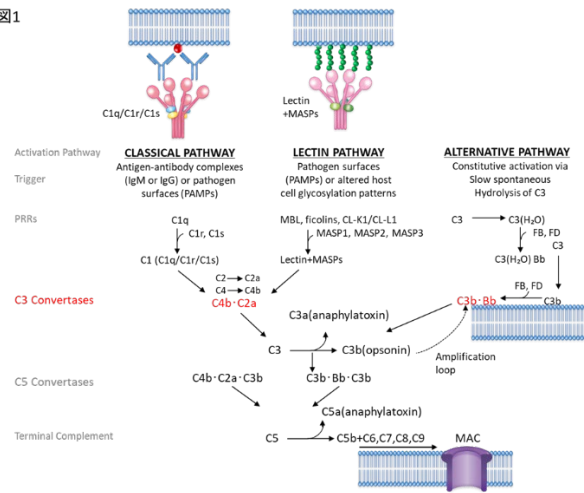


表1	先天性補体欠損症	頻度 <sup>1)</sup>	日本人での報告	主たる臨床所見	その他の所見	備考	
古典経路	C1q	++	+	SLE	再発性溶血症	93%にSLEまたはSLE様態	
	C1r	++	-	SLE, 免疫不全症	再発性溶血症		
	C1s	+	+	SLE, 免疫不全症	再発性溶血症, 糖尿病, VAHS		
	C4	++	+	SLE, 免疫不全症	再発性溶血症		
	C2	+++	-	SLE, 免疫不全症	再発性溶血症		
	レクチン経路	MBL	+++	+	感染症(細菌, ウイルス)	SLE, RA	ほとんど健康, 人種間差が5-10%に完全欠損あり
		CL-K1	+	+	3 MC溶血症		
		MASP-2	+	+	再発性溶血症	自己免疫疾患	多くは健康, 欧米では7-15/10,000で報告
		MASP-3	+	-	3 MC溶血症		MASP-3とMASP-1はMASP-1遺伝子のアイソフォームである
		Ficolin-3	+	+	再発性溶血症	SLE	H-ficolinまたはHikata antigenとも呼ばれる
第二経路	B	+	-	腫瘍免疫による溶血症			
	D	+	-	腫瘍免疫, 大腸癌, 肺炎球菌感染			
	P	+++	-	腫瘍免疫性溶血症		再発性, 死亡率が高い	
	C3	+	-	再発性溶血症			
	C3	++	+	再発性溶血症	SLE		
	終末経路	C5	++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い
		C6	++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い
C7		++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い	
C8 $\alpha$ - $\gamma$		++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い	
C8 $\beta$		++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い	
C9		+++	+	ときに腫瘍免疫性溶血症		ほとんどは健康, ただし腫瘍発症のリスクは高い, 日本人の0.1%に完全欠損	
制御因子		C1-INH	+++	+	再発性溶血性溶血症	自己免疫疾患	常染色体遺伝性
		I	++	-	再発性溶血性溶血症	自己免疫疾患	腫瘍免疫性溶血症, 自己免疫疾患, sHUSはヘパロイド症で発症
		H	++	-	自己免疫疾患	MFGMII	多くはヘパロイド症で発症
	C3bp	++	+	血管性浮腫, ポートパレット再発症			
	MCP (CD46)	++	-	sHUS		多くはヘパロイド症で発症	
	DAF (CD55)	++	+	タンパク質輸送異常	血液型	後天性PIG-A遺伝子異常で, DAF, CD59が欠損したPNHとなる	
	CD59	++	+	血球凝集, キラッパレ-腫瘍症			
補体レセプター	CR2 (CD21)	+	-	再発性溶血性溶血症, 低ガンマグロブリン血症			
	CR3 (CD11b/CD18)	++	+	再発性溶血性溶血症		CR3(CD18)の欠損で主としてCR3(CD11b)を欠損して軽症溶血性溶血症を呈す <sup>2)</sup>	
	CR4 (CD11a/CD18)	++	+	再発性溶血性溶血症			

1) 世界での報告数 ++ : <10%, + : <10-50%, +++ : >50%

2) CD11a/CD18欠損, CD11c/CD18 (CR4)欠損も合併する

## 原因・病態

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

補体の活性化にかかわる分子や補体レセプターの欠損症では易感染性があり、古典経路の欠損症では、反復性の莢膜を有する細菌感染を引き起こす。第二経路、終末補体経路の欠損症では特に髄膜炎菌などのナイセリア属の細菌感染症が多い。ナイセリア属の細菌は貪食細胞に貪食されても細胞内で死滅しないため、補体による溶菌に依存しているためである。加えて C1, C4, C2 などの古典経路の欠損症では全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) をはじめとした免疫複合体病を合併しやすい<sup>7)</sup>。

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)、溶血性貧血、糸球体腎炎などを招来する。DAF, HRF20 などは PI (phosphatidyl inositol) で細胞膜に結合しているが、PI アンカー遺伝子に不全があると膜に結合できず自己補体の反応を防げないために夜間発作性血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH) を惹起することがある。レクチン経路に属する CL-K1 もしくは MASP3 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 (SHiNE SkiS; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*) の感染を繰り返す。とくに第二経路欠損症、膜

侵襲経路欠損症では、髄膜炎菌、淋菌などのナイセリア属の細菌に感染しやすい。同じナイセリア属でも serogroup A, B, C のようなよく検出されるものだけでなく、X, Y, Z など健常人では比較的頻度の少ない serogroup による感染もしばしば見られる。

#### 2) 免疫複合体病

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

### 2. 身体所見

感染症を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まなう症状を呈する。

### 3. 検査所見

血清補体価 (CH50)、血清 C3 タンパク質濃度定量、血清 C4 タンパク質濃度定量の測定が実臨床で行われている。

1) 古典経路、膜侵襲経路の欠損症では 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) 対象補体因子の遺伝子変異を認める (ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体)。

5) 補体レセプター欠損症を疑う場合には、細胞表面分子の測定を行う。CR2 欠損症はすなわち B 細胞活性化に関わる CD21 の欠損である。CR3, CR4 欠損症の原因は CD18 変異であり、前者は好中球や単球上の CD18/CD11b 欠損、後者は CD18/CD11c の欠損となる。

### 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。

## 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

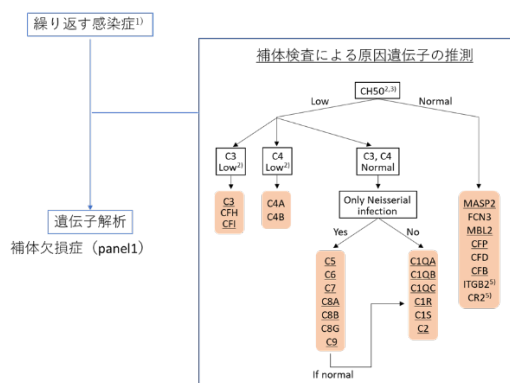
診断の手順ならびにフローチャート (図 2) を示す。

- 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劣性遺伝形式であることを確認する (P 因子欠損症のみ伴性劣性)。

