

# ○ 資 料

## 診療ガイドライン

・ X連鎖重症複合免疫不全症	94
・ アドノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症	106
・ ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群	118
・ ブルーム (Bloom) 症候群	131
・ その他の DNA 修復障害	140
・ 胸腺低形成 (DiGeorge 症候群、22 q 11.2 欠失症候群)	151
・ 高 IgE 症候群	167
・ X連鎖無ガンマグロブリン血症	178
・ APDS	192
・ IKAROS 欠損症	204
・ NFkB1 欠損症	217
・ NFkB2 欠損症	225
・ 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)	233
・ 重症先天性好中球減少症	247
・ 慢性肉芽腫症	259
・ 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症	268
・ 先天性補体欠損症	281

## 移行期ガイドライン案

・ 高 IgE 症候群	296
・ X連鎖無ガンマグロブリン血症	300

## X連鎖重症複合免疫不全症

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

複合免疫不全症は T 細胞、B 細胞両者（複合）の機能低下による液性、細胞性免疫不全症であり、その最重症型が重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）である。新生児期～乳児期に致死的な重症・反復感染症（細菌、ウイルス、真菌、BCG、ニューモシスチスなど）をきたす。また慢性感染症による気道・消化器症状、低栄養のため発育・発達不全を呈す。扁桃の欠損、リンパ節の欠損も見られる。SCID のおよそ半数が X 連鎖 SCID (X-linked SCID; X-SCID) であり、その原因は X 染色体上の *IL2RG* 遺伝子異常による共通  $\gamma$  鎖 (common gamma chain;  $\gamma$ c) の欠損である。

臨床的には、1966 年に Rosen ら<sup>1)</sup>が報告した 3 家系が最初の報告である。 $\gamma$ c の変異により、T リンパ球、NK 細胞数は欠損または著減し(<300/uL)、B 細胞数は正常である。

T 細胞欠如の結果、外来抗原への拒絶機能が喪失し、一部の SCID で母親の末梢血由来の T 細胞が経胎盤的に胎児に移行・生着する現象 (maternal T cell engraftment) も見られる。生着した T 細胞は CD45RO<sup>+</sup>のメモリーT 細胞であり、胸腺での教育を経ないため児に GVHD 様症状を呈す場合がある (Omenn 様症候群)<sup>9)</sup>。

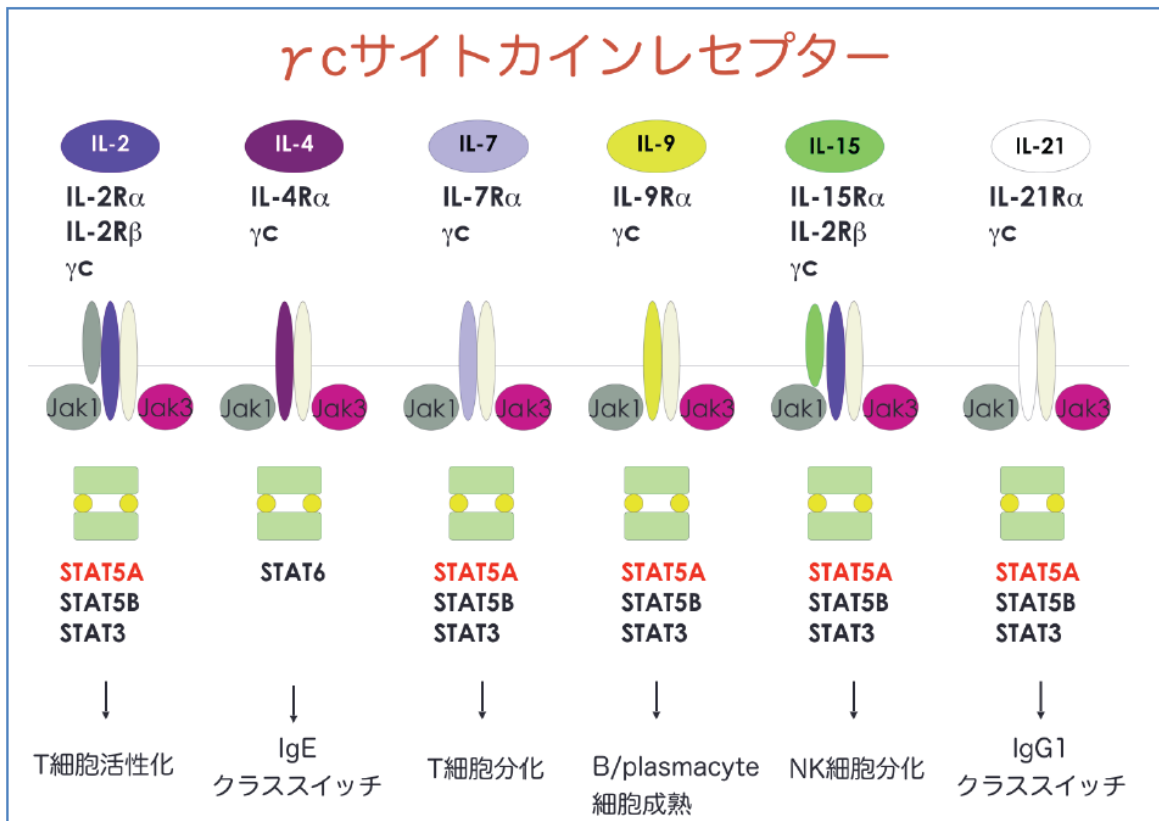
SCID の頻度は、米国での新生児スクリーニングの結果、5 万 8000 人に 1 人と判明した<sup>2)</sup>。全体で 300 万人を対象としたコホートで全 52 例の typical SCID が見付き (5.7 万出生に 1 人)、そのうち 10 例 (19.2%) が X-SCID であった。日本においても X-SCID の頻度はほぼ同じであると想定され、約 30 万出生に 1 人と考えられる。

T 細胞の遺伝子再構成で産生される T-cell receptor excision circles (TRECs) と呼ばれる環状 DNA を出生時のガスリー血等を用いて定量することで、SCID の新生児スクリーニングが原理的には可能である。米国を始め実施されている国も多い。わが国では一部の自治体でパイロット的に試行されているが、SCID 患者の早期診断、予後改善のためにはより広く行われることが望ましい。

#### 病因・病態

*IL2RG* は当初 IL-2 受容体の構成タンパクとして同定されたが、IL-2 以外にも IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 の受容体の一部として機能していることがわかり、後に  $\gamma$ c と命名された<sup>6)</sup>。*IL2RG* 異常による SCID の発症には、 $\gamma$ c を共通鎖として共有するそれら複数のサイトカイン受容体シグナルの異常が関与する (図 1)。ヒト IL-7 受容体  $\alpha$  鎖欠損症 (OMIM146661) は T 細胞欠損症をきたし、IL-15 受容体  $\alpha$  鎖欠損マウスでは NK 細胞の欠損をきたす<sup>8)</sup> ことから、 $\gamma$ c 欠損症の T 細胞、NK 細胞欠損にはそれぞれ IL-7、IL-15 シグナル異常が中心的な役割を担っていると考えられる。ヒト IL-2 欠損症では T 細胞数が正常であるが<sup>7)</sup>、IL-2 は T 細胞、NK 細胞の活性化に重要なサイトカインであるため、 $\gamma$ c 欠損症では、T、NK 細胞の活性化障害も来す。また、IL-4 シグナ

ルは IgE などのクラススイッチに、IL-21 シグナルは IgG1 などのクラススイッチに、重要であり、IL-9 シグナルは B 細胞、形質細胞の成熟に重要である。



【図 1】  $\gamma$ C 受容体のサイトカインシグナルとその機能

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

1. 易感染性を示す.
  - a. 難治性下痢症
  - b. 間質性肺炎（ニューモシスチス，サイトメガロウイルス，RSV など）
  - c. 重症あるいは反復性細菌性感染症
  - d. BCG 感染症
  - e. その他の日和見感染症（真菌感染症、重症ウイルス感染症など）
2. 体重増加不良を示す.
3. 易感染性の家族歴を示す.
4. 新生児 TRECs スクリーニングで陽性
5. 男児に発症

### 2) 身体所見

低栄養、発育・発達不全を呈す。  
胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

### 3) 検査所見

1. 本人由来 CD3<sup>+</sup> T リンパ球数減少（典型的には 300/ $\mu$ L 未満）
2. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満（典型的には 10%未満）
3. TREC s の低値(<100 copies/ $\mu$ gDNA 全血)
4. 低ガンマグロブリン血症（生後数か月間は母体からの IgG 型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。）
5. 末梢血 B 細胞数が正常～増加
6. NK 細胞が欠損もしくは著減
7. 血中に母由来リンパ球が存在することがある
8. *IL2RG* 遺伝子解析で変異を認める

#### 4) 鑑別診断

JAK3 欠損症を含むその他の複合型免疫不全症との鑑別が必要である。  
HIV 感染症でも本人由来 CD3<sup>+</sup> T リンパ球数減少を認めるため、否定する必要がある。

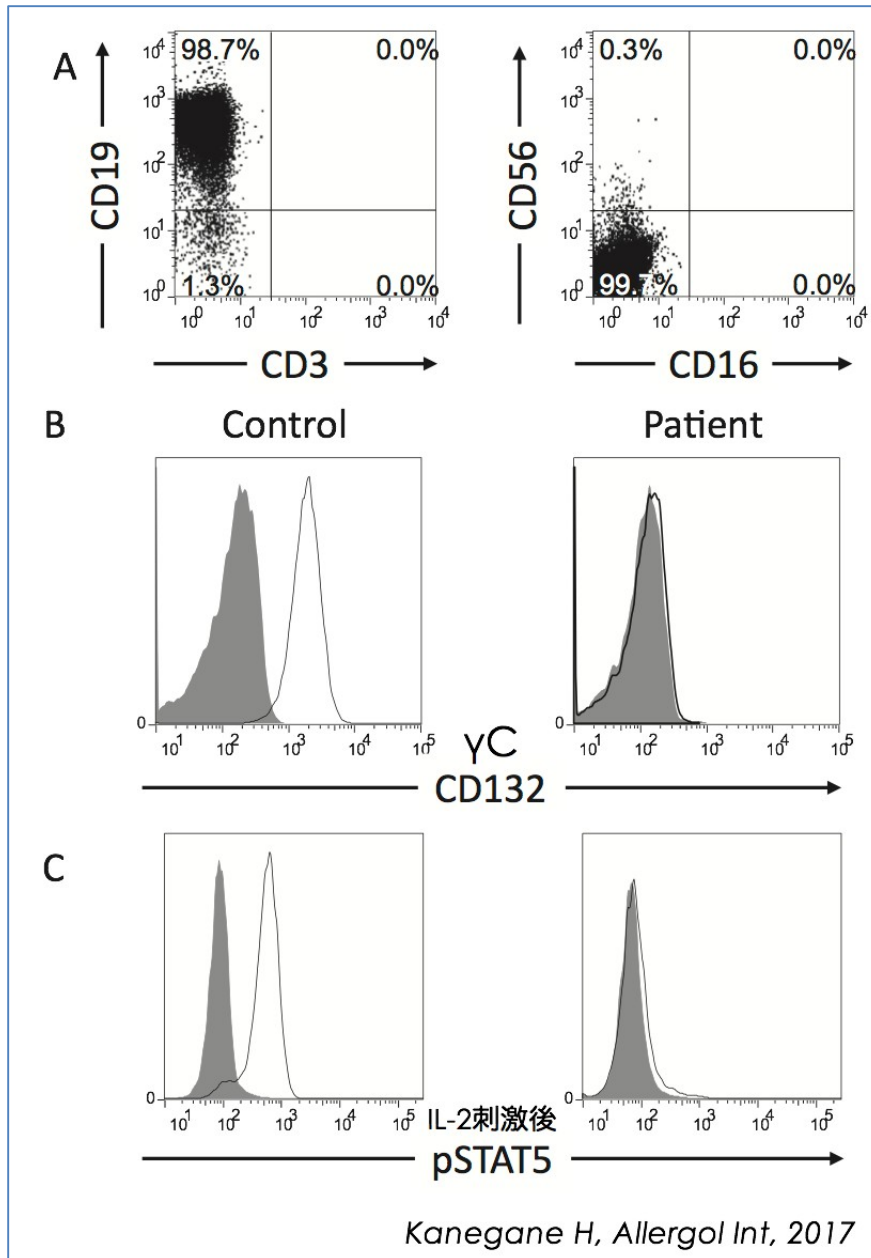
また *IL2RG* やその他 SCID 原因遺伝子の低機能性変異による leaky SCID（あるいは atypical SCID）と呼ばれる、年長で発症する軽症例<sup>10)</sup> や、leaky な T 細胞が自己反応性を示し GVHD 症状をきたす Omenn 症候群<sup>11)</sup> などの非典型例も少なからず存在する。

#### 5) 重症度分類

X-SCID は全例が最重症であり、感染症に対する速やかな治療と根治治療が必要である。例外的に極少数例において、*IL2RG* のミスセンス変異による低機能型変異や、maternal engraftment による年長発症例や非典型例も存在する<sup>4,5)</sup>。

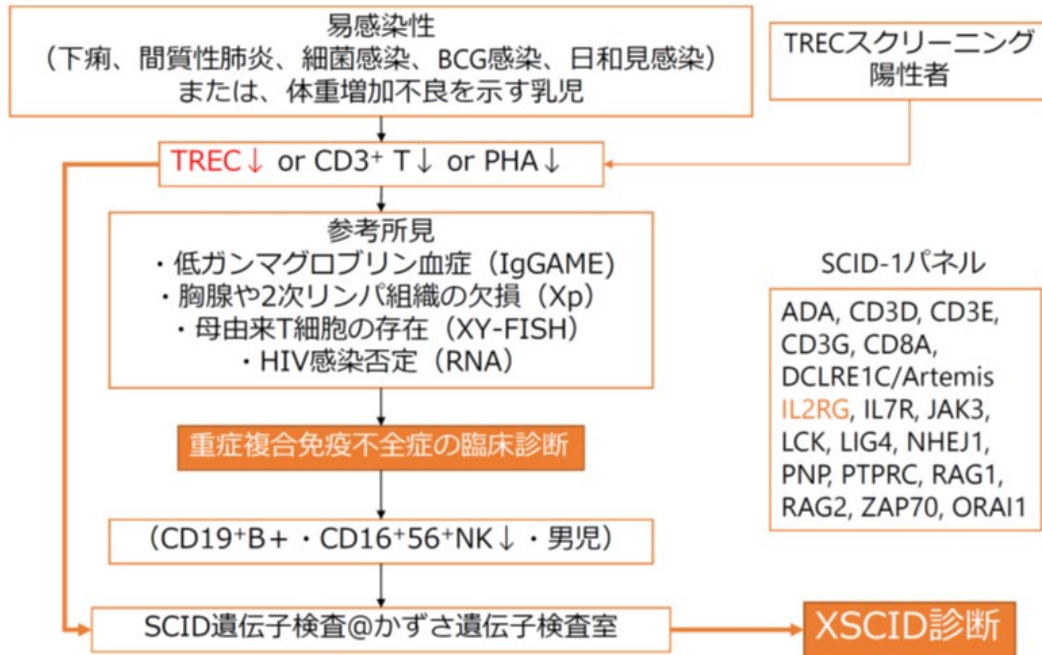
#### **X-SCID の診断基準**（診断フローチャート参照）

1. 重症複合免疫不全症(T-B+NK<sup>-</sup> SCID)と診断（典型的には末梢血 T 細胞数、NK 細胞数は欠損または著減 (<300  $\mu$  L)）
  2. *IL2RG* 遺伝子解析で、既知の変異を認める場合
  3. *IL2RG* 遺伝子解析で、未知の遺伝子異常の場合は次のいずれかの場合
    - ・  $\gamma$ c の発現異常
    - ・ IL-2, -4, -21 刺激後の STAT5b のリン酸化障害
- 1+2 あるいは 1+3 の場合, X-SCID と診断する

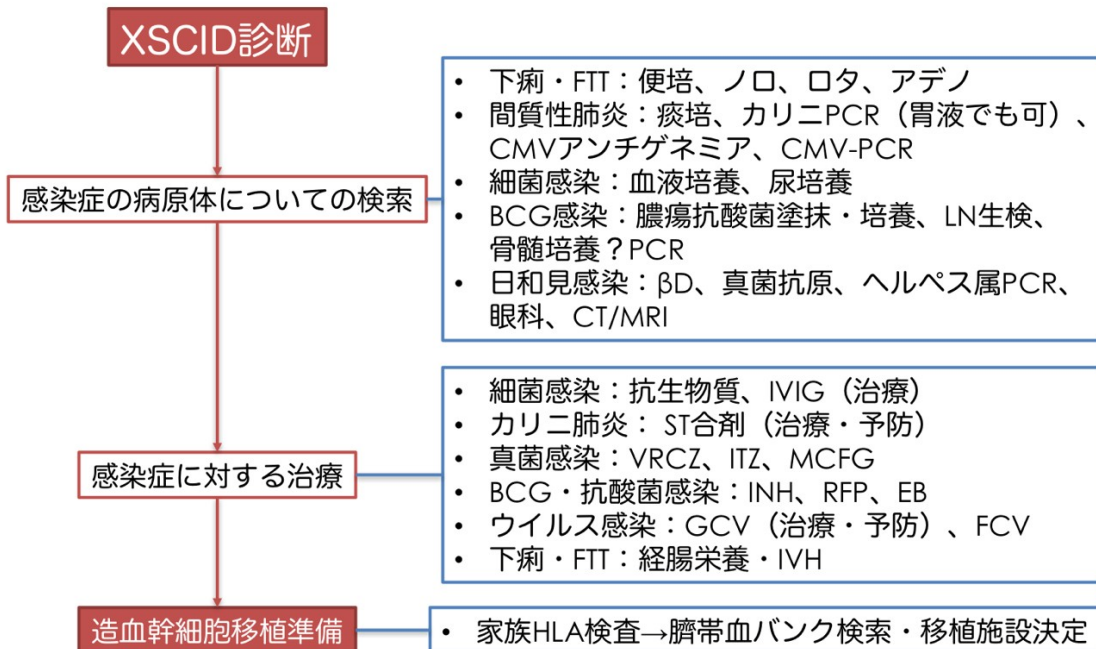


【図 2】 $\gamma$ C 異常症の FACS 診断<sup>12)</sup> (A. T-B+NK<sup>-</sup>、B.  $\gamma$ C/CD132 発現、C. IL-2 刺激後リン酸化特異的 STAT5 発現解析)

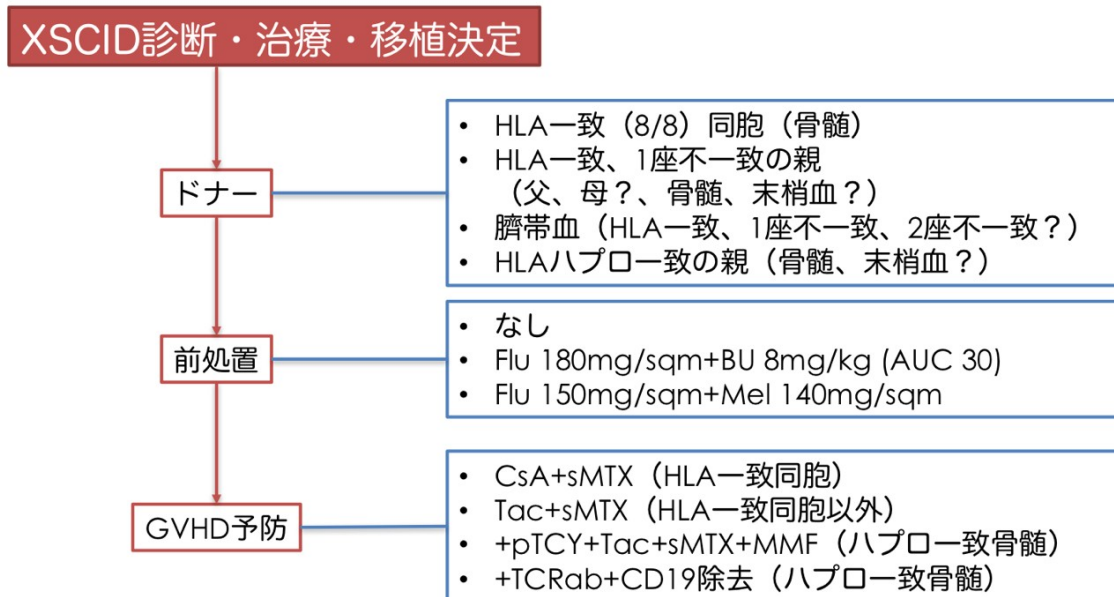
## XSCIDにおける診断フローチャート v2



## XSCIDにおける治療フローチャート v1



# XSCIDにおける移植フローチャート v1



## 治療

X-SCID は根治治療を行わなければ、乳児期にほとんどが致死性の感染症のため死亡する非常に予後不良な疾患である。診断後すぐに感染病原体の鑑別およびそれら感染症の予防・治療、クリーンルームへの隔離、可能な限り早期に根治治療として造血幹細胞移植を行うべきである。

T 細胞機能の完全な欠損のある本疾患では移植前処置が必ずしも必須でなく、歴史的には多くの症例に対して無前処置で HLA 一致～ハプロ一致血縁ドナーからの造血幹細胞移植が施行され、救命効果が示されている<sup>13,14)</sup>。一方、ドナーB細胞の生着不良のため長期に渡り免疫グロブリン補充療法が必要である点や、無前処置で HLA 一致血縁ドナーからの移植を受け一度良好な生着を得た症例であっても、長期的には T 細胞の枯渇をきたす可能性が示され<sup>15)</sup>、X-SCID においても適切な強度の移植前置の必要性が議論されてきた。このような背景から、本邦においても SCID に対して比較的強度を弱めた骨髄非破壊的前処置を選択される場合が増えてきており、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班が作成した移植ガイドラインでは、FLU 180mg/m<sup>2</sup>+BU 8mg/kg あるいは FLU 150 mg/m<sup>2</sup>+L-PAM 140 mg/m<sup>2</sup> の 2 つを例示している<sup>16)</sup>。

また、X-SCID は遺伝子治療の対象疾患として、特に欧米において臨床研究が進んでいる。当初は患者由来 CD34<sup>+</sup> 造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて正常 *IL2RG* 遺伝子を導入する方法が選択され、長期的な T 細胞・NK 細胞の再構築と免疫グロブリン補充療法からの離脱が達成され、良好な治療効果が示された<sup>17)</sup>。一方、問題となったのが高頻度に発生した T 細胞性白血病である。レトロウイルスベクターが *LMO2* などの癌遺伝子のプロモーター領域に導入さ



れた結果とされ<sup>18)</sup>、現在では SIN レトロウイルスなどより安全性を考慮した方法での臨床研究が進行中である。2020 年時点で、本邦において X-SCID を対象とした遺伝子治療の臨床研究は存在しない。

### フォローアップ指針

根治的治療は造血幹細胞移植であり、フォローアップは一般的な造血幹細胞移植後に準じる。

- ① 造血細胞移植後も免疫グロブリン補充を継続し、血清 IgG 値が補充なしで 500mg/dL 以上を維持できるようであれば免疫グロブリン補充は中止可能であるが、より高い血清 IgG 値を維持する必要がある症例もある。
- ② リンパ球サブセット解析、リンパ球幼若化反応、免疫グロブリン産生能を含む免疫能の総合的評価、および細胞亜群ごとのキメリズム解析を定期的に行い長期的な評価を行う。
- ③ 造血細胞移植後の長期的合併症の評価、特にパピローマウイルスによる疣贅、他の感染症、発癌、自己免疫疾患の発症の有無をチェックしていく。この疾患ではパピローマウイルスによる疣贅を発症しやすいといわれている。移植後の免疫状態によっては、いろいろな感染症や発癌、自己免疫疾患などを発症する可能性があり、その評価が必要である。

### 診療上注意すべき点

感染症を合併していると移植成績は不良であり、いかに感染症罹患前に診断できるかが問題である。

速やかな診断的検査と並行して、適切な感染管理および根治治療の準備を進めることが救命上重要である。

SCID を疑った時点で、日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD, <http://jsiad.kenkyuukai.jp/>）の患者相談フォーム等から専門医へ相談し、連携する必要がある。

### 予後、成人期の課題

本邦における 1974 年から 2010 年の移植データベースを用いたレビューでは、X-SCID 患者のうち移植治療を施行された症例の移植後 10 年生存率は 70% 程度であった。しかし、支持療法やドナーソースなどの改善により移植成績自体が年々改善傾向であり、現在の予後は更に改善していることが期待される。日本における前方視的検討とレジストリを用いたエビデンスの確立が必要である。

造血幹細胞移植で血液細胞を完全に入れ替えた後は血液細胞においては原病自体での問題は発生しない。一般的な移植後の合併症としての移植片対宿主病（GVHD）や、生着・免疫系再構築不全などの評価・対処が必要となる。γc は成長ホルモンシグナリングにも関与しており、反復感染や前処置の後期障害と相まって、一部の X-SCID 患者で移植後にも認める発育不全、低身長等の原因となっていると考えられる。また、移植後にもパピローマウイルスによる疣贅の発症率が高く、皮膚の角化細胞のシグナリングに異常があるためと考えられている。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患

細分類 1, 告示番号 30 X連鎖重症複合免疫不全症  
● 指定難病  
65番 原発性免疫不全症

### 検索式

Pubmed で 2021 年 1 月 20 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 18 件を参考文献とした。

"XSCID" 221 件  
"XSCID" and "IL2RG" 58 件  
"XSCID" and "diagnosis" 37 件  
"SCID" and "Newborn Screening" 224 件  
"XSCID" and "Treatment" 48 件  
"XSCID" and "stem cell transplantation" 30 件  
"XSCID" and "gene therapy" 97 件  
"XSCID" and "genome editing" 3 件  
"XSCID" and "long-term outcomes" 2 件

### 参考文献

1. Rosen, F. S., Gotoff, S. P., Craig, J. M., Ritchie, J., Janeway, C. A. Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia (alymphocytosis): the effect of syngeneic bone-marrow cells. *New Eng. J. Med.* 1996;274: 18-21.
2. Kwan A, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312: 729-38.
3. Puck JM, et al: Refinement of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCIDX1) to polymorphic markers in Xq13. *Am J Hum Genet.* 1993;53:176-84.
4. Takeshita T, et al; Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science.* 1992;257:379-82.
5. Noguchi M, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell.* 1993;73: 147-57.
6. Sugamura K, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Annu Rev Immunol.* 1996;14: 179-205.
7. Weinberg K1, Parkman R. Severe combined immunodeficiency due to a specific defect in the production of interleukin-2. *N Engl J Med.* 1990;322:1718-23.
8. Lodolce JP, Boone DL, Chai S, et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity.* 1998 Nov;9(5):669-76.
9. Müller SM, Ege M, Pottharst A, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood.* 2001 Sep 15;98(6):1847-51.
10. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al. Clinical and

- immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011 Oct;141(1):73-82.
11. Wada T, Yasui M, Toma T, et al. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1872-5.
  12. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):43-54.
  13. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1999 Feb 18;340(7):508-16.
  14. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):434-46.
  15. Fischer A, Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev.* 2005 Feb;203:98-109.
  16. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班 X-SCID および Jak3 欠損症に対する同種臍帯血移植療法ガイド ライン
  17. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2010 Jul 22;363(4):355-64.
  18. Hacein-Bey-Abina S, Kalle CV, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003 Oct 17;302(5644):415-9.

## 2章 推奨

**CQ1.** XSCID の予後改善に新生児期 TRECs 測定によるスクリーニングは有用か？

### 推奨

XSCID を含む SCID の早期発見に、新生児期 TRECs 測定によるマススクリーニングは有用である。

根拠の確かさ B

### 要約

SCID に対しては、生後早期に骨髄移植を行うことができれば、90%以上の患者は救命可能である一方、感染症合併例や生後 3.5 か月を超えた例への移植では予後は不十分である(1)(2)(3)(4)。可能な限り早期に診断して、重篤な感染症罹患前に移植を行うことが望ましい。

### 解説

感染症による臨床症状出現前に SCID を診断するためには、新生児期の TRECs 測定によるマススクリーニングが有用である。但し、SCID 以外の T 細胞数減少、T 細胞機能不全、リンパ球数減少等でもスクリーニングで陽性となる場合があり(3)、二次スクリーニングの検査体制も併せて確立する必要がある。

### 検索式

"XSCID" 221 件

"XSCID" and "IL2RG" 58 件

"XSCID" and "diagnosis" 37 件

"SCID" and "Newborn Screening" 224 件

"XSCID" and "Treatment" 48 件

"XSCID" and "stem cell transplantation" 30 件

"XSCID" and "gene therapy" 97 件

"XSCID" and "genome editing" 3 件

"XSCID" and "long-term outcomes" 2 件

**CQ2.** XSCID 患者にワクチン接種を検討するべきか？

### 推奨

X-SCID 患者にワクチン接種を行うべきではない。

根拠の確かさ B

## 解説

生ワクチン接種は重篤な感染症を引き起こす可能性があり、SCID 患者に投与してはならない。SCID 患者において BCG 接種、ロタウイルスワクチン接種による重篤な感染症が報告されている。不活化ワクチンは抗体を誘導できず、投与は不適である。

## 検索式

"XSCID" 221 件

"SCID" and "vaccination" 1106 件

"XSCID" and "vaccination" 24 件

## 参考文献

1. Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) [Internet]. Vol. 7, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2019 [cited 2021 Feb 2]. p. 481. Available from: [/pmc/articles/PMC6877719/?report=abstract](#)
2. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* [Internet]. 2009 Dec [cited 2015 Jul 2];155(6):829–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628217>
3. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California [Internet]. Vol. 143, *Pediatrics*. 2019. Available from: [www.aappublications.org/news](http://www.aappublications.org/news)
4. Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jul 31 [cited 2021 Feb 2];371(5):434–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075835/>

## アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) は、およそ 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<sup>1)</sup>。ADA は、細胞分裂の際に生じる核酸代謝物であるアデノシン、デオキシアデノシンを、イノシン、デオキシイノシンへ変換する。ADA の欠損によりアデノシン、デオキシアデノシンが蓄積し、これらがリンパ球毒性や、他の全身症状を引き起こす<sup>2)</sup>。

#### 病因・病態

アデノシン・デアミナーゼをコードする ADA 遺伝子は 20 番染色体上の q13.11 に存在する。発症は常染色体劣性形式をとり、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<sup>2)</sup>。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 臨床症状

##### 1-1) 免疫

アデノシンとデオキシアデノシンの蓄積によるリンパ球毒性から、T 細胞、B 細胞、NK 細胞が欠損する<sup>2)</sup>。T 細胞の欠損から SCID の病態となり、T-B-NK-SCID の病型をとる。細胞性免疫と液性免疫の重度の欠損から、典型的な ADA 欠損症患者では、他の SCID と同様に出生後早期よりあらゆる病原体 (ウイルス、真菌、細菌) に対して易感染性を呈する。特にサイトメガロウイルスを含め

たヘルペス感染症や、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染のほか、RS ウイルスや非定型抗酸菌などの重症化を認める。また、ワクチンへの反応性の低下に加え、BCG やロタウイルス、MMR などの生ワクチンでは、ウイルスの再活性化や播種性感染を引き起こすことから禁忌とされる。その他、感染に伴う症状として、遷延する下痢、皮膚炎（真菌）、成長障害なども他の SCID と共通の所見である。

#### 1-2) それ以外の症状

ADA は、さまざまな組織においてユビキタスな発現パターンを示すことから、さまざまな臓器症状を引き起こす。脳神経（認知能力や行動）<sup>3)</sup>、聴力<sup>3)</sup>、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）<sup>4)</sup>、骨格異常<sup>2)</sup>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。

#### 3) 検査所見（一般検査所見）

T-B-NK-SCID の病態から、リンパ球数の減少のほか、免疫グロブリン値の低下を認める。また、好中球減少を認めることもある。骨髄異形成を引き起こすことも報告されており、骨髄球系の過分葉や空胞変性を認めることもある<sup>5)</sup>。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。その他、神経専門医による発達障害についての評価や、年齢に応じた聴覚検査による難聴の評価も必要である。

#### 4) 鑑別診断

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

#### 5) 重症度分類

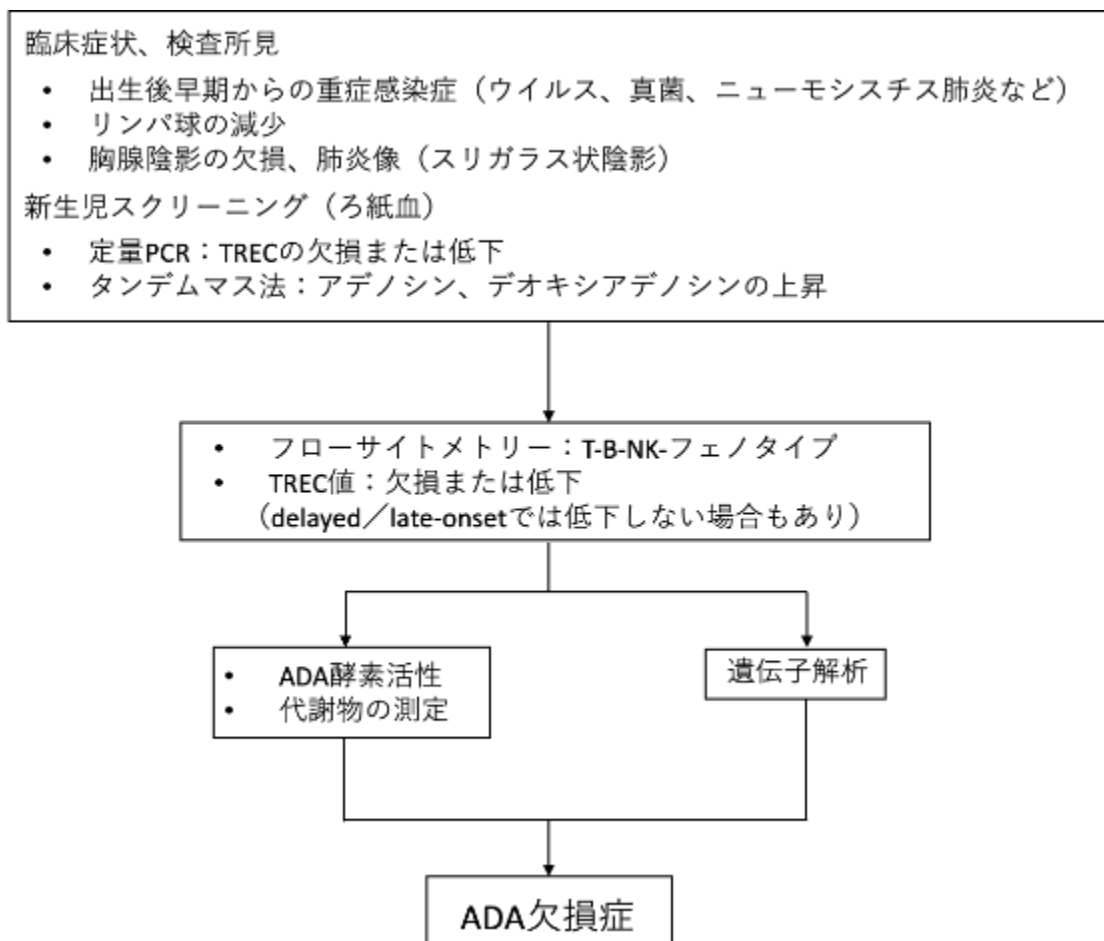


ADA 遺伝子の変異により残存する ADA 活性が異なり、重症度に相関する。ADA 欠損症患者の 15-20%は、ミスセンス変異などにより ADA 活性が一部残存しており、1 歳以降に症状が出現する<sup>6)</sup>。発症年齢から **delayed-onset** (幼児期：1-10 歳)、**late-onset** (10 歳以降)に分けられ、典型例 (乳児期発症) に比べ、感染症は軽症であるが、進行性の病態をとり、一部の患者では成人期に発症することもある。**delayed-onset/late-onset** のグループでは、頻回の治療反応性の副鼻腔～呼吸器の感染症を繰り返し、成人期の発症ではパピローマウイルスの感染も認める。免疫グロブリンは、**IgG2** の重度の低下が中心となり、多糖抗原や肺炎球菌抗原に対する抗体産生不全を呈する。発症時期の遅れから、適切な診断と治療を逸した場合には不可逆的な後遺症が残ってしまうこともあり、年長児の発症を見逃さないことが重要である。

## 診断

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

## 診断フローチャート



## 治療

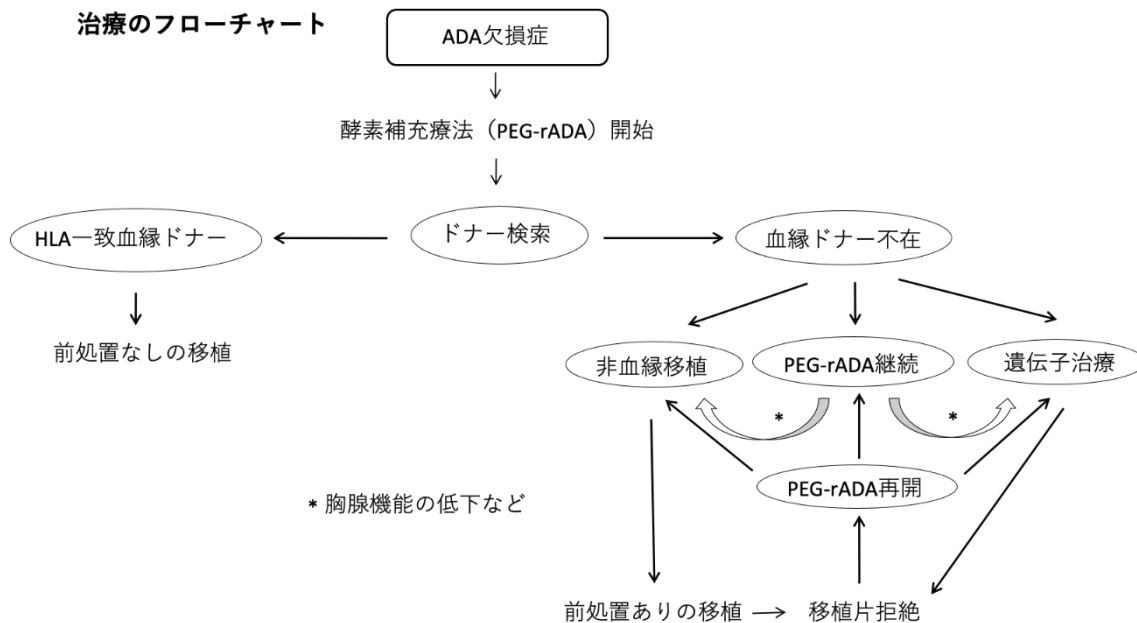
代謝性疾患でもあるADA欠損症は、他のSCIDと異なり、酵素補充療法(ERT)が存在する。国内でもADA酵素をポリエチレングリコール処理(PEG化)したPEG-ADA製剤(レブコビ)が承認されている。1週間に1回、0.2mg/kgを筋肉内注射を行うが、患者の状態に応じて、投与量(最大投与量0.3mg/kg)や、投与回数(1回0.2mg/kgを2回/週)の調整を行う。ERTを開始することで、血漿中のADA活性は速やかに上昇し、4-8週で赤血球におけるdAXPが検出できなくなる。多くの症例でB細胞の回復に引き続き、T細胞の新生が認められる。免疫以外の代謝毒性も低下し、肝機能障害、肺胞蛋白症、骨病変の改善が見込める。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すべての患者に対して迅速に開始するこ

とが望まれる<sup>7)</sup>。

根治的治療は他の SCID と同様に造血幹細胞移植であり、免疫系の再構築と代謝異常の改善が期待できる<sup>7,8)</sup>。重症感染症および毒性代謝物の蓄積による症状が出現する前の実施が大切である。診断後速やかに本人および家族の HLA を検索し、HLA 一致同胞ドナー (matched sibling donor: MSD) および血縁ドナー (matched familial donor: MFD) が存在する場合には、造血幹細胞移植の準備を開始する。これまでの報告では、MSD/MFD からの移植では 80-90%の生存率に対して、治療に関連する死亡は 5%程度であった<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10,11)</sup>。欧州ではレトロウイルスベクターによる遺伝子治療が、Strimvelis の名称で 2016 年に遺伝子治療薬として承認を受けたが、日本では導入されておらず一般的ではない。

