

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

アデノシン・デアミナーゼ(ADA)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。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 はさまざま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。発症は常染色体劣性形式をとり、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⁾。

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、典型例では、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、ユビキタスな発現パターンを示すことから、様々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。

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。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⁵⁾。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. 重症度分類

変異のタイプにより残存するADA活性が異なり、重症度に相関する。ADA欠損症患者の15-20%は、ミスセンス変異などによりADA活性が一部残存しており、1歳以降に症状が出現する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。delayed-onset/late-onsetのグループでは、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も重要である。

3. 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TRECs（T cell receptor excision circles）が出現するが、他のSCIDと同様にTRECs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、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 が疑われた段階で、遺伝子解析を実施する。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。なお、SCID 候補遺伝子の解析は保険診療にて実施が可能である。

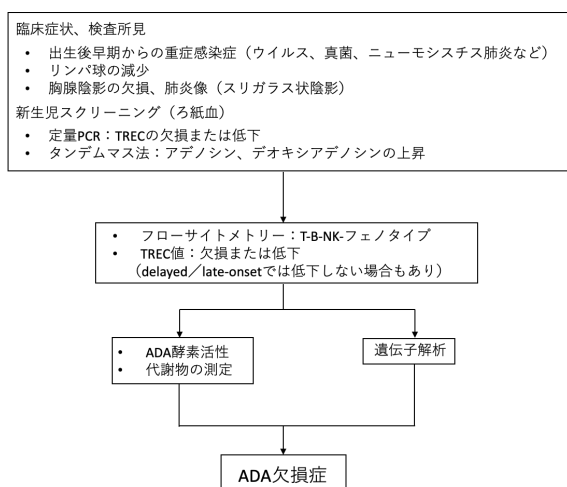


図1：診断フローチャート

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. 治療と予後

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-rADA 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 は造血幹細胞移植など

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全ての患者に対して迅速に開始することが望まれる。

根治的治療は造血幹細胞移植であり、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^{7,8)}。診断後速やかに本人及び家族の 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、造血幹細胞移植の準備を開始する。MSD/MFD からの移植では 80-90% の生存率が見込める⁹⁾。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が、背景の代謝異常などからその成績は低下する⁹⁾。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^{10,11)}。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、致命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。

D. 考察

すでに述べたように、ADA 欠損症では酵

素補充療法による治療が可能であり、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。一方で、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 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¹²⁾。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、既存の重症感染症に対しては効果が部分的であると考えられる。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る¹³⁾。また、長期間の酵素補充療法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¹²⁾。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。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¹⁵⁾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¹⁴⁾。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検討する⁷⁾。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、現在、英国企業が治験を実施しており、必ずしも国内で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、酵素補充療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 Immunol.* 2005;86: 1041.
5. Sokolic R, et al: Myeloid dysplasia and bone marrow hypocellularity in adenosine deaminase deficient severe combined immune deficiency. *Blood.* 2011;118: 2688-2694.
6. Speckmann C, et al. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 130: 991-994.
7. 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.
8. Pai SY, et al: Transplantation

- outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med. 2014;371: 434-446.
9. Hassan A, et al: Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. Blood. 2012;120: 3615-3624.
 10. Aiuti A, et al: Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. N Engl J Med. 2009;360: 447-458.
 11. Fischer A, et al. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. J Exp Med. 217: e20190607.
 12. Gaspar HB, et al: How I treat ADA deficiency. Blood. 2009;114: 3524-3532.
 13. Scott O, et al: Long-term outcome of adenosine deaminase-deficient patients -a single-center experience. J Clin Immunol. 2017;37: 582-591.
 14. 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
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
該当なし