図 2



## 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。

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

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, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Adv. Immunol.* 76: 227-324, 2000

## Figure legends

表 1. 先天性補体欠損症の種類

図 1. 補体活性化経路

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*, *Sagalactiae*, *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上記の遺伝子検査に進むこと。
- 3) C1~C8 欠損症では CH50 は通常検出感度以下になる。C9 欠損症では、通常 CH50 は正常値の 1/2 程度に低下する。
- 4) 遺伝子異常が確認されない場合は、他の疾患によるものを再検討すること。
- 5) 「補体欠損症(panel1)」に含まれる補体を下線で示す。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。ITGB2 は「食細胞機能異常症」、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。

## 【第 2 章】

### 推奨

**CQ1.先天性補体欠損症患者に定期接種および任意接種ワクチンは必要か？**

### 推奨

先天性補体欠損症と診断された場合、日本の定期/任意予防接種スケジュール(最新:2020年10月1日)に従い適宜行うことを推奨する。特に莢膜を有する細菌に対し易感染性であり、診断時にヘモフィルス

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日本小児科学会 予防接種・感染施用対策委員会の勧告に則り、適宜追加ワクチンを投与することを推奨する。

根拠の確かさ C

## 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) に対する再感染性の高さが指摘されている。日本では特に後期反応補体成分欠損症(late complement component deficiencies ; 以下 LCCD)が多い。LCCD 患者の場合、初感染に関しては健常者と頻度に有意差はないものの、その後も感染を繰り返すことが報告された。健常者と比較し感染の際の重症度は低いものの、全身性の症状が出現することが多く、繰り返される入院治療による医療費増大や本人・家族の社会的損失・QOL 低下は看過できない。そのため感染リスク軽減のため、定期的なワクチン接種が推奨される 8)9)。

## 解説

インフルエンザ菌疾患について ICCD に関する文献はない。日本ではヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型(*Haemophilus influenzae type b*; Hib) ワクチンに関しては、2008 年 12 月に任意接種が可能になった。2010 年 11 月より子宮頸がんワクチン接種緊急事業等により公費助成が開始され、2013 年 4 月より予防接種法による定期接種の対象となっている。その結果、小児の重症 Hib 髄膜炎発症はほぼ 100% 予防できる。今後、Hib による侵襲性疾患があった際に、ICCD の患者がどれだけ含まれているかなどの今後の研究が、ICCD に対する追加接種の必要性の有無を判断するために必要である。

肺炎球菌疾患について、ICCD に対する IDSA (Infectious Diseases Society of America) の勧告でも、PCV13 未接種の場合は積極的に追加接種を推奨しており、本邦の予防接種法に齟齬がない範囲内での

対応は問題ないと思われる。

髄膜炎菌疾患について、日本では特に LCCD が多く、髄膜炎菌性疾患は環境要因による感染リスクの高さが指摘されており、米国では健常人に対して 11 歳または 12 歳での初回投与と 16 歳での追加投与が定められている。本邦でも、2015 年 5 月より任意接種として MCV4-D 接種が推奨されている。LCCD 患者に対する髄膜炎ワクチン接種群・非ワクチン接種群での直接比較試験は存在せず、倫理上も実行困難である。しかし、LCCD 患者における髄膜炎菌性疾患の再感染率の高さは複数の国での多施設研究で報告されてきており、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。

結合型ワクチン (Meningococcal conjugate vaccine; MCV4) は、A、C、Y、W-135 群の莢膜多糖体抗原を各種蛋白に結合した製剤である。多糖体ワクチンに比べて、獲得される髄膜炎菌に対する抗体も高値で長続きする。このため米国では、莢膜多糖体ワクチンよりも結合型ワクチンが推奨されている。米国では Meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine(MCV4-D)と Meningococcal oligosaccharide diphtheria CRM<sub>197</sub> conjugate vaccine (MCV4-CRM)が承認されている。MCV4-D は莢膜多糖体(各群 4 $\mu$ g)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-CRM は A 群(10 $\mu$ g)と C、Y、W-135 群(各群 4 $\mu$ g)を無毒化された変異ジフテリア毒素(CRM<sub>197</sub>)に結合させたワクチンである。

補体は広義では約 30 あまりの血漿蛋白、細胞膜調節蛋白、膜レセプターによって構成される反応系である。元来抗体を補佐するという意味から補体と名づけられたが、その後抗体の介在を必ずしも必要としないことが明らかとなった。補体の活性化経路には、古典経路(classical pathway)、レクチン経路(lectin pathway)、第二経路(alternative pathway)の三つがある。補体系は生体内へ侵入した病原体に対する初期

生体防御機構に重要な役割を果たしている。古典経路・第二経路とも、C3 活性化に引き続き後期反応成分の C5 を活性化し、C5b は C6、C7、C8 と反応し桿状構造を形成しさらに円筒構造の C9 が結合し Membrane attack complex (MAC)と呼ばれる大分子を形成する。この MAC は菌体・細菌表面に結合し、膜内外にチャンネルを形成し細菌や細胞を溶解する。日本人において、髄膜炎菌性髄膜炎を合併した補体欠損症の頻度は C7 欠損症、C9 欠損症が圧倒的に多く、LCCD に対する治療介入の重要性が問われる 10)。

#### 参考文献：

- 8) Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency studies in the U.S.S.R. Medicine (Baltimore). 72: 374-92, 1993
- 9) Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin. Microbiol. Rev. 4(3): 359-95, 1991
- 10) 原寿郎 他, 先天性補体欠損症:その臨床的特徴と遺伝子異常. Jpn. J. Clin. Immunol. 22(2):53-62,1999

#### CQ2-1. 先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンとしての Hib ワクチン接種スケジュールは？

##### 推奨

過去に Hib 未接種の場合は任意接種とする。

根拠の確かさ C

##### 要約

海外のガイドラインでも先天性補体欠損症の 6 週齢～18 か月齢のみに推奨されている。

##### 解説

現在、わが国で接種されている Hib ワクチンは、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体) (アクトヒブ®) である。接種の対象者は 2 か月以上 5 歳未満の小児である 11)。