その他、支持療法として、血中トラフ値を 800-1000 mg/dL を目標に、免疫グロブリン補充療法を実施する。また、ニューモシスチス肺炎や真菌感染の予防として Trimethoprim-sulfamethoxazole (ST 合剤)、抗真菌薬による予防を実施する。サイトメガロウイルス (CMV) 感染は、致死的な重症感染を起こすことから定期的なモニタリングが必須である。CMV IgG が陽性の母親からの母乳栄養は CMV への暴露になり、必要に応じて、抗ウイルス薬の予防投与も必要となる。治療や予防には主に、バルガンシクロビル (VGCV)、ガンシクロビル (GCV) が用いられるが、骨髄抑制などの副作用が顕著な場合にはフォスカルネットの使用も検討する。



### フォローアップ指針

他の SCID と同様に、造血幹細胞移植実施までの感染症（ウイルス、真菌、最近）の定期的な評価が必要である。また、酵素補充療法を長期間継続する場合には、上記の他に、発達障害や難聴などの神経症状、骨の異常に関してフォローアップが必要となる。

### 診療上注意すべき点

他の SCID 同様、BCG やロタウイルス、MMR などの生ワクチンでは、ウイルスの再活性化や播種性感染を引き起こすことから禁忌とされる。ERT は血漿中の ADA 活性は速やかに上昇し、症状の改善にも極めて有効であることから、遺伝子検査や ADA 酵素活性により可及的速やかに診断することが重要である。

### 予後・成人期の課題

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

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患

細分類 3 告示番号 29 アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症

● 指定難病

65 番 原発性免疫不全症

## 2章 推奨

**CQ1** 酵素補充療法は、移植ドナーの有無に限らず実施すべきか。

### 推奨

酵素補充療法は、診断後にはすべての症例で推奨される

根拠の確かさ B

### 要約

ERTにより速やかにdAXPレベルの低下と全身状態の改善が期待できる。また、造血幹細胞移植に向けて、患者の状態を良好に保つことができる。

### 解説

ERTは造血幹細胞移植などの根治的治療に向けた症状の改善に極めて有効であり、ADA欠損症と診断されたすべての患者に対して迅速に開始することが望まれる。ERTを開始することで、血漿中のADA活性は速やかに上昇する。一般的に、4-8週で赤血球におけるdAXPが検出できなくなる。免疫能に関しては、ERT開始後1ヶ月ほどでB細胞の回復が認められ、その後2-4か月の経過でT細胞の新生が認められる<sup>7)</sup>。新生児スクリーニングの導入によって全身症状の出現前にERTを開始できた場合、良好な状態での管理が可能である。現在ERTは根治的治療までの橋渡しの治療(数か月から数年)として実施されることが一般である<sup>12)</sup>。

**CQ2** 酵素補充療法は既存の重症感染症に有効か？

### 推奨

重症感染症には効果は部分的である。

根拠の確かさ B

### 要約

酵素補充療法は、感染症の発症予防には優れているが、既存の重症感染症に対して効果は部分的である。

### 解説

ERTを実施した180名ほどの報告では、20年間の生存率は約8割(78%)であり、またERT開始後6か月の時点における生存例に限定した場合、その後の

12年間の生存率は90%であった<sup>12)</sup>。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。

**CQ3** 造血幹細胞移植を行わず、酵素補充療法を長期に使用することは有効か。

**推奨**

5-8年を超えての酵素補充療法は推奨されない。

根拠の確かさ B

**要約**

酵素補充療法は、長期の免疫再構築に対する効果が不十分であり、長期予後のためには造血幹細胞移植などの根治的治療が必要である。

**解説**

現在ERTは、根治的治療までの橋渡しの治療（数か月から数年）として実施されることが一般である<sup>12)</sup>。ウシ由来ADAのPEG化製剤であるアダジェンの販売より30年が経過するが、造血幹細胞移植や遺伝子治療などの根治的治療法の発展から、ERTのみの治療を受ける患者は極めて少ない。長期使用を行う患者では、リンパ球数の減少や機能の低下から、ウイルス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<sup>13)</sup>。また、酵素補充療法を長期間受けている患者では限られたレパトアを持つT細胞やB細胞の増殖により免疫寛容の破綻が生じ、自己応答性の細胞により症状が発症する<sup>12)</sup>。これらに関連して、IgEの上昇とともに湿疹や喘息などのアレルギーの合併を認めることもある<sup>14)</sup>。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。

**CQ4** HLA一致ドナーが不在の場合の治療法は？

**推奨**

HLA一致ドナー以外のドナーからの移植を検討する必要がある。

根拠の確かさ B

## 要約

MSD・MFD 以外のドナーからの移植では、成績が低下することが報告されているが、長期の ERT の使用は推奨されないことから、MSD・MFD 以外のドナーからの移植を検討する必要がある。

## 解説

MSD/MFD が存在しない場合、非血縁ドナーもしくはハプロ一致ドナーからの移植が検討されるが、前処置が必要であることや、代謝異常としての背景から、MSD/MFD に比較して成績は低下するとされる<sup>9)</sup>。多くの場合 ERT を継続することになるが、前述のように長期の ERT はリンパ球数の低下による感染症の悪化や、悪性疾患の発症につながることから、無期限の使用は避けたほうがよい。一般的に MSD/MFD が存在する患者は 25%以下であり、ADA 欠損症を診断した場合には、常に MSD/MFD 以外のドナーからの移植の可能性を検討する必要がある。HLA 一致非血縁ドナーが存在する場合には、ハプロ一致血縁ドナーに比べて良好な成績が報告されている。基本的に骨髄非破壊的前処置が適用されるが、患者の免疫状態を合わせた前処置化学療法の設定が必要である。細胞数などから、生着に関しては臍帯血に比べて骨髄や末梢血幹細胞が優れている。

過去の報告では、ハプロ一致移植の生存率は 5 割以下と極めて低い数値であるが<sup>9)</sup>、合併症の観点から欧米ではハプロ一致移植は実施されない傾向であるため、成績に関するデータが 1980 年まで遡ったものであることも影響している。近年の同種造血幹細胞移植技術の向上は目覚ましく、ハプロ一致移植の成績も著しく向上している。特に、ドナー細胞からの免疫磁気ビーズによる TCR $\alpha\beta$ /CD19 または CD45RA<sup>+</sup>T (ナイーブ T) 細胞の除去<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>。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。

### CQ5 造血幹細胞遺伝子治療の選択順位は？

#### 推奨

HLA 一致ドナーが不在の場合は検討する。

根拠の確かさ B



## 要約

造血幹細胞遺伝子治療が実施可能である場合には、適応を検討する。

## 解説

MSD/MFD が存在しない場合、上記の理由から積極的に移植は推奨されず、rPEG-ADA による ERT が行われ、造血幹細胞遺伝子治療が選択できる地域であれば検討する<sup>7)</sup>。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。

## 検索式

PubMed で 2020 年 12 月 18 日までの文献に関して、以下の通りに検索を行い、重要と思われる 16 件を参考にした。

1. “adenosine deaminase” 10851 件
2. “adenosine deaminase” AND “deficiency” 1186 件
3. “ adenosine deaminase deficiency ” AND “ severe combined immunodeficiency” 557 件
4. “ adenosine deaminase deficiency ” AND “ hematopoietic stem cell transplantation” 129 件
5. “primary immunodeficiency” AND “haploidentical hematopoietic stem cell transplantation” 115 件

## 引用文献

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. Blackburn 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. Sauer AV, et al: Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol*. 2012;3:2655.
  15. Shah RM, et al. T-cell receptor ab (+) and CD19 (+) cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 141: 1417-1726e1.
  16. 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.

## ウイスコット・オールドリッチ症候群

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

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

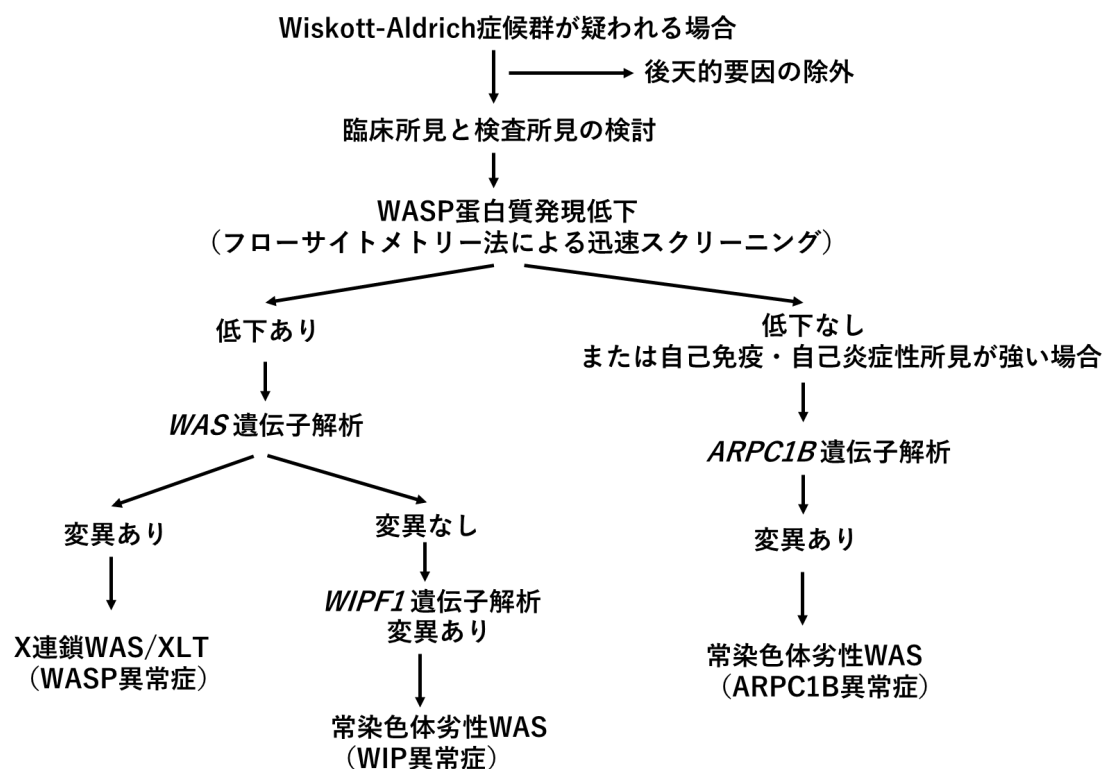
上記症状および検査所見をすべて認める症例は少ないため、血小板減少症およびその他の上記症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、血液免疫学的検査および後天的要因の除外を行った後、WASP 遺伝子変異を確認する。フローサイトメトリー法による WASP 蛋白発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用である<sup>17)</sup>。

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

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

各責任遺伝子に有意な遺伝子変異が同定されることにより確定診断されるが、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/wasppbase/>  
・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ケースが多い。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く、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 JMJ, et al. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell. 1994;78: 635-644.
2. Thrasher AD. WASP in immune-system organization and function. Nat Rev. 2002;2: 635-646.

3. Imai K, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood*. 2004;103: 456-464.
4. Albert MH, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. *Blood*. 2010;115: 3231-3238.
5. Sasahara Y, et al. Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. *Mol Cell*. 2002;10: 1269-1281.
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*. 1997;23: 14671-14676.
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*. 2007;104: 926-931.
8. Watanabe Y, et al. T cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J allergy Clin Immunol*. 2013;132: 648-655.
9. Lanzi G, et al. A novel primary immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med*. 2012;209: 29-34.
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*. 2018;9: 2554.
11. Kahr WHA, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun*. 2017;8: 14816.
12. Somech R, et al. Disruption of thrombocyte and T lymphocytes development by a mutation in ARPC1B. *J Immunol*. 2017;199: 4036-4045.
13. Kuijpers TW, et al. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J allergy Clin Immunol*. 2017;140: 273-277.
14. Brigida I, et al. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood*. 2018;132: 2362-2374.

15. Volpi S, et al. A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143: 2296-2299.
16. Randzavola LO, et al. Loss of ARPC1B impairs cytotoxic T lymphocyte maintenance and cytolytic activity. *J Clin Invest.* 2019;129: 5600-5614.
17. Kawai S, et al. Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods.* 2002;260: 195-205.
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.* 2006;135: 362-366.
19. Al-Ghonaium A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation corrects WIP deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;139:1039-1040.
20. Boztug K, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *New Engl J Med.* 2010;363: 1918-1927.
21. Gerrits AJ, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood.* 2015;126: 1367-1378.
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.* 2015;167: 2822-2825.
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-1 $\beta$  inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144: 1122-1125.
24. Lam MT, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med.* 2019;216: 2778-2799.
25. Hadjadj J, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood.* 2019;134: 9-21.

## ブルーム (Bloom) 症候群

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

ブルーム症候群は、生下時からの小柄な体型、特徴的な顔貌、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする常染色体劣性形式の遺伝性疾患であり、20歳までに、約3割の症例がなんらかの悪性腫瘍を発症する。姉妹相同染色体の組み換え (sister chromatid exchange; SCE) が高率に認められ、診断に重要である。DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク BLM をコードする *BLM* 遺伝子の異常が原因である。

#### 病因・病態

ブルーム症候群は、RecQ ヘリカーゼファミリーに属する *BLM* 遺伝子 (*RECQL3*) の異常により常染色体劣性遺伝形式で発症する<sup>1</sup>。*BLM* 遺伝子は、染色体上 15q26.1 に位置し 1417 アミノ酸からなる分子をコードしている。*BLM* は ATP 依存性に 3'→5' 方向に二本鎖 DNA の水素結合を分解し、一本鎖にする機能を有しており、SCE の抑制に必須の分子である。ブルーム症候群では *BLM* 遺伝子の欠損により、日光過敏、小柄な体型、鳥様顔貌、免疫異常、易発癌性といった特徴的な症状を呈する。2010 年度に実施された全国調査により、国内では 9 家系 10 症例のブルーム症候群の確定例が明らかとなっている<sup>2</sup>。アッシュケナージ系ユダヤ人では、保因者が約 100 人に 1 人の頻度で存在するとされている。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 臨床症状

ブルーム症候群では生下時から均整がとれた小柄な体型、鳥様顔貌を認め、日光過敏性紅斑がみられる。免疫不全症も特徴とされるが、易感染性は重篤ではなく、抗体産生不全(血清 IgM、IgA の低下)や CD4 陽性ヘルパー T 細胞の減少がみられる程度である。ブルーム症候群で最も問題となる症状は、易発癌性であり、20歳までに約3割の患者がなんらかの悪性腫瘍(造血器腫瘍、皮膚癌、大腸癌、乳癌等)を発症する。さらに、糖尿病の合併や性腺機能低下(無精子症、早期の閉経、不妊)を認めることがある<sup>3</sup>。

##### 2) 身体所見

日光過敏性血管拡張性紅斑(多くは頬部に対称性に出現)、生下時から均整がとれた小柄な体型、特徴的な顔貌(鳥様顔貌)が認められる。

##### 3) 検査所見

本邦での集計では、重篤な易感染性を認めた症例は発見されておらず、半数以上の症例で血清 IgM 値が 50mg/dL 以下の低値を示していた。T 細胞、B 細胞数は正常範囲のことが多いが、CD4 陽性 T 細胞の減少がみられることがあると



される。また、遅延型過敏反応の低下がみられることがある。ブルーム症候群の疾患特異的な所見として、SCEの亢進がある<sup>4</sup>。ブルーム症候群ではこれが健常者と比較して数十倍に増加する。確定診断には、*BLM*遺伝子変異の同定が必要である。

#### 4) 鑑別診断

DNAの複製の際に生じるダブルホリデージャンクションの解消のためにはBTRR複合体とよばれるタンパク複合体が必要である。この複合体は、*BLM*、*TopIII $\alpha$* 、*RMI1*、*RMI2* (RecQ-mediated genome instability proteins)の4種のタンパクから形成されている。BTRRを構成するタンパクが障害され、BTRRが機能しないとダブルホリデージャンクションが解消されず、姉妹染色体間での相同組み換えが高率になると考えられる<sup>5,6</sup>。以前は、姉妹染色体間での相同組み換えの頻度の上昇はブルーム症候群のみが知られていたが、*BLM*の異常と同様に*TopIII $\alpha$* 、*RMI1*、*RMI2*の異常では、姉妹染色体間での相同組み換えが高率となる。*TopIII $\alpha$* 、*RMI1*、*RMI2*異常はブルーム症候群と類似の表現型を示すためブルーム症候群類縁疾患と呼ばれている(表1)。その他、原発性免疫不全症の中でDNA修復障害に分類される疾患群(毛細血管拡張性失調症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、*PMS2*異常症、*RIDDLE*症候群、*ICF*症候群、*MCM4*欠損症、*FILS*症候群、*POLE2*欠損症、*NSMCE3*欠損症、リガーゼI欠損症、*GIN51*欠損症、*Hebo*欠損症)、先天性角化異常症に加えRothmund-Thomson症候群、Cockayne症候群、Werner症候群、Fanconi症候群、色素性乾皮症などの遺伝性高発癌症候群が鑑別疾患として挙げられる。Rothmund-Thomson症候群とは、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とし、DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク*RECQL4*の異常により発症する常染色体劣性遺伝の疾患である。ブルーム症候群と同様に、高率に悪性腫瘍(骨肉腫、皮膚扁平上皮癌など)を発症する。同じ責任遺伝子に異常を有する類縁疾患として、*RAPADILINO*症候群やBaller-Gerold症候群がある。

表1. ブルーム症候群とブルーム症候群類縁疾患との比較

変異タンパク	<i>BLM</i>	<i>TopIII<math>\alpha</math></i>	<i>RMI1</i>	<i>RMI2</i>
低身長、低体重	あり	あり	あり	あり
小頭症	±	あり	あり	兄妹例の妹のみ
頬部の紅斑	あり	なし	なし	あり
カフェオレ斑	あり	あり	あり	あり
発癌	あり	不明	不明	不明
拡張型心筋症	なし	あり	不明	不明
SCEの上昇	あり	あり	不明	あり

#### 5) 重症度分類

ブルーム症候群は、反復性感染、糖尿病、悪性腫瘍の発生等により定期的な治

療が必要である。また、定期的な全身検索による悪性腫瘍の早期発見が本疾患の管理上重要であるため、確定診断例は全例重症に分類する。

## 合併症

悪性腫瘍の高率な発症が際だった特徴である。20歳までに約3割の患者がなんらかの悪性腫瘍を発症する。特にB細胞系リンパ腫の発生例が多い。易感染性による肺炎の合併も、生命予後を左右する。また高頻度に糖尿病を合併する。

## 診断

生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、発癌の既往があり、血清IgMの低値がある場合、本症を疑う。SCEを調べ、亢進している場合は暫定的に本症または類縁疾患とする。最終的に*BLM*遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。

## 診断基準

### A. 臨床症状

1. 日光過敏性血管拡張性紅斑（多くは頬部に対称性に出現）
2. 小柄な体型（生下時から認められ均整がとれている）
3. 特徴的な顔貌（鳥様顔貌）
4. 免疫不全症（抗体産生不全；血清IgMの低下）
5. 悪性腫瘍(造血器腫瘍、皮膚癌、大腸癌、乳癌等)の若年発症が高率である
6. 糖尿病の合併
7. 性腺機能低下（無精子症、早期の閉経、不妊）

### B. 検査所見

1. 抗体産生不全（多くは血清IgM値が50mg/dLの以下の低値を示す）
2. T細胞、B細胞数は正常範囲のことが多い
3. CD4陽性T細胞の低下がみられることがある
4. 遅延型過敏反応の低下がみられることがある

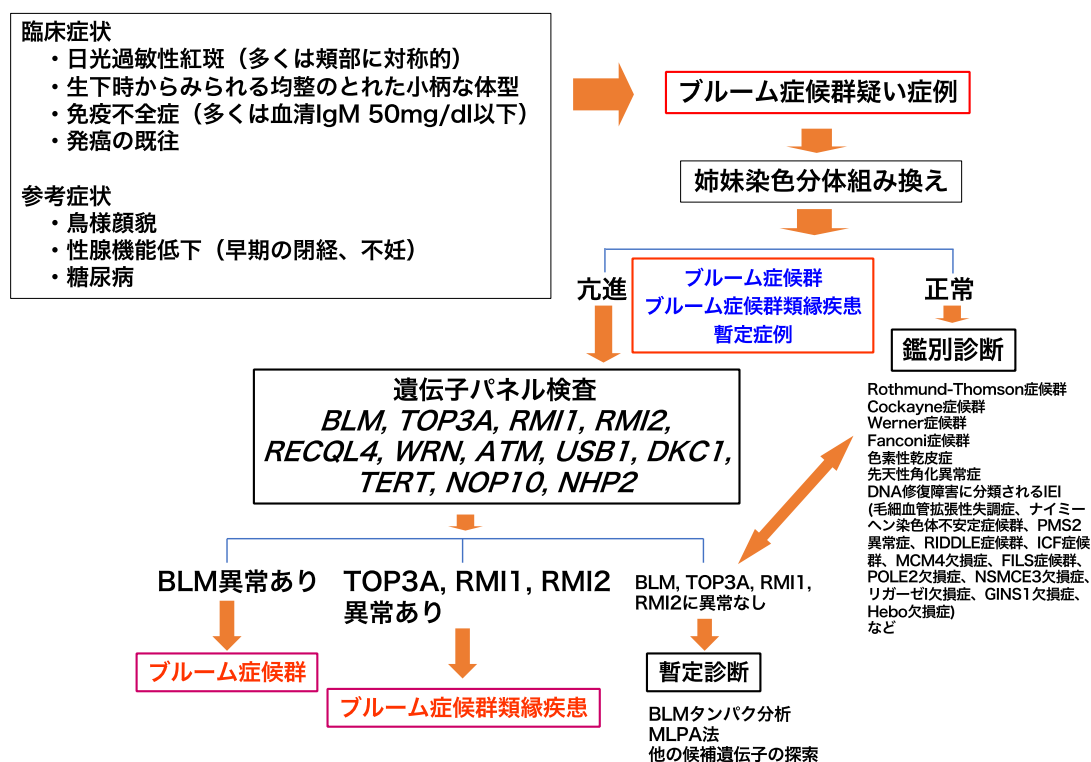
### C. 特殊検査

1. 姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange; SCE)の亢進
2. *BLM*遺伝子変異を認める
3. *TOP3A*, *RMI1*, *RMI2*遺伝子変異を認めない

**Definite** : AあるいはBの1項目以上+C-2を満たすもの

**Probable** : AあるいはBの1項目以上+C-2を満たさないが、C-1とC-3を満たすもの

## 診断フローチャート



## 治療

治療は対症療法が基本となる。易感染性に対しては抗菌薬による予防投与も行われる。皮膚癌発生の予防のため、日光暴露を避けなければならない。悪性腫瘍の発生を早期に発見するために血液検査(腫瘍マーカー等含む)、各種画像検査、大腸内視鏡検査、皮膚科専門医による診察を定期的に行う必要がある。ブルーム症候群では放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため画像検査は、超音波検査、MRI等で行う。また、抗がん剤に対する感受性が亢進していると考えられるため、通常のプロトコール量の半量等に減量して治療を行うこともある。糖尿病の合併頻度が多いため、定期的にHbA1c等を確認する。

## フォローアップ指針

2010年度に実施された本邦における集計では、10症例中4例が、それぞれ7歳、23歳、28歳、37歳で死亡していた。予後は、合併症(主に悪性腫瘍)の有無に左右されるが、比較的若年で悪性腫瘍を発症し、致死的となることが多い。

## 診療上注意すべき点

悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。また、放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため、画像検査等の施行時には注意が必要である。

## 予後、成人期の課題

比較的若年期に悪性腫瘍を高頻度に発症するため、長期予後が不良の疾患で

ある。できるだけ放射線を使用しない検査を定期的に行なうことで早期に悪性腫瘍の発見を試みる必要がある。また成人年齢に達する症例も多いため、内科医等の成人担当診療科と連携していく必要がある。

## 社会保障

- 小児慢性特定疾患
  - 10. 免疫疾患 細分類 14 ブルーム(Bloom)症候群
- 指定難病
  - 65 番 原発性免疫不全症症候群

## 2章 推奨

**CQ1** ブルーム症候群の診断に姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange; SCE)検査は有用か？

### 推奨

ブルーム症候群の診断に、姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange; SCE)検査は有用である。

根拠の確かさ B

### 要約

ブルーム症候群の診断は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生等の特徴的な臨床症状を示す症例で*BLM*遺伝子解析を行うことで確定診断されるが、遺伝子検査が未検討の症例や、変異が同定されない症例も散見される。SCEの亢進がブルーム症候群の診断に有用な特異的検査所見であるとされている。

### 解説

ブルーム症候群患者に特徴的な検査所見として、SCEの亢進がみられることが、1974年にChagantiら<sup>4</sup>によって報告されている。それ以降、多くのブルーム症候群の症例報告中でSCEの亢進が示されており、診断根拠とみなされている。DNAの複製の際に生じるダブルホリデージャンクションの解消のためにはBTRR複合体とよばれるタンパク複合体が必要である。この複合体は、*BLM*、*TopIIIα*、*RMI1*、*RMI2* (RecQ-mediated genome instability proteins)の4種のタンパクから形成されている。BTRRを構成するタンパクが障害され、BTRRが機能しないとダブルホリデージャンクションが解消されず、姉妹染色体間での相同組み換えが高率になると考えられる*TOP3A*遺伝子変異、*RMI2*遺伝子変異を有するブルーム症候群類縁疾患でもSCEの頻度の上昇を示す。培養細胞を用いた研究では*RMI1*欠損細胞でもSCEの頻度の上昇が示されている<sup>7</sup>。

**CQ2.** ブルーム症候群の治療に造血幹細胞移植は有効か？

### 推奨

ブルーム症候群の治療に造血幹細胞移植は推奨されない。

根拠の確かさ D

### 要約

ブルーム症候群は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生が高率にみられ、確立された根治療法が存在していないため、基本的には対症療法が行われている。ブルーム症候群の根治療法として造血幹細胞移植の有効性が議論されているが、実際の施行例の報告は乏しい。

### 解説

ブルーム症候群において免疫不全症は重篤ではなく、最も重要な臨床症状はさまざまな癌種の若年期からの発生である。ブルーム症候群の病因が*BLM*遺伝子の胚細胞変異に起因する全身の細胞レベルでのDNA修復障害であるため免疫系のみ再構築しても、易発癌性は改善されないと推測される。また、移植前処置の毒性が高く発現することが想定され、造血幹細胞移植の実施例の報告も乏しく、原則的にはブルーム症候群には造血幹細胞移植は推奨されない<sup>8</sup>。一方で、ブルーム症候群症例に発生した化学療法に抵抗性の急性骨髄性白血病に対して、造血幹細胞移植が有効であったとの報告が1例のみあり、長期的予後は不明であるがサルベージ療法として考慮される<sup>9</sup>。

**CQ3.** ブルーム症候群に合併する悪性リンパ腫にrituximabを含む化学療法は有効か？

#### 推奨

ブルーム症候群に合併するB細胞性悪性リンパ腫に対してrituximabを含む化学療法は有効な可能性がある。

根拠の確かさ C

#### 要約

ブルーム症候群に併発する悪性リンパ腫の治療には、rituximabを含む化学療法を使用された症例が散見される。

#### 解説

ブルーム症候群ではさまざまな癌種の易発生性が問題となるが、特に悪性リンパ腫の発生頻度が高い<sup>10</sup>。治療には、通常の化学療法の治療毒性が強く発現する可能性があるため、化学療法の薬剤投与量を減量したプロトコル等が試みられてきているが<sup>11, 12</sup>、一方でこの減量を補う目的でrituximabの併用の有効性が検討されている。近年ブルーム症候群症例に発生した成熟B細胞性リンパ腫に対してrituximabを含む化学療法が行われ有効であったとする報告があり、この報告ではrituximabとvincristine、prednisoloneを組み合わせた治療が行われていた<sup>13</sup>。

**CQ4.** ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍にproton beam therapyは有効か？

#### 推奨

ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍にproton beam therapyは有効な可能性がある。

根拠の確かさ C

#### 要約

ブルーム症候群に併発する悪性腫瘍にProton beam therapyが試みられた報告がある。

## 解説

ブルーム症候群ではさまざまな癌種の易発生性が問題となるが、ブルーム症候群に特異的な治療法は未確立でありそれぞれの癌種の取扱い規約に準じた治療法が試みられる。また、放射線治療が有効な癌腫の治療において放射線照射の毒性を下げる目的でproton beam therapyが試みられている。ブルーム症候群では放射線感受性の亢進の可能性が指摘されており<sup>14</sup>、放射線治療を避ける傾向にあるが、口腔咽頭部に発生した扁平上皮癌に対してproton beam therapyが行われ有効であった1症例が報告されている<sup>15</sup>。proton beam therapyは非常に限定された領域にのみ放射線照射を行うことができる手法であり、ブルーム症候群においても有効な治療法となる可能性がある。

## CQ5. ブルーム症候群の低身長に成長ホルモン製剤は有効か？

### 推奨

ブルーム症候群の低身長に成長ホルモン製剤は推奨されない。

根拠の確かさ **C**

### 要約

ブルーム症候群の低身長に対して成長ホルモン製剤の投与が試みられた報告がある。

### 解説

ブルーム症候群では低身長がみられるが、低身長の治療のために成長ホルモン製剤を使用した症例の報告は少ない。ブルーム症候群の小児例4例に対して成長ホルモン製剤が投与され、そのうち2例において悪性腫瘍の発生が早期に認められたとの報告がある<sup>16</sup>。

### 検索式

PubMed 及び医中誌で 2020 年 12 月 17 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 14 件を参考文献とした。

1. “Bloom” AND “syndrome” 2096 件
2. “BLM” AND “mutation” 402 件
3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome” 163 件
4. “Bloom 症候群” or “ブルーム症候群” 323 件

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. Cell. 1995 Nov 17;83(4):655-66.
2. 金子英雄. Bloom(ブルーム)症候群. 別冊日本臨床 免疫症候群(第2版)III, 日本臨床社. 2015: 200-202.

3. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, et al. Bloom syndrome. *Int J Dermatol*. 2014 Jul;53(7):798-802.
4. Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 Nov;71(11):4508-12.
5. Hudson DF, Amor DJ, Boys A, et al. Loss of RMI2 Increases Genome Instability and Causes a Bloom-Like Syndrome. *PLoS Genet*. 2016 Dec 15;12(12):e1006483.
6. Martin CA, Sarlós K, Logan CV, et al. Mutations in TOP3A Cause a Bloom Syndrome-like Disorder. *Am J Hum Genet*. 2018;103:221-231.
7. Yin J, Sobeck A, Xu C, et al. BLAP75, an essential component of Bloom's syndrome protein complexes that maintain genome integrity. *EMBO J*. 2005 Apr 6;24(7):1465-76.
8. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*. 1995 Nov 17;83(4):655-66.
9. Nie D, Zhang J, Xiong M, Wang F, Cao P, Zhang Y, Chen X, Chen J, Ma X, Zhou X, Wu Q, Li X, Liu L, Liu M, Tian W, Wu P, Wang T, Wang H, Lu P, Liu H. Complete remission of refractory juvenile acute myeloid leukaemia with RUNX1-PRDM16 in Bloom syndrome after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(3):e166-e169.
10. German J. Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. *Cancer Genet Cytogenet*. 1997 Jan;93(1):100-6.
11. Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004 May;4(3):393-401.
12. Fedhila-Ben Ayed F, Douira-Khomsis W, Rhayem S, Jelassi M, Zribi H, Chaabouni M, Khemiri M, Bellagha I, Barsaoui S. Burkitt lymphoma in a child with Bloom syndrome. *Arch Pediatr*. 2016 Apr;23(4):382-4.
13. Jastaniah W. Successful treatment of mature B-cell lymphoma with rituximab-based chemotherapy in a patient with Bloom syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jul;64(7).
14. Pollard JM, Gatti RA. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5):1323-31.
15. Mizumoto M, Hashii H, Senarita M, et al. Proton beam therapy for malignancy in Bloom syndrome. *Strahlenther Onkol*. 2013 Apr;189(4):335-8.
16. Brock PR, de Zegher F, Casteels-Van Daele M, et al. Malignant disease in Bloom's syndrome children treated with growth hormone. *Lancet*. 1991 Jun 1;337(8753):1345-6.



## その他の DNA 修復障害

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

2019 年の国際免疫学会連合 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類では、複合免疫不全症の項に含まれないその他の DNA 修復障害として 13 疾患、16 責任遺伝子が登録されている。本ガイドラインでは、これらのうち別途診療ガイドラインが策定されている毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、ナイミーヘン染色体不安定症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群を除く疾患について概説する。すなわち、MCM4 欠損症、FILS 症候群 (POLE1 欠損症)、POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、DNA リガーゼ I 欠損症、GINS1 欠損症、ERCC6L2 欠損症 (Hebo 欠損症) が対象疾患である。

#### 病因・病態

MCM4 欠損症は、重篤な子宮内および出生後の発育遅延、小頭症に NK 細胞数の減少、反復性ウイルス感染症、副腎不全を併発する症候群として 2004 年に Bernard らによって初めて報告された疾患であり、当初は DNA 修復障害による NK 細胞と糖質コルチコイド欠損症 (Natural Killer Cell and Glucocorticoid Deficiency with DNA Repair Defect) と呼ばれていたが <sup>1)</sup>、その責任遺伝子が minichromosome maintenance complex (MCM) component 4 をコードする *MCM4* 遺伝子であることが 2012 年に報告された。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である <sup>2,3,4)</sup>。facial dysmorphism, immunodeficiency, livido, short stature (FILS) 症候群は、免疫不全に軽度の顔貌異常、出生時からみられる網状皮斑、低身長を伴う疾患で、その責任遺伝子は DNA polymerase epsilon, catalytic subunit をコードする *POLE1* であることが 2012 年に 1 つの大家系の解析から明らかとなった <sup>5)</sup>。常染色体劣性遺伝疾患である。POLE2 欠損症は、*POLE1* 遺伝子同様に DNA polymerase epsilon を構成する 4 つのサブユニットのうちの一つである DNA polymerase epsilon subunit 2 をコードしている *POLE2* 遺伝子の異常であり、顔貌異常、複合免疫不全、自己免疫疾患を示す単一の症例から見いだされ 2016 年に報告された常染色体劣性遺伝疾患である <sup>6)</sup>。NSMCE3 欠損症は、structural maintenance of chromosome (SMC) 5/6 複合体を構成する分子のひとつである NSE3 ホモログをコードする *NSMCE3* 遺伝子の異常であり、2016 年に 2 家系 4 症例が報告された常染色体劣性遺伝疾患である。SMC5/6 複合体は有糸分裂、減数分裂および DNA 修復をサポートすることで、ゲノム安定性を制御しているが、この遺伝子の異常により DNA 修復障害をきたすことと

なる。NSMCE3 欠損症では、成長障害、体軸性筋緊張低下、湿疹、易感染性として特に肺障害、胸腺低形成がみられる<sup>7)</sup>。DNA リガーゼ I 欠損症は、ATP 依存性 DNA 修復酵素である DNA ligase 1 をコードする *LIG1* 遺伝子の異常であり、日光過敏症、成長障害、悪性リンパ腫等のブルーム症候群に類似した臨床症状に加え、VDJ 再構成の異常に起因する B 細胞機能不全を示す常染色体劣性遺伝疾患として 1 例が 1992 年に報告されているが<sup>8)</sup>、その後 2016 年になり 3 家系 5 症例が報告され、その免疫学的特徴が明らかとなった<sup>9)</sup>。GINS1 欠損症は、MCM4 を含む活性型 DNA ヘリカーゼ Cdc45-MCM-GINS(CMG)複合体を構成する分子のひとつである GINS complex subunit 1 をコードする *GINS1* 遺伝子の異常であり、2017 年に 4 家系 5 症例が報告された常染色体劣性遺伝疾患である。MCM4 欠損症同様に子宮内及び出生後の発育遅延、好中球減少、NK 細胞の欠損がみられウイルス感染に対する易感染症がみられるが、MCM4 欠損症とは異なり糖質コルチコイド欠損は認めない。また好中球減少を伴うことが報告されている<sup>10)</sup>。ERCC6L2 はヘリカーゼ様蛋白である Snf2 ファミリーに属し、ERCC6L2 欠損症は、発達遅滞、小頭症、骨髄不全を示す 2 家系 3 症例において 2014 年に見いだされた常染色体劣性遺伝疾患である<sup>11)</sup>。その後、2016 年に活性化末梢血白血球由来 cDNA から ERCC6L2 の新しいスプライスバリエントが見いだされ、これが helicase mutated in bone marrow failure (Hebo)と名づけられたため、本疾患は Hebo 欠損症とも呼ばれている<sup>12)</sup>。Hebo 欠損症患者由来細胞では、電離放射線と Phleomycin に対する感受性の増加がみられることから、二本鎖 DNA 切断の修復障害が病因と考えられている。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

MCM4 欠損症、FILS 症候群、POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、リガーゼ I 欠損症、GINS1 欠損症、ERCC6L2 欠損症では、いずれも DNA 修復障害を基盤として、免疫不全症状に加え、それぞれの疾患に特徴的な臨床症状を示す。以下の身体所見、検査所見の項に各疾患について列記する。

### 2) 身体所見

MCM4 欠損症では、子宮内胎児発育遅延および出生後の発育障害、小頭症、反復性ウイルス感染症、副腎不全がみられる。低血糖や皮膚の色素沈着がみられる症例も報告されている。FILS 症候群では、軽度の顔貌異常、出生時からの網状皮斑、低身長、免疫不全がみられる。また同じ POLE1 遺伝子の異常により、子宮内発育遅延、骨幹端異形成、先天性副腎低形成、生殖器奇形、免疫不全を示

す疾患が 2018 年に報告されており、IMAGe-I 症候群と呼ばれている<sup>13)</sup>。POLE2 欠損症では顔貌異常、複合免疫不全、乳児期発症糖尿病、甲状腺機能低下症がみられたとされるが、現時点では世界で 1 症例しか報告がなく本疾患の詳細な病態は不明である。NSMCE3 欠損症では、反復性のウイルス性肺炎から致死的な急速進行性肺障害を認めるのが特徴で、その他に成長障害、体軸性筋緊張低下、湿疹、皮下気腫、好酸球性間質性肺炎、胸腺低形成がみられる。DNA リガーゼ I 欠損症では、日光過敏症、成長障害、免疫不全、多嚢胞性異形成腎、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発生がみられる。GINS1 欠損症では、子宮内及び出生後の発育遅延、軽度の顔貌異常、乾燥性皮疹、細菌およびウイルス感染に対する易感染性がみられる。ERCC6L2 欠損症では、顔面奇形、小頭症、学習障害あるいは発達遅滞、骨髄不全がみられる。

### 3) 検査所見

MCM4 欠損症では、末梢血のリンパ球数が正常範囲であるにも関わらず、NK 細胞数(特に CD56<sup>dim</sup>) が恒常的に減少していること、糖質コルチコイドの減少を伴うことが特徴的な所見である。好中球減少や、一過性の T リンパ球減少がみられることもある。副腎不全は、糖質コルチコイドの単独欠損であり、ACTH は上昇し、レニン、アルドステロンは正常範囲である。糖質コルチコイド欠損症状は、小児期に発症するが、発症前の副腎機能は正常とされる。POLE1 欠損症については、FILS 症候群として当初 IgM の低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全、メモリー B 細胞減少が指摘されていたが、IMAGe-I 症候群では低 IgM 血症、リンパ球減少に加え、15 名中 3 名で NK 細胞欠損が指摘されている。POLE2 欠損症では、IgG、IgA、IgM の低下、B 細胞欠損、T 細胞減少、エフェクターメモリー T 細胞比率の増加、TREC<sub>s</sub> の低下、NK 細胞の減少、好中球減少がみられ、マイトジェン刺激によるリンパ球増殖反応は正常だが、抗原に対する反応は低下していたと報告されている。NSMCE3 欠損症では、T 細胞数の減少、T 細胞増殖反応の低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全を認めるが、B リンパ球数は正常とされる。DNA リガーゼ I 欠損症では、IgG、IgA、IgM の低下、B 細胞および T 細胞の減少、 $\gamma\delta$ T 細胞比率の増加、PHA に対するリンパ球増殖反応の低下、巨大赤血球症が報告されている。GINS1 欠損症では、好中球減少、NK 細胞欠損がみられる。ERCC6L2 欠損症では軽度のリンパ球減少、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞減少、B 細胞減少、貧血、血小板減少、骨髄低形成がみられ、テロメア長の短縮を認める症例もある。

