

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

ウイスコット・オールドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群

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・オールドリッチ症候群(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(X-linked thrombocytopenia: XLT)があり、治療抵抗性の慢性ITPや遺伝性血小板減少症との鑑別に重要である。WIPF1を責任遺伝子とする常染色体劣性遺伝形式をとる病型や自己免疫・自己炎症症状の強いARPC1B異常症やCDC42異常症も報告された。

今回は2017年作成案をもとに、WAS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（フローチャートを含む）、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、CQ策定、血小板減少を合併する免疫不全症について、診療ガイドラインを改訂した。

**A. 研究目的**

ウイスコット・オールドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)の診断基準を改訂し、疾患概念、疫学、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（フローチャートを含む）、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およびクリニカルクエスチョンの策定を行う事を目的とする。

**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、疾患概念、疫学、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（フローチャートを含む）、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およびクリニカルクエスチョンの策定を行った。

（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。

が、今回改訂した診療ガイドラインにより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**

WASの診療ガイドラインを改訂し、疾患概念、疫学、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（フローチャートを含む）、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およびクリニカルクエスチョンの策定を行った。

**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

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

(別表)

ウイスコット・オールドリッチ (Wiskott-Aldrich)症候群の診療ガイドライン改訂版

(別表)

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: WAS)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連鎖免疫不全症である。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: XLT)がある<sup>1-5)</sup>。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(常染色体劣性WAS)が報告されている<sup>6-10)</sup>。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(常染色体劣性WAS)が報告されている<sup>11-16)</sup>。

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)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の基本病因であることが報告された<sup>1)</sup>。WAS遺伝子は12エクソンよりなり、501個のアミノ酸よりなる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の特徴であり、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関連し、重症例はWASP蛋白質が発現しておらず、ナン

センス変異、フレームシフトを伴う挿入、欠失が多い<sup>2,3)</sup>。ごく稀に、WASは女児にも発症したとの報告がある。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蛋白質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<sup>4,5)</sup>。血小板でのWASP蛋白質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<sup>6-10)</sup>。

また、自己炎症性所見の強いARPC1B異常症(常染色体劣性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<sup>11-16)</sup>。

### 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。

### 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。自己免疫・自己炎症性疾患合併時は、IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、ITP、関節炎、血管炎、炎症性腸疾患などの合併に伴う身体所見を認める。

### 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。小型血小板であることが多いが、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、WASP 蛋白質発現の低下を認める。

### ARPC1B 異常症 (常染色体劣性 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、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、血小板減少を伴う原発性免疫不全症や自己免疫性疾患を鑑別する。

### 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

### 合併症

- 1) 自己免疫疾患・自己炎症性疾患  
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疾患・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。

## 診断

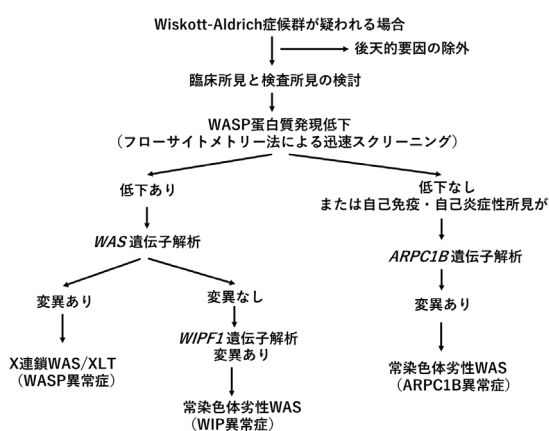
上記症状および検査所見をすべて認める症例は少ないため、血小板減少症およびその他の上記症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、血液免疫学的検査および後天的要因の除外を行った後、WASP遺伝子変異を確認する。フローサイトメトリー法によるWASP蛋白発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用である<sup>17)</sup>。

WASP蛋白発現低下があるもののWASP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、本症候群の既知遺伝子パネル解析が有用である。

## 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幹細胞移植が行われる。

X連鎖WASでWASP蛋白発現を認めず、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<sup>18)</sup>。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るが、最近では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置による移植の成功例も報告されている。