海外のワクチン接種スケジュールでも脾摘以外の推奨接種のコメントはない<sup>12)</sup>。また海外に HibMenCY; MenHibrix (GlaxoSmith Kline) はあるが日本では採用されておらず、海外のガイドラインでも先天性補体欠損症の6週齢～18か月齢のみに推奨されていることから小児期を過ぎた場合の追加投与については疑問が残る。

#### 参考文献

- 11) 厚生労働 HP Hib 感染症  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekakukansenshou/hib/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekakukansenshou/hib/index.html)
- 12) CDC (Center for Disease Control and Prevention). Recommended immunization schedule for adults aged 19 Years or older, by vaccine and age group, United States, 2017 Available at  
<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>

**CQ2-2. 先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンとしての肺炎球菌ワクチン接種スケジュールは？**

#### 推奨

- ①PCV13 未接種の場合； PCV13(プレベナー13®)を接種する。ただしすでに12か月以内に PPSV23(ニューモバックス 23®)既接種である場合は12か月空けてから、PCV13を接種することを推奨する。
- ②PCV13 既接種の場合； PCV13の接種後、8週間空けて PPSV23を接種することを推奨する。

根拠の確かさ C

#### 要約

PCV13 接種の有無によってスケジュールは異なるが、いずれにしても肺炎球菌ワクチンの接種は推奨される。

#### 解説

日本では2013年11月からPCV13が定期接種となっており、それ以前に出生した患児は未接種である。現在のところ、日本人を対象とした試験はなく、海外のIDSAガイドラインに準じて推奨している

<sup>13)14)</sup>。日本国内において、PPSV23の接種対象は、65歳以上の高齢者と2歳～64歳の肺炎球菌感染のハイリスク群と適応範囲が広く、特に脾摘患者に対しては保険給付の対象となっている。またPPSV23については、5年以上たっていれば再接種可能である<sup>15)16)</sup>。

MCV4-D および PCV7/PCV13 を同時に投与する場合、いくつかの肺炎球菌血清型に対する抗体応答が低下するため、MCV4-D は PCV13 の投与後 4 週間以上あけて投与されるべきである。

#### 参考文献

- 13) Lorry G et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin. Infect. Dis. 58(3): 26-30, 2013
- 14) Bennett NM et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 61(40): 816-9, 2012
- 15) 日本小児科学会. 任意接種ワクチンの小児(15歳未満)への接種 2017年9月改定,2017  
[http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content\\_id=93](http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=93)
- 16) 二木 芳人,他. 成人予防接種のガイドライン 2016年改訂版. 日内会誌. 105 : 1472-88, 2016

**CQ2-3. 先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンとしての髄膜炎菌ワクチン接種スケジュールは？**

#### 推奨

髄膜炎菌結合体ワクチン (MCV4) を2回投与すべきである。2歳以上の場合は MCV4-D を2か月空けて投与することを推奨する。

また、以後は5年ごとに MCV4-D を再接種することを推奨する。

根拠の確かさ C

#### 要約



わが国では MCV4-D のみ承認されている。わが国では 2 歳未満の幼児に対する有効性、安全性は確立していない。

#### 解説

2020 年 11 月現在、日本で採用されている MCV4 は MCV4-D のみである。本剤では血清型 A,C,Y,W 以外に起因する侵襲性髄膜炎感染症を予防できない。

米国では生後 9 か月から接種が可能であるが、日本国内での MCV4-D [Menactra、Sanofi Pasteur]における第 3 相臨床試験では 2～55 歳の日本人健常者を対象として実地されたため、2 歳未満の幼児に対する使用経験はない。したがって 2 歳未満に対する有効性安全性については確立していない旨が添付文書に記載されている。

海外の IDSA の勧告では、9～23 か月齢に MCV4-D (メナクトラ® Menactra®, Sanofi Pasteur) もしくは 2～54 歳の場合 MCV4-D または MCV4-CRM (Menveo、Novartis) を 2 回打つべきであると併記してある。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。また海外では 55 歳以上の者は、MCV4 を投与されていなければ MPSV4 を、MCV4 を投与した場合は MCV4 を追加投与するべきであると記載されている

**17)18)19)20)。**

しかし、2020 年 11 月現在、日本で採用されているのは MCV4-D のみであるため推奨文では MPSV4 の記載はない。

#### 参考文献

17) Platonov AE et al. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. Vaccine. 21:4437-47,2003

18) Vu DM et al. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. J. Infect. Dis. 193: 821-8, 2006

19) Fijen CA et al. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease

in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. Clin. Exp. Immunol. 114: 362-9, 1998

20) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-D) among children aged 9 through 23 months at increased risk for invasive meningococcal disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 60(40): 1391-2, 2011

#### 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 :

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

#### CQ3. 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。

根拠の確かさ C

#### 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。

## 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<sup>21)</sup>。南アフリカにおける髄膜炎菌疾患に対する抗菌薬の対照研究では、後期補体成分 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<sup>22)</sup>。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を経験的に行われている<sup>23)</sup>。

## 参考文献

- 21) Fries LF, O'Shea JJ, Frank MM. Inherited deficiencies of complement and complement-related proteins. Clin. Immunol. Immunopathol. 40(1):37-49, 1986
- 22) Potter PC et al. Prophylaxis against Neisseria meningitidis infections and antibody responses in patients with deficiency of the sixth component of complement. J. Infect. Dis. 161(5): 932-7, 1990
- 23) Turley AJ et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. J. Clin. Immunol. 35(2):199-205, 2015

## CQ4. 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に対する抗体の出現の可能性があり推奨されない。

根拠の確かさ C

### 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<sup>24)25)26)</sup>。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 を作成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<sup>27)</sup>。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。

## 参考文献

- 24) Steinsson K, et al. 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
- 25) Hudson-Peacock MJ, et al. Systemic lupus erythematosus complicating complement type 2 deficiency: successful treatment with fresh frozen plasma. Br. J. Dermatol. 136: 388-392, 1997
- 26) Mehta P, et al. SLE with C1q deficiency treated with fresh frozen plasma: a 10-year experience. Rheumatology (Oxford).49(4): 823-824, 2010
- 27) Martini PGV, 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

## CQ5. 抗 C5 モノクローナル抗体 (エクリ

ズマブ) 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

エクリズマブを投与開始する2週間前までに、髄膜炎菌ワクチンを接種することを推奨する。

根拠の確かさ B

#### 要約

エクリズマブ投与によって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。髄膜炎菌ワクチンを接種することを推奨する

#### 解説

エクリズマブ(ソリリス®)はヒト化抗C5モノクローナル抗体であり、初めての選択的抗補体薬である。わが国では発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、全身性重症筋無力症(gMG)、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)(NMOSD)に対して保険適応が認められている。エクリズマブは補体C5に結合して、C5がC5aとC5bに限定分解されることを阻害することによって抗補体作用を発揮する。