### 4) 鑑別診断

原発性免疫不全症の中で複合免疫不全症(特に DNA 修復障害を基盤とする疾

患: Artemis 欠損症、DNA-PKcs 欠損症、Cernunnos 欠損症、DNA リガーゼ 4 欠損症)、抗体産生不全症や DNA 修復障害に分類される疾患群(毛細血管拡張性失調症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群、MCM4 欠損症、POLE1 欠損症、POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、DNA リガーゼ I 欠損症、GINS1 欠損症、ERCC6L2 欠損症)、先天性角化異常症に加え Rothmund-Thomson 症候群、Cockayne 症候群、Werner 症候群、Fanconi 症候群、色素性乾皮症などの遺伝性高発癌症候群が鑑別疾患として挙げられる。

#### 5) 重症度分類

DNA 修復障害では、反復性感染、発達遅滞、悪性腫瘍の発生等により一生涯にわたり定期的な検査、治療が必要である。また、定期的な全身検索による悪性腫瘍の早期発見が本疾患の管理上重要であるため、確定診断例は全例重症に分類する。

#### 合併症

本項に該当する疾患は症候群としての特徴を有しており、その臨床症状は多彩である。易感染性以外に、発達遅滞、発育障害、自己免疫疾患、内分泌異常、易発癌性を併発する。またいずれの疾患も極めて稀な疾患であり、症例数が限られているため、未知の合併症の発生もありうる。疾患ごとの既知の合併症については表 1 に挙げた。

表1. その他のDNA修復障害

疾患名	責任遺伝子	遺伝形式	臨床的特徴・合併症	免疫学的特徴
MCM4欠損症	<i>MCM4</i>	AR	子宮内発育遅延、発育障害、小頭症、反復性ウイルス感染、糖質コルチコイド欠損症、低血糖、皮膚色素沈着	NK細胞(特にCD56dim)減少、好中球減少、一過性T細胞減少
POLE1欠損症	<i>POLE1</i>	AR	顔貌異常、網状皮斑、低身長、子宮内発育遅延、骨幹端異形成、先天性副腎低形成、生殖器奇形、易感染	IgM低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全、メモリーB細胞減少、リンパ球減少、NK細胞欠損
POLE2欠損症	<i>POLE2</i>	AR	顔貌異常、複合免疫不全、乳児期発症糖尿病、甲状腺機能低下症	IgG、IgA、IgMの低下、B細胞欠損、T細胞減少、エフェクターメモリーT細胞比率増加、TREC低下、NK細胞減少、好中球減少
NSMCE3欠損症	<i>NSMCE3</i>	AR	成長障害、体軸性筋緊張低下、湿疹、反復性ウイルス感染、致死的な急速進行性肺障害、皮下気腫、好酸球性間質性肺炎、胸腺低形成、放射線感受性亢進	T細胞減少、T細胞増殖反応低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全
DNAリガーゼI欠損症	<i>LIG1</i>	AR	日光過敏症、放射線感受性亢進、成長障害、免疫不全、多嚢胞性異形成腎、巨大赤血球症、易発癌性(悪性リンパ腫)	IgG、IgA、IgM低下、B細胞及びT細胞減少、 $\gamma$ $\delta$ T細胞比率増加、PHAに対するリンパ球増殖反応低下
GIN1欠損症	<i>GIN1</i>	AR	子宮内発育遅延、発育障害、顔貌異常、乾燥性皮膚疹、細菌及びウイルス感染に対する易感染性	好中球減少、NK細胞欠損
ERCC6L2欠損症	<i>ERCC6L2</i>	AR	顔面奇形、小頭症、学習障害あるいは発達遅滞、骨髄不全	リンパ球減少、ナイーブCD4陽性T細胞減少、B細胞減少

## 診断

表1に示すような各疾患の臨床的特徴から疑い、最終的に *MCM4*、*POLE1*、*POLE2*、*NSMCE3*、*LIG1*、*GIN1*、*ERCC6L2* 遺伝子のいずれかに遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。

## 診断基準

*MCM4*、*POLE1*、*POLE2*、*NSMCE3*、*LIG1*、*GIN1*、*ERCC6L2* 遺伝子のいずれかに疾患関連遺伝子変異を認めるもの

## 診断フローチャート

## DNA修復障害を疑う臨床症状を認める

### DNA修復異常症遺伝子検査

ATM, MRE11, NBS1, RAD50, LIG4, NHEJ1, DCLRE1C, PRKDC, DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS, RNF168, **MCM4**, BLM

病的変異認めず

### POLE1欠損症を疑う臨床症状を認める

反復性呼吸器感染、髄膜炎、顔貌異常、網状皮斑、低身長、低IgM血症など

→ POLE1 遺伝子検査

### POLE2欠損症を疑う臨床症状を認める

反復性感染、播種性BCG感染、自己免疫疾患(型糖尿病、甲状腺機能低下症)、顔貌異常、低ガンマグロブリン血症、B細胞欠損など

→ POLE2 遺伝子検査

### NSMCE3欠損症を疑う臨床症状を認める

重症肺疾患、胸腺低形成、放射線感受性亢進、T細胞減少など

→ NSMCE3 遺伝子検査

### DNAリガーゼ1欠損症を疑う臨床症状を認める

反復性感染、成長障害、日光過敏、リンパ腫、放射線感受性亢進、巨大赤血球症、低ガンマグロブリン血症、リンパ球減少など

→ LIG1 遺伝子検査

### GIN51欠損症を疑う臨床症状を認める

子宮内発育遅延、好中球減少症、NK細胞欠損など

→ GINS1 遺伝子検査

### ERCC6L2欠損症を疑う臨床症状を認める

顔貌異常、小頭症、学習障害、骨髄不全など

→ ERCC6L2 遺伝子検査

## 治療

易感染性に対して抗菌薬の予防投薬、低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充療法が行われるが、いずれの疾患も症例数が少なく、有効性に関するエビデンスが乏しい。造血幹細胞移植については、ERCC6L2欠損症に対して有効であったと報告されている。その他、MCM4欠損症における糖質コルチコイド欠損症状に対しては補充療法を行う等、それぞれの症候に対する対症療法を行う。

## フォローアップ指針

予後は、免疫不全症としての重症度に左右される。特に T 細胞機能不全の特徴が前面に現れる疾患(POLE2欠損症、NSMCE3欠損症、DNAリガーゼ1欠損症)では、幼少期に死亡する例が報告されている。また合併症(主に悪性腫瘍)の有無によっても予後は左右されるが、DNA修復障害では比較的若年で悪性腫瘍を発症することがあり、致命的となりうるので注意が必要である。

## 診療上注意すべき点

T細胞機能不全を伴う疾患では、BCGワクチンや生ワクチンの接種が禁忌である。DNA修復障害では、悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。また、NSMCE3欠損症やDNAリガーゼ1欠損症では放射線感受性の亢進がみられる

可能性が指摘されているため、画像検査等の施行時には注意が必要である。

### 予後、成人期の課題

NSMCE3 欠損症は重篤な肺障害によりいずれの症例も乳幼児期に死亡しており、極めて予後不良な疾患である。その他の疾患も比較的若年期に悪性腫瘍を高頻度に発症しうると想定されるため、いずれも長期予後が不良の疾患と考えられる。できるだけ放射線を使用しない検査を定期的に行なうことで早期に悪性腫瘍の発見を試みる必要がある。また成人年齢に達する症例もみられるため、内科医と連携していく必要がある。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患
  - 10. 免疫疾患 細分類 該当なし
- 指定難病
  - 65 番 原発性免疫不全症症候群



## 2章 推奨

### CQ1. "その他のDNA修復障害"の治療に造血幹細胞移植は有効か？

#### 推奨

ERCC6L2欠損症を除くその他のDNA修復障害の治療には造血幹細胞移植は推奨されない。

根拠の確かさ D

#### 要約

"その他のDNA修復障害"の治療には確立された根治療法が存在していないため、基本的には対症療法が行われている。"その他のDNA修復障害"の根治療法として造血幹細胞移植の有効性が議論されているが、ERCC6L2欠損症を除き実際の施行例の報告は乏しい。ERCC6L2欠損症は現在まで31症例の報告があり、そのうち6例に対して造血幹細胞移植の実施報告がある。3例では有効であったが、残る3例では移植後にEBV関連リンパ腫かAMLを発症し死亡している<sup>14, 15, 16</sup>。

#### 解説

輸血依存に陥ったERCC6L2欠損症の1例に対して、造血幹細胞移植が行われ、有効であったと報告されている。しかし、ERCC6L2の骨髄不全症状は多くの症例では重篤ではなく、必ずしも造血幹細胞移植は必要ではない。また、T細胞機能不全の特徴が重篤な疾患に対しては通常造血幹細胞移植が考慮されるが、"その他のDNA修復障害"のうちT細胞機能不全がみられる疾患群(POLE2欠損症、NSMCE3欠損症、DNAリガーゼ1欠損症)については、現時点では実施症例の報告はなく効果は不明である。さらに、NSMCE3欠損症、DNAリガーゼ1欠損症では放射線感受性の亢進もみられるため、移植前処置の毒性が高く発現することが想定され造血幹細胞移植は推奨されない。

#### 検索式

PubMed 及び医中誌で 2020 年 12 月 17 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 16 件を参考文献とした。

1. "MCM4" AND "mutation" 77 件
2. "MCM4" AND "deficiency" 28 件
3. "POLE1" AND "mutation" 10 件



4. "FILS" AND "syndrome" 23 件
5. "POLE2" AND "mutation" 8 件
6. "NSMCE3" AND "mutation" 2 件
7. "LIG1" AND "mutation" 42 件
8. "GINS1" AND "mutation" 3 件
9. "GINS1" AND "deficiency" 3 件
10. "ERCC6L2" AND "mutation" 7 件
11. "HEBO" AND "deficiency" 0 件

1. Bernard F, Picard C, Cormier-Daire V, Eidenschenk C, Pinto G, Bustamante JC, Jouanguy E, Teillac-Hamel D, Colomb V, Funck-Brentano I, Pascal V, Vivier E, Fischer A, Le Deist F, Casanova JL. A novel developmental and immunodeficiency syndrome associated with intrauterine growth retardation and a lack of natural killer cells. *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1 Pt 1):136-41.
2. Gineau L, Cognet C, Kara N, Lach FP, Dunne J, Veturi U, Picard C, Trouillet C, Eidenschenk C, Aoufouchi S, Alcaïs A, Smith O, Geissmann F, Feighery C, Abel L, Smogorzewska A, Stillman B, Vivier E, Casanova JL, Jouanguy E. Partial MCM4 deficiency in patients with growth retardation, adrenal insufficiency, and natural killer cell deficiency. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):821-32.
3. Hughes CR, Guasti L, Meimaridou E, Chuang CH, Schimenti JC, King PJ, Costigan C, Clark AJ, Metherell LA. MCM4 mutation causes adrenal failure, short stature, and natural killer cell deficiency in humans. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):814-20.
4. Casey JP, Nobbs M, McGettigan P, Lynch S, Ennis S. Recessive mutations in MCM4/PRKDC cause a novel syndrome involving a primary immunodeficiency and a disorder of DNA repair. *J Med Genet*. 2012 Apr;49(4):242-5.
5. Pachlopnik Schmid J, Lemoine R, Nehme N, Cormier-Daire V, Revy P, Debeurme F, Debré M, Nitschke P, Bole-Feysot C, Legeai-Mallet L, Lim A, de Villartay JP, Picard C, Durandy A, Fischer A, de Saint Basile G. Polymerase  $\epsilon$ 1 mutation in a human syndrome with facial dysmorphism, immunodeficiency, livedo, and short stature ("FILS syndrome"). *J Exp Med*. 2012 Dec 17;209(13):2323-30.
6. Frugoni F, Dobbs K, Felgentreff K, Aldhekri H, Al Saud BK, Arnaout R,

- Ali AA, Abhyankar A, Alroqi F, Giliani S, Ojeda MM, Tsitsikov E, Pai SY, Casanova JL, Notarangelo LD, Manis JP. A novel mutation in the POLE2 gene causing combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):635-638.e1.
7. van der Crabben SN, Hennis MP, McGregor GA, Ritter DI, Nagamani SC, Wells OS, Harakalova M, Chinn IK, Alt A, Vondrova L, Hochstenbach R, van Montfrans JM, Terheggen-Lagro SW, van Lieshout S, van Roosmalen MJ, Renkens I, Duran K, Nijman IJ, Kloosterman WP, Hennekam E, Orange JS, van Hasselt PM, Wheeler DA, Palecek JJ, Lehmann AR, Oliver AW, Pearl LH, Plon SE, Murray JM, van Haaften G. Destabilized SMC5/6 complex leads to chromosome breakage syndrome with severe lung disease. *J Clin Invest*. 2016 Aug 1;126(8):2881-92.
  8. Barnes DE, Tomkinson AE, Lehmann AR, Webster AD, Lindahl T. Mutations in the DNA ligase I gene of an individual with immunodeficiencies and cellular hypersensitivity to DNA-damaging agents. *Cell*. 1992 May 1;69(3):495-503.
  9. Maffucci P, Chavez J, Jurkiw TJ, O'Brien PJ, Abbott JK, Reynolds PR, Worth A, Notarangelo LD, Felgentreff K, Cortes P, Boisson B, Radigan L, Cobat A, Dinakar C, Ehlayel M, Ben-Omran T, Gelfand EW, Casanova JL, Cunningham-Rundles C. Biallelic mutations in DNA ligase 1 underlie a spectrum of immune deficiencies. *J Clin Invest*. 2018 Dec 3;128(12):5489-5504.
  10. Cottineau J, Kottemann MC, Lach FP, Kang YH, Vély F, Deenick EK, Lazarov T, Gineau L, Wang Y, Farina A, Chansel M, Lorenzo L, Piperoglou C, Ma CS, Nitschke P, Belkadi A, Itan Y, Boisson B, Jabot-Hanin F, Picard C, Bustamante J, Eidenschenk C, Boucherit S, Aladjidi N, Lacombe D, Barat P, Qasim W, Hurst JA, Pollard AJ, Uhlig HH, Fieschi C, Michon J, Bermudez VP, Abel L, de Villartay JP, Geissmann F, Tangye SG, Hurwitz J, Vivier E, Casanova JL, Smogorzewska A, Jouanguy E. Inherited GINS1 deficiency underlies growth retardation along with neutropenia and NK cell deficiency. *J Clin Invest*. 2017 May 1;127(5):1991-2006.
  11. Tummala H, Kirwan M, Walne AJ, Hossain U, Jackson N, Pondarre C, Plagnol V, Vulliamy T, Dokal I. ERCC6L2 mutations link a distinct bone-marrow-failure syndrome to DNA repair and mitochondrial function. *Am J Hum Genet*. 2014 Feb 6;94(2):246-56.
  12. Zhang S, Pondarre C, Pennarun G, Labussiere-Wallet H, Vera G, France

- B, Chansel M, Rouvet I, Revy P, Lopez B, Soulier J, Bertrand P, Callebaut I, de Villartay JP. A nonsense mutation in the DNA repair factor Hebo causes mild bone marrow failure and microcephaly. *J Exp Med*. 2016 May 30;213(6):1011-28.
13. Logan CV, Murray JE, Parry DA, Robertson A, Bellelli R, Tarnauskaitė Ž, Challis R, Cleal L, Borel V, Fluteau A, Santoyo-Lopez J; SGP Consortium, Aitman T, Barroso I, Basel D, Bicknell LS, Goel H, Hu H, Huff C, Hutchison M, Joyce C, Knox R, Lacroix AE, Langlois S, McCandless S, McCarrier J, Metcalfe KA, Morrissey R, Murphy N, Netchine I, O'Connell SM, Olney AH, Paria N, Rosenfeld JA, Sherlock M, Syverson E, White PC, Wise C, Yu Y, Zacharin M, Banerjee I, Reijns M, Bober MB, Semple RK, Boulton SJ, Rios JJ, Jackson AP. DNA Polymerase Epsilon Deficiency Causes IMAGE Syndrome with Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2018 Dec 6;103(6):1038-1044.
  14. Järviaho T, Halt K, Hirvikoski P, Moilanen J, Möttönen M, Niinimäki R. Bone marrow failure syndrome caused by homozygous frameshift mutation in the ERCC6L2 gene. *Clin Genet*. 2018 Feb;93(2):392-395.
  15. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, Peffault de Latour R, Quentin S, Lainey E, Hernandez L, Dalle JH, Sicre de Fontbrune F, Lengline E, Itzykson R, Clappier E, Boissel N, Vasquez N, Da Costa M, Masliah-Planchon J, Cuccuini W, Raimbault A, De Jaegere L, Adès L, Fenaux P, Maury S, Schmitt C, Muller M, Domenech C, Blin N, Bruno B, Pellier I, Hunault M, Blanche S, Petit A, Leverger G, Michel G, Bertrand Y, Baruchel A, Socié G, Soulier J. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018 Feb 15;131(7):717-732.
  16. Douglas SPM, Siipola P, Kovanen PE, Pyörälä M, Kakko S, Savolainen ER, Salmenniemi U, Orte K, Kytölä S, Pitkänen E, Porkka K, Kilpivaara O, Wartiovaara-Kautto U. ERCC6L2 defines a novel entity within inherited acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jun 20;133(25):2724-2728.

## 胸腺低形成(DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群)

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

ディ・ジョージ症候群(DiGeorge syndrome: DGS)は、1965年にDiGeorgeが報告した胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と先天性心疾患を伴う症候群である<sup>1</sup>。胚形成初期における第3および第4咽頭嚢の異常形態発生が原因である。1981年にDGSと染色体22q11.2領域の微細欠失の関連が報告された<sup>2</sup>。現在では多くのDGS患者が、染色体22q11.2領域に欠失を有することが知られている<sup>3</sup>。

#### 病因・病態

DGSの大部分は、染色体22番q11.2領域のヘテロ微細欠失に起因し、ヒトの代表的な微細欠失症候群/分節性異数性症候群である。22q11.2欠失症候群で認められる22番染色体欠失領域には、低頻度反復配列(low copy repeats, LCRs)と呼ばれる、数個から数十個の類似の反復した塩基配列が4か所以上存在する。LCRsは染色体構造の不安定性に関与し、減数分裂の際に誤対合を引き起こす。このことにより染色体の異常な組み換えが起こることで本疾患における欠失が生じると考えられている<sup>4</sup>。

22q11.2欠失領域(1.5-3Mb)には、30以上の遺伝子が存在しており、*TBX1*、*DGCR8*、*CRKL*、*PRODH*、*COMT*などがDGSの病態に関連するが、特に*TBX1*遺伝子のハプロ不全が身体的奇形の出現に大きな役割を演じるとされている<sup>5</sup>。*Tbx1*欠損マウスのヘテロ接合体では20~50%に大血管奇形が認められ、ホモ接合体では100%に心奇形、口蓋裂が認められる<sup>6</sup>。さらに*TBX1*遺伝子単独の機能喪失変異により、22q11.2欠失症候群様の臨床症状を示すことが報告されている<sup>7</sup>。

一方、染色体22q11.2欠失を有さないDGSでは、10p13-14、17p13、18q21欠失などの染色体領域の異常が知られているが<sup>8,9</sup>、それらの詳細な分子学的機構は明らかでない。

#### 疫学

DGSの大部分を占める染色体22q11.2欠失は出生4,000~5,000人に1人の頻度で認められ、最も一般的な微細欠失症候群である。そのほとんどは*de novo*であるが、約10%は染色体22q11.2欠失を有する親に由来する<sup>10</sup>。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

DGS の臨床症状は多岐に渡り個人差が非常に大きい。DGS ではファロー四徴症、総動脈管遺残、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形、胸腺低形成あるいは無形成による T 細胞欠損と易感染性、鼻咽腔機能不全の原因となる口蓋裂、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と新生児テタニーを伴う場合が多い。その他にも精神発達遅滞、言語発達遅滞、難聴、低身長、血小板減少症、汎血球減少症、白内障、斜視、尖足、側弯症、腎尿路奇形などを認める場合がある<sup>11-13</sup>。

DGS 患者は、その多くが重度の先天性心疾患や低カルシウム血症を合併しているため、感染症が初発症状となることは通常、稀である。しかしながら、反復する感染のエピソードは、心疾患の治療後に大きな問題となり、乳幼児期では心疾患に続いて頻度の高い死亡原因となる。DGS 患者では T 細胞機能低下に関連した日和見感染症が増加する。これらの病原体には真菌、ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルスなどのウイルスが含まれる<sup>14・15</sup>。免疫反応の低下に加え、口蓋裂等の口腔顎顔面領域の形態学的異常合併が繰り返す上気道感染や中耳炎に関連している<sup>16</sup>。

### 2) 身体所見

低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症などの特異顔貌を呈する。

### 3) 検査所見

胸腺の低形成または無形成による T 細胞機能の低下が DGS の免疫不全症の特徴である<sup>17</sup>。22q11.2 欠失症候群患者の T 細胞数やマイトジェンに対する反応は非常に個人差が大きい。完全な胸腺の欠損、いわゆる完全型 (complete)DGS は、22q11.2 欠失症候群患者の 1%以下であり<sup>18</sup>、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する。完全型 DGS では、T 細胞数は極めて少なく、マイトジェンに対する T 細胞の反応は見られない。一方、T 細胞機能の低下した 22q11.2 欠失症候群患者の大部分は、中等度から軽度の T 細胞数の低下を認め、不完全型 (partial)DGS と呼ばれる。これらの患者では、微細な胸腺上皮細胞が時に異所性に残存しており T 細胞産生を担っている。通常、DGS 患者では B 細胞数や血清免疫グロブリン濃度は正常であり、抗体機能と抗原結合力 (avidity) を認める。しかしながら、T 細胞の欠損により B 細胞の制御がうまく働かず抗体産生不全を呈することもある<sup>19</sup>。

#### 4) 鑑別診断

DGS と類似した臨床症状を来す疾患としては Zellweger 症候群や CHARGE 症候群が挙げられる<sup>9</sup>。また DGS と鑑別を要する、胸腺機能低下を伴う原発性免疫不全症を表 1 に示す<sup>20</sup>。

#### 5) 重症度分類

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

#### 合併症

DGS では幼少期は自閉症スペクトラム、青年・成人期は統合失調症などの精神疾患の合併が多い<sup>13</sup>。また、抗核抗体、抗赤血球抗体、抗甲状腺抗体などの自己抗体の出現がしばしば認められ、若年性特発性関節炎(JIA)や自己免疫性血球減少症、自己免疫性甲状腺疾患などの自己免疫疾患を合併する頻度が高いことが知られている<sup>19,21,22</sup>。反復する感染が自己免疫現象の誘因となっている可能性があるが、胸腺内で自己反応性 T 細胞がアポトーシスを起こして除去される正常な分化過程が障害されることや、制御性 T 細胞の低下が原因と考えられている。一部の不完全型 DGS 患者において、 $CD4^+CD25^+$ 制御性 T 細胞割合の著明な低下が報告されている<sup>23</sup>。また、著明な T 細胞欠損例では B 細胞性リンパ腫などの悪性腫瘍の合併率が高い<sup>24</sup>。

#### 診断

特徴的な顔貌や心流出路欠損症や繰り返す感染症がある場合は本疾患が鑑別にあがる。乳児期は低カルシウム血症を引き起こす副甲状腺ホルモン値の著明な低下を認める。胸部エックス線写真では胸腺陰影の欠損を認めるが、この所見は免疫能低下に直結するものではない。免疫能の評価として、血算やリンパ球サブセットの測定のみならず、リンパ球幼弱化試験も重要である。これらの臨床症状、検査所見や家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、Fluorescent in situ hybridization(FISH)解析で 22q11.2 領域の欠失を直接証明する。Array comparative genomic hybridization(aCGH)や次世代シーケンサーによる大量並列シーケンスの結果を利用したコピー数解析を用いても、22q11.2 領域の欠失の検出が可能である<sup>25</sup>。22q11.2 領域の欠失が認められな

い場合は、染色体 10p13-14 等、その他の染色体欠失や *TBX1* などの原因遺伝子変異について検索する。欧米では、T 細胞新生の指標となる T-cell receptor excision circles (TRECs) を用いた重症複合免疫不全症に対する新生児スクリーニングが開始され、本邦でも徐々に広がりを見せているが、T 細胞新生能の低下を示す新生児の一部が DGS と診断されている<sup>26, 27</sup>。

European Society for Immunodeficiency が作成している完全型 DGS、および不完全型 DGS の診断基準<sup>28</sup>を表 2 に示す。これを参考に作成した、本邦における DGS の診断基準(案)、DGS の診断フローチャート(案)をそれぞれ表 3、図 1 に示す。

## 予後

DGS 患者の予後は重症度と同様に、心奇形と免疫能の程度に依存する。幼少期の死因は、心奇形が最多であり、日和見感染症がそれに次ぐ。免疫能については微小な胸腺組織が残存している場合は、成長に伴い T 細胞数が自然に回復する。胸腺移植、造血細胞移植を受けた患者は、長期間にわたり良好な免疫能の構築が維持される。また 22q11.2 欠失症候群では、出生時に免疫能の異常が認められなくても、思春期以降に低ガンマグロブリン血症等の液性免疫不全を発症することがあり<sup>29</sup>、長期的な経過観察が必要である。

## 治療

完全型 DGS では、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈するため、患者を隔離し、ニューモシスチス肺炎、真菌感染症の予防目的に ST 合剤および抗真菌薬を内服させ、必要に応じて免疫グロブリンの補充を行う。輸血後 GVHD および CMV 感染のリスクを減らすため、放射線未照射血あるいは CMV 陽性血液製剤の使用は避ける。著明な末梢血 T 細胞減少、T 細胞機能障害、機能性抗体の産生不全が認められる場合は、生ウイルスワクチンの接種を控える。胸腺移植が最も根治的な治療法である。心臓手術の際に得られた胸腺組織を培養し、患者の大腿四頭筋に移植することで、T 細胞機能を構築することが可能である<sup>30</sup>。しかしながら胸腺移植は、欧米のごく限られた施設でのみ施行可能であり、日本国内で実施可能な施設はない。現在、小児先天性無胸腺症を対象とする RVT-802(培養胸腺細胞)の開発が進められており、今後の臨床応用が期待される。胸腺移植以外の治療として、造血細胞移植が施行される<sup>31</sup>。ドナー由来の胸腺で教育を受けた末梢血リンパ球が、患者体内で増殖することにより免疫能の構築が得られるが、T 細胞受容体レパトアの多様性は制限される。従来、移植ソースとして、骨髄が使用されていたが<sup>32</sup>、臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されている<sup>33</sup>。

不完全型 DGS では、約 75%で免疫学的な異常を認めるが、その程度は多岐にわたる。一部の症例では予防的抗菌薬投与や免疫グロブリン補充を要するが、不要な場合も多い。アトピー性皮膚炎や自己免疫疾患の合併も多いため、定期的な評価が必要である<sup>10</sup>。RSV 感染流行初期において生後 24 か月齢以下で先天性心疾患もしくは、T 細胞機能異常を有する場合は、RS ウイルス感染症予防を目的としたパピリズマブ投与も重要である<sup>34</sup>。

### フォローアップ指針

DGS では症状が多岐にわたるため、包括的な管理が必要となる。先天性心奇形の合併例では、生後間もなく手術が必要となることがあり、生命予後は合併する心奇形の重症度に左右される。低カルシウム血症に対しては、副甲状腺機能低下症に準じて治療を行う。全身状態の安定後は、感染症のリスクに配慮しながら、発達障害に対し、療育を受けることが大切である。長期的には、自己免疫疾患や精神疾患などが見られることがあり、多方面からのアプローチが必要である。「22q11.2 欠失症候群国際コンソーシアム」が、2011 年に発表した管理ガイドラインに、本疾患の年齢別の評価項目が記載されている<sup>35</sup>。

### 診療上注意すべき点

稀少疾患であり、診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。また、22q11.2 欠失症候群は常染色体優性遺伝であり、約 10%の患者が親由来で、生殖系列モザイクの報告もあるため、専門医による遺伝カウンセリングを行うことが望ましい<sup>13</sup>。

### 社会保障

22q11.2 欠失症候群が小児慢性特定疾患、指定難病(203)に選定されている。

### 参考文献

1. DiGeorge A M. Discussion on a new concept of the cellular basis of immunology. *J pediatr.* 1965; 67:907.
2. Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet.* 1981; 57:253–256.
3. Wilson D, Burns J, Scambler P, et al. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet.* 1993; 30:852-6.
4. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22- specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000;



- 9(4):489-501.
5. Du Q, Morena MT, Oers NSC. The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Genet.* 2020; 10:1365.
  6. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet.* 2001; 27(3):286-91.
  7. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003; 362(9393):1366-73.
  8. Daw SC, Taylor C, Kraman M, et al. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet.* 1996; 13(4):458-60.
  9. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet.* 1993; 30(10):803-6.
  10. Kuo CY, Signer R, Saitta SC. Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18(12):75.
  11. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* 2003; 112(1 Pt 1):101-7.
  12. 大澤真紀子 : 22q11.2 欠失症候群ガイドブック第 2 版, p7, 中山書店 2010.
  13. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. *GeneReviews.* 1999 Sep 23 [updated 2020 Feb 27].
  14. Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM, et al. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr.* 1998; 132(1):15-21.
  15. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 1997; 34(10):798-804.
  16. Marcinkowski M, Bauer K, Stoltenburg-Didinger G, et al. Fatal aspergillosis with brain abscesses in a neonate with DiGeorge syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(12):1214-6.
  17. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, et al. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 24(5):324-30.
  18. 長田恵子, 齋山幹子, 石井哲夫. 外奇形を伴う CATCH22 症候群 26 症例の

- 検討. *Otol Jpn.* 1996; 6(2):105-114.
19. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child.* 2002; 86(6):422-5.
  20. Lévy A, Michel G, Lemerrer M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11? *Am J Med Genet.* 1997; 69(4):356-9.
  21. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum.* 1997; 40(3):430-6.
  22. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9(5):1129-31.
  23. Sato T, Tatsuzawa O, Koike Y, et al. B-cell lymphoma associated with DiGeorge syndrome. *Eur J Pediatr.* 1999; 158(7):609
  24. Kojima D, Wang X, Muramatsu H, et al. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138:303-305.
  25. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312:729-38.
  26. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics.* 2019; 143(2):51-63.
  27. European Society for Immunodeficiency Clinical Working Party. DiGeorge Syndrome diagnostic criteria. European Society for Immunodeficiency. <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2>, (Retrieved on December 13, 2020).
  28. Kreins AY, Maio S, Dhalla F. Inborn errors of thymic stromal cell development and function. *Semin Immunopathol.* 2020; doi: 10.1007/s00281-020-00826-9.
  29. Bjork AH, Oskarsdottir S, Andersson BA, et al. Antibody deficiency in

- adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2012; 158A:1934-40.
30. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood.* 2007; 109:4539-47.
  31. Janda A, Sedlacek P, Hönig M, et al. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood.* 2010; 116:2229-2236.
  32. Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120:908-15.
  33. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, et al. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(5):1471-1473.
  34. 岡田賢司、水野美穂子、森内浩幸ら(「日本におけるパリーブズマブの使用に関するガイドライン」改訂検討ワーキンググループ)：日本におけるパリーブズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン，日本小児科学会. 2019.
  35. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011; 159:332-9.

表 1. 胸腺機能低下を伴う原発性免疫不全症

疾患名	遺伝学的異常	遺伝形式	免疫学的特徴	他の特徴
22q11.2 欠失症候群	<i>Del22q11.2</i>	<i>de novo</i> (約90%) AD(約10%)	※本文参照	※本文参照
TBX1 異常症	<i>TBX1</i>	AD	DGS と類似	先天性心疾患, 副甲状腺機能低下症, 他の内分泌機能異常, 顔の異常, 口蓋の異常, 難聴, 精神発達遅滞
TBX2 異常症	<i>TBX2</i>	AD	DGS と類似	頭蓋・顔の異常, 先天性心疾患, 副甲状腺機能低下症, 他の内分泌機能異常, 口唇・口蓋裂, 骨格奇形, 発達障害
10p 部分欠失	<i>Del10p13-14</i>	大半は <i>de novo</i>	DGS と類似	副甲状腺機能低下症, 感音性難聴, 腎奇形, 頭蓋・顔の異常, 発達障害, 成長障害
CHARGE 症候群	<i>CHD7</i>	<i>de novo</i>	DGS と類似	コロボーマ, 先天性心疾患, 後鼻孔閉鎖, 成長発達遅滞, 生殖器の形成不全, 耳の異常/難聴, 脳神経機能障害, 摂食困難, 無嗅覚症, 気管・食道の異常, 副甲状腺機能低下症

2p11.2 微細欠失	<i>Del2p11.2</i>	AD <i>de novo</i>	DGS と類似	一過性の低カルシウム血症, 非対称の泣き顔, 骨格・口蓋の異常, 聴力障害
FOXN1 異常症	<i>FOXN1</i>	AR	T 細胞欠損もしくは低下, B/NK 細胞正常, 無胸腺症, ナイーブ T 細胞, RTE, TRECs の欠損もしくは低下, T 細胞の増殖障害, 抗体産生の障害	先天性全頭脱毛症, 爪の形成異常
	<i>FOXN1</i>	CH AD	T 細胞欠損もしくは低下は、時間とともに改善する, B/NK 細胞正常, TRECs 低下	爪の形成異常(認めない場合もある)
耳顔頸部 (OFC)症候群 2 型	<i>PAX1</i>	AR	T 細胞欠損/B 細胞正常/NK 細胞正常, 無胸腺症, ナイーブ T 細胞 /RTEs/TRECs の欠損もしくは低下, T 細胞の増殖障害, 抗体産生の障害	顔の異常, 耳の異常, 耳前瘻孔, 難聴, 鰓裂嚢胞・瘻, 椎骨/肩甲骨の奇形, 軽度の知的障害
EXTL3 異常症	<i>EXTL3</i>	AR	T 細胞は欠損例や低下があ	低身長 of 骨格異常, 頭蓋・顔の異

			るが後に回復する例、正常例まで様々、B/NK 細胞正常	常, 運動発達遅滞, 筋緊張低下, けいれん, 肝嚢胞
AIRE 異常症	<i>AIRE</i>	AR	早期に多臓器の自己免疫疾患を発症する, 慢性粘膜皮膚カンジダ症, 副甲状腺機能低下, アジソン病(古典的三徴), 抗サイトカイン抗体を含む自己抗体, 無脾症	外胚葉性の形成異常
	<i>AIRE</i>	AD	遅発性で軽症の自己免疫性疾患を発症	外胚葉性の形成異常

AD: 常染色体優性遺伝、AR: 常染色体劣性遺伝、CH: 複合ヘテロ接合、RTEs: recent thymic emigrants.\*文献 20 を改変。

表 2. 完全型および不完全型 DGS の診断基準(European Society for

Immunodeficiency 作成)

分類	区分	
不完全型 DGS	Definitive	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 500/μL 未満であり、以下のうち 1 つを満たす。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・円錐動脈幹部の心奇形、および低カルシウム血症を認める。</li> <li>・円錐動脈幹部の心奇形、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。</li> <li>・低カルシウム血症、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。</li> <li>・円錐動脈幹部の心奇形、低カルシウム血症および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。</li> </ul>
	Probable	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/μL 未満であり、染色体 22q11.2 の欠失がある。
	Possible	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/μL 未満であり、先天性心疾患もしくは低カルシウム血症、もしくは特徴的な顔貌／口蓋の奇形を認める。
完全型 DGS	Definitive	CD3 陽性 T 細胞数が 50/μL 未満、かつ胸腺無形成 (CD3 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> 細胞<50/μL、または TRECs<100/100000T 細胞)、低カルシウム血症、先天性心疾患のすべてを認める。

\*European Society for Immunodeficiency のホームページ

[https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-](https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2)

[Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2](https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2)<sup>28</sup> から引用改変。

表 3 DGS の診断基準(案)

A 主要症状

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

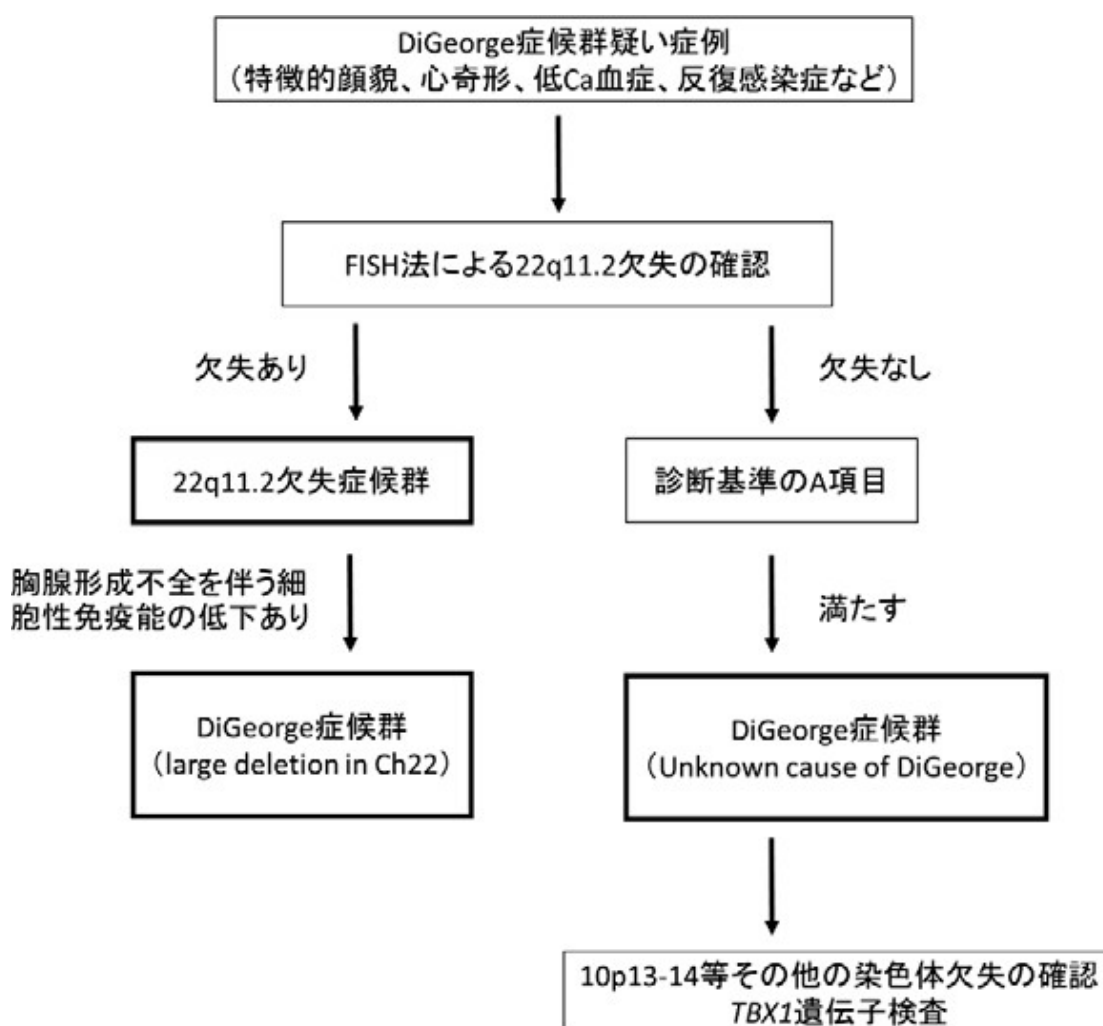
B 遺伝子検査

染色体 22q11.2 領域の欠失

A1~3 のすべてを満たすもの、または A1 かつ B を満たすものを DGS と診断する。

\*CD3<sup>+</sup>リンパ球数の低下(3歳未満 1500/ $\mu$ L 未満、3歳以上 600/ $\mu$ L 未満)または、PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満

図 1. DGS の診断フローチャート(案)





## 2章 推奨

**CQ1** 完全型 DGS の免疫不全症状に対する根治治療として、胸腺移植は推奨されるか。

### 推奨

完全型DGSの免疫不全症状に対する根治治療として、胸腺移植は推奨される。

根拠の確かさ A

### 要約

これまでの臨床試験の結果から、完全型 DGS 患者は胸腺移植により免疫能再構築が得られることが示されている。完全型 DGS の免疫不全症に対する根治治療として、胸腺移植を推奨する。

### 解説

胎児胸腺埋め込み術は、Cleveland ら<sup>1</sup>により 1968 年に初めて報告された。本邦からも 1989 年に Mayumi ら<sup>2</sup>による、胎児胸腺懸濁液を腹腔内投与し、免疫能の再構築を得られた報告があり、いくつかの臨床試験が行われてきた。しかしながら、胎児胸腺埋め込み術は胎児胸腺組織の確保が困難なため、その適用は限定されている。近年、心臓手術の際に得られた、必ずしも HLA 適合を必要としない乳児の胸腺組織を培養し、培養胸腺組織を完全型 DGS 患児の大腿四頭筋に移植して T 細胞機能を構築する方法がおこなわれ、一定の成果が報告されている。Markert ら<sup>3</sup>は、44 人の完全型 DGS 患者に胸腺移植を移植し、33 人(75%)で長期生存が得られたと報告している。胸腺移植に成功した患者では、形態学的に正常の胸腺組織が生着し、宿主由来のナイーブ T 細胞の新生が認められ、T 細胞受容体のレパトアやマイトジェンに対する反応の正常化がみられる。胸腺移植は、免疫能の再構築に有用な治療法であるが、移植後の自己免疫性甲状腺炎や免疫関連血球減少症などの自己免疫疾患の合併が多いなどの課題がある<sup>4</sup>。胸腺移植の最大の問題点は、移植可能な施設が限定されていることである。

### 参考文献

1. August CS, Rosen FS, Filler RM, et al. Implantation of a foetal thymus, restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (DiGeorge's syndrome). *Lancet*. 1968; II:1210–1211
2. Mayumi H, Kimata Y, Suchiro S, et al. DiGeorge syndrome with

hypogammaglobulinaemia: a patient with excess suppressor T cell activity treated with fetal thymus transplantation. *Eur J Pediatr.* 1989; 148(6):518-22.