WIP異常症に対する同種造血幹細胞移植はまだ1例のみの報告しかなく、今後の症例蓄積が重要である<sup>19)</sup>。

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

近年、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、改良された遺伝子導入ベクターによる有効性が示されている<sup>20)</sup>。

### 2) 支持療法

重大出血の頻度はITPと比較し有意に高いと考えられる。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り、ITP合併例や抗血小板抗体陽性例ではRituximab投与が検討される。最近、一部の症例においてトロンボポイエチン作動薬の有効性が報告されている<sup>21)</sup>。

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。タクロリムス軟膏が対症的に有効であった症例も報告されている。

感染症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 700~900mg/dL 以下で易感染性のある症例や重症感染時に考慮する。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。

### 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 症例で造血幹細胞未施行例では成人期以降でも出血傾向、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併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。

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

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。

### 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 あるいは遺伝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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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優性遺伝形式をとる疾患 (Takenouchi-Kosaki 病) がある<sup>22)</sup>。同遺伝子の C 末のミスセンス変異 (常染色体優性遺伝形式) により、乳児期に重篤な自己炎症性疾患を合併する *CDC42* 異常症が世界で 7 家系 7 症例報告されている<sup>23,24)</sup>。

CD4・CD8 ダブルネガティブ T 細胞の増加が特徴的で *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)、*TNFRSF6* 遺伝子変異例、*CTLA4* および *LRBA* 遺伝子変異例、*STAT3* または *PIK3CD* 遺伝子の機能獲得型変異例、*RAG1* 遺伝子変異例、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* 遺伝子変異例が Evans 症候群類似の疾患として報告されている<sup>25)</sup>。

### 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/wasbase/>

・日本小児血液・がん学会 homepage  
疾患委員会 血小板委員会  
[http://www.jspho.jp/disease\\_committee/itp.html](http://www.jspho.jp/disease_committee/itp.html)

## 第2章 推奨

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

### 推奨

鑑別すべき疾患としては治療抵抗性の免疫性血小板減少性紫斑病と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。本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、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。

根拠の確かさ B

### 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、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 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。また、免疫性血小板減少性紫斑病の確定診断には抗 PT 抗体産生 B 細胞測定(ELLISPOT 法)が、遺伝性血小板減少症には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。

根拠の確かさ B

### 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幹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/ $\mu$ L 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。

根拠の確かさ B

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。

根拠の確かさ C

### 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に、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 での感染予防としてどのような方法があるか。**

#### 推奨

重症細菌感染およびニューモシスチス感染の予防に ST 合剤を用いることが推奨される。易感染性が強い場合には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。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。

根拠の確かさ B

#### 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 600mg/dL 未満で易感染性の強い場合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. 同種造血幹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、早期の同種造血幹細胞移植を行う。施行時期は 5 歳未満が予後良好因子となる。

根拠の確かさ B

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。

根拠の確かさ C

#### 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幹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幹細胞移植の至適前処置法や移植幹細胞ソースについては、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いため、自己免疫疾患や悪性腫瘍合併例があるため、同種造血幹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るが、最近では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置による移植の成功例も報告されている。

#### 検索式

Wiskott-Aldrich syndrome, X-linked thrombocytopenia, WIPF1, ARPC1B, CDC42 and autoinflammation



PubMed で 2020 年 12 月 14 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 25 件を参考文献とした。

1. “Wiskott-Aldrich syndrome” 3507 件
2. “X-linked thrombocytopenia” 326 件
3. “WIPF1” 97 件
4. “ARPC1B” 47 件
5. “CDC42”and “autoinflammation” 3 件

#### 参考文献

- 1) Derry JM, 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) 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).
- 7) 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).
- 8) 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).
- 9) 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).
- 10) 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).
- 11) 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).
- 12) 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).
- 13) 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).
- 14) 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).
- 15) 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).
- 16) 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).
- 17) 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).
- 18) 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).
- 19) 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).
- 20) Boztug K, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *New Engl J Med* **363**,1918-1927, doi: 10.1056/NEJMoa1003548 (2010).
- 21) 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).
- 22) 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).
- 23) 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-18 inhibition. *J allergy Clin Immunol* **144**,1122-1125, doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.017 (2019).
- 24) 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).
- 25) 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).