エクリズマブ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(28)。

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(29)。この原因菌はワクチンによって予防できない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の予防投与が推奨されている。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。従ってペニシリンなどの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。

#### 参考文献

28) 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>

29) McNamara LA et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris®) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR. 66(27): 734-7, 2017

#### D. 考察

つい最近まで補体は感染防御をつかさどる免疫システムとしての機能のみが一般に認識されていた。しかし、補体の機能には多面性があることが次第に明らかになり、また選択的な抗補体薬が登場によって補体関連疾患の概念も新たに確立されつつある。100年以上も前に発見されて知見が出尽くしたと思われていた「古い」補体学は、時を経て今まさに「新しい」補体学へと変貌を遂げつつある。

選択的な抗補体薬としてはじめて抗C5モノクローナル抗体(エクリズマブ)が登場し、発作性夜間ヘモグロビン尿症

(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : PNH)、非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS)、全身型重症筋無力症(generalized myasthenia gravis : gMG)および視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)(neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD)の再発予防に対する適応が認められ、さらなる適応拡大に向けた臨床研究が進められている。これらの疾患は明確に補体が病態に関与する疾患である。

エクリズマブによる後天的な補体欠損についても、いかなる対応と注意が必要であるかを今回の改訂版では考察した。今後も抗補体薬の開発が進むと思われるため、抗

補体薬による後天低補体欠損状態の認識、抗補体薬投与下での感染症などの合併症について改めて留意する必要がある。先天性補体欠損症の知見と経験をさらに蓄積、深化することが、抗補体薬の診療にも応用できると考える。

#### E. 結論

Mindsに準拠した先天性補体欠損症の診療ガイドライン策定を行った。先天性補体欠損症に対するワクチン投与、抗菌薬の予防投与、血漿補充療法について推奨文を提示した。

また抗補体薬エクリズマブによる後天的な補体欠損状態への対応についても今回新たに推奨文を作成した。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

## 高 IgE 症候群の移行支援ガイドの作成

研究分担者 高田 英俊 筑波大学医学医療系小児科

### 研究要旨

高 IgE 症候群は、適切な感染予防対策によって成人期に達する。成人診療科への移行に際して注意すべき点を中心に移行支援ガイドを作成した。高 IgE 症候群は稀な疾患であり、臨床像を十分に把握し、免疫学的な病態を基盤とした、迅速診断・スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせる事が重要である。感染症の管理を適切に行う事で成人期においても QOL を高く保つことが可能であり、その具体的な方法を含めて移行支援ガイドを作成した。

### A. 研究目的

高 IgE 症候群は、乳児期早期から始まる難治性湿疹、反復性ブドウ球菌感染症（皮膚、肺、関節、軟部組織等）、カンジダ症によって特徴づけられ、高 IgE 血症を示す疾患である。International Union of Immunological Societies (IUIS) 2019<sup>1</sup> では、高 IgE 症候群には、① STAT3 欠損症、② IL-6 受容体欠損症、③ IL-6 signal transducer (IL6ST) 欠損症、④ ZNF341 欠損症、⑤ ERBIN 欠損症、⑥ Loey-Dietz 症候群 (TGFBR 欠損症)、⑦ Comel-Netherton 症候群、⑧ PGM3 欠損症、⑨ CARD11 欠損症の 9 疾患が含まれている。しかし、STAT3 欠損症がほとんどを占め、他の疾患は極めてまれであると考えられる。

このような背景から、今回作成した移行期支援ガイドは、STAT3 欠損症を中心に作成した。STAT3 欠損症は、適切な感染管理等によって、長期生存が可能である疾患であり、移行期の診療およびその後の成人期の管理は重要な課題である。また、この疾患は易感染性以外に、難治性の皮疹、特有の顔貌、乳歯脱落遅延による歯列不正、病的骨折、骨粗鬆症、関節の過伸展などがみられ、成人後も適切な治療・管理が必要である。長期的にできるだけ高い QOL を維持できるよう、実際の診療に即した具体的な治療・管理方法に重点をおいて作成した。

### B. 研究方法

高 IgE 症候群の多くは小児期に診断され、成人期にまで達することが多いが、なかには成人期まで診断されないこともある。2019 年の IUIS 分類によると高 IgE 症候群には 9 つの疾

患が含まれているが、ほとんどが STAT3 欠損症であることから、STAT3 欠損症を中心として、その多彩な臨床像に長期的に対応できる形で記載し、スムーズに成人診療科への移行が可能であるように表を作成してわかりやすく工夫した。

（倫理面への配慮）

該当する事項はない。

### C. 研究結果

高 IgE 症候群のほとんどを占める、STAT3 欠損症を中心に移行支援ガイドを作成した。STAT3 欠損症は常染色体優性遺伝形式をとること、STAT3 の機能が低下することにより、種々の細胞内シグナル伝達の障害がおり、この疾患の病態が形成されることを述べ、特にブドウ球菌や真菌に易感染性を呈することを記載した。小児期における一般的な診療で、特有の顔貌のほか、病的骨折や骨粗鬆症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延など、骨・軟部組織・歯牙の異常がみられることを述べ、個々の臨床症状への対応が必要であることに注目できるような内容にした。診断に関しては、アメリカ国立衛生研究所 (NIH) で考案された、臨床症状を基にしたスコアリング方式について記載した。治療に関しては、感染予防として ST 合剤や抗真菌剤を使用する事が多いこと、造血幹細胞移植の適応は慎重に考える必要があることを記載した。

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）として、感染症を起こす頻度が高いことから、感染症科あるいは血液内科が主体として診療を継続することが望まし

いと記載した。これに関連して、どのような診療科で、どのような問題を診療していくのかという事をわかりやすく表にまとめた(表 1)。成人期の課題として、成人期は長期的な疾患の経過から、さまざまな問題を抱えることになるので、きめ細やかな対応を要する点を挙げている。ST 合剤は、妊娠中は中断する必要がある、また妊娠中に重症感染症を起こさないよう、産婦人科との連携が重要である点についても記載した。

#### D. 考察

高 IgE 症候群は稀な疾患であり、臨床像を十分に把握し、免疫学的な病態を基盤とした、迅速診断・スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせて診断することが重要である。臨床像および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ことも重要である。感染症の管理を適切に行う事で成人期においても QOL を高く保つことが可能であり、移行期医療は重要な課題である。

今回の診療ガイドラインが患者の QOL 向上に寄与する事が期待できると考えている。

#### E. 結論

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

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

## X連鎖無ガンマグロブリン血症の移行期ガイドライン策定について

研究分担者 山田雅文 北海道大学大学院医学研究院 小児科学教室  
研究分担者 保田晋助 東京医科歯科大学大学院医歯学総合膠原病・リウマチ  
内科学分野

### 研究要旨

今回、X連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA)の成人期における診療内容、課題、社会支援について検討し、移行期ガイドラインの策定を行なった。