3. Markert L, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood.* 2007; 109:4539-4547
4. Davies EG, Cheung M, Gilmour K, et al. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(6):1660-1670.

**CQ2** 完全型 DGS の免疫不全症状に対する治療として、同種造血細胞移植は推奨されるか。

#### 推奨

完全型DGSの免疫不全症状に対する治療として、同種造血細胞移植を推奨する。  
根拠の確かさ C

#### 要約

胸腺移植が施行困難な場合は、完全型 DGS の免疫不全症状に対する治療として、同種造血細胞移植を推奨する。

#### 解説

完全型 DGS に対する同種造血細胞移植は 1980 年代後半から行われてきた<sup>1, 2</sup>。本邦からは、1998 年に Matsumoto ら<sup>3</sup>が完全型 DGS に対して HLA 一致の同胞より骨髄移植を施行し、T 細胞数の回復が得られたとの報告がある。Janda ら<sup>4</sup>は、多施設の後方視的解析を行い、造血細胞移植を施行した 17 人の完全型 DGS 患者において、41%で長期生存が得られたと報告している。移植細胞源としては、骨髄、末梢血リンパ球が用いられるが、報告されている症例数が少なく、いずれが優れた移植細胞源であるのかについて結論は出ていない<sup>4</sup>。臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されており<sup>5</sup>、胸腺移植が実施できず、かつ適切な骨髄移植ドナーが得られない症例においては、臍帯血移植が有望な治療の選択肢となりうる。前処置については、T 細胞機能が残っている不完全型 DGS、もしくは母体由来の T 細胞が残存している場合を除き、前処置は不要と考えられるが<sup>4</sup>、各症例の T 細胞機能に応じて慎

重に判断する必要がある。

胸腺移植が施行困難な場合は、造血細胞移植が推奨される治療法である。

#### 参考文献

1. Goldsobel AB, Haas A, Stiehm ER. Bone marrow transplantation in DiGeorge syndrome. *J Pediat.* 1987; 111:40–44.
2. Borzy MS, Ridgway D, Noya FJ, et al. Successful bone marrow transplantation with split lymphoid chimerism in DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol.* 1989; 9(5):386-92.
3. Matsumoto T, Amamoto N, Kondoh T, et al. Complete-type DiGeorge syndrome treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(9):927-30.
4. Janda A, Sedlacek P, Hönig M, et al. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood.* 2010; 116:2229-2236.
5. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, et al. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(5):1471-1473.

## 高 IgE 症候群

### 1章 疾患の概説

#### 疾患背景

高 IgE 症候群は、新生児期より発症する重症のアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、皮膚粘膜のカンジダ症を特徴とする古典的高 IgE 症候群(Job's 症候群)が最初に報告された。その多くで特有の顔貌、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、軽微な外力による骨折(病的骨折)、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延などを合併する<sup>1,2)</sup>。近年、重症アトピーと考えられていた症例の中に、さまざまな単一遺伝子の異常が原因で、アトピー性皮膚炎と高 IgE 血症に易感染性を合併する広義の高 IgE 症候群の報告が増えてきている<sup>3)</sup>。具体的には、PGM3 の機能低下により発症する PGM3 異常症、SPINK5 の機能喪失により発症する Comel-Netherton 症候群、TGFBR1/2 の機能獲得型変異による Loeys-Dietz 症候群、CARD11 のドミナントネガティブ変異による CARD11 異常症の報告がある。

#### 病因・病態

古典的高 IgE 症候群の病因は *STAT3* 遺伝子の突然変異による機能異常である<sup>4,5)</sup>。突然変異は *STAT3* 分子の片アレルに起こるミスセンス変異がほとんどで、ごく一部がフレームシフトを起こさない小さな遺伝子欠失である。これらの変異は機能的にはドミナントネガティブ、片アレルの遺伝子変異がもう一方の正常アレルの *STAT3* 機能を阻害する作用を有する。*STAT3* 以外でも、*STAT3* 経路のシグナル伝達が障害される *IL6ST* や、*STAT3* の遺伝子発現が障害される *ZNF341* の遺伝子異常で発症する高 IgE 症候群は、*STAT3* 経路の異常が原因で発症するが、*STAT3* 経路に異常が存在しない高 IgE 症候群も存在する。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 臨床症状

古典的高 IgE 症候群の典型的な症状の 1 つに、炎症所見の減弱した細菌性膿瘍(cold abscess)があるが、抗菌薬の早期投与により皮膚細菌感染症の管理が改善したこともあり、最近の症例ではその頻度が低下している。特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延を呈する典型的症例では、臨床症状のみから高い確率で診断が可能である。広義の高 IgE 症候群では、高 IgE 血症と易感染性だけを特徴とする疾患である。PGM3 異常症では、副鼻腔炎、中耳炎、肺炎などの気道感染症に血管炎、ミオクローヌスが合併する。Comel-Netherton 症候群では、魚鱗癬様紅皮症と特徴的な毛髪の異常(bamboo hair)を呈する。TGFBR 異常で発症する Loeys-Dietz 症候群は、マルファン症候群様の大動脈、骨格病変を特徴とし、口蓋裂・2 分口蓋垂、全身の動脈の蛇行、頭蓋骨早期融合、動脈瘤、脊椎側弯症、関節の過伸展などを合併する。CARD11 異常症と TYK2 欠損

症では、再発性の皮膚のウイルス感染症を特徴とする。

## 2) 身体所見

古典的高 IgE 症候群では、特徴的な顔貌、皮膚膿瘍、新生児期に発症する重症のアトピー性皮膚炎(newborn rash)、皮膚粘膜のカンジダ症、気管支拡張症と肺嚢胞、乳歯の脱落遅延、脊椎側弯症、関節過伸展、鼻根間距離の拡大、高口蓋、正中線の奇形等の特徴的な身体所見を認める。広義の高 IgE 症候群の TGFBR1/2 の機能亢進で発症する Loey-Dietz 症候群は口蓋裂・2 分口蓋垂、頭蓋骨早期融合関節の過伸展などを呈する。

## 3) 検査所見

古典的高 IgE 症候群の診断に最も重要な臨床検査は高 IgE 血症で、ほぼすべての症例で 2,000 IU/mL 以上の著しい高 IgE 血症を呈する。出生直後は認めないこともあり、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高 IgE 血症はほぼ必発である。感染症の起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的 IgE が上昇しており、本症においては抗原特異的 IgE 産生が亢進していると考えられる。また、好酸球数は約 90% の症例で末梢血中の好酸球数が 700 / $\mu$ L 以上に増加している。末梢血中の Th17 細胞数とメモリー B 細胞数が減少している<sup>6)</sup>。広義の高 IgE 症候群では、高 IgE 血症以外の特徴的な検査所見は原因遺伝子ごとに異なる。確定診断は遺伝子検査により行われるが、これまでに報告されている原因遺伝子 *STAT3*, *CARD11*, *ERBB2IP*, *IL6ST*, *IL6R*, *PGM3*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SPINK5*, *TYK2*, *ZNF341* の遺伝子パネル検査を推奨される。

## 4) 鑑別診断

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

## 5) 重症度分類

**軽症** アトピー性疾患に対する副腎皮質ステロイドの内服、抗菌薬・抗真菌薬等の予防内服を必要としないもの。

**中等症** 抗菌薬・抗真菌薬等の予防投与により、治療の必要な感染症のエピソードが年 2 回以内で入院治療の必要がなく、肺嚢胞を認めないもの。

**重症** 抗菌薬・抗真菌薬等の予防投与を受けても、治療の必要な感染症のエピソードが年 3 回以上、または年 1 回以上の入院治療の必要なもの。肺嚢胞を認めるもの。

## 合併症

### 1) 肺嚢胞

古典的高 IgE 症候群の約 3 分の 2 の成人症例においては、肺炎罹患後に気管支拡張症や肺嚢胞などの肺の器質的病変を合併する。肺嚢胞は、肺炎に罹患した部位に発症し、肺炎の治癒機転に異常があることが原因と考えられている。肺嚢胞は、多剤耐性緑膿菌やアスペルギルス感染の感染巣となり、この感染が肺の器質的変化を増悪させる悪循環が患児の QOL を著しく障害する。アスペルギルス感染は本症の最大の予後不良因子で高 IgE 症候群の死亡原因の 20% 以上を占める。特にコンプライアンスが悪い症例で、肺嚢胞内にアスペルギルス菌球が発生し、侵襲性のアスペルギルス症に進展、その浸潤による肺出血や菌球の脳転移により不幸な転機を取ることがある。このため、肺嚢胞を合併した症例では、後述の予防的治療が必要である。

### 2) 帯状疱疹

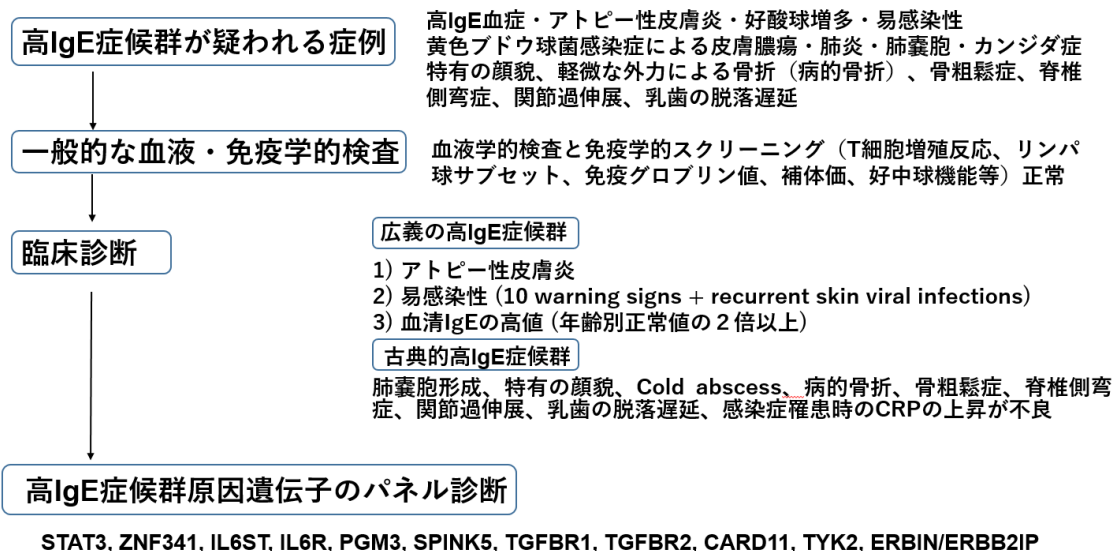
古典的高 IgE 症候群の *STAT3* 遺伝子異常による高 IgE 症候群においては、水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化による帯状疱疹の罹患率が高いことを報告されている<sup>7)</sup>。患児では、全体の約 3 分の 1 が帯状疱疹に罹患しており、この罹患率は正常人と比較して 6 から 20 倍高い。その原因は、末梢血中のセントラルメモリー T 細胞の減少であり、それに一致して末梢血中の EB ウイルスの DNA 量も高いことが示された。一部の潜伏感染するウイルスに対する防御が低下している可能性が示唆されている。

## 診断

古典的高 IgE 症候群は、アメリカ国立衛生研究所の診断スコアにより臨床診断されることが多かった。血清 IgE 値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・上気道炎の罹患回数、アトピー性皮膚炎の程度、肺の器質的病変、新生児期の皮疹、カンジダ症、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、関節過伸展、悪性リンパ腫、高口蓋の有無等の臨床診断基準の有無を得点化し、高得点のものを高 IgE 症候群と診断する方法である。これを簡便し、かつ感度と特異度を上げる検討が最近の原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究 (PID 診断・野々山班) で実施され、診断フローチャートに記載の診断基準を提唱している。複合免疫不全症等で高 IgE 血症を呈することのある原発性免疫不全症を除外して、①肺嚢胞、②4 回以上の肺炎、③病的骨折、④4 本以上の乳歯の脱落遅延、⑤カンジダ症の 5 項目のうち 2 項目を満たせば、20 項目の NIH スコア以上の感度と特異度が得られることが明らかになった。

それ以外の広義の高 IgE 症候群に関しては、高 IgE 血症に易感染性を合併し、末梢血中のリンパ球数、CD4、CD8 T 細胞数、B 細胞数、T 細胞増殖反応が正常なものとする。

## 高IgE症候群 診断フローチャート



ただし、2歳以下の古典的高IgE症候群患児では、高IgE症候群に特徴的な臨床症状が揃わないことがあるため、この診断基準を満たさない場合でも、遺伝子診断が必要な場合があることに留意する。*ERBIN/ERBB2IP* に既報の D530Y 変異が存在しても、この変異の minor allele frequency=7.0x10<sup>-5</sup> のため浸透率が低い等の問題が存在するため、診断には注意が必要である。

### 治療

古典的高IgE症候群では、新生児期からの重症アトピー性皮膚炎(newborn rash)より疑い早期確定診断できれば、早期治療開始により肺の器質的変化を予防できる可能性がある。

古典的高IgE症候群のほとんどすべての症例において抗菌薬の予防投与が行われている。半数以上の症例で抗真菌薬の予防投与も行われている。黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、一般にはST合剤が用いられている。長期的に使用しても比較的薬剤耐性を誘導しにくい。これ以外にペニシリン耐性のペニシリン系抗菌薬フルクロキサシリンやマクロライド系のアジスロマイシンが投与されることがある。皮膚に高率で黄色ブドウ球菌が常在するので、その菌量をブリーチバス等により減少させると、皮膚炎所見の改善が見られることがある。肺嚢胞を有する症例では、アスペルギルス感染症を合併すると患児の生活の質に大きな悪影響を及ぼすので、アスペルギルスに感受性を有するイトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等の抗真菌薬の予防投与が推奨される。予防投薬にもかかわらずアスペルギルス症を発症する症例がある。感染巣となる肺嚢胞を外科的に摘出することも考えられるが、その際の合併症の頻度が高いとの報告があり、手術適応については慎重に検討する必要がある。

ある。本症の患児には、特異抗体の産生不全を認めることがあることから、免疫グロブリンの補充療法を推奨しているグループもあるが、現時点では十分なエビデンスは得られていない。

根治療法として、古典的高 IgE 症候群には非造血系組織の症状がみられるため、造血幹細胞移植はあまり実施されてこなかったが、Th17 細胞の分化障害が細菌・真菌感染症の発症に関与していることが明らかになってきたので、肺の感染症のコントロールが困難な症例では造血幹細胞移植の適応が検討されている。

### フォローアップ指針

肺の器質的変化（気管支拡張症と肺嚢胞）が患児の予後に重要な因子で、胸部 CT 等による定期的フォローアップが重要である。

### 診療上注意すべき点

古典的高 IgE 症候群では、STAT3 の機能低下により肝臓における IL-6 のシグナル伝達が障害されているため、CRP 等の急性期反応の上昇が障害される。そのため、感染初期における重症度マーカーとして、IL-6 などより早期のマーカーを用いることが望ましい。また、患児が感染症に罹患した際、重症感が乏しいことが特徴的である。感染初期の経過観察等に細心の注意が必要であるため、免疫不全症の専門医による経過観察が望ましい。

### 予後・成人期の課題

#### 1) 耳鼻科領域の感染症

古典的高 IgE 症候群においては、小児期だけでなく大人になっても、慢性の中耳炎や副鼻腔炎に罹患する。約半数の症例で慢性副鼻腔炎がみられ、咽頭炎、扁桃炎、咽頭膿瘍、乳突蜂巣炎などがそれぞれ 10%以上の頻度で見られる。起炎菌は緑膿菌が多く、それに次いで黄色ブドウ球菌である。肺炎球菌、大腸菌、クレブジエラ、インフルエンザ桿菌などを起炎菌とするものもある<sup>8)</sup>。これには、前述の特異抗体の産生不全が関与している可能性が示唆されている。

#### 2) 悪性腫瘍

古典的高 IgE 症候群の 5-10%において悪性腫瘍の合併がみられる。組織型は悪性リンパ腫の頻度が高く、非ホジキンとホジキンリンパ腫の両方がみられる。本症における悪性リンパ腫は、原発性免疫不全症に合併する悪性リンパ腫でよく見られる EB ウイルスとの関係は見られない。治療に対する応答性は比較的良好で、CHOP を中心とした化学療法に反応し、造血幹細胞移植を併用することによりコントロールは可能と考えられている。STAT3 はよく知られているようにがん遺伝子であり、さらに最近 STAT3 の活性化型の遺伝子異常で発症する若年型の自己免疫疾患に各種の悪性腫瘍が合併することが報告されており、STAT3 の機能低下で発症する高 IgE 症候群に悪性腫瘍が合併する原因



は現在も不明である。

## 社会保障

- 小児慢性特定疾患  
第 10 群-49 高 IgE 症候群
- 指定難病  
65 番 原発性免疫不全症候群

## 2章 推奨

### CQ1 高 IgE 症候群の診断に必要な検査は何か

#### 推奨

高 IgE 症候群の診断には遺伝子診断が必要である。

エビデンスの強さ B 推奨の強さ 1

#### 要約

高 IgE 症候群は、易感染性と高 IgE 血症を特徴とする原発性免疫不全症で、その確定診断には、遺伝子診断が必要である。

#### 解説

高 IgE 症候群の原因遺伝子には、*STAT3*, *ZNF341*, *IL6ST*, *IL6R*, *PGM3*, *SPINK5*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *CARD11*, *TYK2*, *ERBIN/ERBB2IP* が報告されている。

### CQ2 高 IgE 症候群に抗菌薬の予防投与は推奨されるか

#### 推奨

高 IgE 症候群の患児には抗菌薬の予防投与は推奨される。

エビデンスの強さ C 推奨の強さ 1

#### 要約

高 IgE 症候群で頻度の高い細菌感染症は、黄色ブドウ球菌を中心とするグラム陽性菌である。ランダム化比較試験等の強いエビデンスを有する報告は認められないが、フランスの 60 例の *STAT3* 変異で発症する高 IgE 症候群では、その 90% の症例で抗細菌薬の予防投与が実施されている<sup>8)</sup>。

#### 解説

黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、第一選択としては、ST 合剤が用いられる。ペニシリナーゼ耐性のペニシリン系抗菌薬(フルクロキサシリン)やマクロライド系(アジスロマイシン)が投与されることもある。

### CQ3 高 IgE 症候群に抗真菌薬の予防投与は推奨されるか

#### 推奨

高 IgE 症候群の患児には抗菌薬の予防投与は推奨される。

エビデンスの強さ C 推奨の強さ 1

## 要約

強いエビデンスの報告は認められないが、米国の 69 例の常染色体性優性遺伝で発症する高 IgE 症候群では、その 87% の症例で抗真菌薬の予防投与が実施されている<sup>9)</sup>。

## 解説

真菌対策として、特にアスペルギルス感染症対策として、ボリコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール等の抗真菌薬の予防投与が推奨される。

### CQ4 高 IgE 症候群に免疫グロブリン補充療法は推奨されるか

#### 推奨

高 IgE 症候群の患児で、抗菌薬の予防投与で感染症が十分にコントロールできず、抗原特異的抗体産生に障害が見られる症例では考慮される。

エビデンスの強さ C 推奨の強さ 1

## 要約

フランスからの報告ではその 53% で、アメリカからの報告ではその 31% で免疫グロブリンの補充療法が実施されている<sup>89)</sup>。

## 解説

特異抗体の産生不全を認めることから、免疫グロブリン補充療法を推奨しているグループもあるが、十分なエビデンスは得られていない。

### CQ5 高 IgE 症候群に予防接種は推奨されるか

#### 推奨

STAT3 異常による高 IgE 症候群には、BCG 等の生ワクチンを含めての予防接種が推奨される。

エビデンスの強さ C 推奨の強さ 1

ワクチン接種後に、抗体価上昇の確認が望ましい。

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

## 要約

STAT3 異常による高 IgE 症候群の予防接種に関して、2012 年のフランスから 20 例に BCG を接種して 1 例も副反応が見られなかったと報告されている<sup>8)</sup>。

## 解説

2017年の中国からの報告で、16例中2例のSTAT3異常による高IgE症候群でBCGの肺への播種が見られたとの報告があり、今後の推移を注意深く見守る必要がある<sup>10)</sup>。

### CQ6 高IgE症候群に対し、肺嚢胞の外科的切除術は推奨されるか？

#### 推奨

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

エビデンスの強さ C 推奨の強さ 1

#### 要約

アメリカからのSTAT3異常による32例の高IgE症候群の報告では、その50%以上で膿胸等の合併症が発症するとされる<sup>9)</sup>。

## 解説

感染巣となる肺嚢胞を外科的に切除することも考えられるが、その際の膿胸等の合併症の頻度が高く報告があり、手術適応については非常に慎重に検討する必要がある<sup>9)</sup>。

### CQ7 高IgE症候群に対し、造血幹細胞移植は推奨されるか

#### 推奨

感染症とその他合併症に対して、通常の治療で対処できない場合には、造血幹細胞移植が考慮される。

エビデンスの強さ D 推奨の強さ 2

#### 要約

米国からの報告では、69症例中4例で造血幹細胞移植が実施され、1例が死亡、1例が来院中止でフォローアップできず、2例が生存、1例で抗菌薬の予防投与と免疫グロブリン補充が中止できたとある<sup>9)</sup>。

## 解説

根治療法として、造血幹細胞移植が有効な可能性が考えられる。現時点では十分なエビデンスは得られていないが、その適応について検討が必要な症例が存在する。

検索式 2021/3/29

1. “Hyper-IgE syndrome”636 件
2. “Hyper-IgE syndrome”AND “Prophylaxis” 11 件
3. “Hyper-IgE syndrome”AND “Immunoglobulin replacement” 7 件
4. “Hyper-IgE syndrome”AND “Vaccination” 11 件
5. “Hyper-IgE syndrome”AND “Lung” AND “Surgery” 10 件
6. “Hyper-IgE syndrome”AND “Stem cell transplantation” 29 件

#### 参考文献

1. Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. *Lancet*. 1966;287: 1013-1015.
2. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol*.2009;21:487–492.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al., Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update.*J Clin Immunol*. 2020;40:24-40.
4. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S. et al., Dominant-negative Mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007;448: 1058-1062.
5. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ et al, STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Engl. J. Med*. 2007;357: 1608-1619.
6. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J. Exp. Med*. 2009;206: 1291-1301.
7. Siegel AM, Heimall J, Freeman AF et al., A critical role for STAT3 transcription factor signaling in the development and maintenance of human T cell memory. *Immunity*. 2011;35: 806-818.
8. Chandesris MO, Melki I, Natividad A et al., Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome Molecular, Cellular, and Clinical Features From a French National Survey. *Medicine (Baltimore)*.2012; 91: e1-19.
9. Gernez Y, Freeman AF, Holland SM et al., Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6: 996-1001.
10. Wu J, Chen J, Tian ZQ et al., Clinical Manifestations and Genetic

Analysis of 17 Patients with Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in Mainland China. *J Clin Immunol.* 2017; 37: 166-179.

## X連鎖無ガンマグロブリン血症

### 1章 疾患の概説

#### 疾患背景

X連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA) は1952年にアメリカの小児科医 Bruton によって報告された[1]。細菌感染症を反復する8歳男児について蛋白電気泳動法を行ったところ、血清のγグロブリン分画が消失していることを発見した。さらにγグロブリン分画を多く含む血漿成分を補充することによって感染頻度が著明に減少することを報告した。ヒトの感染防御を司る蛋白(抗体)がγグロブリン分画に存在することを明らかにし、治療法として免疫グロブリン補充療法を実践し、原発性免疫不全症の歴史的発見である。1993年に独立した2つのグループからXLAの原因遺伝子 Bruton tyrosine kinase (BTK) が同定された[2, 3]。XLAはその名の通りX連鎖劣性遺伝形式をとり、基本的には男子にのみ発症するが、1例のみX染色体不活化の異常による女児例が報告されている[4]。発症頻度は出生10~20万人に1人程度とされる[5]。BTKbase (<http://structure.bmc.lu.se/idbase/BTKbase/>) には2015年9月段階で1,375例(1,209家系)が報告され、Global Variome shared LOVD BTK (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/BTK>) には2020年12月段階で1,812のバリエントが報告されている。わが国でも300人以上の患者が存在すると考えられている。

#### 病因・病態

B細胞は骨髄において抗原非依存性に造血幹細胞から遺伝子再構成をしながら、プロB細胞、プレB細胞、未熟B細胞へと分化する。末梢血においてはtransitional B細胞を経て、成熟B細胞へと分化する。ナイーブB細胞から胚中心内で抗原依存性に分化して、メモリーB細胞となり、最終的に免疫グロブリンを産生しうる形質細胞へと分化する。一方、ナイーブB細胞から辺縁帯(B細胞を経て形質細胞に分化する経路もある。BTKはプレB細胞レセプター(B cell receptor: BCR) およびBCRの下流に存在するシグナル伝達分子であり、骨髄における前駆B細胞分化に必須である。したがって、XLAではプレB細胞以降の分化障害を認め、低ガンマグロブリン血症を呈する。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 臨床症状

胎盤を通じて母親からの移行抗体が消失する生後3か月頃より中耳炎や肺炎

などの細菌感染症を反復するようになり、血清免疫グロブリン値の低値によって気づかれる。学童期または思春期に突然の重症細菌感染症を契機に診断されることもあり、成人になって初めて診断される例も少なくない[6]。一般にウイルス感染に対して易感受性はないが、エンテロウイルス感染に対しては易感受性を示す。家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）があれば、臨床診断は容易であるが、わが国では家族歴を有するのは約 1/3 に過ぎない[7]。

## 2) 身体所見

扁桃、リンパ節が痕跡程度にしか認められない。

## 3) 検査所見

血清免疫グロブリン値は典型的には IgG 200mg/dL 以下、IgA および IgM は感度以下であるが、IgG が 300mg/dL 以上の症例もまれではない。末梢血 B 細胞数は抗 CD19 または CD20 モノクローナル抗体による評価を行い、通常 2% を超えることはない。細胞性免疫能は正常である。約 20% の症例で診断前に好中球減少症を合併し、感染症の重症化に関わっている[8]。

## 4) 鑑別診断

易感染性を伴った低または無ガンマグロブリン血症の患者をみた場合における診断のフローチャートを図 1 に示す。臨床的に XLA と区別しがたい臨床表現型をとりながら、*BTK* 変異の見つからない症例は少なからず存在し、これには常染色体劣性無ガンマグロブリン血症 (*IGHM*, *IGLL1*, *CD79A*, *BLNK*, *PIK3CD*, *TCF3*, *SLC39A7*) ならびに常染色体優性無ガンマグロブリン血症 (*TCF3*, *TOP2B*) が存在する[9]。



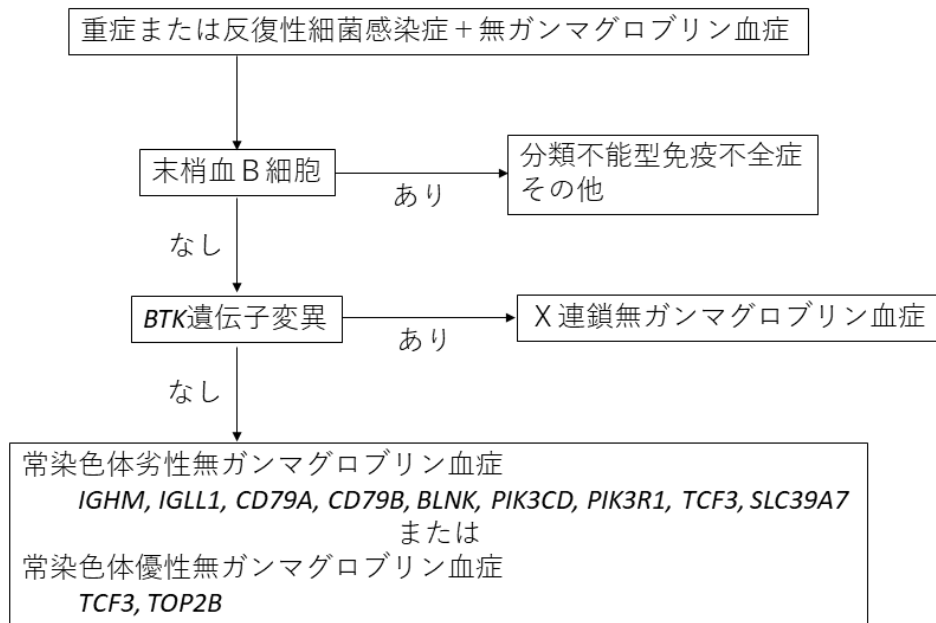


図 1 液性免疫不全症における診断のフローチャート

### 5) 重症度分類

一生涯にわたり免疫グロブリン補充療法の適応であり、全例重症とする。

### 診断

確定診断は *BTK* 遺伝子解析によるが、フローサイトメトリーにて単球内 *BTK* 蛋白の発現を調べることによって、*XLA* の患者・保因者診断を行うことができる (図 2) [10]。

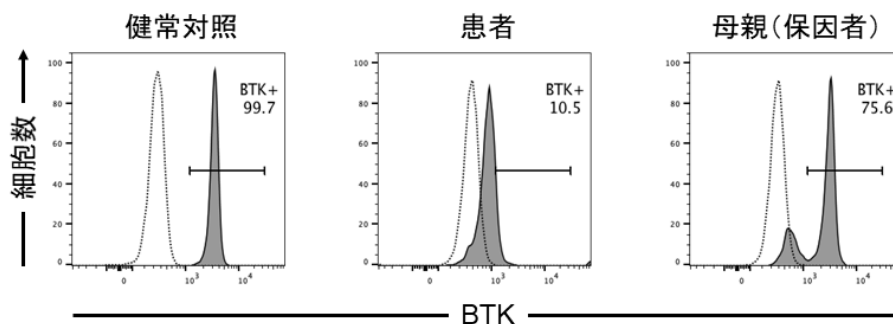


図 2 フローサイトメトリーによる単球内 *BTK* 蛋白の発現

### 治療

*XLA* に対する治療の基本は、感染症に対する抗菌薬治療と免疫グロブリン定期補充療法である。補充前に血清 IgG 値 (IgG トラフ値) を 700mg/dL 以上に保つべきであるが、合併する感染症によっては個々人によって必要とされる

IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は異なる[11]。健常人と同程度に肺炎の発症率を低下させるためには 1,000mg/dL 以上が必要とされる[12]。3-4 週間毎に病院で静注用製剤を点滴投与する方法に加えて、1-2 週毎に在宅で皮下注製剤を投与する方法も保険適用となっており、患者 QOL の向上が期待される[13, 14]。免疫グロブリン定期補充療法を続ける限りは他の原発性免疫不全症と比べると比較的予後良好とされているが、気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症や上皮系悪性腫瘍の合併により、決して予後良好とは言えない。HLA 一致ドナーがいれば、造血細胞移植を考慮してもよいかもしれない[15]。

### フォローアップ指針

思春期以降になるとさまざまな合併症を伴うことがある。気管支拡張症、副鼻腔炎、慢性気管支炎といった慢性呼吸器感染症が比較的多いが、胃がんや大腸がんなどの上皮系悪性腫瘍、慢性脳炎、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter* 感染症などの合併症も少なからず認められ、患者 QOL を妨げ、時に致死的合併症となる。慢性脳炎の原因としてエコーウイルス等のエンテロウイルスが最多であるが[16-18]、アストロウイルスによる脳炎も報告されている[19]。最近 non-*Helicobacter pylori Helicobacter* 感染症が増えており、診断や治療が困難な症例があるため、留意すべきである[20]。

### 診療上注意すべき点

家族歴がなくても易感染性を示す男児で、血清免疫グロブリン低値かつ末梢血 B 細胞欠損を伴う場合には積極的に XLA を疑う。

### 予後、成人期の課題

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

### 社会保障

#### ● 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 1 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 23

- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 文献

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-728.
2. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279-290.
3. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinase. *Nature* 1993; 361: 226-234.
4. Takada H, Kanegane H, Nomura A, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood* 2004; 103: 185-187.
5. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019; 12: 100018.
6. Hashimoto S, Miyawaki T, Futatani T, et al. Atypical X-linked agammaglobulinemia diagnosed in three adults. *Intern Med* 1999; 38: 722-725.
7. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:1012-1020.
8. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Severe neutropenia in Japanese patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2005; 25: 491-495.
9. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020; 40: 24-64.
10. Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 1998; 91: 595-602.
11. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary

- immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 210-212.
12. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137: 21-30.
  13. Kanegane H, Imai K, Yamada M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2014; 34: 204-211.
  14. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, et al. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. *Clin Ther* 2014; 36: 1616-1624.
  15. Ikegame K, Imai K, Yamashita M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 9.
  16. McKinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis.* 1987; 9: 334-356.
  17. Misbah SA, Spickett GP, Ryba PC, et al. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia: case report and literature review. *J Clin Immunol.* 1992; 12: 266-270.
  18. Rudge P, Webster AD, Revesz T, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. *Brain.* 1996; 119: 1-15.
  19. Quan PL, Wagner TA, Briese T, et al. Astrovirus encephalitis in boy with X-linked agammaglobulinemia. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16: 918-925.
  20. Inoue K, Sasaki S, Yasumi T, et al. Helicobacter cinaedi-Associated Refractory Cellulitis in Patients with X-Linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2020; 40: 1132-1137.

## 2章 推奨

**CQ1** 免疫グロブリン補充療法において必要とされる血清 IgG トラフ値はどれくらいか？

### 推奨

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

### 要約

個人差はあるが、700mg/dL 以上が望ましい。肺炎発症のリスクを健常人レベルにするには 1,000mg/dL 以上が必要とされる。

### 解説

免疫グロブリン補充療法における無作為試験の実施はなく、今後も実施される可能性は極めて低いと考えられる。目標とする血清 IgG トラフ値についてはさまざまな報告があるが、個々人によって必要とされる IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は異なるので、700mg/dL 以上は一つの目安に過ぎない[1]。なお XLA において感染フリーとするには 800-1,700mg/dL が必要とされている[2]。2010 年に報告されたメタアナリシスでは、IgG トラフ値を少なくとも 1,000mg/dL 以上とすることで肺炎発症のリスクを健常者レベルまで下げられるとしている[3]。また、別のメタアナリシスでは IgG トラフ値 960mg/dL までは有意に感染症発生率を減少させるが、それ以上に IgG トラフ値を上げても効果は定かではないとの報告がある[4]。

### 検索式

PubMed で 2020 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

- 6. "immunoglobulin therapy" AND "IgG trough" 228 件
- 7. "immunodeficiency" AND "IgG level" 3,890 件

### 参考文献

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 210-212.
2. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1354-1360.e4.
3. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137: 21-30.
4. Lee JL, Mohamed Shah N, Makmor-Bakry M, et al. A Systematic Review and Meta-regression Analysis on the Impact of Increasing IgG Trough Level on Infection Rates in Primary Immunodeficiency Patients on Intravenous IgG Therapy. *J Clin Immunol*. 2020;40:682-698.

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

**推奨**

製剤による治療効果の差はないので、製剤の選択は個人の好みや必要性によって決定される。

根拠の確かさ B

**要約**

感染予防効果は製剤の投与量によって決定されるため、製剤の選択は個人に委ねられる。

**解説**

免疫グロブリン補充療法で使用される製剤には静注用のもの（intravenous immunoglobulin: IVIG）と皮下注用のもの（subcutaneous immunoglobulin: SCIG）が存在する。両者の違いについて表 1 に示す。

表 1 IVIG と SCIG の特徴の比較

		IVIG	SCIG
投与	場所	医療機関	自宅など
	実施者	医療従事者	患者、家族など

	頻度	3-4週に1回	1-2週に1回
	時間	1回3時間程度	1回30-60分
	静脈路確保	必要	不要
	1回投与量	400-600mg/kg	50-200mg/kg
薬物動態	血清IgG値	急に上昇	緩徐に上昇
	トラフとピークの差	大きい	小さい
有害事象	全身性の副反応	まれではない	ほとんどない
	局所反応	ほとんどない	多いが徐々に消失

静注用製剤は3-4週間毎に投与が必要であるが、皮下注用製剤は1-2週に1回投与が必要である。感染予防効果はトータルの免疫グロブリン量による。したがって、製剤(投与方法)の選択は個人の好みや必要性によって決定される [1, 2]。皮下には細胞外マトリックス成分があるために、投与量の制限がある。そこで皮下注投与前に細胞外マトリックス成分を融解するヒアルロニダーゼを投与してから、皮下注用製剤を投与する方法もある。この方法により大量投与が可能になり、場合によっては SCIG が月1回で済む。将来わが国でも投与可能となることが望ましい。

### 検索式

PubMed で 2020 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

1. “gammaglobulin” AND “intravenous” AND “subcutaneous” 34 件

### 参考文献

1. Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin replacement therapy: a twenty-year review and current update. Int Arch Allergy Immunol. 2014;164:151-66.
2. Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again. J Clin Immunol. 2012;32:1153-64.