XLAは、責任遺伝子 *Bruton's tyrosine kinase (BTK)* の変異により主に pre-B 細胞レベルでの分化障害が生じる疾患であり、大部分の例では血清免疫グロブリン IgG, IgA, IgM すべてのクラスの値が著しく低下する。乳児期から肺炎球菌やインフルエンザ桿菌などに対する易感染性を呈するため、早期の診断に基づく免疫グロブリン定期補充療法の導入が必要である。成人期においては、感染症以外にも気管支拡張症などの慢性肺疾患 (CLD) や、炎症性腸疾患、非感染性関節炎、胃がん、大腸がんなどの合併率が上昇する傾向がみられるため、スムーズな主診療科の移行とともに、複数の診療科による継続的な診療が必要である。

### A. 研究目的

本研究では X連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA)に関して、移行期ガイドラインを策定することが目的である。

### B. 研究方法

原発性免疫不全症 (PID)全体に共通する移行期医療に関する手引きと、XLA についての移行期ガイドラインを策定した。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語): X連鎖無ガンマグロブリン血症

疾患名(英語): X-linked agammaglobulinemia

OMIM 番号: 300755

#### 1. 原発性免疫不全症 (PID)全体に共通する移行期医療に関する手引き

原発性免疫不全症候群は、単一遺伝子異常

疾患であるが、疾患の認知と治療法の進歩により予後が改善し、小児期に診断後に成人期に移行する症例が増加しつつある。移行期医療とは、「子供中心の医療制度から成人向けの医療制度への、慢性的な身体的および医学的状態の青年および若年成人の意図的で計画的な移動」と定義される。原発性免疫不全症候群においても医療の移行は重要であり、これは小児と成人の医療提供者間のケアの移転であり、患者の成長に伴う身体的、心理社会的、教育的、職業的ニーズが満たされるようにするプロセスを含むものである。原発性免疫不全症候群患者の移行期医療においては、以下の事項が検討されることが望ましい。

- (1) 原発性免疫不全症候群の患者は、医療専門家、患者およびその家族とのパートナーシップを通じて提供される質の高い移行ケアにアクセスし、患者毎のニーズに対応できる機会があることが重要である。
- (2) 移行プロセスは早めに開始することが望ましい。思春期初期または思春期に発症した場合には診断直後に移行プロセスを準備することで、必要なセルフ

ケアスキルを身に着け、教育および就職の達成が可能となる。

- (3) 移行の過程で、主要な関係者の間で（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を含む）対面などでの密接なコミュニケーションが重要である。思春期の医療に興味と知識を持つ成人の専門医のネットワークを形成し、小児科医と連携することが望ましい。
- (4) 成人原発性免疫不全症候群患者において可能な最適な診療体制は、施設と地域ごとに異なっており、診療体制は施設と地域の状況に合わせて構築されることが望ましい。移行期支援では、日常生活指導に加えて、進学・就職・結婚の際のサポート、遺伝についての十分な説明および遺伝診療科の連携が必要である。成人診療科では、感染症内科、免疫内科、血液内科、呼吸器内科、皮膚科、歯科、整形外科、産婦人科（女性）の連携が重要である。免疫不全症の多くは報告数が少なく、長期予後は不明であることから、その専門知識を持つ小児科医のコミットメントは非常に重要である。その一方で、患者及び家族からの診療の軸となる医師へのニーズは非常に高く、病状に関連する分野の成人診療科の専門医が中心となって、受診その他の診療の軸となることが望ましい。
- (5) 社会支援については、多くの免疫不全症は、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、多くの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。詳細については小児慢性特定疾病情報センター <https://www.shouman.jp/> を参照。

## 2. XLA移行期ガイドライン

**疾患名ならびに病態**（小慢対策での疾病名を含む）

X連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）の責任遺伝子は、X染色体長腕上に存在するブルトンチロシンキナーゼ（*Bruton's*

*tyrosine kinase: BTK*）である。*BTK* 遺伝子がコードする *BTK* は B 細胞の分化や増殖に重要な働きを持つ分子である。*BTK* 遺伝子変異により、B 細胞の前駆細胞である pre-B 細胞レベルでの分化障害が生じ、末梢血 B 細胞比率が 2%未満、多くは 1%未満となる。成熟 B 細胞が欠損するために、大部分の例では低または無ガンマグロブリン血症となり、血清免疫グロブリン IgG、IgA、IgM すべてのクラスの値が著しく低下する。

### 小児期における一般的な診療（概略）

原則男児におこる疾患で、血清免疫グロブリン値（IgG、IgA、IgM）が著しく低下するため、乳幼児期から中耳炎、副鼻腔炎、皮膚炎、下痢などの感染症を繰り返す。時に、初発症状として肺炎や髄膜炎、敗血症、化膿性関節炎など重症感染症を発症することもある。主な病原体は、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌であり、しばしば緑膿菌も報告される。また、エンテロウイルスによる重症感染症を合併することがある。

乳幼児期に診断されることが多いが、思春期以降に診断に至ることもある。血清 IgG 値が低下し、末梢血 B 細胞が 1%以下の男児では、本疾患が疑われる。遺伝子検査で、*BTK* 遺伝子に疾患関連変異を認めた場合、確定診断となる。感染症を予防するため、免疫グロブリン定期補充療法を行い、血清 IgG 値（トラフ）を 700~900 mg/dL 以上に維持する。現在、免疫グロブリン製剤は、静注製剤と皮下注製剤が承認されており、皮下注製剤は主に在宅で投与が行われている。

本疾患では抗体を産生することができず、予防接種の効果はないため、ワクチン接種の適応はない。特に、生ワクチンの接種は避ける。ただし不活化ワクチンであるインフルエンザワクチンについては推奨する。

XLA の疾患背景、病因・病態、臨床像と重症度分類、診断治療、様々なクリニカルクエストに対する検討は”XLA 診療ガイドライン”に詳細が記載されており、参照されたい。

### 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）

本疾患は、リンパ球の一つである B 細胞が欠損するために感染症を繰り返し、特に呼吸器感染症が多い。大部分の例では小児期に診断され、治療を開始されるが、成人期には血液内科、呼吸器内科、感染症科、合併症によっては膠原病科等への移行が考慮される。ま



た、難治性の副鼻腔炎を合併することが多いため、成人期以降も耳鼻科での診療を継続することが重要である。長期的には、気管支拡張症などの慢性肺疾患（CLD）を合併することが問題であり、40歳以上では約半数でCLDを合併したという報告がある。したがって、思春期以降では胸部画像検査や呼吸機能検査を定期的に行うことが推奨される。

*Giardia lamblia* 感染を含む感染性腸炎に加えて炎症性腸疾患の合併もみられ、また非感染性関節炎などの自己免疫疾患の合併の頻度も比較的高く、胃がんや大腸がんの合併率も上昇する傾向がある。ほかにも、肝癌、肺癌、甲状腺癌などが報告されている。最近では、*Helicobacter bilis* による壊疽性膿皮症様の潰瘍や化膿性胆管炎をきたした例や、

*Helicobacter cinaedi* による蜂窩織炎や菌血症をきたした例も報告されている。Non-*Helicobacter pylori Helicobacter* による感染症は診断・治療が困難なことが多いため、留意が必要である。さらには、ガイドラインを基にした診療を行なっても感染の反復や遷延がみられる場合などに免疫不全症を専門とする小児科医（または内科医）へコンサルトできる体制の維持も重要である。近隣のJSIAD 理事施設については

<https://www.jsiad.org/about/#officer> を参照されたい。主要な診療科、および連携が必要な診療科と、各科におけるその具体的な内容を表1に示す。

表1 主要な診療科、診療連携と具体的な診療内容

	小児期	成人期	具体的な診療内容
主要な診療科	血液内科	血液内科	
	小児科	膠原病内科 総合診療科 など	感染予防：免疫グロブリン補充療法：静注、皮下注、抗菌剤 感染症や合併症の早期診断、治療、コンサルト
診療連携	呼吸器内科		呼吸器感染症、気管支拡張症などの慢性肺疾患（CLD）の早期診断、治療と管理 呼吸機能評価、肺癌
	膠原病内科		非感染性関節炎、自己免疫疾患などの早期診断、治療と管理
	消化器内科		感染性腸炎（ <i>Giardia lamblia</i> 感染も含む）、非感染性腸炎、肝炎、消化器癌などの早期診断、治療と管理
	感染症科		腸炎：感染性腸炎（ <i>Giardia lamblia</i> 感染も含む）、膿皮症（ <i>Helicobacter</i> 感染も含む）などの早期診断、治療と管理
	皮膚科		膿疱瘡、蜂窩織炎、壊疽性膿皮症などの皮膚病変の早期診断、治療と管理
	耳鼻咽喉科		副鼻腔炎、中耳炎、甲状腺癌などの早期診断、治療と管理
	整形外科		関節炎の早期診断、治療と管理
遺伝診療科		遺伝カウンセリング	
免疫専門医		特に免疫不全症を専門とする医師（小児科または内科）や近隣のJSIAD理事施設へのコンサルト： <a href="https://www.jsiad.org/about/#officer">https://www.jsiad.org/about/#officer</a>	

### 成人期の課題

皮下注免疫グロブリン製剤を用いた在宅療法によって、従来の医療施設での3-4週毎に長時間に及ぶ点滴静注を受けることが不要になり、患者のQOLが改善し、就労への影響が軽減してきた。2020年4月の診療報酬改訂により、2か月に一度の受診でも2か月分の注入ポ

ンプ加算請求が可能になっている。

また、難病は障害者総合支援法の対象に追加されたが、現行の制度では、原発性免疫不全症の診断だけでは障害者手帳を取得できないという課題が残っている。

### 社会支援（小児期、成人期）

本疾患は、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、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。詳細については小児慢性特定疾病情報センター <https://www.shouman.jp/> を参照。

### 参考文献

1. Lougaris V, et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146:429-437.
2. Chen XF, Clinical characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia: Report from Shanghai, China (2000-2015). *Medicine (Baltimore).* 2016; 95:e4544.
3. Barmettler S, et al. Gastrointestinal manifestations in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2017; 37:287-294.
4. Inoue K, et al. *Helicobacter cinaedi*-associated refractory cellulitis in patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2020; 40:1132-1137.
5. Hill A, et al. *Helicobacter cinaedi* bacteremia mimicking eosinophilic fasciitis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *JAAD Case Rep.* 2018; 4:327-329.
6. Degand N, et al. *Helicobacter bilis*-associated suppurative cholangitis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2017; 37:727-731.
7. Murray PR, et al. Pyoderma gangrenosum-like ulcer in a patient with X-linked agammaglobulinemia: identification of *Helicobacter bilis* by mass spectrometry

analysis. Arch Dermatol. 2010; 146:523-526.

#### **D. 考察**

XLAは乳幼児期から重症細菌感染を発症することが多い疾患である。早期の診断と免疫グロブリン補充療法を中心とした治療の継続により、予後の改善がみられているが、それに伴い、成人期における様々な合併症や診断が困難な稀な感染症を呈する例が多いことも明らかになってきてきた。移行期医療においては、免疫不全を専門とする小児科医や、様々な専門領域の内科医を中心とする診療科の間で情報を共有しながら、診療にあたっていくことが重要

である。

#### **E. 結論**

XLAについて、移行期ガイドラインを作成した。

#### **F. 研究発表**

本研究に関係した研究発表はない。

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし。

## 原発性免疫不全(PID)患者の管理における感染予防の実践と予防接種副反応に関する 全国調査

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

### 研究要旨

原発性免疫不全症(PID)の管理において重要な課題である感染予防の実態について、アンケートによる全国調査を実施した。一次調査では 705 診療科、1,199 人分の PID 患者の情報を得た。患者数は全国で 2,700 人と推計された。二次調査で、この中の 731 人(61%)について、詳細な情報を得た。感染予防策の現状や予防接種副反応の実態が明らかになった。

### A. 研究目的

PID 患者に対する、予防接種を始めとした感染管理の実態に関する国内のまとまった報告は無い。また、予防接種の有害事象が散発的に報告されており、その対策を進めるための基盤となる国内データが必要である。感染管理の現状および予防接種の問題点、改善すべき点などを明らかにするため、今回全国の PID 患者について医療機関へのアンケート調査を行った。

### B. 研究方法

全国の病院の、PID 患者を担当することが多い 5 つの診療科（小児科、内科、血液内科、リウマチ科、皮膚科）を研究対象とした。「難病疫学調査マニュアル」に準じ、全体の約 20%の層別化無作為抽出を行い、PID の各疾患の頻度に関する調査を中心とした一次調査を行った。一次調査で、診療中の PID 患者数が 1 人以上いる」と回答があった診療科に対し、患者情報の詳細な調査を行った（二次調査）。

調査の内容は、① 2018 年中に、各施設で診療した記録のある患者のうち、「当該施設の担当医が診療方針を決定している患者」についての診断および感染管理の内容、② これまでに当該施設で経験した PID 患者に対する予防接種副反応に関する詳細、の 2 項目とした。