### CQ3 予防的抗菌薬投与は必要か？

#### 推奨

慢性感染症を合併している場合には、予防的抗菌薬投与を行う。

**要約**

全例に対する予防的抗菌薬投与については賛否両論あるが、慢性感染症を合併している場合には行う。

**解説**

1996年のXLAの総説によると免疫グロブリン補充療法と抗菌薬の予防投与によってXLA患者の長期予後が改善したと記載があるが、詳細は不明である[1]。XLAを含めた55例の抗体産生不全症の約半数で耳鼻科的合併症を認め、予防的抗菌薬投与によって聴覚障害や滲出性中耳炎の発症率を下げるとの報告がある[2]。慢性副鼻腔炎や慢性気管支炎などの呼吸器感染症にはマクロライド系抗菌薬、その他の感染症ではST合剤による予防的抗菌薬投与が適応となる。全例で予防的抗菌薬投与が必要かは議論の余地がある。

**検索式**

PubMedで2020年12月15日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる2件を参考文献とした。

1. “X-linked agammaglobulinemia” AND “prophylactic antibiotics” 9件

**参考文献**

1. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 287-299.
2. Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, et al. Otological findings in pediatric patients with hypogammaglobulinemia. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014; 13: 166-173.

**CQ4 XLAに対して造血細胞移植は適応となるか？****推奨**

免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、HLA一致ドナーがいれば、造血細胞移植を治療の選択肢として考慮してもよい。

根拠の確かさ D

**要約**

治療困難な合併症を伴うXLA患者に対する造血細胞移植は、非血縁者あるいは



ハプロ半合致ドナーからの成功例の報告はあるものの、HLA 一致ドナーからの移植であれば、考慮してもよい。

## 解説

Wan ら[1]は 2005 年に世界で初めて HLA1 座不一致臍帯血移植によって XLA が根治したと報告している。Abu-Arja ら[2]は急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) を合併した XLA 患者を経験し、再発 AML に対して HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄破壊的前処置による骨髄移植を施行し、AML の根治に加えて、XLA も根治した。また Ikegame ら[3]は免疫グロブリン補充療法にも関わらず致死的感染症を合併している XLA 患者に対して、HLA 一致同胞から治療強度を弱めた前処置 (reduced intensity conditioning: RIC) で骨髄移植を行い、液性免疫の再構築を得た。オーストラリアの van Zelm ら[4]は *TP53* 変異を伴った急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) を発症した XLA の 25 歳男性に対して HLA 一致同胞から末梢血幹細胞移植を行い、ALL の寛解と免疫学的再構築が得られたと報告している。インドから 2 例の XLA に対してトレオスルファンを含む RIC による前処置で HLA 一致同胞から骨髄移植を行い、免疫能の回復が見られたとの報告がある[5]。中国から 2 例の XLA に対して RIC による前処置を行い、移植後シクロフォスファミドを移植片対宿主病予防として使用して、非血縁ならびにハプロ半合致ドナーからの移植を行い、2 例とも免疫学的再構築が得られている[6]。ロシアからはトレオスルファンを基本とする前処置後に HLA 一致非血縁ドナーから TCR $\alpha$   $\beta$ /CD19 除去ハプロ移植を行ったとの報告がある[7]。XLA に対する造血細胞移植はまだエビデンスは少ないが、リンパ系腫瘍の合併あるいは免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、かつ HLA 一致ドナーが見つければ、造血細胞移植を治療の選択肢と考慮してもよい。ただしまだ症例数が少ないので、適応については専門医と相談しながら慎重に判断すべきである。

## 検索式

PubMed で 2020 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考文献とした。

1. "X-linked agammaglobulinemia" AND "hematopoietic cell transplantation"  
13 件

## 参考文献

1. Wan DM, Liu CF, Wang GJ, et al. [Successful treatment of

- agammaglobulinemia by HLA-mismatched unrelated cord blood stem cell transplantation--the first case report]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2005; 26: 401-403. [In Chinese].
2. Abu-Arja RF, Chernin LR, Abusin G, et al. Successful hematopoietic cell transplantation in a patient with X-linked agammaglobulinemia and acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1674-1676.
  3. Ikegame K, Imai K, Yamashita M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 9.
  4. van Zelm MC, Pumar M, Shuttleworth P, et al. Functional Antibody Responses Following Allogeneic Stem Cell Transplantation for *TP53* Mutant pre-B-ALL in a Patient With X-Linked Agammaglobulinemia. *Front Immunol.* 2019;10:895.
  5. Vellaichamy Swaminathan V, Uppuluri R, Patel S, et al. Treosulfan-based reduced toxicity hematopoietic stem cell transplantation in X-linked agammaglobulinemia: A cost-effective alternative to long-term immunoglobulin replacement in developing countries. *Pediatr Transplant.* 2020;24:e13625.
  6. Nie L, Su T, Yang KT, et al. [Peripheral blood stem cell transplantation from HLA-mismatched unrelated donor or haploidentical donor for the treatment of X-linked agammaglobulinemia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22:821-827. [In Chinese].
  7. Laberko A, Sultanova E, Gutovskaya E, et al. Mismatched related vs matched unrelated donors in TCRαβ/CD19-depleted HSCT for primary immunodeficiencies. *Blood.* 2019;134:1755-1763.

**CQ5** XLA に対して予防接種は行うべきか？

**推奨**

- |                                |        |   |
|--------------------------------|--------|---|
| ① 予防接種は不要であるが、不活化ワクチンは接種してもよい。 | 根拠の確かさ | C |
| ② 生ワクチンは禁忌であるが、BCG は接種してもよい。   | 根拠の確かさ | C |

**要約**

BCG を除く生ワクチンは禁忌である。不活化ワクチンは接種してもよいが、効果は明らかではない。

## 解説

XLA 患者はワクチン接種による抗体産生は認められないと考えられており、ワクチン接種は不要である。しかし T 細胞機能は正常であることから、T 細胞を介する免疫反応を期待して、不活化ワクチン（特にインフルエンザワクチン）を接種している臨床医もいる。なお新型インフルエンザに対するワクチンについてはグロブリン製剤中に抗体が存在しないため、その接種を推奨する。一方、生ワクチンは禁忌である。XLA の患者からポリオウイルスは分離できなかったとの報告[1]もあるが、XLA を含む原発性免疫不全症の患者の一部でポリオウイルスが持続的に分離されたとの報告がある[2-4]。ポリオワクチン株のうちの 3 型が選択的に検出されたとの報告がある[5-7]。XLA 患者由来の樹状細胞における I 型ならびに III 型インターフェロン産生はインフルエンザに対しては正常だが、ポリオワクチンに対して低反応であることが示され、このことが XLA 患者におけるエンテロウイルスに対する易感受性と関係している可能性がある[8]。現在の日本ではポリオワクチンはすべて不活化ワクチンに切り替わったので、ワクチンによる副反応の心配はない。BCG ワクチンによる有害事象の報告はなく、専門医と相談の上、BCG は接種してもよい。

## 検索式

PubMed で 2020 年 12 月 15 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 8 件を参考文献とした。

1. "X-linked agammaglobulinemia" AND "vaccine" 31 件

## 参考文献

1. Fiore L, Plebani A, Buttinelli G, et al. Search for poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. Clin Immunol 2004; 111: 98-102.
2. Mamishi S, Shahm Mahmoudi S, Tabatabaie H, et al. Novel BTK mutation presenting with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. Eur J Pediatr. 2008;167:1335-8.
3. de Silva R, Gunasena S, Ratnayake D, et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. Vaccine 2012; 30: 7561-7565.
4. Galal NM, Meshal S, ElHawary R, et al. Poliovirus excretion following

- vaccination with live poliovirus vaccine in patients with primary immunodeficiency disorders: clinicians' perspectives in the endgame plan for polio eradication. *BMC Res Notes*. 2018;11:717.
5. Shahmahmoodi S, Parvaneh N, Burns C, et al. Isolation of a type 3 vaccine-derived poliovirus (VDPV) from an Iranian child with X-linked agammaglobulinemia. *Virus Res*. 2008;137:168-72.
  6. Foiadelli T, Savasta S, Battistone A, et al. Nucleotide variation in Sabin type 3 poliovirus from an Albanian infant with agammaglobulinemia and vaccine associated poliomyelitis. *BMC Infect Dis*. 2016;16:277.
  7. Jallow S, Wilmshurst JM, Howard W, et al. Accelerated Immunodeficiency-associated Vaccine-derived Poliovirus Serotype 3 Sequence Evolution Rate in an 11-week-old Boy With X-linked Agammaglobulinemia and Perinatal Human Immunodeficiency Virus Exposure. *Clin Infect Dis*. 2020;70:132-135.
  8. Luk ADW, Ni K, Wu Y, et al. Type I and III Interferon Productions Are Impaired in X-Linked Agammaglobulinemia Patients Toward Poliovirus but Not Influenza Virus. *Front Immunol*. 2018 Aug 10;9:1826.

## Activated PI3K-delta syndrome (活性化 PI3K- $\delta$ 症候群, APDS)

### 1 章 疾患の解説

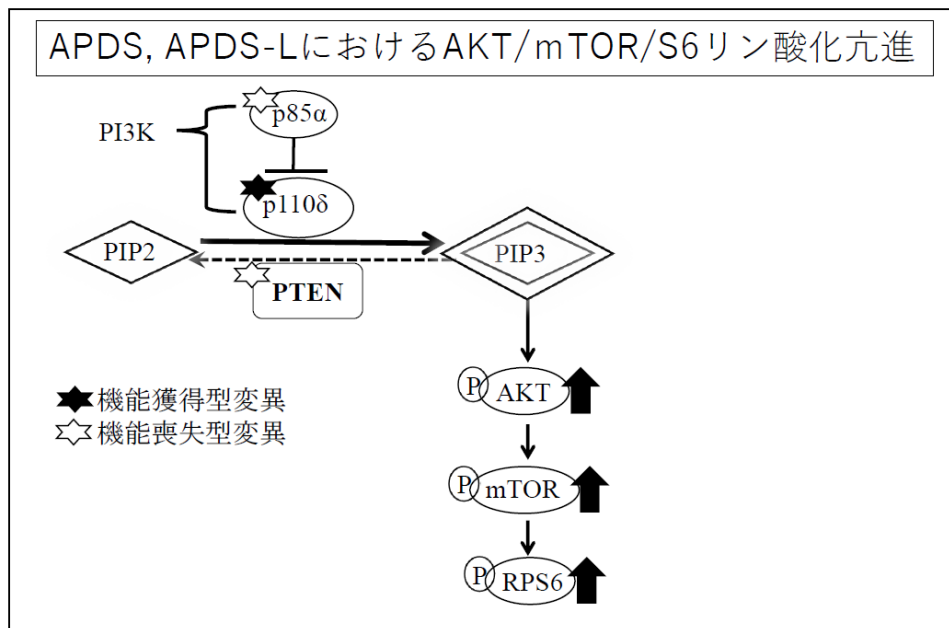
#### 疾患背景

APDS (activated PI3kinase-delta syndrome、活性化 PI3K- $\delta$  症候群) は、2013 年に原因遺伝子が明らかになった原発性免疫不全症で、クラス IA PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)の触媒サブユニット p110 $\delta$  (責任遺伝子 *PIK3CD*) の機能獲得型変異により発症する疾患として報告された[1,2]。小児期早期から始まる反復性気道感染・進行性気道破壊・気管支拡張症を特徴とし、多くの患者でリンパ節腫脹を呈し、免疫学的には、抗体産生不全 (高 IgM 血症、低 IgG 血症など) を認めるほか、EBV (Epstein-Barr virus)・CMV (cytomegalovirus) に対する易感染性を認める。末梢血リンパ球 FACS 解析では、CD4 陽性 T リンパ球の減少、CD45RA 陽性ナイーブ T リンパ球の減少などの T 細胞機能異常のほか、CD27 陽性メモリーB 細胞の減少などの所見を示すことが報告された[1,2]。

さらに、2014年に p110 $\delta$  の制御サブユニットである p85 $\alpha$  (責任遺伝子 *PIK3R1*) の機能喪失型変異が、APDS に類似した症状を呈する患者で同定された[3,4]ことから、*PIK3CD* の機能獲得型変異によるものを APDS type 1 (APDS 1)、*PIK3R1* の機能喪失型変異によるものを APDS type 2 (APDS 2) と分類するようになった。また、2016年には、APDS に類似した症状を呈する 2 例において、*PTEN* 機能喪失型変異が同定された。*PTEN* は PIP3 の脱リン酸化反応を触媒し、その発現を抑制して AKT/mTOR/S6 経路を抑える作用を持つことから、*PTEN* 機能喪失型変異は PIP3 の過剰発現を引き起こし、結果として APDS と類似の病態を呈する [5]。*PTEN* 機能喪失型変異による免疫不全症を APDS-L (APDS-like immunodeficiency) とも呼ぶ。

#### 病因・病態

APDS では、クラス IA PI3K の恒常的な活性化による PIP3 の過剰発現により、PI3K シグナル経路の過剰活性化が誘導され、下流に存在する AKT/mTOR/S6 の過リン酸化状態が引き起こされる[1-4]。AKT は細胞の増殖や分化、成長、代謝を制御する重要な分子であり、過リン酸化の結果、リンパ球の異常活性化やリンパ組織腫大を引き起こす[6]。*PTEN* は PI3K を抑制する働きがあるため、*PTEN* 遺伝子変異によりその機能が損なわれると、PI3K が優位に働き、結果的に APDS と同様の病態を引き起こすとされている[5]。



## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

1. 小児期早期から始まる反復性下気道感染、副鼻腔炎、中耳炎や気管支拡張症
2. 全身リンパ節腫脹、リンパ組織過形成
3. EBV・CMV に対する易感染性（持続感染、重症感染）

### 2) 身体所見

全身リンパ節腫大や肝脾腫、腸管リンパ濾胞過形成などを呈する。

### 3) 検査所見

1. 血清免疫グロブリン値は低 IgG、低 IgA、正常～高 IgM を呈することが多い。
2. 末梢血 B 細胞数正常～減少、CD27 陽性メモリーB 細胞（Bmem）減少、CD19 陽性 CD38 陽性 IgM 陽性 transitional B 細胞（Btr）分画の増加
3. CD4 陽性 T 細胞数減少、CD45RA 陽性ナイーブ T 細胞減少、CD8 陽性 effector memory T 細胞増加、濾胞ヘルパーT 細胞（Tfh）増加、CD57 陽性 CD8 T 細胞増加
4. *PIK3CD* 遺伝子機能獲得型変異（N334K、C416R、E1021K に変異集積）
5. *PIK3RI* 遺伝子機能喪失型変異（p85α のエクソン 11 のスキップを引き起こす splice-site mutations など）
6. *PTEN* 遺伝子機能喪失型変異
7. 患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進

#### 4) 鑑別診断

高 IgM 症候群や分類不能型免疫不全症 (CVID) と臨床的に診断されている症例の中に本疾患が相当数含まれていることが報告されており、原因遺伝子の特定されていない高 IgM 症候群患者や CVID では本疾患である可能性を考慮する。

#### 5) 重症度分類

抗体産生不全による易感染性を認める場合は、免疫グロブリン製剤の定期補充や予防的抗菌薬が必須であり、重症と判定する。

合併症に対する治療や定期観察が必要な症例も重症と判定する。

#### 合併症

肝脾腫、リンパ組織過形成、気管支拡張症は共通して認められる合併症である [7,8]。

・ APDS 2 では約半数に成長障害や軽度の精神発達遅滞の合併が報告されている。そのほか、悪性腫瘍 (特に B 細胞性リンパ腫)、自己免疫疾患 (血球減少等)、気管支拡張症、慢性下痢の合併を認める [8]。

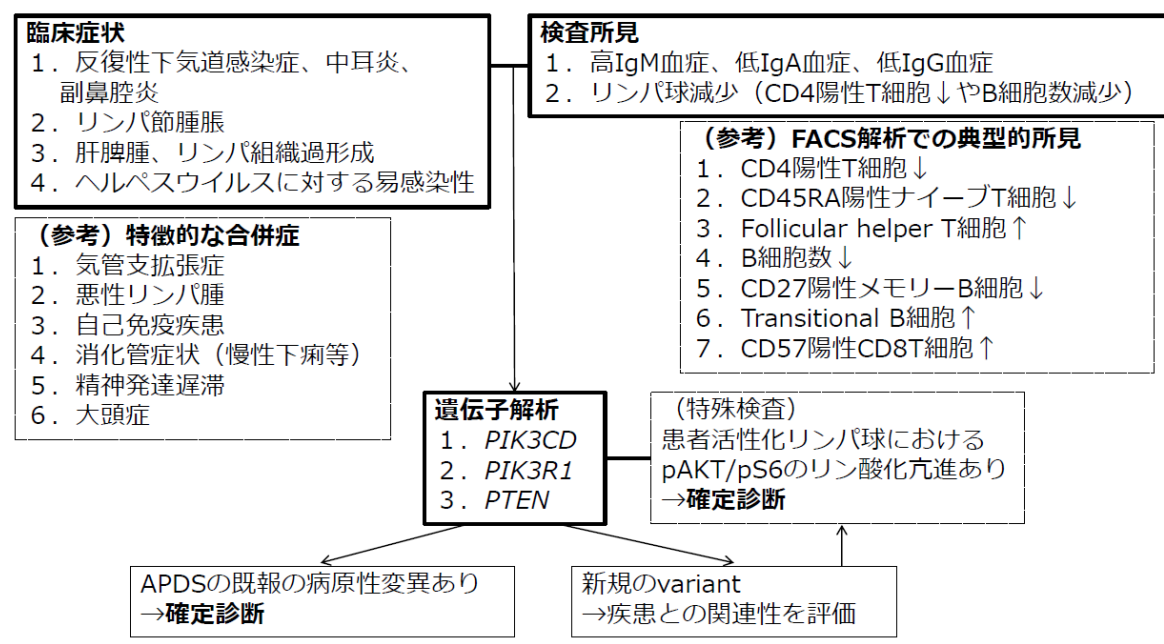
・ APDS-L では、軽度の精神発達遅滞や大頭症の合併を認める [5]。

#### 診断

反復性副鼻腔炎、下気道感染症と肝脾腫・リンパ組織の過形成を認める患者では、低ガンマグロブリン血症や高 IgM 血症の有無、末梢血リンパ球 FACS での CD4 陽性 T 細胞数減少、CD45RA 陽性ナイーブ T 細胞減少、Tfh 増加、Bmem 減少、Btr 増加などの免疫学的な評価を組み合わせることで APDS を疑うことが可能である。大頭症や精神発達遅滞の合併にも注意する。

確定診断は、遺伝子診断や患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明による。後者の検査は一部の研究機関でのみ検討可能であり、必須の検査ではない。(検査実施可能施設：広島大学大学院医系科学研究科小児科学講座)

## 診断フローチャート



## 治療

抗体産生不全による易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与 (ST 合剤やアジスロマイシン等) を行う。抗ヘルペス薬などによる予防と、EBV・CMV 感染症に関する定期的なモニタリングを行う。T 細胞機能不全を合併する症例や、悪性リンパ腫を合併した症例では造血幹細胞移植の適応となりうる。自己免疫疾患に対する免疫抑制療法 (リツキシマブ、シロリムスなど) が必要になる症例もある。[7~12]

近年、APDS 患者のリンパ組織過形成に対して、mTOR 阻害剤や選択的 p110 $\delta$  阻害薬が有効であった症例が報告されており、将来的に治療の選択肢の一つとなりうる可能性がある[13,14]。(本邦では保険適用外)

## フォローアップ指針

- ・免疫学的評価：白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセット解析、血清 IgG/IgA/IgM、TREC/KREC など
- ・EBV・CMV 感染症のモニタリング：EB ウイルス関連抗体価、CMV 抗原血症検査、血中 EBV/CMV ウイルス量定量検査など
- ・呼吸機能評価：下気道感染症の反復による気管支拡張症の合併に注意する。胸部レントゲン、胸部 CT 検査も必要に応じて評価する。
- ・リンパ組織過形成の評価：表在リンパ節腫脹や肝脾腫の有無の確認に加え、画像評価 (CT/MRI 検査、FDG-PET など) も考慮する。



- ・悪性腫瘍のサーベイランス：リンパ腫の発生に注意する。
- ・そのほかの合併症に対する評価

### 診療上注意すべき点

- ・遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが、同一家系内でも多彩な臨床症状や検査所見を呈する。
- ・特に APDS 2 患者では、悪性腫瘍（特に B 細胞性リンパ腫）を高率に合併することから適切な経過観察や画像評価が必要である。

### 予後、成人期の課題

APDS における悪性腫瘍の発生率は APDS 1 で 13%、APDS 2 では 28%とも報告されており、特に B 細胞性リンパ腫の発症が多い。APDS 患者の 16%がリンパ腫関連の合併症により死亡しているとの報告もあり、適切な経過観察と治療が予後の改善に直結する[12]。

岡野ら[10]の報告（APDS 1 患者 23 症例、うち 9 症例で造血幹細胞移植を実施）によると、30 歳時点での Overall Survival が 86.1%、Event-free Survival が 39.6%であり、小児・思春期から合併症（感染症・リンパ組織腫大など）の発症を多く認めている。特にリンパ組織腫大に関しては有効な治療法が限られていることが大きな課題である。

また、Elkeim ら[8]の報告（APDS 2 患者 36 症例の報告）によると、生存年齢中央値は 18 歳（3～56 歳）で、死亡例 5 名のうち 4 名は悪性リンパ腫による死亡である。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患  
細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症
- 指定難病  
65 番 原発性免疫不全症

## 2章 推奨

### CQ1 APDS の診断に必要な検査はなにか

#### 推奨

① APDS の診断には遺伝子診断が必要である。

根拠の確かさ B

② 患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進を証明する。

根拠の確かさ B

#### 要約

確定診断は、遺伝子診断や患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明による。

(AKT および S6 蛋白のリン酸化検討実施可能施設：広島大学大学院医系科学研究科小児科学講座)

#### 解説

APDS は臨床症状、検査所見が多岐にわたるが、特異的な検査は *PIK3CD* 変異、*PIK3RI* 変異、*PTEN* 変異の同定である。*PI3KCD* 変異、*PIK3RI* 変異には集積性がある。患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明が可能な場合は、診断のより確実な根拠となりえるが、国内では一部の研究機関のみで実施可能であり、必須の検査ではない。

#### 文献

1)~6),15)

## CQ2 APDS の治療はなにか

### 推奨

- ① 抗体産生不全による易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与を行う。

根拠の確かさ B
- ② EBV・CMV の定期的なモニタリングを行い、抗ウイルス薬などによる治療・予防投与を実施する。

根拠の確かさ C
- ③ 自己免疫疾患を合併した場合、免疫抑制療法（ステロイド、リツキシマブなど）を行う。

根拠の確かさ C
- ④ T 細胞機能不全を合併し、感染のコントロールが不良な症例や、悪性リンパ腫を合併した症例、重度のリンパ組織過形成を呈する症例では造血幹細胞移植の適応となりうる。

根拠の確かさ C

### 要約

APDS 患者の臨床症状は多彩であり、重症度もさまざまであるため、個々の患者の状態に合わせた治療法を選択する。下記の治療法があげられる。

- ①免疫グロブリン補充療法、予防的抗菌薬投与
- ②EBV・CMV ウイルス量のモニタリングを行う。抗ウイルス薬による治療、予防投与については患者ごとに適応を決定する。
- ③自己免疫疾患（血球減少、炎症性腸疾患など）に対する免疫抑制療法
- ④造血幹細胞移植の適応となる症例も存在する。

### 解説

- ①APDS 患者に認められる反復性気道感染症に対して、免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与は有効であることが複数の論文で報告されている。特に、気管支拡張症を合併する症例では必須の治療である。
- ②APDS 患者の多くでヘルペスウイルス属に対する易感染性が認められ、一部の症例では重症感染症へ進展する。ウイルス量などを用いた定期的なモニタリングは必要だが、予防投与の有効性について明らかな根拠は乏しく、重症感染の既

往がある症例など、個別に予防投与の適応を検討する必要がある。

③APDS 1 の約 40%、APDS 2 の 17%に自己免疫疾患や炎症性疾患の合併が報告されており、免疫抑制療法としてステロイドやリツキシマブの投与が行われ、一定の有効性が報告されている。

④T 細胞機能不全を合併し、感染のコントロールが不良な症例では、ほかの複合免疫不全症と同様に造血幹細胞移植の適応となりうる。ただし、移植前処置を含め治療方法が確立されておらず、移植合併症が多いという報告もあることから、適応は慎重に検討する。悪性リンパ腫合併例の報告では、化学療法、造血幹細胞移植を施行した場合の予後は比較的良好とされている。また、免疫抑制療法が無効な重度のリンパ組織過形成に対しても、造血幹細胞移植が考慮される。

## 文献

1)~4), 7)~11)

### CQ3 APDS 患者のリンパ組織過形成に有効な治療法はなにか。

#### 推奨

① 免疫抑制剤（リツキシマブなど）の投与を検討する。

根拠の確かさ B

② mTOR 阻害剤や選択的 p110 $\delta$  阻害薬が一部の症例で有効とされている。

根拠の確かさ C

③免疫抑制療法が無効な重度のリンパ組織過形成に対して、造血幹細胞移植が考慮される。

根拠の確かさ C

#### 要約

APDS 患者で認められるリンパ組織過形成に対する有効な治療法は限られており、下記の選択肢があげられるが、効果・安全性に関するさらなる検証が必要である。

①免疫抑制剤（リツキシマブなど）

②mTOR 阻害剤、選択的 p110 $\delta$  阻害薬（本邦では保険適用外）

③造血幹細胞移植

#### 解説

APDS 患者の多くで認められるリンパ節腫脹、肝脾腫といったリンパ組織過形成に対して、リツキシマブの投与が有効な症例があると複数の研究で報告されているが、B 細胞減少が持続することから、注意が必要である。

また、近年、mTOR 阻害剤（シロリムス）や選択的 p110 $\delta$  阻害薬（Leniolisib など）の有効性が報告されている。mTOR 阻害剤により、肝脾腫やリンパ節腫大の軽減、ナイーブ T 細胞分画の増加、T 細胞増殖と IL-2 分泌の回復が報告されており、Maccari らの報告によると、25 人中 8 人が CR、11 人で PR と高い有効性を示した。しかし、治療終了後の再燃や、長期的使用による副作用についても報告されている。一方で、選択的 p110 $\delta$  阻害薬はより副作用を軽減し、有効性を得られる治療として注目されている。Rao らの報告（6 名の APDS 患者が対象）では、Leniolisib（経口内服薬）投与 12 週間後には、リンパ節腫大の改善（平均 40%）および脾腫の改善（平均 39%）が全患者に認められた。さらに、免疫学的にも transitional B 細胞の正常化や血清 IgM の正常化などを認めた。今後の研究成果が期待される薬剤である。

PI3K $\delta$  の恒常的活性化をきたしている異常リンパ球を置換するという目的で、造血幹細胞移植も一部の症例で施行されているが、効果・安全性について十分なエビデンスは得られていない。

文献：7),9),13),14)

## 参考文献

### 検索式

Pubmed で 2020 年 12 月 16 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 15 件を参考文献とした。

1. "Activated PI3K-delta syndrome" 61 件
  2. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "PIK3CD" 37 件
  3. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "PIK3R1" 17 件
  4. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "PTEN" 2 件
  5. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "Hyper-IgM" 3 件
  6. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "Treatment" 19 件
  7. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "Stem cell transplantation" 11 件
- 
1. Angulo I, Vadas O, Garçon F et al. Phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013 Nov; 15:342(6160):866-71.
  2. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 $\delta$  result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014 Jan;15(1):88-97.
  3. Deau MC, Heurtier L, Frange P et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*. 2014 Sep;124(9):3923-8.
  4. Lucas CL, Zhang Y, Venida A et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. 2014 Dec 15;211(13):2537-47.
  5. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase  $\delta$  syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1672-1680.
  6. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol*. 2003 Apr;3(4):317-30.
  7. Coulter, TI, Chandra A, Bacon CM et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;139(2):597-606.

8. Elkaim E, Neven B, Bruneau J et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):210-218.
9. Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):1046-1049.
10. Okano T, Imai K, Tsujita Y et al. Combined Immunodeficiency and Progressive Lymphoproliferative Diseases of Activated PI3K $\delta$  Syndrome Rescued by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):266-275.
11. Coulter TI, Cant AJ. The Treatment of Activated PI3K $\delta$  Syndrome. *Front Immunol*. 2018 Sep 7;9:2043
12. Durandy A, Kracker S. Increased activation of PI3 kinase- $\delta$  predisposes to B-cell lymphoma. *Blood*. 2020 Feb 27;135(9):638-643.
13. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome Registry. *Front Immunol*. 2018 Mar 16;9:543.
14. Rao VK, Webster S, Dalm V et al. Effective "activated PI3K $\delta$  syndrome"-targeted therapy with the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2307-2316.
15. Asano T, Okada S, Tsumura M et al. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3K $\delta$  Syndrome. *Front Immunol*. 2018 April;568(9), 1-10



## IKAROS 欠損症

### 1 章 疾患の概説

#### 疾患背景

IKAROS は *IKZF1* によってコードされる転写因子で、IKAROS zinc-finger (IKZF) 転写因子ファミリーに属するリンパ球分化のマスター転写因子の一つである。IKAROS は N 末端側の 4 つの zinc-finger (ZF) を介して DNA に結合する。また、C 末端側の 2 つの ZF を介して、ホモダイマーや IKZF ファミリーに属する AIOLOS、HELIOS、EOS、PEGASUS とヘテロダイマーを形成して。さらに IKAROS ホモ/ヘテロダイマーは NuRD (nucleosome remodelling and deacetylase) 複合体を構成して、リンパ球分化に関わる遺伝子の転写調節を担う。

疾患との関連としては 2000 年代後半に IKAROS の変異や欠失が急性リンパ性白血病の体細胞変異として見られることが報告され、さらに IKAROS の欠失が予後不良因子であることが相次いで報告された<sup>1,2</sup>。こうしたことから IKAROS はリンパ球分化を調節し、さらに癌抑制遺伝子としても働いていることが示唆されていた。

先天性免疫異常症として、初めて IKAROS 欠損症が報告されたのは 2012 年の Goldman らによる汎血球減少をきたした早産児の 1 例であった<sup>3</sup>。その後、2016 年以降に B 細胞欠損症、抗体産生不全症を主徴とする *IKZF1* のヘテロミスセンス変異例が相次いで報告された。なかには複合免疫不全症を呈する症例や、B 細胞欠損には至らず少数の B 細胞が存在する症例も存在することが報告され、IKAROS 欠損症は、最新の International Union of Immunological Societies (IUIS) による国際分類では複合免疫不全症と分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency, CVID) に分類されている<sup>4</sup>。

#### 病因・病態

リンパ球分化において、IKAROS は造血幹細胞の遺伝子発現プログラムを抑制し、T 細胞分化においては胸腺での Notch 経路により活性化される遺伝子発現を抑制し、各分化段階特異的な遺伝子発現を誘導することで胸腺細胞の分化

を調節する<sup>5</sup>。B細胞分化においてはIL-7依存的な遺伝子発現プログラムを抑制し、プレB細胞の分化に必要な転写因子や遺伝子発現プログラムの活性化を担う。

IKAROS欠損症に同定されている*IKZF1*の変異はすべてヘテロ接合性の変異であり、DNA結合ドメインであるN末端側のZF内のミスセンス変異が多くを占める。これらの変異はIKAROSのコンセンサス結合配列に対するDNA結合能や、セントロメア領域近傍のヘテロクロマチンへの局在を評価されており、いずれの変異も機能喪失型変異であることがわかっている。その他の変異としてはフレームシフト、*IKZF1*領域の大欠失による半量不全や、二量体化C末端のZFを欠き、二量体化障害を来す変異が報告されている<sup>6</sup>。いずれも片アレルの変異IKAROSの機能障害を来すため、機能的、量的な半量不全がIKAROS欠損症の病態であると考えられる。

また、*IKZF1*N159変異は機能喪失型変異であるが、変異IKAROSと野生型IKAROSのホモダイマー形成により野生型IKAROSの機能障害を来すドミナントネガティブ変異であることが示唆されており、この変異はB細胞欠損・減少に加えてT細胞機能をきたし複合免疫不全症を呈する<sup>7</sup>。

不完全浸透を示す疾患であり、無症候性のキャリアがいることには注意が必要である。また、無症候性であってもリンパ球サブセットの異常や低ガンマグロブリン血症を示す症例も散見される。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

IKAROS欠損症の主症状は他の抗体産生不全症と同じように呼吸器感染症である。気道感染を繰り返し、気管支拡張症まで至ることもある。易感染性の発症年齢はまちまちで、小児期から成人まで報告によりさまざまである。特定の病原体への易感染性は示さないが、複合免疫不全症を呈する*IKZF1* N159変異例では*Pneumocystis jirovecii*肺炎が今までの報告では全例に見られている<sup>2,7</sup>。この変異では他にウイルス感染症への易感染性も報告されている。また、時に頻回の輸血が必要になり、G-CSFに反応しない汎血球減少や早産も*IKZF1* Y210C変異などで報告されている<sup>2,3</sup>。

その他、免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura,

ITP) や、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) などの自己免疫疾患、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫といった血液腫瘍も一部の症例に見られる。

## 2) 身体所見

IKAROS 欠損症に特徴的な身体所見は知られていないが、気道感染症や気管支拡張症に伴う所見は見られる。また、脾腫が見られる場合もある。

## 3) 検査所見

多くの IKAROS 欠損症では低ガンマグロブリン血症を示す。IgG、IgA、IgM、IgE すべてのクラスの免疫グロブリンの低下が見られることが多いが、IgG のみ低値の場合や低ガンマグロブリン血症自体見られない症例も存在する。無ガンマグロブリン血症の報告例もまれながら存在する。

リンパ球サブセット解析では B 細胞が著減ないし欠損する。B 細胞が存在する症例でもメモリー B 細胞や plasmablast 分画が減少することが多く、CVID と診断されることもあることが想定される。特徴的な T 細胞のサブセット異常は知られていないが、CD4/CD8 比の逆転がしばしば見られ、*IKZF1*N159 変異例ではナイーブ T 細胞への偏倚が見られることが特徴とされる。

汎血球減少や自己抗体は、一部の症例に見られる。

## 4) 鑑別診断

IKAROS 欠損症の鑑別診断としては、X連鎖無ガンマグロブリン血症を代表とした B 細胞欠損症が挙げられる。IKAROS 欠損症では、B 細胞が残存する症例では、CVID も鑑別診断に含まれる。自己免疫疾患合併例では LRBA 欠損症や CTLA4 ハプロ不全症が重要な鑑別疾患となる。

複合免疫不全症を来す N159 変異例は、重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) や leaky SCID が鑑別診断となる。

## 5) 重症度分類

B 細胞欠損、減少と低ガンマグロブリン血症を主徴とする IKAROS 欠損症では定期的な免疫グロブリン補充や予防的抗菌薬投与が必要となり、自己免疫疾

患や血液腫瘍の合併リスクも高いため重症と考えられる。また、複合免疫不全症をきたす症例は、SCIDと同様に最重症の免疫不全症状を呈するため重症である。一方で、無症候性キャリアも存在するため注意が必要である。

## 合併症

免疫不全以外の代表的な合併症は上記の通り、自己免疫疾患と血液腫瘍である。自己免疫疾患は報告されるコホートによっても差はあるが、半数ほどの症例に見られている場合もある。ITPやSLEが多いが、さまざまな自己免疫疾患が見られ genotype-phenotype の相関もあまり認められない。また、自己免疫疾患が初発症状となる例も散見される。

血液腫瘍に関しても、頻度としては B 細胞性の急性リンパ性白血病が多いが、T 細胞性の急性リンパ性白血病や成熟 B 細胞リンパ腫など合併する腫瘍は多岐にわたり、発症年齢は幼児期から AYA 世代と幅広い。全体の症例数は少ないものの T 細胞性の急性リンパ性白血病の割合が比較的多いことは特徴であるかもしれない。最近、小児の B 細胞性の急性リンパ性白血病のコホートから IKAROS の生殖細胞系列の変異が報告された<sup>8</sup>。免疫不全が前面に出ず、血液腫瘍を契機に診断される例が今後増えることも予想される。

## 診断

反復する感染症（特に気道感染）、低ガンマグロブリン血症など抗体産生不全症を疑う症例においては本疾患が鑑別に上がる。B 細胞は欠損する場合も残存する場合もあるため、B 細胞欠損症もしくは CVID と決めつけない方が良い。さらに IKAROS 欠損症を想起させる表現型は自己免疫疾患、血液腫瘍である。不完全浸透であるため、免疫不全症状のない家族歴にも注意すべきである。

確定診断は遺伝子診断による（図 1）。IKZF1 の既報告がない変異の場合は *in silico* での機能予測や、他の IKAROS 欠損症患者との表現型の比較が有用であり、場合によっては機能解析が必要になる。

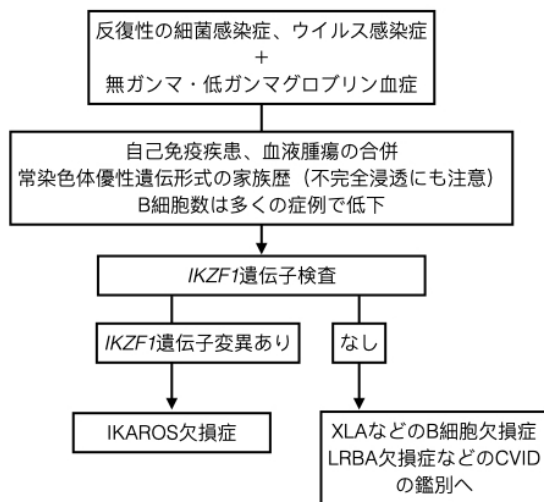


図 1. IKAROS 欠損症の診断フローチャート

## 治療

IKAROS 欠損症の治療の基本は低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法である。IgG トラフ値は 700 mg/dL 以上に保つことを基本とするが、個々の患者により感染合併を予防できる IgG 値は異なり、1000 mg/dL 以上を必要とすることもある。抗菌薬予防投与について文献上は明らかな記載はないが、抗体産生不全症の一般的な管理として、合併する感染症によっては予防的抗菌薬治療を行うことも検討される。

複合免疫不全症を呈し、重症感染を繰り返す場合には根治的治療として造血細胞移植が考慮される<sup>7,9,10</sup>。同様に重度の骨髄不全（汎血球減少）を呈する症例に対して造血細胞移植が施行された例もある<sup>3,11</sup>。これらの免疫異常、骨髄不全は自然回復する例もあり<sup>2,10</sup>、適応には注意が必要である。

## フォローアップ指針

慢性・反復性気道感染にともなう気管支拡張症などの慢性呼吸器合併症には注意し、定期的な画像検査を考慮する。また、自己免疫疾患や血液腫瘍の合併が多いことにも留意する。

## 診療上注意すべき点

時間経過とともに免疫異常が改善したり、進行したりすることが報告されて

いる。また、不完全浸透のため無症候の家族も患者と同様の変異を有していることがある。無症候性キャリアもサブクリニカルに低ガンマグロブリン血症があることや、自己免疫疾患、血液腫瘍の発症リスクは健常人より高いと考えられるため注意が必要である。

### 予後、成人期の課題

報告数が少なく、長期予後は不明である。免疫グロブリン補充療法は生涯必要となることが予想される。また、成人期に免疫不全や自己免疫疾患、血液腫瘍を発症する例もあり移行期医療、内科医との連携は重要である。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患  
細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症
- 指定難病  
65 番 原発性免疫不全症症候群

### 参考文献

1. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *New England Journal of Medicine*. 2016 Mar 17;374(11):1032–43.
2. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, et al. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017 Jul;140(1):223–31.
3. Goldman FD, Gurel Z, Al-Zubeidi D, Fried AJ, Icardi M, Song C, et al. Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a neonate with a mutation in the Ikaros gene. *Pediatric blood & cancer*. 2012 Apr;58(4):591–7.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the

Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*. 2020 Jan;40(1):24–64.