（倫理面への配慮）

本調査は筑波大学における倫理審査承認を

得て行い、必要に応じて、各施設での倫理審査が行われ、承認を得られた上で調査を行った。

### C. 研究結果

一次調査では、小児科から 1002 名、リウマチ科から 171 名、血液内科から 39 名、内科から 46 名、皮膚科から 40 名、合計 1298 名が登録された。この結果から、全国の PID 患者数は、推計 2,794 名（95%信頼区間 2,334 - 3019 名）であり、人口 10 万人当たり 2.21 人（1.84 - 2.38 人）であることがわかった。人口 10 万人当たりの罹患率を地域ごとにみると、北海道 1.62 人、東北 1.27 人、関東 1.88 人、中部 1.66 人、近畿 1.84 人、中国四国 2.34 人、九州・沖縄 3.60 人であり、若干の地域差が認められた。

二次調査の結果、自己炎症性疾患、特に家族性地中海熱が多くを占め、活性化 PI3K-δ 症候群や A20 ハプロ不全症などの比較的新しい疾患も登録された。PID 患者の年齢中央値は前回調査では 12.8 歳であったが、今回の調査では 17 歳であった。他方、発症年齢の中央値は 1.0 歳であった。診断の契機は、Jeffrey-Modell Foundation の「PID を疑う 10 の徴候」が全体の 50%をしめており、その中で、「年 2 回以上肺炎に罹患する」という項目が 13.8%を占めていた。

感染予防として抗菌薬が使用される場合、ST 合剤が多いことが明らかになった。他方、真菌感染症を予防する目的では、イトラコ

ナゾールが最も多く使用されていた。定期的免疫グロブリンの補充が行われている場合、目標トラフ値を 800mg/dL 以上に設定されている場合が約半数を占めていた。トラフ値を 800mg/dL 以上さらには 1000mg/dL 以上に設定した方が感染症の頻度は少ないとされているが、今回の調査では、トラフ値が 800mg/dL 以上に設定されている場合と 400～800mg/dL 未満に設定されている場合とを比較しても、感染症の頻度には有意差は認められなかった。ただし、トラフ値が 400mg/dL 未満に設定されている場合、明らかに感染症の頻度が高い傾向が認められた。

予防接種副反応は、重症複合免疫不全症、慢性肉芽腫症、NEMO 欠損症、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD)、A20 ハプロ不全症などで認められ、BCG の副反応が 25 例、ロタウイルスワクチンの副反応が 2 例、その他のワクチンの副反応が 6 例認められた。その中で、重症の副反応は、重症複合免疫不全症でロタウイルスワクチン 2 名、BCG 1 名、慢性肉芽腫症で BCG 3 名、NEMO 欠損症で BCG 1 名、MSMD で BCG 7 名であった。家族歴で PID が疑われる場合でも予防接種を受け、その副反応が生じている例も認められた。

#### D. 考察

今回の調査における PID の頻度の推計値は、前回の全国調査とほぼ同じ値であり、海外でのアンケート調査と同様の値である。また、PID の頻度の地域差についても前回の調査と同様の傾向が認められたが、これは PID を専門とする医療機関の数の地域差や、アンケート調査の回収率の差などによるものと考えられる。しかし実際に発生頻度が異なる可能性も否定できない。PID 患者の年齢中央値が上昇した事については、長期生存例の増加および学童期以降あるいは成人期に診断される症例が増加していることが示唆される。他方、発症年齢の中央値は 1.0 歳であり、長期的な管理を要する疾患であることが再認識された。PID の診断に関して、「PID を疑う 10 の徴候」を参考にすることが重要である事が再認識されたが、これ以外が診断の契機となることも多いことに注意が必要であることも明らかに

なった。

感染症の予防については、疾患の種類あるいは必要に応じて ST 合剤や抗真菌薬を中心として感染予防がなされている事がわかり、さらに免疫グロブリンの補充においては、トラフ値を比較的高く設定されていることが多いことも明らかになった。他方、予防接種では、生ワクチンの副反応が、重症複合免疫不全症や慢性肉芽腫症、NEMO 欠損症、MSMD などで認められている。特に、重症複合免疫不全症や慢性肉芽腫症では重症な副反応が生じている。PID の早期診断の重要性が確認できたものと考えられる。家族歴がありながら予防接種副反応を回避できていない PID 患者が認められる点は、今後その対策が急務である。新たにロタウイルスワクチン接種が定期接種化したが、今回のデータは定期接種化以前に得られたものであるため、その影響は正確には評価できない。しかし、重症複合免疫不全症ではロタウイルスワクチンによる重症副反応例が確認されており、海外で進められている重症複合免疫不全症の新生児スクリーニングが国内で広く進められることを期待したい。

#### E. 結論

PID の国内における現状、感染予防法の概要、予防接種がどのように進められているか及び予防接種の副反応についての詳細を明らかにすることができた。この研究成果を基に PID 患者の感染症対策、特に適切な予防接種対策を進めていく必要がある。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
特記すべきことなし

## プロテオミクスを用いた原発性免疫不全症の新生児スクリーニング法開発の試み

研究分担者 平家 俊男 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座  
研究分担者 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

### 研究要旨

原発性免疫不全症候群（PID）は、単一遺伝子の異常により重篤な感染性や難治性の炎症病態などを引き起こす疾患であり、予後の改善には発症前の診断が不可欠である。本研究では、昨年度までに確立した次世代プロテオミクス技術と最新鋭質量分析器を用いた乾燥ろ紙血検体におけるPID責任蛋白質発現評価系を用い、健常新生児およびPID患者由来の検体を比較してPID新生児スクリーニング検査の実用化に向けた検討を行った。

### A. 研究目的

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

PIDの迅速診断法としてフローサイトメトリー法による疾患責任蛋白質の発現解析が有用であることから、疾患責任蛋白質の発現解析を用いたPIDスクリーニング法が有力視される。これまでの研究より、最新の質量分析機器を用いたDIAプロテオミクス解析により、DBS検体から多数のPID関連蛋白の検出が可能であり、家族性血球貪食性リンパ組織球症（FHL）3型患者の検体において、責任分子であるmunc13-4蛋白の発現低下を検出可能であることを確認してきた。本年度の研究では、健常新生児およびPID

患者由来の多くの検体を解析し、蛋白発現解析によるPID新生児スクリーニングの実用化に向けた検討を行った。

### B. 研究方法

健常新生児より採取され、実際に代謝性疾患スクリーニングに使用されたDBS検体（n=40）、さまざまなPID疾患患者から採取されたDBS検体（n=45）、および健常成人由来のDBS検体（n=9）を入手し、不溶性分画を濃縮した後に質量分析器を用いて各種PID関連蛋白の発現を検討した。