5. Heizmann B, Kastner P, Chan S. The Ikaros family in lymphocyte development. *Curr Opin Immunol*. 2018;51:14–23.
6. Kuehn HS, Niemela JE, Stoddard J, Mannurita SC, Shahin T, Goel S, et al. Germline IKAROS dimerization haploinsufficiency causes hematologic cytopenias and malignancies. *Blood*. 2020;
7. Boutboul D, Kuehn HS, Wyngaert ZV de, Niemela JE, Callebaut I, Stoddard J, et al. Dominant-negative IKZF1 mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2018 Jul 2;128(7):3071–87.
8. Churchman ML, Qian M, Kronnie G te, Zhang R, Yang W, Zhang H, et al. Germline Genetic IKZF1 Variation and Predisposition to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer cell*. 2018 May 14;33(5):937-948.e8.
9. Kellner ES, Krupski C, Kuehn HS, Rosenzweig SD, Yoshida N, Kojima S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes for patients with dominant negative IKZF1/IKAROS mutations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019 Jul;144(1):339–42.
10. Yoshida N, Sakaguchi H, Muramatsu H, Okuno Y, Song C, Dovat S, et al. Germline IKAROS mutation associated with primary immunodeficiency that progressed to T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017 May;31(5):1221–3.
11. Yilmaz E, Kuehn HS, Odakir E, Niemela JE, Ozcan A, Eken A, et al. Common Variable Immunodeficiency, Autoimmune Hemolytic Anemia, and Pancytopenia Associated With a Defect in IKAROS. *J Pediatric Hematology Oncol*. 2020;Publish Ahead of Print.
12. Eskandarian Z, Fliegau M, Bulashevskaya A, Proietti M, Hague R, Smulski CR, et al. Assessing the Functional Relevance of Variants in the IKAROS Family Zinc Finger Protein 1 (IKZF1) in a Cohort of Patients With Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2019;10:568.

13. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jul;122(1):210–2.

14. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*. 2010;137(1):21–30.



## 2章 推奨

### CQ1 IKAROS 欠損症を疑う徴候は何か？

#### 推奨

- ① 臨床症状は多岐にわたり、B 細胞欠損・減少に加えて、自己免疫性疾患、血液腫瘍の合併が見られることがある。

根拠の確かさ Grade B

- ② 特定の変異においては複合免疫不全症が主徴となる。

根拠の確かさ Grade B

#### 要約

IKAROS 欠損症では B 細胞欠損症・減少と低ガンマグロブリン血症が主徴となり、時に自己免疫疾患や血液腫瘍の合併が見られる。N159 の変異では *Pneumocystis jirovecii* 肺炎などの複合免疫不全症を示す。一方で無症候性キャリアも見られる。

#### 解説

IKAROS 欠損症の臨床症状は多岐にわたるが、最も多くみられる徴候は B 細胞欠損・B 細胞減少と低ガンマグロブリン血症である。感染症としては他の抗体産生不全症と同様に気道感染症が多くみられる。感染症以外にも免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) などの自己免疫性疾患や急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫といった血液腫瘍を合併する例も報告されている<sup>1,2,6,7,12</sup>。B 細胞欠損・減少に自己免疫疾患や血液腫瘍を合併する症例には IKAROS 欠損症が重要な鑑別診断となる。

IKAROS の 159 番目のアスパラギン (N159) の変異は複合免疫不全症をきたすことが報告されている<sup>2,7,10</sup>。*Pneumocystis jirovecii* 肺炎はこのアミノ酸の変異例で高頻度に見られる。

また、浸透率は 100%ではなく、同じ変異を有していながら患者と同じ症状を有さない無症候性キャリアも見られるため注意が必要である。

## CQ2 IKAROS 欠損症に対して免疫グロブリン補充療法は有効か？

### 推奨

低ガンマグロブリン血症を示す例には免疫グロブリン補充療法は積極的に行う

根拠の確かさ Grade B

### 要約

IKAROS 欠損症のほとんどの症例は低ガンマグロブリン血症を来すため、感染症予防のために積極的に免疫グロブリン補充療法を行うべきである。

### 解説

IKAROS 欠損症の多くは B 細胞欠損・減少や低ガンマグロブリン血症を呈し、これらの症例に対して免疫グロブリン補充が積極的に行われている。IKAROS 欠損症に対する免疫グロブリン補充療法は他の B 細胞欠損症や CVID と同様に行われるべきである。目標の IgG トラフレベルは 700 mg/dL を一つの目安とするが、感染合併を予防できる IgG レベルは個々の患者によって異なるため、感染予防効果のある IgG トラフレベルを保つように免疫グロブリン補充療法を行う<sup>13,14</sup>。

## CQ3 IKAROS 欠損症に対して造血細胞移植は必要か？

### 推奨

複合免疫不全症を呈する IKAROS 欠損症に対しては造血細胞移植が根治的治療となりうる。

根拠の確かさ Grade C

### 要約

*IKZF1* N159 変異による複合免疫不全症では、重症感染症を繰り返す場合には根治的治療としての造血細胞移植が報告され、4 例中 3 例が生存している。汎血球減少に対して造血細胞移植が施行された 2 例は移植後の合併症により死亡している。IKAROS 欠損症に対する造血細胞移植において、コンセンサスの得られた前処置や GVHD 予防法は確立されていない。

## 解説

B 細胞欠損・減少や低ガンマグロブリン血症が主徴の IKAROS 欠損症の多くは免疫グロブリン補充療法が主な治療となっている。一方で、複合免疫不全症をきたす *IKZF1* N159S 変異を有する患者に対して、これまで 4 例の造血細胞移植の報告例がある<sup>9,10</sup>。いずれも *Pneumocystis jirovecii* 肺炎などの日和見感染を呈し、うち 3 例は遺伝子診断がつく前に造血細胞移植が施行されている。1 例は移植後の *Cryptosporidium* 感染を契機とした肝不全で死亡しているが、他の移植例は生存している。

また、汎血球減少を主徴とした *IKZF1* Y210C 変異、*IKZF1* R143W 変異を有する患者に対しても造血細胞移植が試みられているが、これらの患者は移植後に呼吸不全、腎不全、呼吸器感染症で死亡している<sup>3,11</sup>。同じ変異を持つ患者の報告では必ずしも造血細胞移植を必要とはしておらず、造血細胞移植の適応については注意深い検討が必要である。

IKAROS 欠損症に対する造血細胞移植において、コンセンサスの得られた前処置や GVHD 予防法は確立されていないが、前処置なしで母からの HLA 半合致骨髄移植を施行された例は拒絶されており、前処置は必要と考えられる<sup>10</sup>。なお、この症例は後に T 細胞性 ALL を発症し、非血縁者間骨髄移植を施行されて生存している。

B 細胞欠損・減少や低ガンマグロブリン血症が主徴で、T 細胞機能異常を示さない IKAROS 欠損症に対する造血細胞移植の報告はなく、この病型に対する治療的意義は現時点では明らかでない。

## 検索式

PubMed で 2020 年 12 月 16 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 11 件を参考文献とした。

1. "Ikaros Transcription Factor"[Mesh] 914 件
2. #1 AND "deficiency" 83 件
3. #1 AND "immunodeficiency" 17 件

## 参考文献

1. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *New England Journal of Medicine*. 2016 Mar 17;374(11):1032–43.
2. Kuehn HS, Niemela JE, Stoddard J, Mannurita SC, Shahin T, Goel S, et al. Germline IKAROS dimerization haploinsufficiency causes hematologic cytopenias and malignancies. *Blood*. 2020;
3. Boutboul D, Kuehn HS, Wyngaert ZV de, Niemela JE, Callebaut I, Stoddard J, et al. Dominant-negative IKZF1 mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2018 Jul 2;128(7):3071–87.
4. Eskandarian Z, Fliegau M, Bulashevskaya A, Proietti M, Hague R, Smulski CR, et al. Assessing the Functional Relevance of Variants in the IKAROS Family Zinc Finger Protein 1 (IKZF1) in a Cohort of Patients With Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2019;10:568.
5. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, et al. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017 Jul;140(1):223–31.
6. Yoshida N, Sakaguchi H, Muramatsu H, Okuno Y, Song C, Dovat S, et al. Germline IKAROS mutation associated with primary immunodeficiency that progressed to T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017 May;31(5):1221–3.
7. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jul;122(1):210–2.

8. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010;137(1):21–30.
9. Kellner ES, Krupski C, Kuehn HS, Rosenzweig SD, Yoshida N, Kojima S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes for patients with dominant negative IKZF1/IKAROS mutations. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2019 Jul;144(1):339–42.
10. Yilmaz E, Kuehn HS, Odakir E, Niemela JE, Ozcan A, Eken A, et al. Common Variable Immunodeficiency, Autoimmune Hemolytic Anemia, and Pancytopenia Associated With a Defect in IKAROS. *J Pediatric Hematology Oncol.* 2020;Publish Ahead of Print.
11. Goldman FD, Gurel Z, Al-Zubeidi D, Fried AJ, Icardi M, Song C, et al. Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a neonate with a mutation in the Ikaros gene. *Pediatric blood & cancer.* 2012 Apr;58(4):591–7.

## NFKB1 欠損症

### 1 章 疾患の概説

#### 疾患背景

NF- $\kappa$ B は RelA(p65), RelB, C-Rel, NF- $\kappa$ B1(前駆体 p105/活性体 p50), NF- $\kappa$ B2(前駆体 p100/活性体 p52)からなる転写因子である。これらの分子は共通の Rel homology domain を持ち、この部位の結合によりホモないしヘテロ二量体を形成し、500 以上の標的遺伝子を調整、細胞分化やその生存、炎症反応や免疫抑制など様々なシグナル伝達に関わっている。

NF- $\kappa$ B の過度な活性化や向上的な活性化は固形腫瘍、白血病、そして T,B 細胞性のリンパ腫に関わることが知られていた。また、NFKBA, IKBKB, IKBKG(NEMO), CARD9, CARD11, NOD2, NLRP3 など、NF- $\kappa$ B 関連のシグナル欠損は免疫不全症を引き起こすことが知られていた。NF- $\kappa$ B1 のプロモーター領域の遺伝子多型は、炎症性腸疾患や潰瘍性大腸炎の疾患感受性との関連が示されている。B 細胞の成熟、維持、分化や、T 細胞非依存の抗体クラススイッチにも NF- $\kappa$ B が関与し、分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID) の関連遺伝子として、NFKB 経路の下流に位置する *TNFRSF13B*, *TNFRSF13C* 異常症が報告され、NF- $\kappa$ B 経路自体の変異による CVID 発症が予想された。その後非古典的経路を司る *NFKB2* 変異による CVID が報告され、2015 年に Fliegaufer<sup>1</sup> が古典的経路を司る NF- $\kappa$ B1 のハプロ不全による CVID の家系を報告した。

NFKB1 欠損症は単一遺伝子異常による CVID のの中では最も多い原因遺伝子といわれている常染色体優性遺伝疾患である。ヨーロッパの希少疾患コホートでは 390 名の CVID の 4%を占め<sup>2</sup>、ドイツの 270 名の CVID のコホートの中でも 5 家系で *NFKB1* の病的変異を認め<sup>3</sup>、それぞれのコホートの中で最も多い。本邦においても *NFKB1* 変異を認める CVID 患者が数家系確認されている (未発表データ)。最近ではホモ接合体変異による複合免疫不全症の報告もなされている<sup>4</sup>。

#### 病因・病態

古典的経路において、NF- $\kappa$ B1(p105)はプロテアソームで p50 へとプロセシングされる。TLR からの刺激により、IKK $\alpha$ ,IKK $\beta$  のヘテロ二量体が I $\kappa$ B $\alpha$  をリン酸化し、それに伴い I $\kappa$ B $\alpha$  がプロテアソームで分解される。I $\kappa$ B $\alpha$  が分解されると、それと結合していた RelA-p50 ヘテロ二量体の核内移行シグナルが露出して核内へ移行し、成熟型転写因子となる。病的意義をもつ *NFKB1* 変異は大きく 4 つのグループ、(1)N 末端部分のナンセンスもしくはフレームシフト変異による無機能的な蛋白ができる場合、(2)変異により前駆体である p105 が生じず、p50 類似変異蛋白が発現する場合、(3)N 末

端側のミスセンス変異が p105 にも p50 にも影響を及ぼす場合、(4)C 末端側のミスセンス変異が p105 にのみ影響を及ぼす場合に分けられる。これらの変異がさまざまな形で p50 の半量不全を起こし、核内転写因子としての作用が欠損すると考えられる。<sup>5</sup>

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

平均発症年齢は 12 歳である。発症年齢は生後間もなくから 69 歳までと幅広い<sup>6</sup>。抗体産生不全に伴う繰り返す呼吸器感染症が主症状である。続いてリンパ増殖症、炎症性腸疾患症状や感染症などの消化管疾患、血球減少をはじめとした自己免疫疾患、アフタ性潰瘍や非感染性発熱などの免疫調節障害、悪性腫瘍が見られる。<sup>6</sup>

### 2) 身体所見

気道感染症による上気道・下気道症状、肝脾腫、リンパ腫大、皮膚炎症状を認める。<sup>6</sup> 繰り返す壊死性蜂窩織炎を認めた報告例もある。<sup>7</sup>

### 3) 検査所見

多くの症例で低ガンマグロブリン血症を認める。自己免疫性血球減少を反映して白血球減少や貧血、血小板減少を呈することもある。<sup>6</sup>

### 4) 鑑別診断

NFKB1 欠損症と鑑別が必要な免疫不全症として、CVID の原因として知られている遺伝子異常症が挙げられる。例えば、本症同様の NF- $\kappa$ B シグナルに関わる NFKB2、その下流に位置する TNFSF13, TNFRSF13B, TNFRSF13C, PI3K 経路に関わる PIK3CD, PIK3R1, PTEN などの異常症について検討する必要がある。

### 5) 重症度分類

NFKB1 欠損症の主症状は、抗体産生不全による低ガンマグロブリン血症であるが、定期的な免疫グロブリン製剤の補充や予防的抗微生物薬投与なしでは易感染性を示し、重症感染症をきたす疾患である。また自己免疫疾患や内分泌学的な異常を合併する場合は免疫抑制剤などの追加治療を要する。

発症者は生涯に渡り、上記治療を必要とする為、免疫グロブリン製剤の補充か予防的抗微生物薬の投与、もしくは免疫抑制剤の使用がなされている NFKB1 欠損症はすべて重症とする。

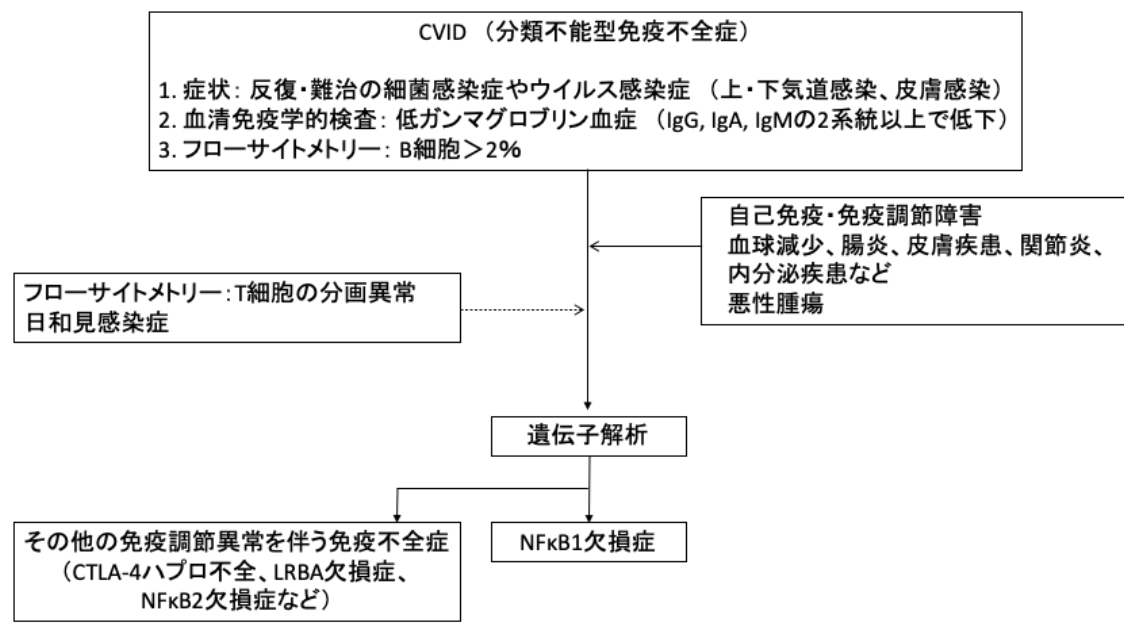
## 合併症

大規模コホートのまとめでは、107 例中 18 例(16.8%)、平均年齢 46 歳(11-77 歳)で悪性腫瘍発症報告があり、うち 41.2%が治療関連死している。<sup>6</sup>

## 診断

ESID の CVID の診断基準(<https://esid.org/Education/Common-Variable-Immunodeficiency-CVI-diagnosis-criteria>)に挙げられている、1)反復難治性の細菌感染症やウイルス感染症(特に上・下気道感染症)、2)血清免疫学的検査において低ガンマグロブリン血症(IgG および IgM または IgA の 2 系統以上の低下)、3) フローサイトメリーにて B 細胞>2%を満たす場合に、抗体産生不全症として本疾患を考慮する。10%の症例では抗体産生に異常を認めず、その他 T 細胞の分画異常、日和見感染症を示す場合もあるため、CVID の診断基準をすべて満たさない場合でも、臨床症状から本症を念頭に検索を要する。NFKB1 遺伝子変異が検出された場合に NFKB1 欠損症の診断となる。既報告変異でない場合は、NFKB1 蛋白発現の解析を行うことを必要とする場合もある。

## 診断フローチャート





## 治療

低ガンマグロブリン血症に対して 免疫グロブリン製剤(静注および皮下注)の定期補充が必要である。血清 IgG700~1000mg/dLを目安とするが患者の易感染状態に応じて適宜増減する。一部の患者では T 細胞機能不全による日和見感染症などがみとめられるため、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は、適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入と、免疫グロブリンの追加投与が必要となる。

自己免疫性疾患の合併例では、さまざまな免疫抑制薬が必要となることも多い。ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなどに加え、抗 CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)や抗 TNF 製剤などの生物学的製剤が必要となることもある。これまでのところ NFKB1 欠損症に対する造血細胞移植は 4 例の報告があるが、詳細に関しては不明である<sup>6</sup>。現時点では治療方法としては確立していないが、感染症や合併症で管理が難渋する症例などでは今後適応となる可能性がある。

## フォローアップ指針

少なくとも CVID に準じたフォローアップが必要である。例えば、気管支拡張症や間質性肺炎の評価のための定期的な胸部 CT 撮影や、消化管疾患やリンパ増殖性疾患のスクリーニングを行う。<sup>8</sup>

## 診療上注意すべき点

NFKB1 欠損症では免疫グロブリン補充療法だけでは感染がコントロールできない可能性があり、抗微生物薬の予防投薬を慎重に検討する必要がある。また、自己免疫疾患の合併例は免疫抑制剤による介入を必要とすることが多く、病態・病勢の正確な評価と適切な治療介入が必要である。

## 予後、成人期の課題

大規模なコホート解析によると、平均 52 歳で慢性疾患を伴う感染症や悪性腫瘍による合併症で死亡している<sup>6</sup>。浸透率は 70%程度のため<sup>6</sup>、遺伝子変異を有する無症状のキャリアを同定した場合でも、免疫学的検査の施行や定期的な受診などが必要と考えられる。成人期での悪性腫瘍発症なども考慮すると内科医と連携していくことが望ましい。

## 社会保障

- 小兒慢性特定疾患  
細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症
- 指定難病  
65 番 原發性免疫不全症症候群

## 2章 推奨

### CQ1. NFKB1 欠損症の診断に必要な検査はなにか

#### 推奨

NFKB1 欠損症の診断には遺伝子診断が必要となる

根拠の確かさ C

#### 要約

NFKB1 欠損症は臨床症状が多岐に渡るが、特異的な検査は遺伝子検査による *NFKB1* 変異の同定のみである。

#### 解説

NFKB1 欠損症は現在 CVID を表現系とする原発性免疫不全症に位置づけられている<sup>9</sup>が、臨床症状としては繰り返す気道感染や低ガンマグロブリン血症だけでなく、自己免疫疾患、リンパ増殖性疾患、腸炎、自己炎症性疾患、腫瘍の合併など免疫調節障害による症状も呈する<sup>1,6</sup>。かつては基本的には T 細胞は正常であると報告されていたが、現在は T 細胞の減少や日和見感染症も報告されている<sup>1,6</sup>ため、T 細胞機能の異常があっても否定できないと考えられる。現在診断には遺伝子診断による *NFKB1* 変異の同定が必須と考えられる。

### CQ2. NFKB1 欠損症の治療はなにか

#### 推奨

免疫グロブリン補充療法に加えて臨床症状に応じた抗微生物薬予防投与、免疫抑制剤の投与を検討する

根拠の確かさ C

#### 要約

NFKB1 欠損症の主な症状は易感染性と自己免疫症状である。易感染性は免疫グロブリン補充療法のみでは改善しないことが多く、抗微生物薬の内服を必要とすることも多く、自己免疫症状においても、免疫抑制療法が必要となることが多い。

#### 解説

NFKB1 欠損症 157 例の患者のまとめ<sup>6</sup>では、免疫グロブリン補充療法単独で治療が奏功しているのは 14.5%であり、抗微生物薬による予防は抗菌薬が 44.8%、抗真

菌薬を 12.5%,抗ウイルス薬を 12.4%が必要としていた。また自己免疫性血球減少に対して 60%の患者がステロイドを投与されている。再発難治な症例においては 17.4%で抗 CD20 モノクローナル抗体、15.2%で脾臓摘出、8.7%でミコフェノール酸モフェチルの投与がなされている。その他自己免疫性疾患の合併に対してなんらかの免疫抑制剤を追加で必要とすることが多く、免疫グロブリン補充療法だけでは管理に難渋する。造血細胞移植は EB ウイルス関連リンパ増殖疾患を合併した 2 例、リンパ増殖症を伴う難治性血球減少を合併した 1 例、非定型抗酸菌感染症を合併した 1 例で施行されているが、詳細は不明である。今後の研究によっては造血細胞移植の適応となる可能性がある。

### 検索式

PubMed で 2020 年 12 月 5 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 9 件を参考文献とした

1. "NF-kappa B p50 Subunit"[Mesh] 1,993 件
2. AND "haploinsufficiency" or "deficiency" 180 件
3. OR (heterozygous NFKB1 mutations) 200 件
4. AND (immunodeficiency) OR ("Common Variable Immunodeficiency"[Mesh]) 22 件
5. "Common Variable Immunodeficiency"[Mesh] 2,203 件

### 参考文献

1. Fliegauf M, Bryant LV, Frede N, et al. Haploinsufficiency of the NF- $\kappa$ B1 subunit p50 in Common Variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2015;97:389-403.
2. Tuijnenburg P, Allen HL, Burns SO, et al. Loss-of-function nuclear factor  $\kappa$ B subunit 1(NFKB1) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1285-1296.
3. Schroeder C, Sogkas G, Fliegauf M, et al. Late-Onset Antibody Deficiency Due to Monoallelic Alterations in NFKB1. *Front Immunol* 2019;10:2618.
4. Mandola AB, Sharfe N, Nagdi Z, et al. Combined immunodeficiency caused by a novel homozygous NFKB1 mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2020:S0091-6749(20)31323-3.

5. Fliegauf M, Grimbacher B. Nuclear factor  $\kappa$ B mutations in human subjects: The devil is in the details. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1062-1065.
6. Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;146:901-911.
7. Bergbreiter A, Jaeger T, Karle A, et al. Recurrent necrotizing cellulitis, multi-organ autoimmune disease and humoral immunodeficiency due to novel NFKB1 frameshift mutation. *Eur J Med Genet*.2021;64:103144.
8. Yong, FKP, Thaventhiran EDJ, Grimbacher, B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol* 2011;111:47-107.
9. Tangye GS, AI-Helz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity; 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee, *J Clin Immunol*. 2010;40:24-64.

## NFκB2 欠損症

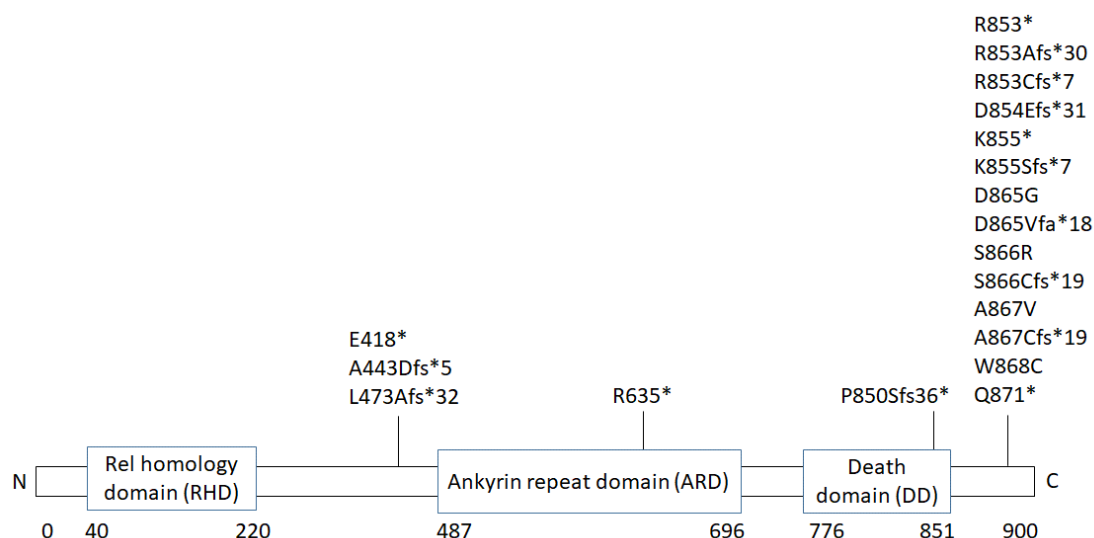
### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

NFκB2 欠損症は 2013 年に分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency : CVID)の原因遺伝子の一つとして報告された。CVID は成熟 B リンパ球、特に記憶 B 細胞、および抗体産生を行う形質細胞への分化障害による低ガンマグロブリン血症を特徴とする抗体産生不全症である<sup>1</sup>。易感染性だけでなく自己免疫疾患を合併することが多いことでも知られている<sup>2</sup>。近年多くの CVID の疾患責任遺伝子が同定され、NFκB2 をコードする *NFKB2* の遺伝子変異も報告された<sup>3</sup>。なお本症は DAVID (Deficient anterior pituitary with variable immune deficiency) 症候群と同一疾患である<sup>4</sup>。

#### 病因・病態

NFκB は免疫系の調節に関わる重要なタンパクであり、NFκB シグナルは特にリンパ組織の分化や B 細胞の成熟、T 細胞の分化、抗ウイルス免疫などに関わるとされている。*NFKB2* 遺伝子はその NFκB シグナルに関わる p100 をコードする。p100 タンパクの活性化は p52 へのプロセシングに重要であり、この p52 が核内での遺伝子発現調節に重要である<sup>5</sup>。NFκB2 欠損症は *NFKB* 遺伝子のヘテロ接合性変異により生じ、常染色体優性遺伝形式をとる。NFκB2 の変異体は機能的に p52 ハプロ不全を生じるため、免疫系を中心とした機能障害を引き起こす。これまでに報告されている変異は 49 家系 58 例であり、以下に示すように NFκB2 p100 タンパクの C 末端の変異例が最も多い<sup>5-8</sup>。



## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

多くは小児期に発症すると報告され、60%程度は5歳より前に発症する（平均発症年齢 5.9 歳）<sup>5</sup>。呼吸器感染症などの免疫不全の病態による症状が主症状である。続いて多い症状は脱毛症、リンパ球の臓器浸潤、下痢、関節炎、汎血球減少（自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病）などの自己免疫疾患である。その他、再発難治性のヘルペスウイルス感染症やカンジダ感染症、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症を含む T 細胞機能不全、ACTH 欠損症による副腎不全を呈することが知られている<sup>5</sup>。

なお 50 症例の報告のうち 2 症例は無症候であったが、他は有症状であり、比較的高い浸透率であることが報告されている<sup>5</sup>。

### 2) 身体所見

気道感染症による上気道・下気道症状および気管支拡張症をみとめることが多い。その他、脾腫やリンパ節腫大、脱毛や関節炎もみとめられる。

### 3) 検査所見

多くの症例では低ガンマグロブリン血症（IgG、IgM、IgA、IgE の全系統）を呈するが、特異抗体産生が部分的に可能な症例もみられる<sup>5</sup>。自己免疫性血球減少を反映して白血球減少や貧血、血小板減少を呈することもある。一方で自己抗体は検出されないことも多い<sup>5</sup>。内分泌学的検査において ACTH 欠損や副腎不全の際には低血糖や電解質異常をみとめる。

### 4) 鑑別診断

NFκB2 欠損症と鑑別が必要な免疫不全症として、CVID の原因として知られている遺伝子異常症が挙げられる。例えば、本症同様の NFκB シグナルに関わる NFκB1、PI3K 経路に関わる PIK3CD、PIK3R1、PTEN、その他 TACI、BAFF-R、TWEAK などの異常症について検討する必要がある。NFκB2 欠損症では、経過中に B 細胞欠損を呈する場合もあり、B 細胞欠損を特徴とする疾患群も鑑別する必要がある。CD19 複合体分子を形成する CD19、CD21、CD81 や B 細胞分化に必要な IKAROS (IKZF1)、TCF3 (E2A、E47) の異常症が挙げられる。

### 5) 重症度分類

NFκB2 欠損症の主症状は、抗体産生不全による低ガンマグロブリン血症であり、定期的な免疫グロブリン製剤の補充なしでは易感染性を示し、重症感染症を

きたす疾患である。また自己免疫疾患や内分泌学的な異常を合併する場合は免疫抑制剤などの追加治療を要するため、重症と考えられる。

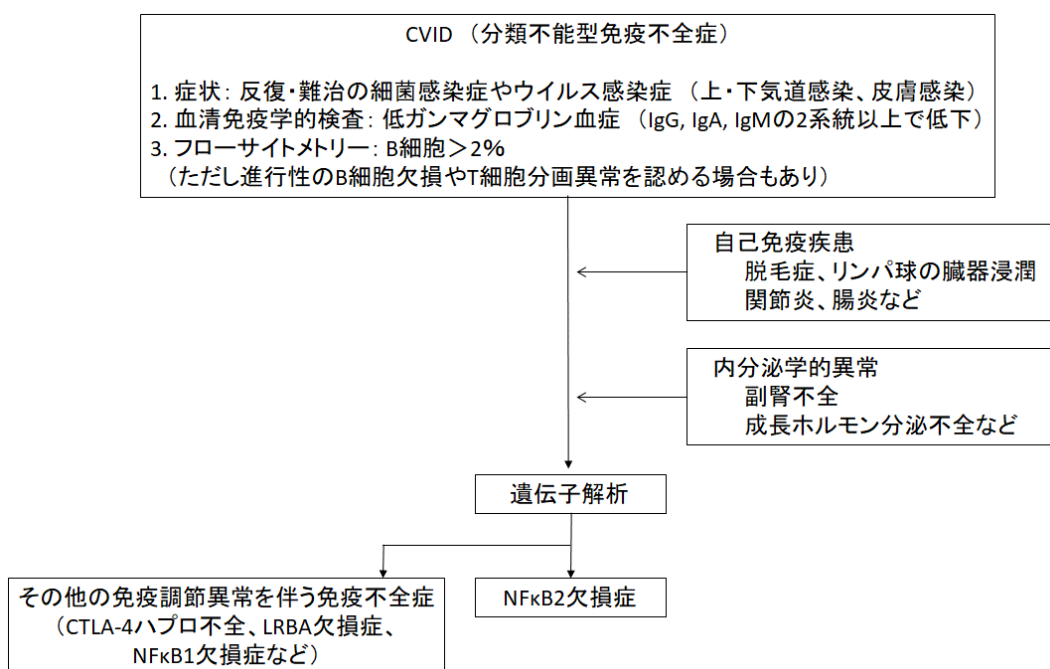
## 合併症

大規模コホートのまとめによると、20～30代で悪性腫瘍を発症し、白血病やリンパ腫などの血液腫瘍や固形腫瘍の発症例がある<sup>5)</sup>。

## 診断

ESID の CVID の診断基準 (<https://esid.org/Education/Common-Variable-Immunodeficiency-CVI-diagnosis-criteria>) に挙げられている、1) 反復難治性の細菌感染症やウイルス感染症（特に上・下気道感染症）、2) 血清免疫学的検査において低ガンマグロブリン血症（IgG および IgM または IgA の 2 系統以上の低下）、3) フローサイトメトリーにて B 細胞 > 2% を満たす場合に、抗体産生不全症として本疾患を考慮する。経過中に B 細胞数の低下や T 細胞の分画異常、日和見感染症を示す場合もあるため、CVID の診断基準をすべて満たさない場合でも本症を念頭に検索を要する。さらに脱毛症や副腎不全などの自己免疫疾患や内分泌学的疾患を示す場合には本症を疑って、遺伝子解析をおこなう。NFκB2 遺伝子変異が検出された場合に NFκB2 欠損症の診断となる。既報告変異でない場合は NFκB2 蛋白発現の解析を行う場合もある<sup>9)</sup>。なお機能解析に関しては、T 細胞の増殖等を経験している報告もあるが、確立された解析はない<sup>5)</sup>。

## 診断フローチャート





## 治療

抗体産生不全による易感染性が主症状であり、低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン製剤（静注および皮下注）の定期補充が必要である。血清 IgG 値 700～1000mg/dL を目安とするが患者の易感染状態に応じて適宜増減する。一部の患者では T 細胞機能不全による日和見感染症などがみとめられるため、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は、適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入と、免疫グロブリンの追加投与が必要となる。

自己免疫性疾患の合併例では、さまざまな免疫抑制薬が必要となることも多い。ステロイド、シクロスポリン、シクロフォスファミドなどに加え、抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）や抗 TNF 製剤（アダリムマブ）などの生物学的製剤が必要になることもある<sup>5</sup>。

これまでのところ NFκB2 欠損症に対する造血細胞移植は 1 例の報告があるが、治療関連合併症にて早期死亡している<sup>10</sup>。現時点では症例数が少なく標準治療としては確立していない。

## フォローアップ指針

CVID に準じたフォローアップが必要である。例えば、気管支拡張症や間質性肺炎の評価のための定期的な胸部 CT 撮影や、消化性疾患やリンパ増殖性疾患のスクリーニングを行う<sup>1</sup>。

## 診療上注意すべき点

NFκB2 欠損症の初期症状は 92%が免疫不全症であったという報告もあり、免疫不全症の鑑別疾患として重要であるが、一方で低血糖症状による ACTH 欠乏症の診断が先行した例などもあり注意が必要である<sup>5</sup>。

NFκB2 欠損症では、低血糖や電解質異常などの副腎不全を疑う徴候を見逃さず、的確なタイミングでの治療が課題である。自己免疫疾患の合併例は免疫抑制剤によるコントロールをはかる必要があるが、免疫抑制剤の開始により易感染性を助長する可能性もあり、病態の正確な評価と適切な治療介入が重要である。

## 予後、成人期の課題

大規模なコホート解析によると、感染症や自己免疫疾患がコントロールできれば予後は比較的良好と考えられるが、悪性腫瘍や造血細胞移植後の死亡例も報告されており、今後長期的なフォローアップデータを蓄積し評価を行う必要がある<sup>5</sup>。遺伝子変異を有するキャリアのほとんどが臨床症状を有するため、家族内で無症状の段階で本遺伝子変異を同定した場合にも、免疫学的検査の施行

や定期的な受診などが必要であると考えられる。成人期での悪性腫瘍発症なども考慮すると内科医と連携していくことが望ましい。

## 社会保障

- 小児慢性特定疾患  
細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症
- 指定難病  
65 番 原発性免疫不全症症候群

## 2章 推奨

### CQ1 NFκB2 欠損症の診断に必要な検査はなにか

#### 推奨

NFκB2 欠損症の診断には遺伝子診断が必要である。

根拠の確かさ B

#### 要約

NFκB2 欠損症は臨床症状が多岐に渡るが、特異的な検査は *NFKB2* 変異の同定のみである。

#### 解説

NFκB2 欠損症は低ガンマグロブリン血症と易感染性を主症状とし、臨床診断では CVID に分類される疾患である。自己免疫疾患を合併することも多く、CVID に分類される疾患や他の抗体産生不全症との鑑別は困難であり、遺伝子検査による *NFKB2* 変異の同定が診断のために必須と考えられる。その他確定診断のための機能解析は確立したものはない。

### CQ2 NFκB2 欠損症の治療は何か

#### 推奨

① 定期的な免疫グロブリン補充療法、抗微生物薬の予防投与や、感染症発症時に抗微生物薬による治療や免疫グロブリン製剤の追加投与を行う

根拠の確かさ B

② 自己免疫疾患の合併時には免疫抑制剤の投与を検討する

根拠の確かさ B

#### 要約

NFκB2 欠損症の主な症状は低ガンマグロブリン血症と易感染性である。定期的な免疫グロブリン補充療法は必須であるが、易感染性のコントロールには不十分なことも多く、抗微生物薬の予防投与や感染症罹患時には抗微生物薬による治療、免疫グロブリン製剤の追加治療を必要とすることが多い。自己免疫疾患に対しては、免疫抑制療法が必要となることが多い。

## 解説

NFκB2 欠損症 50 例の報告<sup>5</sup>によると、66%で免疫グロブリン補充療法が行われ、抗菌薬の予防投与は6%で行われていた。自己免疫性疾患に対して28%の患者がステロイドやリツキシマブなどの免疫抑制療法を受けていた。感染症罹患時には抗微生物薬による治療、免疫グロブリン製剤の追加治療を必要とする。脱毛症や血球減少、関節炎などの自己免疫疾患に対して、免疫抑制剤の投与を要することが多い。

### CQ3 NFκB2 欠損症に対し、造血細胞移植は推奨されるか

#### 推奨

十分な免疫グロブリン補充療法、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合、造血細胞移植が考慮される。

根拠の確かさ D

#### 要約

NFκB2 欠損症は、臨床的にはウイルス感染症や日和見感染症、自己免疫疾患を合併し、T細胞機能不全を呈する場合がある。これまで報告された症例は少ないが、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合、造血細胞移植が考慮される。

#### 解説

NFκB2 欠損症の臨床症状は、ウイルス感染症や日和見感染症、自己免疫疾患を合併し、T細胞機能不全が報告されている。したがって十分な免疫グロブリン補充療法、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合には、造血細胞移植が考慮される。これまでのところ造血細胞移植は1例の報告があるが、治療関連合併症にて移植後早期に死亡している<sup>10</sup>。移植ドナーや移植前処置など、検討すべき点は依然として多く、現時点ではNFκB2 欠損症に対する造血細胞移植は標準治療とは言えず議論の余地がある。

#### 検索式

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 10 件を参考文献とした。

1. “NF-kappa B2” 702 件
2. “NF-kappa B2”AND “Deficiency” 118 件

3. “NF-kappa B”AND “Common Variable Immunodeficiency” 17 件

4. “Common Variable Immunodeficiency” 3711 件

#### 参考文献

1 Yong, P. F. et al. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol.*2011; 111: 47-107, doi:10.1016/B978-0-12-385991-4.00002-7.

2 Warnatz, K. et al. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol.*2012; 3: 210, doi:10.3389/fimmu.2012.00210.

3 Chen, K. et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-kappaB pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.*2013; 93: 812-824, doi:10.1016/j.ajhg.2013.09.009.

4 Brue, T. et al. Mutations in NFKB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. *BMC Med Genet.*2014; 15: 139, doi:10.1186/s12881-014-0139-9.

5 Klemann, C. et al. Clinical and Immunological Phenotype of Patients With Primary Immunodeficiency Due to Damaging Mutations in NFKB2. *Front Immunol.*2019; 10: 297, doi:10.3389/fimmu.2019.00297.

6 Tuijnenburg, P. et al. Pathogenic NFKB2 variant in the ankyrin repeat domain (R635X) causes a variable antibody deficiency. *Clin Immunol.*2019; 203: 23-27, doi:10.1016/j.clim.2019.03.010.

7 Slade, C. A. et al. Fatal Enteroviral Encephalitis in a Patient with Common Variable Immunodeficiency Harboring a Novel Mutation in NFKB2. *J Clin Immunol.*2019; 39: 324-335, doi:10.1007/s10875-019-00602-x.

8 Montin, D. et al. Functional evaluation of natural killer cell cytotoxic activity in NFKB2-mutated patients. *Immunol Lett.*2018;194: 40-43, doi:10.1016/j.imlet.2017.12.006.

9 Kuehn, H. S. et al. Novel nonsense gain-of-function NFKB2 mutations associated with a combined immunodeficiency phenotype. *Blood.*2017; 130: 1553-1564, doi:10.1182/blood-2017-05-782177.

10 Bader-Meunier, B. et al. Inherited Immunodeficiency: A New Association With Early Onset Childhood Panniculitis. *Pediatrics.*2018; 141: e20170213.

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

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome) は、免疫系の制御機構の 1 つであるアポトーシス機構の障害により起こる疾患である。自己反応性 T 細胞、あるいは自己抗体産生 B 細胞の増殖により、リンパ組織の増殖 (リンパ節腫大、肝脾腫) や多様な自己免疫疾患 (溶血性貧血や血小板減少などの血球減少症など) を合併することを特徴とする<sup>1</sup>。さらに、ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍の発症頻度が高いことも知られている<sup>2</sup>。

ALPS の原因として、最初に報告され、最も良く知られたアポトーシス機構の障害は Fas 蛋白の異常によるものである (ALPS-FAS)<sup>3</sup>。その後、Fas リガンド (FasL) の異常 (ALPS-FASLG)<sup>4</sup> やカスパーゼ 10 の異常 (ALPS-CASP10)<sup>5</sup> 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た。このほか、2019 年に発表された原発性免疫不全症の国際分類では、免疫調節障害の ALPS の項に、カスパーゼ 8 の異常による ALPS-Caspase8 (CEDS: Caspase eight deficiency state) と FADD 欠損症が、制御性 T 細胞障害の項に ALPS-V として CTLA4 欠損症が分類されている<sup>6</sup>。さらに、原発性免疫不全症の表現型をとる疾患の中に *FAS* 体細胞突然変異による ALPS-SFAS、*KRAS* あるいは *NRAS* の体細胞突然変異による RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD) がある<sup>6</sup>。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<sup>7</sup> や STAT3 機能獲得型変異<sup>8</sup> などの ALPS に類似した症状を呈する疾患 (ALPS 類縁疾患) が次々と報告されており、これらの単一遺伝子疾患が ALPS-U に含まれていることが想定される。ALPS および ALPS 類縁疾患の一覧を表 1 に示す<sup>9</sup>。本ガイドラインでは、特に ALPS-FAS に代表される Fas のシグナル伝達経路の異常によって引き起こされる ALPS を中心に記載する。

ALPS の患者数は全世界で 300 家系、500 例程度と推測されている。わが国においてはおよそ 20 例程度と推定されている。一方で、多くの症例が診断されていない、あるいは正しく診断されていないと考えられ、実際の患者数はこれをはるかに上回る可能性が高い。海外の報告によると、ALPS-FAS が ALPS 全体の 70%以上と最も多く、ALPS-SFAS が 10%、遺伝子変異が同定されない ALPS-U が 10-15%を占め、その他のものはまれである<sup>10</sup>。

表 1. ALPS ならびに ALPS 類縁疾患の分類 (文献 6, 9 より引用、一部改変)

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

ALPS: Autoimmune lymphoproliferative syndrome, CEDS: Caspase eight deficiency state, RALD: RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease, DNT: ダブルネガティブT細胞, AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

## 病因・病態

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

通常、抗原に応答して活性化され、増殖したリンパ球は、抗原が排除された後には速やかに不活化され、排除される必要がある。アポトーシスは、そのような巧みな免疫制御機構の1つとして機能し、活性化 T リンパ球の細胞表面に発現した Fas 三量体に活性化 B リンパ球、あるいは T リンパ球表面の FasL が結合することによってアポトーシスシグナルが伝達される。その結果、細胞内のカスパーゼ経路が活性化され、細胞死が誘導される。しかし、ALPS 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 (図 1)<sup>10</sup>。

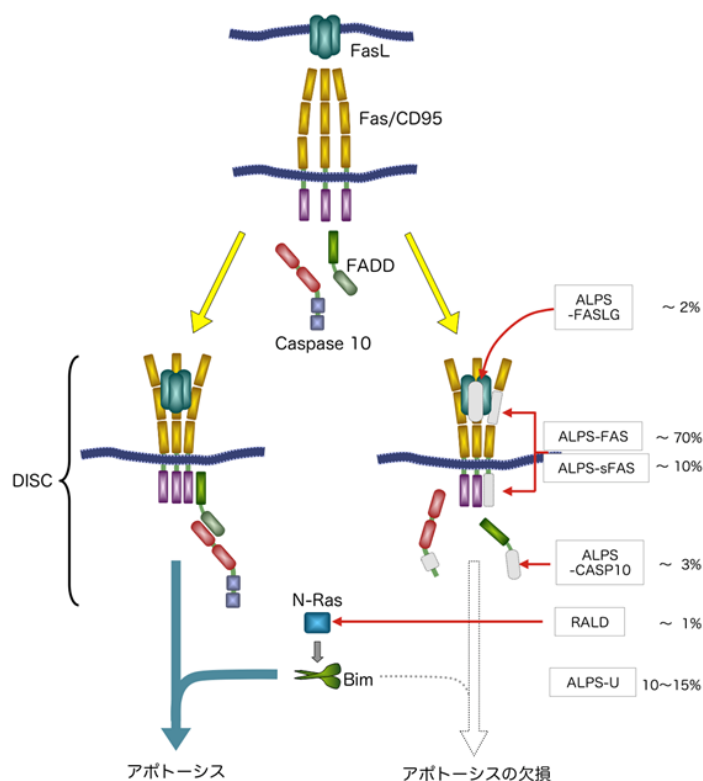


図 1. Fas-FasL を介した細胞アポトーシスの誘導  
(文献 10 より引用、一部改変)

FasL 三量体は Fas 三量体に結合、これにより FADD (Fas-associated death domain)、Caspase 10 あるいは Caspase 8 が会合し、DISC (death-inducing signaling complex) が形成される。

図の左経路は、正常な Fas シグナル伝達を示す。

図の右経路には、ALPS の原因遺伝子と臨床分類、数字はそれぞれの分類の頻度を示す。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

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

### 2) 身体所見

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

### 3) 検査所見

ALPS 患者では、末梢血において TCRαβ 鎖発現ダブルネガティブ T (DNT)



細胞の増加を認め、ALPS に特徴的な所見である。ALPS の特徴的な臨床症状を認めるにもかかわらず、DNT 細胞の増加を認めない場合には、経過中に DNT 細胞比率が変動する可能性があるため DNT 細胞数を繰り返し測定しつつ、ALPS 類縁疾患を中心とした他疾患の鑑別を行う。末梢血の IL-10 の増加、IL-18 の増加、ビタミン B12 の増加は、ALPS の補助診断として有用である<sup>11, 12</sup>。また、可溶性 FasL (sFasL) の増加は ALPS-FAS を強く疑う所見である<sup>12</sup>。

ALPS の特徴的な症状や DNT 細胞の増加を認めた際には、*FAS* 遺伝子をはじめとする ALPS 関連遺伝子解析を行う。*Fas* 経路の異常による ALPS に加えて、ALPS 類縁疾患を含めた遺伝子パネル検査 (検索遺伝子: *FAS (TNFRFS6)*、*FASLG*、*CASP8*、*CASP10*、*NRAS*、*KRAS*、*AIRE*、*FOXP3*、*IL2RA*、*CTLA4*、*LRBA*、*STAT3*、*IKZF1*、*PIK3CD*、*PIK3R1*、*PRKCD*、*TNFAIP3*) が保険適用となっている。また、ALPS-SFAS の診断には DNT 細胞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<sup>13</sup>。

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<sup>12, 14</sup>。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<sup>15</sup>。

#### 4) 鑑別診断

リンパ節腫大や脾腫は、急性感染症、悪性腫瘍などでしばしば認められる所見であり、これらの疾患を厳密に除外することが重要である。また、ゴーシェ病は肝脾腫や血球減少症を呈するライソゾーム病であり、DNT 細胞の増加や *Fas* 誘導性アポトーシスの障害を認める場合もあるため、ALPS の鑑別疾患として重要である<sup>16</sup>。

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 (APECED) などが知られている。RALD も ALPS 類似の症状を呈するため、鑑別疾患として重要である。他にも複合免疫不全症 (IKAROS 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<sup>17</sup>。これらの代表的疾患については、ALPS 関連遺伝子パネル検査にて網羅的に検索することが可能である。また、全エクソーム解析技術の進歩によ

って、RASGRP1 欠損症<sup>18</sup>や RelA ハプロ不全症<sup>19</sup>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。

## 5) 重症度分類

臨床症状を有する ALPS 患者は長期管理を要する例が多く、基本的に重症と考えられる。一方で、同一家系内で患者と同じ *FAS* 遺伝子変異を有し、Fas 誘導性アポトーシスの障害が認められるにもかかわらず、臨床症状を示さない症例の存在が知られている<sup>20</sup>。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<sup>20</sup>、慎重な経過観察が必要と考えられる。

## 合併症

ALPS 患者において、生命予後に関与する最も重要な合併症は悪性腫瘍である。ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性リンパ腫の合併が最も多く、ALPS 患者における正常対照と比較した発症リスクは、ホジキンリンパ腫で 51 倍、非ホジキンリンパ腫で 14 倍と非常に高リスクであることが知られており<sup>2</sup>、その発症年齢の中央値は 18 歳 (5-60 歳) と報告されている<sup>20</sup>。また、白血病や固形腫瘍の合併例も報告されている<sup>19</sup>。

## 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<sup>9</sup>。

## ALPS 診断基準 (文献 9 から引用)

---

### 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<sup>+</sup>TCRαβ<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>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<sup>+</sup>T 細胞の 2.5%以上)

### 補助項目

#### 一次項目

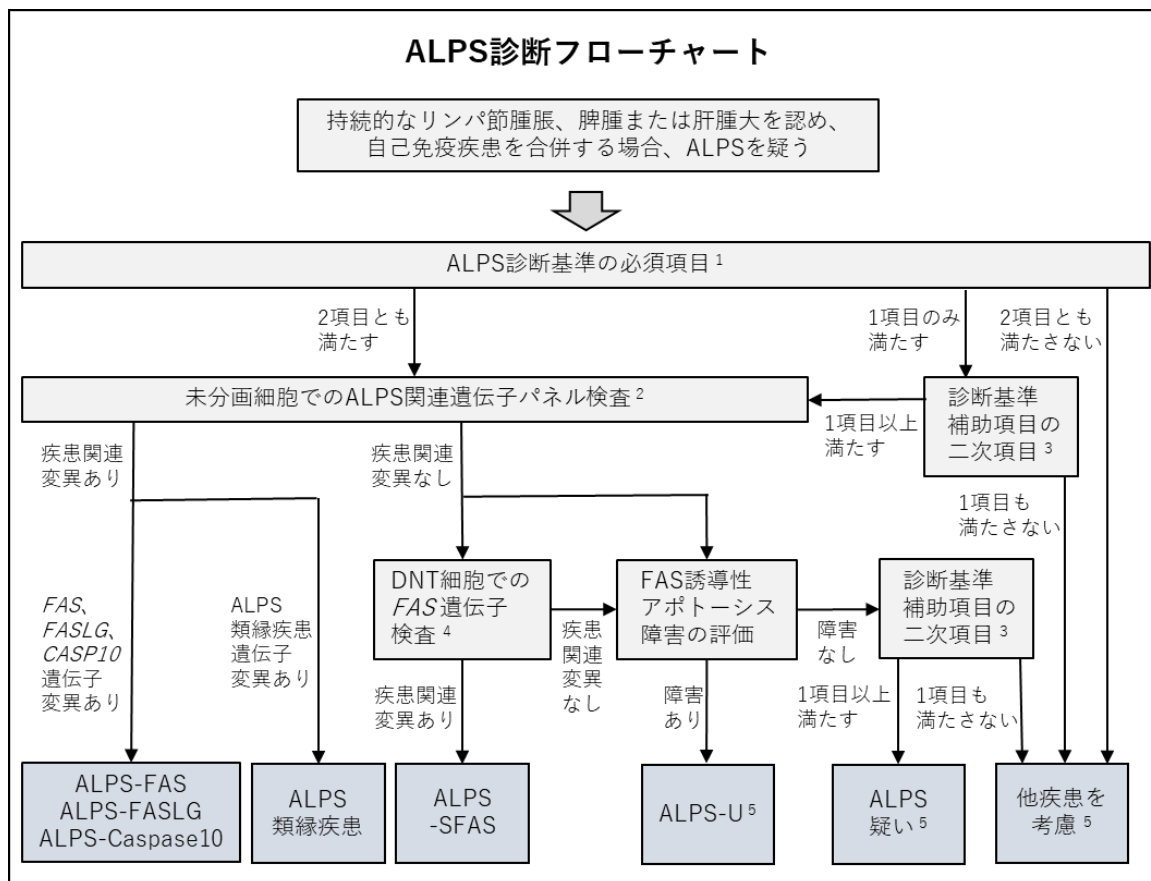
- ① リンパ球の Fas 誘導性アポトーシスの障害
- ② *FAS*, *FASLG*, *CASP10* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異

二次項目

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

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

## 診断フローチャート



1. ALPS診断基準における必須項目
  - ① 6ヶ月以上続く慢性的な非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
  - ② CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD4-CD8- T細胞 (ダブルネガティブT細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3+ T細胞の2.5%以上)
2. ALPS関連遺伝子パネル検査に含まれる遺伝子: *FAS*、*FASLG*、*CASP8*、*CASP10*、*NRAS*、*KRAS*、*AIRE*、*FOXP3*、*IL2RA*、*CTLA4*、*LRBA*、*STAT3*、*IKZF1*、*PIK3CD*、*PIK3R1*、*PRKCD*、*TNFAIP3* (2021年1月現在)
3. ALPS診断基準における補助項目の二次項目
  - ① 血漿sFASLの増加 (> 200 pg/mL)
  - ② 血漿IL-10の増加 (> 20 pg/mL)
  - ③ 血清または血漿ビタミンB12の増加 (> 1500 pg/mL)
  - ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質T細胞過形成)
  - ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
  - ⑥ 多クローン性IgG増加
  - ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある
4. DNT細胞を選択的に濃縮した検体で遺伝子解析を行う必要がある
5. FAS-FASLを介したアポトーシス障害以外の原因によって引き起こされるALPS類縁疾患の鑑別を含む

## 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<sup>21</sup>。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<sup>22</sup>。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、致死的な敗血症を合併した例が報告されており<sup>20</sup>、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<sup>21</sup>。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<sup>22,23</sup>。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<sup>24</sup>。

## 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<sup>20</sup>。また、**ALPS** の長期予後にとって、悪性腫瘍の合併は重要な問題であり、長期的な悪性腫瘍のモニタリングを十分に行う必要があると考えられる。発端者の家族などの **ALPS** 疾患関連遺伝子変異をもつが無症状である症例においても、後に悪性腫瘍を発症した報告もあるため、長期的なフォローアップが必要である。

## 診療上注意すべき点

**ALPS** 患者の死因として、脾摘後の敗血症と悪性腫瘍の合併が多いことが報告されている<sup>20</sup>。**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。

### 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<sup>20</sup>。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。

### 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

## 2章 推奨

### CQ1 ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫に対する治療は必要か

#### 推奨

- 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<sup>20</sup>。リンパ増殖症は脾種と比べると、経年的に増加する傾向は少なく、自然軽快する例が多い。脾腫に関しても、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<sup>1,20</sup>、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<sup>21</sup>。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<sup>22</sup>、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<sup>20</sup>、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<sup>20</sup>。年齢が大きくなるにつれ軽快する症例も多いが、一方で成人期まで免疫抑制療法を必要とする症例も存在する。

ALPS における自己免疫性血球減少症の初期治療として、副腎皮質ステロイド療法がよく用いられており、Rao ら<sup>23</sup>の報告では 90% の症例に有効であったと報告されている。ただし、これらの症例では年齢が高くなるにつれ、治療の必要性は減少するものの、長期の免疫抑制療法が必要となる場合が多く、他の免疫抑制薬を併用する必要性が高い。免疫抑制薬としては、MMF、リツキシマブ、mTOR 阻害薬などの有効性の報告がある。MMF については、以前から有効性の報告が散見され、ALPS-FAS 64 例中 60 例 (94%) に有効で、44 例 (69%) に長期的な効果を認めたと報告されている<sup>23</sup>。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<sup>25</sup>。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<sup>22</sup>。

### 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<sup>20</sup>。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<sup>23</sup>、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<sup>26</sup>や Fas 蛋白の完全欠損による重症例<sup>24</sup>に対して造血細胞移植を施行した例などが少数報告されている。

#### 検索式

PubMedで2020年12月18日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる26件を参考文献とした。

1. "Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome " 1071件
2. "ALPS" 4430件
3. "ALPS"AND "FAS" 357件
4. "Evans Syndrome" 599件

#### 参考文献

1. Neven B, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood*. 2011;118: 4798-807.
2. Straus SE, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001;98: 194-

- 200.
3. Fisher GH, et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell*.1995; 81: 935-46.
  4. Wu J, et al. Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease. *J Clin Invest*. 1996; 98: 1107-13.
  5. Wang J, et al. Inherited human Caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome type II. *Cell*.1999; 98: 47-58.
  6. Tangye SG, 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.
  7. Revel-Vilk S, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease in patients with LRBA mutation. *Clin Immunol*.2015; 159: 84-92.
  8. Nabhani S, et al. STAT3 gain-of-function mutations associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome like disease deregulate lymphocyte apoptosis and can be targeted by BH3 mimetic compounds. *Clin Immunol*.2017; 181: 32-42.
  9. Oliveira JB, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*.2010; 116, e35-40.
  10. Lenardo MJ, et al. ALPS-ten lessons from an international workshop on a genetic disease of apoptosis. *Immunity*.2010; 32: 291-5.
  11. Caminha I, et al. Using biomarkers to predict the presence of FAS mutations in patients with features of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol*.2009; 125: 946-949.e6.
  12. Molnár E, et al. Key diagnostic markers for autoimmune lymphoproliferative syndrome with molecular genetic diagnosis. *Blood*.2020; 136: 1933-1945.
  13. Holzelova E, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med*.2004; 351: 1409-18.
  14. Lo B , et al. A rapid ex vivo clinical diagnostic assay for fas receptor-induced T lymphocyte apoptosis. *J Clin Immunol*.2013; 33: 479-88.

15. Takagi M, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. *Blood*.2011; 117: 2887-90.
16. Miano M, et al. Defective FAS-Mediated Apoptosis and Immune Dysregulation in Gaucher Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*.2020; 8: 3535-3542.
17. Takagi M, et al. Genetic heterogeneity of uncharacterized childhood autoimmune diseases with lymphoproliferation. *Pediatr Blood Cancer*.2018; 65.
18. Mao H, et al. RASGRP1 mutation in autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease. *J Allergy Clin Immunol*.2018; 142: 595-604. e16.
19. Comrie WA, et al. RELA haploinsufficiency in CD4 lymphoproliferative disease with autoimmune cytopenias. *J Allergy Clin Immunol*.2018; 141: 1507-1510.e8.
20. Price S, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood*.2014; 123: 1989-99.
21. Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*.2011; 118: 5741-51.
22. Bride KL, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*.2016; 127: 17-28.
23. Rao VK. Approaches to Managing Autoimmune Cytopenias in Novel Immunological Disorders with Genetic Underpinnings Like Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Front Pediatr*.2015; 3: 65.
24. Benkerrou M, et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. *Eur J Immunol*.1997; 27: 2043-7.
25. Rao VK, et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer*.2009; 52: 847-52.
26. Sleight BJ et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*.1998; 22: 375-80.

## 重症先天性好中球減少症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia: SCN)は末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count, ANC)が 500/ $\mu$ L未満 (多くは 200/ $\mu$ 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*, *GFI1*, *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*)異常に起因する先天性好中球減少症である。その中で *ELANE* 異常症は、SCN と、ANC が正常レベルから重症好中球減少まで約 21 日周期で変動を示す周期性好中球減少症の 2 病型を示す。2018 年に SCN の新たな責任遺伝子として、*SRP54* が報告された[2]。*SRP54* 異常症は、今回 IUIS が提唱した分類では、先天性好中球減少症には分類されているものの、SCN には含まれていない。しかし SCN の原因として *ELANE* 異常症の次に頻度が多いとの報告もあり、本邦でも症例報告が挙がってきていることから、本ガイドラインでは *SRP54* 異常症も SCN に含めた。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990 年代に顆粒球コロニー刺激因子 (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 は主として *ELANE* 異常症

(SCN1)と HAX1 欠損症(SCN3)に限定されていたが、2016年に G6PC3 欠損症(SCN4)の本邦第一例目が報告されている[4]。常染色体性優性遺伝形式をとる ELANE 異常症が最も頻度が高く約 75~80%を占めている。HAX1 欠損症は Kostmann 病と呼ばれ、その頻度は約 15%である。全例が HAX1 遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で、常染色体劣性遺伝形式をとる。その他の GFI1 欠損症(SCN2)、G6PC3 欠損症、VPS45 欠損症(SCN5)の頻度は明らかではないが、非常に稀と考えられる。SRP54 異常症の頻度は不明であるが、フランスの先天性好中球減少症のレジストリーでは ELANE 異常症に次いで 2 番目に頻度が高いと報告されている[2]。

## 臨床症状と重症度分類

### 1) 臨床症状

感染症の反復、重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通した臨床所見と経過である。乳児期早期より皮膚感染症（皮下膿瘍、皮膚蜂巣炎）、細菌性肺炎、中耳炎、臍帯炎、口腔内感染症などの感染の反復と同時に重症化、慢性化が認められる。

### 2) 身体所見

表 1 に示すように、一部の SCN は特徴的な合併所見を呈する。HAX1 欠損症ではてんかんをはじめとした中枢神経系（神運動発達遅滞、高次脳機能障害など）の合併症の頻度が高く、変異の部位によっては必発の症状であることが報告されている。G6PC3 欠損症は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張が高率に認める。VPS45 欠損症では腎肥大と骨髄線維化が認められる。SRP54 遺伝子異常は、SCN だけでなく Shwachman-Diamond 症候群（SDS）でも同定されており、膵外分泌不全や神経症状、骨格異常の合併に注意が必要である[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ことになる。ELANE 異常症が最も頻度が高いので、頻度順や特徴的な臨床症状を

加味して、候補遺伝子の変異を解析することが望ましい。表 1 に示す責任遺伝子の変異が同定される。

#### 4) 鑑別診断

乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。乳幼児自己免疫性好中球減少症 (autoimmune neutropenia, AIN) は、好中球特異抗原に対する自己抗体産生により、末梢での好中球破壊の亢進が起こり好中球減少症を呈する疾患である。現在施行されている抗好中球抗体の検査は感度、特異性において十分ではなく、検査としての限界がある。そのため、血清中の抗好中球抗体が陽性であってもそれだけで免疫性好中球減少症の確定診断にはいたらない点に留意し、臨床所見と経過、骨髄像を併せて診断することが重要である。血清中の G-CSF 濃度測定 (保険適用外) では SCN は著明な高値、AIN ではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。また、他の先天性骨髄不全症である SDS、先天性角化不全症などで好中球減少を示す疾患の除外が必要である。

#### 5) 重症度分類

重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。G-CSF の使用の有無にかかわらず、MDS/AML への移行・進展症例は最重症であり、造血幹細胞移植以外に治療法はない。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。

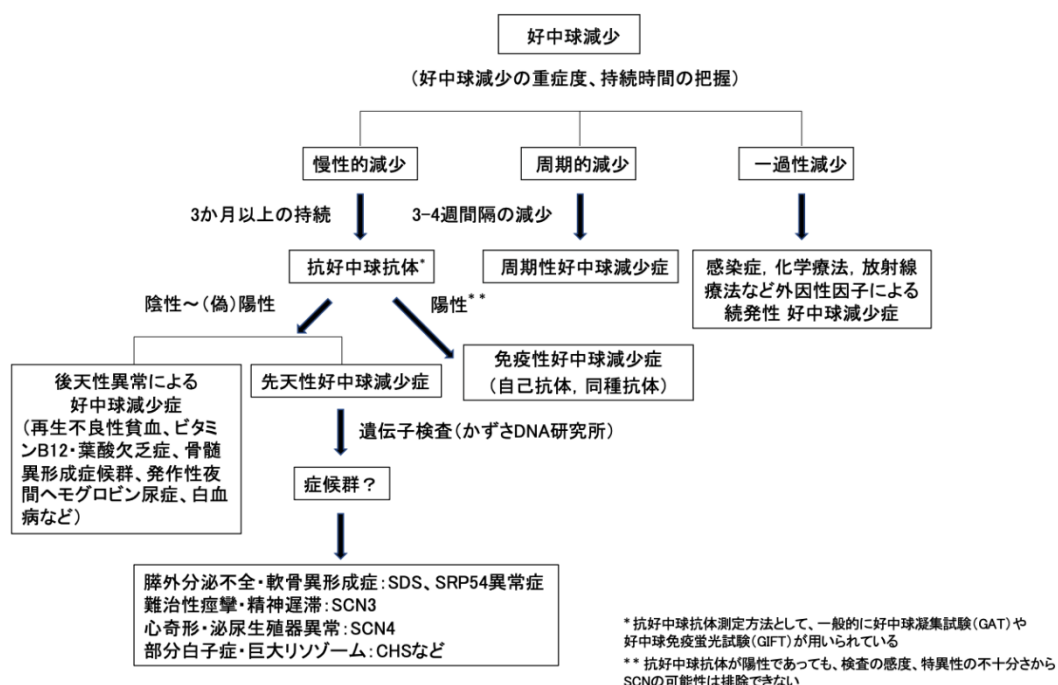
#### 合併症

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

#### 診断

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

## 診断フローチャート (図)



## 治療

感染症対策が重要であり、sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤 (0.1g/kg/day、分2) の連日投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアが必要である。ST 合剤の副作用として、発疹や血液障害があり、注意が必要である。G-CSF 投与で約 90% の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。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髄非破壊的前処置での移植が推奨されるが、生着不全には注意が必要である。MDS/AML に移行した場合は、造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、その予後は不良である。MDS/AML 移行例では、抗がん剤による化学療法、寛解導入療法を行うと好中球の回復が認めないため注意が必要となる。

## フォローアップ指針

G-CSF の投与で、感染症（敗血症）での生命予後は格段に進歩している。しかし G-CSF の長期投与と MDS/AML の発症頻度の関連が報告されており、慎重な経過観察が必要である。近年、本症における白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。第一段階として、G-CSF 受容体（*CSF3R*）に後天的な変異が発生する。それにより、C 末端を欠失した異常な G-CSF 受容体を持つ pre-leukemic 細胞となる。一部の症例では、これらの pre-leukemic 細胞に *RUNX1*、*ASXL1* などの遺伝子変異や、monosomy 7 などの染色体異常が加わり、AML へ進展すると考えられている[3][7]。従って、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髄検査、染色体検査、monosomy 7 の有無や、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。

### 診療上注意すべき点

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

### 予後、成人期の課題

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

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患
- 10 免疫疾患 大分類 5 原発性食細胞機能不全症および欠損症 細分類 35
- 指定難病
- 原発性免疫不全症候群 告知番号 65



表 1 先天性好中球減少症の分類

先天性好中球減少症	責任遺伝子	遺伝形式	合併所見
1. 重症先天性好中球減少症 (SCN)			
SCN1 (ELANE異常症)	<i>ELANE</i>	AD	MDS/白血病、SCNもしくは周期性好中球減少症
SCN2 (GFI1欠損症)	<i>GFI1</i>	AD	B/Tリンパ球減少
SCN3 (HAX1欠損症、kostmann症候群)	<i>HAX1</i>	AR	認知・神経学的障害、MDS/白血病
SCN4 (G6PC3欠損症)	<i>G6PC3</i>	AR	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
SCN5 (VPS45欠損症)	<i>VPS45</i>	AR	髓外造血、骨髓線維化、腎肥大
2. 糖原病1b型			
	<i>G6PT1</i>	AR	空腹時低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症、肝腫大
3. X連鎖性好中球減少症			
	<i>WAS</i>	XL GOF	好中球減少、骨髓球分化障害、単球減少、リンパ球異常
4. P14/LAMTOR2欠損症			
	<i>LAMTOR2</i>	AR	好中球減少、低ガンマグロブリン血症、CD8T細胞障害活性低下、部分白子症、成長障害
5. Barth症候群			
	<i>TAZ</i>	XL	心筋症、筋疾患、成長障害、好中球減少
6. Cohen症候群			
	<i>VPS13B</i>	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萎縮症			
	<i>USB1</i>	AR	網膜症、発達遅滞、顔面奇形、多形皮膚萎縮
8. JAGN1欠損症			
	<i>JAGN1</i>	AR	骨髓球分化障害、骨減少症
9. 3-Methylglutaconic aciduria			
	<i>CLPB</i>	AR	神経認知発達異常、小頭症、低血糖、筋緊張低、運動失調、痙攣、白内障、子宮内発育遅延
10. G-CSF受容体欠損症			
	<i>CSF3R</i>	AR	
11. SMARCD2欠損症			
	<i>SMARCD2</i>	AR	好中球減少症、発達障害、骨、造血幹細胞、骨髓異形成
12. Specific granule欠損症			
	<i>CEBPE</i>	AR	好中球減少、分葉核好中球
13. Shwachman-Diamond症候群			
	<i>SBDS</i>	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成
	<i>DNAJC21</i>	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成
	<i>EFL1</i>	AR	
14. HYOU1欠損症			
	<i>HYOU1</i>	AR	低血糖、炎症性合併症
15. SRP54欠損症			
	<i>SRP54</i>	AD	好中球減少、膵外分泌不全

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症予防・治療として G-CSF 投与は推奨される。

エビデンスの強さ Grade A 推奨 1

#### 要約

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

#### 解説

SCN に対する G-CSF 投与の有効性と安全性について検討した試験として、ランダム化比較試験と多施設共同観察研究の報告がある[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、抗菌薬投与は 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%、grade2-4の急性GVHDが21%と報告されている。慢性GVHDの1年累積発症率は20%であった。中央値4.6年の観察期間で二次がんの発症は認めていない。このことからHLA一致ドナーからの移植や、10歳以下の低年齢での移植は考慮されてもよいと報告している。複数の症例報告においても良好な移植成績が得られている。また最近のフランスからの報告では、2005年からSCNの移植適応を、それまでのG-CSFに無反応もしくは低反応を示す患者やAML/MDSを合併した患者から、G-CSFを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・がん学会雑誌* 2016, 53 巻 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, Beauvils 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.: HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. *Bone Marrow Transplant* 2020, 55:1614-1622.

## 慢性肉芽腫症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease: CGD) は、殺菌作用を示す活性酸素の産生障害によって、乳児期から重篤な感染症を繰り返す食細胞機能異常症である。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ある。日本人では、X連鎖遺伝のgp91<sup>phox</sup>型CGD (X-CGD) が約70%を占めるため、男女比はおおよそ7:1であり、地域による分布の偏りはない。

本来、好中球や単球、マクロファージなどの食細胞では、NADPHオキシダーゼ複合体によって活性酸素が産生され、病原体を殺菌する。しかし、本疾患では、NADPHオキシダーゼ複合体を構成するタンパク質の先天的な異常によって、活性酸素の産生が障害され殺菌能が低下する。特に、非H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>産生カタラーゼ陽性菌に対する殺菌作用が著明に低下するため、肺や肝臓、リンパ節、皮膚、骨など全身の臓器で、これらの病原体による感染症を発症する。また、さまざまな臓器で炎症に伴う肉芽腫が形成され、特に、広義の炎症性腸疾患に分類される肉芽腫性腸疾患は、本疾患の約半数に合併する。

本疾患の診断では、dihydrorhodamine 123 (DHR123) を用いた食細胞機能検査 (殺菌能検査) と遺伝子検査が有用である。治療は、主に対症療法と感染予防治療が行われ、根治療法として造血幹細胞移植が有効である。造血幹細胞移植を行わない場合、成人期に達する割合は約40%と推定され、結婚や出産[1]、成人病などを考慮し成人診療科との連携が必要となる。また、本疾患は遺伝性疾患のため、適切な時期に遺伝カウンセリングを実施することが推奨される。

#### 病因・病態

NADPHオキシダーゼ複合体は、主に、細胞膜タンパク質のgp91<sup>phox</sup>とp22<sup>phox</sup>、および細胞質内タンパク質のp47<sup>phox</sup>、p67<sup>phox</sup>、p40<sup>phox</sup>で構成される。この構成タンパク質のいずれかが障害されると活性酸素の産生障害をきたし、CGDを発症する。また、CYBC1はgp91<sup>phox</sup>の発現に関与するタンパク質で、CYBC1の機能喪失変異によってgp91<sup>phox</sup>の発現が低下し、CGDを発症する[2]。この構成成分により、本疾患は6つの病型 (gp91<sup>phox</sup>型、p22<sup>phox</sup>型、p47<sup>phox</sup>型、p67<sup>phox</sup>型、p40<sup>phox</sup>型、CYBC1型) に分類される。このうち、gp91<sup>phox</sup>をコードするCYBBは、X染色体に存在するため、gp91<sup>phox</sup>型CGDはX連鎖の遺伝形式を示し (X-CGD)、他の5病型は常染色体劣性の遺伝形式を示す (AR-CGD)。国内では、X-CGDの



頻度が約70%を占めるため、CGDは男性に多くみられる[3]。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

AR-CGDでは、X-CGDよりも感染症の罹患頻度が低い傾向がみられるが、重篤な感染症やBCG感染症を発症する危険性はX-CGDと同様に高い[4, 5]。

#### 1) 感染症

乳児期から深部感染症を繰り返し、難治性の経過を示す。主な感染症は、肺炎、膿瘍形成（皮下膿瘍、肝膿瘍、肺膿瘍、肛門周囲膿瘍、脳膿瘍）、化膿性リンパ節炎、骨髄炎、菌血症、蜂窩織炎、髄膜炎などである。

罹患部位によって原因菌は異なるが、主な病原体は、アスペルギルス、ブドウ球菌、セパチア、ノカルジア、非結核性抗酸菌、セラチア、クレブシエラ、緑膿菌、大腸菌、カンジダなどである[6]。また、BCGワクチン接種により、BCG感染症を発症する。

#### 2) 肉芽腫病変

CGDでは、呼吸器系、消化管、腎尿路系、リンパ節、肝臓、脾臓、脳、眼などあらゆる臓器で、炎症に伴い肉芽腫が形成される。詳細な機序は検討中だが、アポトーシスを起こした細胞に発現するphosphatidyl-serineの表出障害とエフェロサイトーシスの低下[7]、オートファジーの障害、IL-18の過剰産生[8]に伴うTNF $\alpha$ とIL-6の産生亢進[9]などの関与が報告されている。

また、これらの過剰炎症の機序に関連して、本疾患では肉芽腫性腸疾患を合併する。CGDに関連する腸疾患は、①肉芽腫性腸炎（CGD腸炎）、②閉塞性病変、③肛門周囲膿瘍・痔瘻に大別される。CGD腸炎は広義の炎症性腸疾患に分類され、下痢や血便、腹痛、発熱などの症状が持続する。閉塞性病変は、上部および下部消化管に発症し、肉芽腫により腸管壁が肥厚し、通過障害や逆流性食道炎をきたす。肛門病変の多くは、CGD腸炎や狭窄性病変に合併する。

### 2) 身体所見

成長障害や脾腫をきたすことがある。

### 3) 検査所見

血液検査では、顆粒球機能検査で殺菌能（活性酸素産生能）の欠損あるいは低下がみられる。

CGD腸炎では、内視鏡検査で非特異的な炎症性腸疾患の所見として血管透見像の消失や易出血、潰瘍などの所見を呈する。病理組織検査では、肉芽腫形成や

泡沫状組織球の集簇、炎症細胞浸潤を特徴とする。

#### 4) 鑑別診断

白血球接着不全症や高IgE症候群では、CGDで易感染性を示す病原体によって感染症を発症することが多い。また、サルコイドーシスは類上皮細胞やリンパ球浸潤を伴う肉芽腫を形成する。そのため、これらの疾患の鑑別を要する。

#### 5) 重症度分類

##### 1) 重症（全症例の90%）

食細胞の活性酸素産生能が全くみられず、抗菌薬や抗真菌薬等の感染予防（ST合剤・イトラコナゾールの内服、IFN $\gamma$ 皮下注）を行っても深部感染症が持続する症例。

##### 2) 中等症（全症例の10%）

活性酸素産生能を有する食細胞が5%程度、あるいはIFN $\gamma$ 療法によって活性酸素産生能が誘導される症例。X-CGD保因者で、X染色体の不活化により活性酸素産生能を有する食細胞が5%程度存在する症例。抗菌薬や抗真菌薬などの感染予防によって深部感染症を発症しない症例。

##### 3) 軽症（なし）

上記の感染予防が不要な症例。

### 診断

感染症や腸疾患などの臨床症状からCGDが疑われた場合、顆粒球機能検査（保険診療）により殺菌能を測定する。その際、DHR法を用いたフローサイトメトリー検査が推奨される。細胞膜タンパク質（gp91<sup>phox</sup>、p22<sup>phox</sup>）の発現は、抗gp91<sup>phox</sup>モノクローナル抗体（7D5）を用いたフローサイトメトリー解析で評価できる。また、細胞質内タンパク質（p47<sup>phox</sup>、p67<sup>phox</sup>）の発現は、各モノクローナル抗体を用いたウエスタンブロット解析やフローサイトメトリー解析で評価できる。これらタンパク質の発現解析は検査施設では実施できないが、日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）へ相談することとよい。

CGDの疾患関連遺伝子は、*CYBB* (gp91<sup>phox</sup>)、*CYBA* (p22<sup>phox</sup>)、*NCF1* (p47<sup>phox</sup>)、*NCF2* (p67<sup>phox</sup>)、*CYBC1* (CYBC1) であり、遺伝子検査（保険診療）を行い、診断を確定することが推奨される。

#### (1) 診断基準

##### 1) 確定診断

末梢血好中球の活性酸素産生能が5%未満で、以下のいずれかを満たす。

① 疾患関連遺伝子（*CYBB* (gp91<sup>phox</sup>)、*CYBA* (p22<sup>phox</sup>)、*NCF1* (p47<sup>phox</sup>)、

*NCF2*(p67<sup>phox</sup>)、*NCF4*(p40<sup>phox</sup>)、*CYBC1* (CYBC1) ) のうち、いずれかに遺伝子変異がある。