（倫理面への配慮）

この研究は患者の遺伝子解析を含んだ研究であり、京都大学医の倫理委員会の承認を受け、検体提供者、あるいは代諾者・親権者の同意を得て行われた。

### C. 研究結果

まず、健常新生児由来DBS検体について網羅的な蛋白発現解析を行ったところ、 $\beta$ -actin発現量を用いた標準化により、数多くのPID関連蛋白が半定量可能であり、その多くが正規分布する事を確認した。

続いて、各疾患責任蛋白の発現解析により患者の検出が可能であるかを検討したところ、FHLに関する検討では、昨年の報告通りFHL3型患者のDBS検体に於いて健常新

生児検体と比較してmunc13-4発現量が著しく低下していた。同様に、FHL5型患者ではSTXBP2蛋白発現が著減していたが、FHL2の責任蛋白であるperforinの発現量は患者検体において低下していなかった。この結果は、多くのFHL2患者ではperforinの機能的重合体形成が阻害されており、蛋白量そのものの低下は一般的ではないとする既報告と矛盾しないものであった。

白皮症を伴うFHL症候群の検討では、Hermansky-Pudlak症候群2型、およびChédiak-Higashi症候群患者検体において、責任蛋白発現の明確な低下は確認できなかった。

慢性肉芽腫症の検討では、p91-phox欠損症、p22-phox欠損症、p47-phox欠損症、何れの患者検体においても責任蛋白質の発現低下が確認された。その他の疾患では、Wiskott-Aldrich症候群、およびX連鎖性無ガンマグロブリン血症患者の検体において、それぞれWASP蛋白とBTK蛋白の発現低下が確認された。

この他、直接的な疾患責任蛋白ではないものの、CD3E蛋白発現低下でT細胞の減少、CD41a等の発現低下で血小板の減少を検出する事が可能である事が確認された。

#### D. 考察

最新鋭の質量分析機器とプロテオミクス解析技術を用いることで、DBS検体を用いた免疫関連蛋白質の半定量解析により数多くの疾患患者の発見が可能であることが確認された。この方法は、疾患責任蛋白発現低下を伴う他領域の先天性疾患スクリーニングにも容易に応用可能であり、今後、他疾患についても検討を行う予定である。

#### E. 結論

質量分析法によるDBS検体を用いたPID新生児スクリーニング法の確立に向けた基盤整備が進んだ。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得 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

## 未診断原発性免疫不全症候群患者に対する網羅的遺伝子解析および治療の検討

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

### 研究要旨

原発性免疫不全症候群(PID)は年々その原因遺伝子の報告が増えている。過去に診断未確定の PID 患者も次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析によって診断確定に至り、機能解析や治療につながる可能性が示唆される。当科における未診断 PID 患者に対する網羅的遺伝子解析の成果について報告する。

### A. 研究目的

原発性免疫不全症候群(PID)は近年400を超える原因遺伝子が報告されており、日々その報告は増えている。過去の遺伝子解析では同定されなかった未診断PID患者も次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を用いることで診断および治療につながる可能性がある。網羅的遺伝子解析によって新規PIDの診断に至り、機能解析および造血細胞移植(HCT)に至った自験例を報告する。

### B. 研究方法

自己炎症性疾患(AID)を含むPID患者のうち、遺伝子解析にて変異が同定・報告されなかった未診断PID患者を対象とした。PIDパネルシーケンス(397遺伝子.かずさDNA研究所)および当教室が運用する全エクソームシーケンス(WES)によって新規PID患者を同定した。また診断に基づいた機能解析およびHCTの有用性について評価した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析は倫理委員会の承認後、対象患者と家族から同意書を取得し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行った。

### C. 研究結果

未診断PID患者においてPIDパネルシーケンスを行い、*TNFAIP3*、*MALTI*遺伝子に

それぞれ新規変異を認めるPID患者2家系を同定した。またWESによって*ALPK1*遺伝子異常によるROSAH症候群2名を同定した。これらの新規遺伝子変異の影響に関してはそれぞれ機能解析を行い、評価を行なった。

*TNFAIP3*遺伝子変異によるHA20の家系においては新規遺伝子変異による家系内のさまざまな自己免疫疾患様の表現系を認めた。またLPS刺激による単球の細胞死を用いた解析系により、自己炎症性疾患のスクリーニングを行い、その有用性を報告した。

*MALT1*欠損症に関しては乳児期に診断確定に至らず、分類不能型免疫不全症として免疫グロブリン静注療法(IVIG)を行っていた。経過中に炎症性腸疾患を併発した。8歳時に再度網羅的遺伝子解析を行い*MALTI*遺伝子に新規変異を同定した。診断にあたってはリンパ球サブセット解析および刺激実験によるT細胞、B細胞の機能評価を行なった。またこれらの解析に関してはt-distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE)を用いた高次元フローサイトメトリ解析を用いた。診断確定後、血縁保因者からのHCTを行い、生着を得た。

ROSAH症候群患者は過去のAID関連遺伝子の解析では変異が同定されず、未診断AID患者としてステロイド、免疫抑制、生物学的製剤を併用しながら診療されていた。19歳時にWESによって*ALPK1*遺伝子に既知

の遺伝子変異を同定し確定診断に至った。また同様の特徴的な臨床症状から42歳の患者も同部位の変異を認め、2名のROSAH症候群(いずれもde novo)を診断した。現在iPS細胞を用いた機能解析を継続している。

#### D. 考察

未診断PID患者の網羅的遺伝子解析によって新規変異のPID患者を同定した。MALT1欠損症患者に関しては、確定診断後にHCTを用いた根治治療を行い、完全寛解を得た。新規PID遺伝子が次々と報告されている現在、過去に診断に至らなかった症例を再解析することによって、確定診断例が今後増えると想定される。機能解析による新たな病態の解明や治療など臨床応用が期待され、今後も症例集積を継続していく。

#### E. 結論

未診断PID患者に対する網羅的遺伝子解析(再解析も含む)によって、HCTなどの根治療法につなげることができる。

#### F. 健康危険情報

介入研究でなく、これに関する情報は無い。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K, et al. Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jun;8:2071-2074.

##### 2. 学会発表

1)園田素史, 山元裕之, 石村匡崇ら.新規遺伝性自己炎症性疾患:ROSAH症候群のiPS細胞を用いた病態解析.第48回日本臨床免疫学会総会

2)Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, et al. Clinical features and lymphocyte functional analysis in patient with combined immunodeficiency (CID) due to novel MALT1 mutation.第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

以下いずれも該当なし。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他