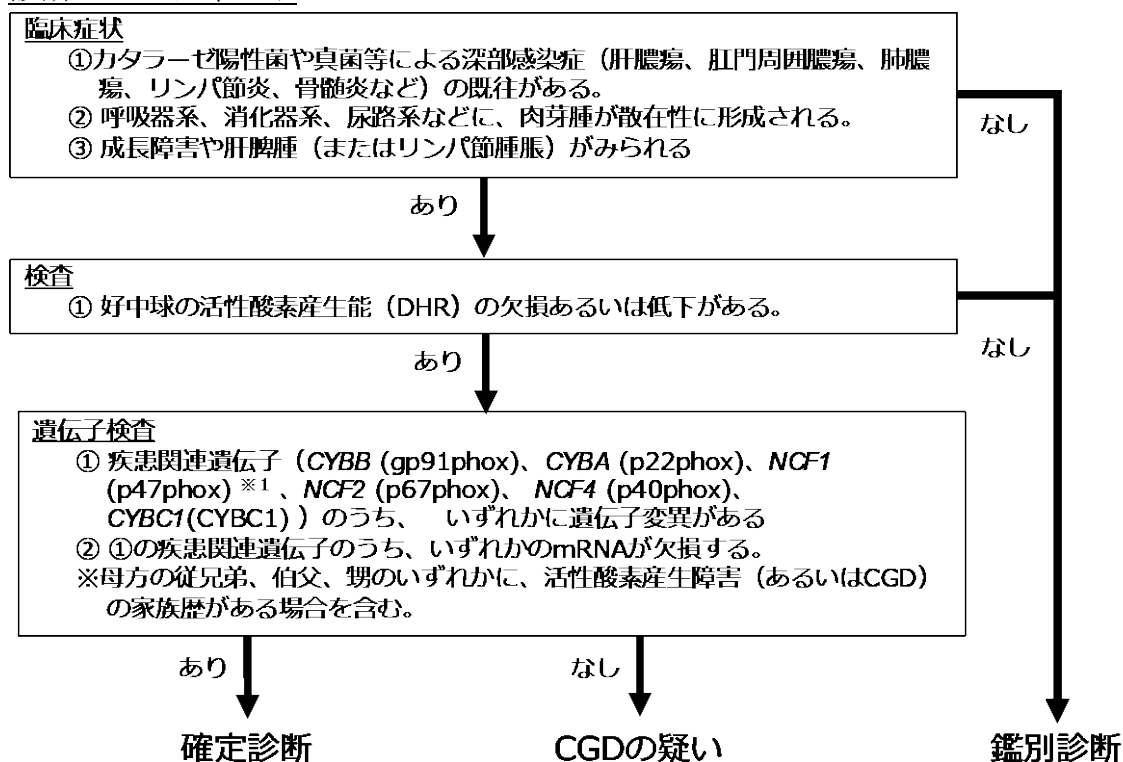
- ② ①の疾患関連遺伝子のうち、いずれかのmRNAが欠損する。
- ③ 母方の従兄弟、伯父、甥のいずれかに、活性酸素産生障害(あるいはCGD)の家族歴がある。

## 2) CGD疑い

末梢血好中球の活性酸素産生能が5%未満で、以下のいずれかを満たす。

- ① カタラーゼ陽性菌や真菌等による深部感染症（肝膿瘍、肛門周囲膿瘍、肺膿瘍、リンパ節炎、骨髄炎など）の既往がある。
- ② 呼吸器系、消化器系、尿路系のいずれかに、肉芽腫が散在性に形成される。
- ③ 成長障害や肝脾腫（またはリンパ節腫脹）がみられる。

### 診断フローチャート



※1. *NCF1*には2つの偽遺伝子（*NCF1b*, *NCF1c*）があるため、エクソン2のc.73-74del GTを含んだGene Scanによる量比解析およびMLPA法による偽遺伝子とのcross over解析が必要

## 治療

### (1) 感染症の予防

定期的な通院と検査、予防内服を継続し、感染症を早期に発見して重症化を防ぐことが重要となる。複数の後方視的検討により、ST合剤による細菌感染症の罹患頻度の減少が報告されている[10, 11]。また、イトリコナゾールにより、真菌感染症の予防効果が報告されている[12]。ST合剤とイトリコナゾールの予防内服は、すべてのCGD症例で推奨される。

IFN $\gamma$ 療法は、国内で臨床試験が行われ、約1/3の症例でCRP低下や感染症の罹患頻度の減少が認められた[13]。

### (2) 対症療法

病原体の同定および抗菌薬の感受性検査に基づき、適切な抗菌薬と抗真菌薬を選択する。病原体が同定されない場合、CGDの感染症で比較的頻度の高い病原体を標的とした抗菌薬と抗真菌薬を選択する。

CGD腸炎では、炎症性腸疾患に準じたステロイドや免疫調節薬による治療が報告されているが、感染症のリスクが高く、確立された治療法はない。そのため、JSIADや専門医療機関と連携し診療を行う。

### (3) 根治療法

造血幹細胞移植は、重症CGD症例および重篤な感染症に罹患したことのあ  
るCGD症例に推奨される。国内の報告（TRUMP報告2016）によると、臍帯  
血造血幹細胞移植と比較して、骨髄造血幹細胞移植の方が有意に優れてい  
た。

今後、造血幹細胞移植における前処置やHLA半合致移植（ハプロ移植）の  
検討のほか、レンチウイルスベクターを介した造血幹細胞遺伝子治療[14]の  
開発が期待される。

## フォローアップ指針

定期的な血液検査（ $\beta$ Dグルカン、真菌抗原検査を含む）を行い、異常な兆  
候がある場合、速やかにCT検査などの画像評価を行い、感染症の早期発見に務  
める。

## 診療上注意すべき点

BCG感染症やアスペルギルスなど日和見感染症だけでなく、乳児期に腸炎や  
肛門周囲膿瘍を初発症状とすることもある。

## 予後、成人期の課題

重症感染症やBCG感染症をきっかけに、免疫不全症が疑われ診断されること

が多い。造血幹細胞移植を行わない場合、成人期に達する症例は約40%と推定され、結婚や出産[1]、成人病などを考慮し成人診療科との連携が必要となる。また、小児期に診断される場合が多いため、遺伝カウンセリングは小児期だけでなく、患者が成人期（あるいは遺伝を理解できる年齢）に達した段階でも、実施することが推奨される。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患
- 指定難病

## 2章 推奨

**CQ 1** 慢性肉芽腫症に対して、生ワクチンや不活化ワクチンの接種は可能か。

### 推奨

BCG ワクチンの接種は禁忌である。

しかし、BCG ワクチン以外の生ワクチンと不活化ワクチンは、積極的に接種することが推奨される。

根拠の確かさ A

### 要約

BCG ワクチンの接種時期は、乳幼児の結核予防効果を高める目的で、平成 17 年に 4 歳未満から生後 6 か月未満へ変更されたが、平成 25 年以降は生後 1 歳までとなった。標準的な接種期間は生後 5~8 か月となっているが、自治体によっては、より早い時期に BCG ワクチンを接種することが勧められている。本疾患は、BCG 菌を含む抗酸菌および非結核性抗酸菌など細胞内寄生菌に対して易感染性を示す。BCG ワクチンの接種時期が早まることで、CGD の診断前に BCG ワクチンが接種され、重篤な BCG 感染症を発症する危険性が高まる。

### 解説

本疾患は、食細胞機能異常症であり、リンパ球を主体とする獲得免疫に異常はみられず、ウイルスに対する抗体産生能は維持される。そのため、麻疹や風疹、流行性耳下腺炎、ロタウイルス胃腸炎などウイルス感染症予防の生ワクチンでは、積極的な接種が推奨される。獲得免疫は障害されないため、細菌を含む不活化ワクチンの接種も推奨される。なお、T 細胞機能不全やメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症では、重篤な播種性 BCG 感染症を合併する頻度が高いが、CGD ではワクチン接種局所や所属リンパ節に留まりやすい傾向がみられる。

**CQ 2** インターフェロン $\gamma$ 療法は、感染予防として必要か。

### 推奨

難治性あるいは重篤な感染症を繰り返す CGD 患者に対して、インターフェロン $\gamma$ 療法を併用することを考慮しても良い。

根拠の確かさ C

### 要約

難治性あるいは重篤な感染症を繰り返す場合、国内の臨床試験に基づき、インターフェロン  $\gamma$  皮下注療法による感染予防を考慮しても良い。なお、インターフェロン  $\gamma$  皮下注療法による感染予防について、欧米で大規模な二重盲検比較試験が実施され、重篤な感染症の予防効果が報告されたが、異論もあり、欧州ではあまり普及していない。

## 解説

1994年に崎山らは、国内のCGD患者を対象として、「慢性肉芽腫症におけるインターフェロン  $\gamma$  長期投与の感染抑制効果」を検証する臨床試験を実施し、約1/3の患者でCRPの低下と感染症の罹患頻度が減少したことを報告した[13]。有効例のうち、スプライス異常によってCGDを発症した患者の一部で、mRNAが是正され活性酸素が産生される機序が報告された。

## 参考文献

1. M. Hisano, K. Sugawara, O. Tatsuzawa, et al: Bacteria-associated haemophagocytic syndrome and septic pulmonary embolism caused by Burkholderia cepacia complex in a woman with chronic granulomatous disease. *Journal of medical microbiology*.2007; 56: 702-705.
2. GA. Arnadottir, GL. Norddahl, S. Gudmundsdottir, et al: A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):4447-4455.
3. H. Nuno, [Two breakthroughs in CGD studies], *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2007; 30: 1-10.
4. D.B. Kuhns, W.G. Alvord, T. Heller, et al: Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2600-2610.
5. T. Ishikawa, M. Okai, E. Mochizuki, et al: BCG infections at high frequency in both AR-CGD and X-CGD patients following BCG vaccination. *Clin Infect Dis*. 2020.
6. J.A. Winkelstein, M.C. Marino, R.B. Johnston, et al: Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 155-169.
7. J.R. Brown, D. Goldblatt, J. Buddle, et al: Diminished production of anti-inflammatory mediators during neutrophil apoptosis and macrophage phagocytosis in chronic granulomatous disease (CGD). *J*

- Leukoc Biol.2003; 73: 591-599.
8. F.L. van de Veerdonk, C.A. Dinarello, Deficient autophagy unravels the ROS paradox in chronic granulomatous disease. *Autophagy*. 2014; 10: 1141-1142.
  9. J. Bylund, K.L. MacDonald, K.L. Brown, et al: Enhanced inflammatory responses of chronic granulomatous disease leukocytes involve ROS-independent activation of NF-kappa B. *Eur J Immunol*.2007; 37: 1087-1096.
  10. D.M. Margolis, D.A. Melnick, D.W. Alling, J.I. Gallin: Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis*.1990; 162: 723-726.
  11. Y. Kobayashi, D. Amano, K. Ueda, Y. Kagosaki, T. Usui: Treatment of seven cases of chronic granulomatous disease with sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP). *Eur J Pediatr*.1978; 127: 247-254.
  12. J.I. Gallin, D.W. Alling, H.L. Malech, et al: Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*.2003; 348: 2416-2422.
  13. 崎山幸雄、倉辻忠俊、布井博幸、他：慢性肉芽腫症におけるインターフェロン $\gamma$ 長期投与の感染抑制効果. *日本小児科学会雑誌*. 1994 ; 98: 1048-1056.
  14. DB. Kohn, C. Booth, EM Kang, et al: Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease. *Nat Med*. 2020;26(2):200-206.



## 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は、① NEMO (nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator) 蛋白をコードする *IKBK*G 遺伝子、② I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白をコードする *NFKB1A* 遺伝子の機能獲得型変異<sup>1</sup>、あるいは③ IKK $\beta$  蛋白をコードする *IKBKB* 遺伝子の機能獲得型変異によって発症する<sup>2</sup>。① *IKBK*G 遺伝子異常による場合 X 連鎖劣性遺伝形式をとり通常男性に発症するが、X 染色体不活化の偏りによって女性に発症した例も報告されている<sup>3</sup>。② *NFKB1A* 遺伝子異常および③ *IKBKB* 遺伝子異常による場合は常染色体優性遺伝形式をとる。NF- $\kappa$ B シグナル伝達障害に関連する分子の異常により、外胚葉の発生に重要な ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達障害による外胚葉形成異常 (歯牙欠損/萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛) を呈し、TNF- $\alpha$  受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 等からのシグナル伝達障害によって免疫不全を呈することを特徴とする疾患である。この疾患のほとんどは *IKBK*G 遺伝子異常によって男児におこり、出生男児 25 万人に 1 人の頻度である<sup>4</sup>。 *IKBK*G 遺伝子異常を原因とする場合、母に色素性失調症を認める事が少なくない。

#### 病因・病態

*IKBK*G、*NFKB1A*、*IKBKB* 異常のいずれにおいても、転写因子である NF- $\kappa$ B の機能異常が基本的な病態である。NF- $\kappa$ B は、細胞分化や免疫応答、アポトーシスの制御などに重要な役割を果たしている (図 1)<sup>5</sup>。

外胚葉の分化には、ectodysplasin および ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達が必要である。Ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達に NF- $\kappa$ B が関与しているため、この疾患では外胚葉形成異常が生じることになる (図 1)。

NF- $\kappa$ B の活性化障害は、TNF- $\alpha$  受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 などからの細胞内シグナル伝達にも異常をきたすため、さまざまな免疫異常を生じる。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常を来す (図 1)。 *IKBK*G 遺伝子異常では、炎症性腸疾患を発症しやすい。これは、TNF- $\alpha$  の作用による腸管上皮細胞のアポトーシスが亢進することによると考えられている<sup>6</sup>。

NF- $\kappa$ B は RANK (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B) や血管内皮細胞増殖因子受容体-3 (VEGFR-3) のシグナル伝達にも関与している (図 1)。

*IKBK* 遺伝子異常では、大理石病やリンパ浮腫を発症する事がある。大理石病は、**RANK** シグナル伝達障害による破骨細胞の分化障害や **TNF- $\alpha$**  の作用による破骨細胞のアポトーシスの亢進が関連していると考えられている。リンパ浮腫は **VEGFR-3** からのシグナル伝達障害が原因であると考えられている<sup>7</sup>。

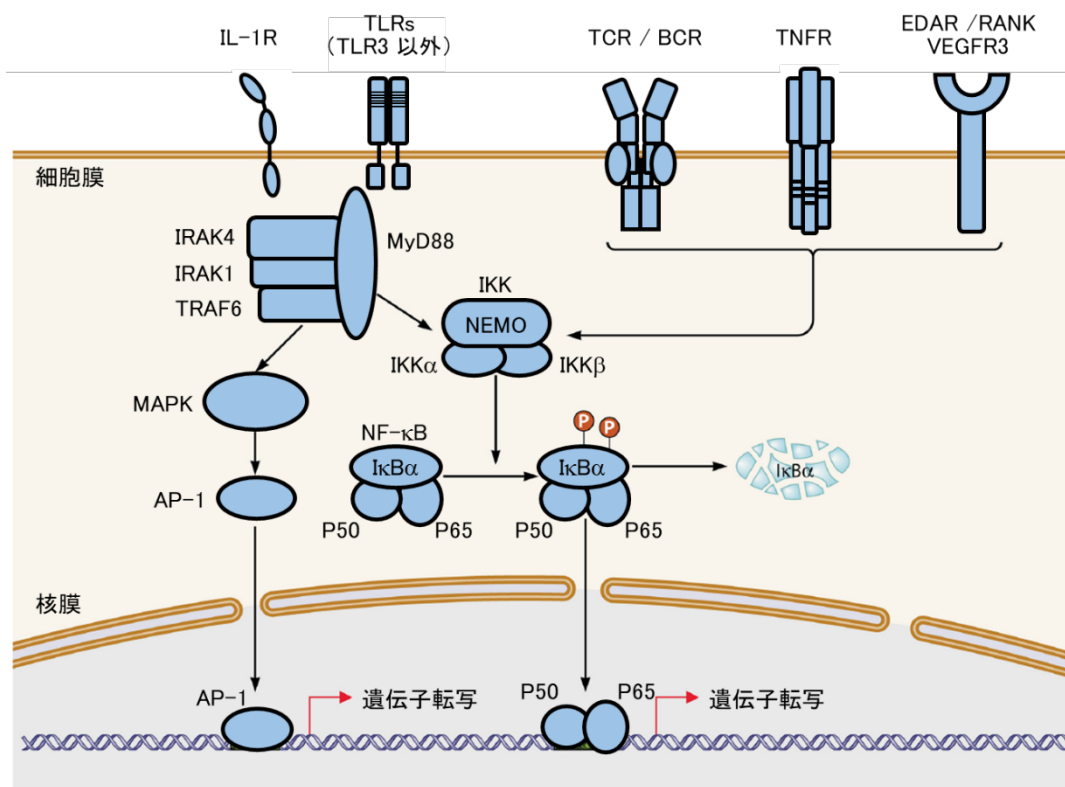


図 1. NF- $\kappa$ B の機能。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症では、NF- $\kappa$ B の活性化障害がおこる (Picard C et al. Clin Microbiol Rev 2011 をもとに作成)。EDAR : ectodysplasin 受容体。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

低出生体重児として出生することもある (表 1)。易感染性による症状と無汗症あるいは低汗症は臨床症状として重要である。細菌、ヘルペスウイルス (単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス)、真菌/ニューモシスチス・イロベチイ、抗酸菌などの感染症がおこりやすい。特に、莢膜多糖体に対する抗体産生不全のため、肺炎球菌感染症やインフルエンザ菌感染症がおこりやすく重症化しやすい。BCG 感染症がおこりやすいことも特徴である。易感染性が強い例では、一般ウイルスを含めた重症感染症がおこるため、早期の造血幹細胞移植を要する場合がある。大理石病、リンパ浮腫、自己免疫疾

患、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患を呈する事がある。

## 2) 身体所見

### (1) 外胚葉形成異常

外胚葉形成異常とは、皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の成異常である。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症では、77%にこのなかのいずれかの徴候が認められると報告されている<sup>4</sup>。ただし、歯牙の放出や毛髪の発達が不十分である乳児期早期には外胚葉形成異常の判定は難しい。

皮膚は、汗腺の無形性または低形成によって乾燥し、皺が多く色素が少ない。毛髪は粗で細かく色素が少ない。眉毛や睫毛、体毛は薄いか欠損する。歯牙の異常としては、完全無歯症または歯牙萌出遅延を伴う部分欠損、円錐状歯が認められる。まれに色素失調症様の色素沈着が認められる事がある。アトピー性皮膚炎の合併頻度が高い。顔貌の特徴は、眼上部の隆起を伴う前頭部の突出、頬部の平坦化、低い鼻梁、厚く外にめくれた唇、眼周囲の皺と色素過剰、突出した耳、耳介低位である。唾液や涙の分泌量は少なく、食道胃逆流現象の頻度が多いことが知られている。

症状	%	検査異常	%
外胚葉形成異常	77	高 IgM 血症	15
大理石病	8	低ガンマグロブリン血症	59
リンパ浮腫	8	高 IgA 血症	37
Small for Gestational Age	14	高 IgD 血症	40
自己免疫疾患・自己炎症性疾患	23	特異抗体産生不全	64
死亡	36	肺炎球菌抗体産生不全	81
易感染性	98	B 細胞シグナル伝達異常	94
細菌	86	TNF- $\alpha$ に対する反応低下	82
抗酸菌	44	IL-1 に対する反応低下	86
ニューモシスティス肺炎	8	TLR に対する反応低下	64
DNA ウイルス	21	NK 活性低下	100
髄膜炎	21		
肺炎	31		
敗血症／菌血症	33		
膿瘍	30		

表 1. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の臨床像

(Hanson EP et al. J Allergy Clin Immunol. 2008 をもとに作成)

### 3) 検査所見

本疾患は、一般的な免疫学的検査では所見に乏しいことも少なくない事に注意が必要である。液性免疫の異常としては、血清 IgG 低値、高 IgM・IgA・IgD 血症を呈することが多く、特異抗体産生能の低下、肺炎球菌特異的 IgG 産生能の低下を認める場合がある。*IKBK* 遺伝子異常では NK 活性が低下することが多い。*IKBK* 遺伝子異常による免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症ではリンパ球数や T 細胞数の減少が認められると報告されている<sup>2</sup>。

*IKBK* 遺伝子異常では、臨床像・検査所見に関して表 1 に示すような報告があり<sup>4</sup>、実際の臨床像が多彩であることがうかがえる。

### 4) 鑑別診断

無汗性外胚葉形成異常症は、ectodysplasin をコードする *ED1* 遺伝子や ectodysplasin 受容体遺伝子 (*DL* 遺伝子) 異常等によってもおこるので鑑別する必要があるが、これらの場合には免疫不全は呈さない。極めてまれな疾患ではあるが、*ORAI1* あるいは *STIM1* 遺伝子異常でも類似の臨床像を呈するため遺伝子検査などによる鑑別が必要である<sup>8</sup>。NF- $\kappa$ B 経路の異常として、*IRAK4* 欠損症や MyD88 欠損症や、*HOIL-1* 欠損症、*HOIP* 欠損症などが鑑別診断として重要である。乳幼児期に炎症性腸疾患を発症しやすい点からは、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、*IL-10* 欠損症、*IL-10* 受容体欠損症、*XIAP* 欠損症などを鑑別する必要がある。

### 5) 重症度分類

細胞性免疫と液性免疫および自然免疫が障害され、ほとんどの例で高度の易感染性を呈し、感染予防のための抗菌薬および必要に応じて免疫グロブリンの定期的補充などの治療が必要である。侵襲性感染症の頻度が高く、感染症のコントロールが困難な場合には造血幹細胞移植の適応となる。炎症性腸疾患や大理石病などの重症な症状もみられることがある。さらに外胚葉形成異常に対する治療が必要である。比較的軽い症状を呈するとされている *NFKB1A* 遺伝子の truncation 変異を原因とする患者でも、感染予防のために免疫グロブリンの定期補充を要している<sup>9,10</sup>。以上のことを考慮し、すべて重症とする。

### 合併症

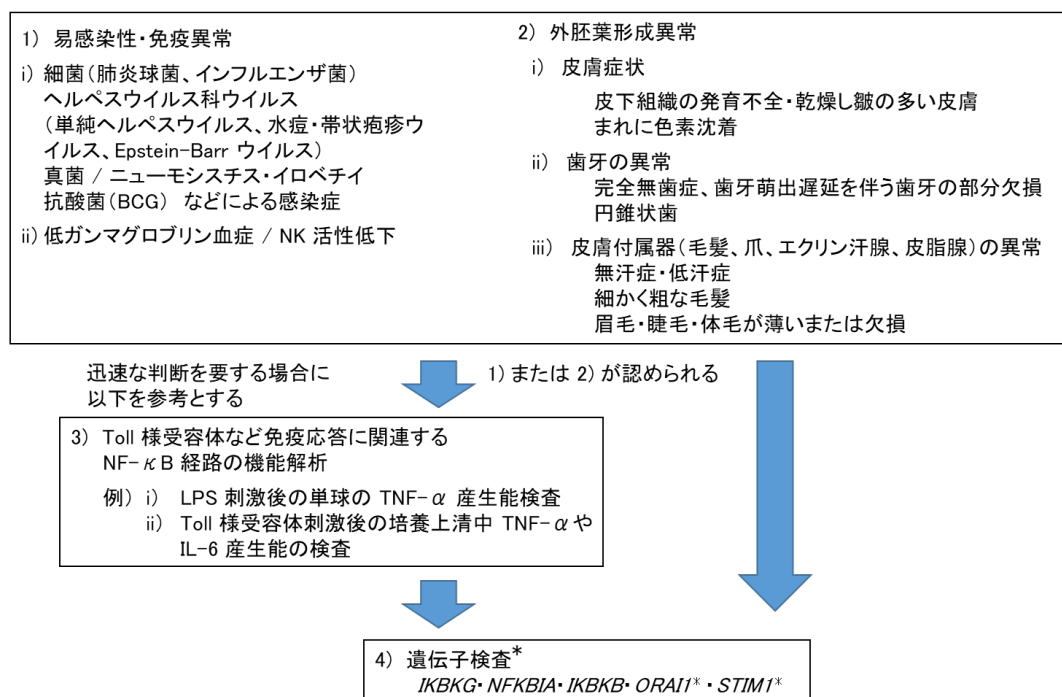
ステロイドや生物学的製剤による治療がなされている場合、感染症の合併に十分な注意が必要である。炎症性腸疾患による栄養障害を合併することがある。

### 診断

易感染性あるいは外胚葉形成異常症を呈する場合、この疾患が疑われる。易感染性に関しては、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの細菌、真菌／ニューモシスチス・イロベチイ、ヘルペスウイルス科ウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス）、抗酸菌（BCG を含む）、などによる感染症を繰り返したり、重症化した場合、あるいは、低ガンマグロブリン血症や NK 活性低下が見られた場合に、この疾患が疑われる。新生児期～乳児期に突然侵襲性細菌感染症で発症することもある。即ち、自然免疫、液性免疫、細胞性免疫のいずれにも障害がある事がこの疾患の特徴であることを念頭において診断を進める。多くは外胚葉形成異常を呈するが、乳幼児期は外胚葉形成異常が明確に出現していないため、診断が困難な場合があり、加えて、必ずしも外胚葉形成異常を呈するとは限らない事にも注意が必要である。

この疾患が疑われた場合、NF- $\kappa$ B 経路の機能解析を行うことで迅速にスクリーニングが可能であるが保険診療外の検査であるため、フローチャートに示すように直接遺伝子解析に進んで良い。外胚葉形成異常および易感染性の症状の有無に関わらず、この疾患に直接関連する *IKBK*G、*NFKB1A* あるいは *IKBKB* 遺伝子の異常を認める場合に確定診断とする。なお、*IKBK*G 遺伝子検査においては、pseudogene が検査結果に影響するため注意が必要である。また、deep intron 領域の遺伝子変異が原因となる事も報告されている。

### 診断フローチャート



\* 病的意義が不明の場合には機能解析によって確認する。

## 治療

この疾患は、臨床像が多彩であるので、臨床像に応じて治療方針を立てる必要がある。細菌感染症とくに侵襲性細菌感染症が急速に悪化することがあるので、可能性がある場合には迅速に静注抗菌薬による治療を開始すること必須である。また、ほとんどの患者で特異抗体産生不全がみられることから、免疫グロブリンの定期的補充は重要であると考えられる。多くは易感染性が強く、ST合剤や抗真菌剤等による感染予防が必要になる。一部の患者では、全身性の炎症を来し、ステロイドの投与を要する事がある<sup>11</sup>。

炎症性腸疾患は難治性であることが多く、抗炎症剤やステロイド、免疫抑制剤やTNF阻害薬などの生物学的製剤が用いられるが、感染症に対する厳重な注意が必要であり薬剤の適応を慎重に考慮する事が重要である。

免疫不全が重症である場合、造血幹細胞移植の適応となる。大理石病やリンパ浮腫を呈している場合には易感染性が強いことが知られており<sup>5</sup>、造血幹細胞移植の適応となることが多い<sup>1</sup>。造血幹細胞移植後の全生存率は74%と報告されており、造血幹細胞移植後も易感染性が改善しない場合があることも報告されている<sup>12</sup>。移植前に抗酸菌感染症や炎症性腸疾患がある場合には移植成績が低下すると報告されており、造血幹細胞移植によって炎症性腸疾患は治癒しない。炎症性腸疾患に対してTNF阻害薬が有効であるとの報告があるが<sup>13</sup>、易感染性を増悪させてしまう可能性を考慮して慎重に行う必要がある。

## フォローアップ指針

感染症のコントロールが重要である。症状が多彩であることに注意が必要である。外胚葉形成異常については皮膚科や歯科との協力が必要である。感染症のコントロールが困難な例や大理石病やリンパ浮腫を呈している場合には造血幹細胞移植の適応となり、そのスケジュールを考慮した管理を行う。

## 診療上注意すべき点

遺伝性に配慮した家族への説明が必要である。予防接種については、生ワクチンは禁忌である。不活化ワクチンは接種しても良いが明確な効果は期待できない事が多い。

## 予後、成人期の課題

長期予後に関する報告が少ないため、詳細は明らかではないが、高度の易感染性を呈する事が多く、侵襲性感染症のために早期に死亡することもあり、成人期まで生存した例も報告されている。炎症性腸疾患などの重症な病状を認める場

合があることも予後に大きく影響する。感染症がコントロールできない場合には造血幹細胞移植の適応となるが、造血幹細胞移植後の全生存率は 74%と報告されており、造血幹細胞移植後も易感染性が改善しない場合があることも報告されている<sup>12</sup>。造血幹細胞移植でも炎症性腸疾患は治癒しないと報告されており、移植適応は慎重である必要がある。学童期～成人期まで達した患者では、それまでのさまざまな疾患経過による複雑な臨床像を呈する事が多く、感染症対策を中心とした、きめ細やかな対応が必要となる。

1. Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Allergol Int.* 2012;61(2):207-217.
2. Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, et al. Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency. *J Exp Med.* 2018;215(11):2715-2724.
3. Lei K, Zhang Y, Dong Z, Sun Y, Yi Z, Chen Z. A novel 1-bp deletion mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation causing severe X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in a Chinese girl. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(1):60-62.
4. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappa B essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1169-1177.
5. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IkappaBalpha deficiency. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):490-497.
6. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature.* 2007;446(7135):557-561.
7. Doffinger R, Smahi A, Bessia C, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet.* 2001;27(3):277-285.
8. Lian J, Cuk M, Kahlfuss S, et al. ORAI1 mutations abolishing store-operated Ca(2+) entry cause anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
9. McDonald DR, Mooster JL, Reddy M, Bawle E, Secord E, Geha RS. Heterozygous N-terminal deletion of IkappaBalpha results in

functional nuclear factor kappaB haploinsufficiency, ectodermal dysplasia, and immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):900-907.

10. Petersheim D, Massaad MJ, Lee S, et al. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1060-1073 e1063.
11. Yoshioka T, Nishikomori R, Hara J, et al. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency caused by a novel NFKBIA mutation, p.Ser36Tyr, presents with mild ectodermal dysplasia and non-infectious systemic inflammation. *J Clin Immunol.* 2013;33(7):1165-1174.
12. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017;130(12):1456-1467.
13. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):39-49.

## 2章 推奨

### CQ1 ST合剤は感染予防に使用すべきか

#### 推奨

易感染性がある場合には、細菌およびニューモシスチス・イロベチイ感染の予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ	C
推奨の強さ	1

#### 要約

この疾患では液性免疫、細胞性免疫、自然免疫のいずれも障害がみられ細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染の予防は重要な課題である<sup>1</sup>。この疾患におけるST合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態でのニューモシスチス・イロベチイ感染症予防におけるST合剤の有効性は確立しており<sup>2-5</sup>、慢性肉芽腫症やIRAK4欠損症、MyD88欠損症などの他の原発



性免疫不全症でも細菌感染予防に対する有効であると考えられている<sup>5,6</sup>。造血幹細胞移植を受けた *NEMO* 遺伝子の hypomorphic 遺伝子異常の hemizygote (免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の最も多いタイプ) では、造血幹細胞移植を受ける以前に、抗菌剤の予防内服とガンマグロブリンの補充を受けていた患者では、感染症の反復がみられなかったと報告されている<sup>7</sup>。

## 解説

一般細菌による易感染性を呈する原発性免疫不全症では、感染症の予防に ST 合剤が良く用いられている。実際に自然免疫不全症である *IRAK4* 欠損症や *MyD88* 欠損症、抗体産生不全症や好中球減少症・慢性肉芽腫症における感染予防に用いられており、重症感染症が予防できていると考えられている。この疾患では肺炎球菌やインフルエンザ菌、ブドウ球菌などによる侵襲性細菌感染症が重症化しやすいため、感染予防のために推奨される。

1. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappa B essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1169-1177.
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1977;297(26):1419-1426.
3. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1987;316(26):1627-1632.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-15):1-112.
5. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med*. 1983;99(5):657-674.
6. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with *IRAK-4* and *MyD88* deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(6):403-425.

7. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood*. 2017;130(12):1456-1467.

**CQ2** 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか

**推奨**

この疾患では、カンジダなどの真菌感染症が起りやすく重症化する事があるため、易感染性が強い場合には感染予防のために用いることが推奨される。

根拠の確かさ C

推奨の強さ 1

**要約**

この疾患では細胞性免疫不全のため真菌感染症を起しやすく重症化しやすく、感染予防が重要な課題である。本疾患におけるイトラコナゾールなどの抗真菌剤予防内服の効果は確認されていないが、同様に真菌感染症を起しやすい慢性肉芽腫症では、イトラコナゾールの予防内服の効果を確認されている<sup>1</sup>。

**解説**

この疾患では易感染性の程度がさまざまである。易感染性の強い場合にはイトラコナゾールの投与が推奨される。

1. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2416-2422.

**CQ3** 免疫グロブリンの定期投与は感染予防として必要か

**推奨**

この疾患では、特異抗体産生不全がみられる事が多い。また低ガンマグロブリン血症を呈する場合もある。低ガンマグロブリン血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的免疫グロブリン投与が推奨される。

根拠の確かさ C

推奨の強さ 1

## 要約

この疾患では、自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれも、ある程度以上の障害が見られる。液性免疫では、特異抗体産生不全が高頻度で見られる。低ガンマグロブリン血症を呈する場合もあり、易感染性に大きな影響を与える。この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある<sup>1,2</sup>。

## 解説

低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

1. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):210-212.
2. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):S1-S46.

**CQ4** 造血幹細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか

### 推奨

この疾患で重症の易感染性を呈し、感染症のコントロールが困難である場合に、造血幹細胞移植が適応となる。適応については詳細な検討が必要であり、慎重に判断する。

根拠の確かさ C

推奨の強さ 2

## 要約

この疾患では、易感染性の程度がさまざまであり、いろいろな感染予防対策を行っていても、感染症のコントロールが困難な場合がある。特にリンパ浮腫や大理石病を呈している場合には易感染性が強く、多くの場合造血幹細胞移植が必要である。

造血幹細胞移植による免疫能の回復が報告されている<sup>1,2</sup>。他方この疾患に対する造血幹細胞移植では、生着不全などの合併症が多いことが知られている。腸管病変の改善のためには造血幹細胞移植は有効ではないとされている<sup>2-4</sup>。移植後の全生存率は70%台であると報告されており、移植前に抗酸菌感染症や炎症性腸疾患がある場合には移植成績が低下すると報告されている<sup>2</sup>。

## 解説

易感染性が強い場合には造血幹細胞移植の適応である。造血幹細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標はないが、移植合併症が多い点などに留意して慎重に適応を考える必要がある。

1. Abbott JK, Quinones RR, de la Morena MT, Gelfand EW. Successful hematopoietic cell transplantation in patients with unique NF-kappaB essential modulator (NEMO) mutations. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(11):1446-1447.
2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017;130(12):1456-1467.
3. Pai SY, Levy O, Jabara HH, et al. Allogeneic transplantation successfully corrects immune defects, but not susceptibility to colitis, in a patient with nuclear factor-kappaB essential modulator deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1113-1118 e1111.
4. Klemann C, Pannicke U, Morris-Rosendahl DJ, et al. Transplantation from a symptomatic carrier sister restores host defenses but does not prevent colitis in NEMO deficiency. *Clin Immunol.* 2016;164:52-56.

## CQ5 炎症性腸疾患に対して TNF 阻害薬は適応となるか

### 推奨

TNF- $\alpha$  は、この疾患における炎症性腸疾患の病態に密接に関連しており、炎症性腸疾患の治療に、TNF 阻害薬は有効であると報告されている。炎症性腸疾患のコントロールが困難である場合には、免疫不全状態に注意しながら TNF 阻害薬による治療を行うことは、患者の QOL 向上のためにも考慮すべきである。

根拠の確かさ C

推奨の強さ 2

## 要約

患者の 20%程度に炎症性腸疾患がみられ、難治性であり、ステロイドや免疫抑制剤による治療の効果がよくないことが多い<sup>1</sup>。小児期に起こりやすく体重増加不良を来すなど患者の長期的管理上、大きな問題である。また、造血幹細胞移植の成績にも影響すると報告されている<sup>2</sup>。炎症性腸疾患では、TNF- $\alpha$ が病態に強く関連しており、TNF 阻害薬が有効である。腸管上皮において NEMO を欠損するマウスでは、炎症性腸疾患を起こすことが報告され TNF- $\alpha$ によって腸管上皮の細胞死や炎症が誘導されることが示されている<sup>3</sup>。また実際に、重症の炎症性腸疾患を呈した患者に TNF 阻害薬が有効であったことが報告されている<sup>4</sup>。免疫抑制状態をさらに増悪させる可能性もあるため、TNF 阻害薬の使用には十分な感染症対策が重要である。

## 解説

一般的に、TNF 阻害薬は、炎症性腸疾患の治療として用いられている。この疾患でみられる炎症性腸疾患も、TNF- $\alpha$ が病態の基盤になっていることが知られている。他方、この疾患自体、免疫不全状態を基本病態としており、TNF 阻害薬が免疫不全状態を増悪させる可能性も考慮しておく。

1. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1169-1177 e1116.
2. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017;130(12):1456-1467.
3. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature.* 2007;446(7135):557-561.
4. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):39-49.

## 先天性補体欠損症

### 1 章 疾患の概説

#### 疾患背景

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

1. 補体系活性化にかかわる分子
  - 1) 古典経路 (C1,C4,C2)、レクチン経路(MBL, FCN1, FCN2, FCN3, CL-K1, CL-L1, CL-P1, MASP1, MASP2, 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様々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発揮する。病原体の表面に結合した C3b はオプソニン作用によって貪食の促進、マクロファージやリンパ球の補体レセプターを介して獲得免疫にも関与する 1) 2)。また 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こす確率が低く、そのために臨床で発見されて診断される例が極めて少ないと推測される。

図1

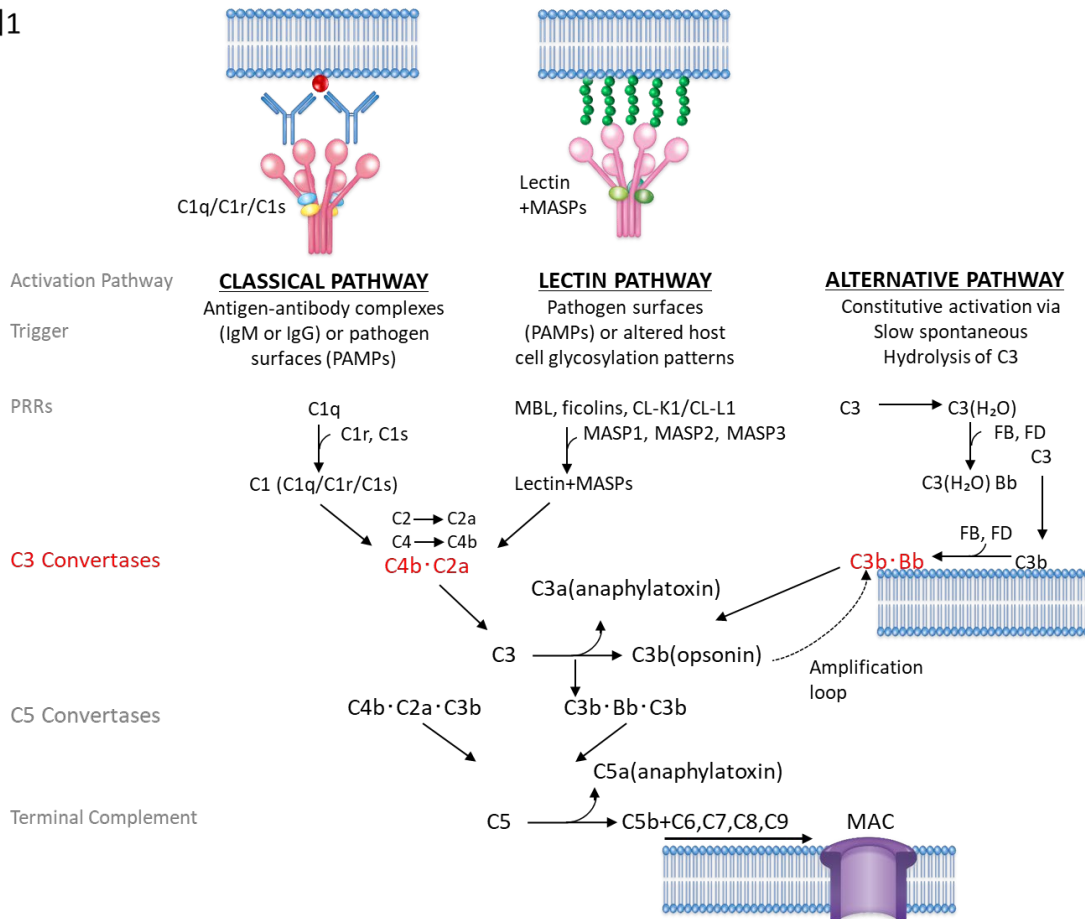


表1					
先天性補体欠損症	報告数 <sup>1)</sup>	日本人での報告	主たる臨床所見	その他の所見	備考
<b>古典経路</b>					
C1q	++	+	SLE	再発性感染症	93%にSLEまたはSLE様症状
C1r	++	-	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
C1s	+	+	SLE	再発性感染症, 橋本病, VAHS	
C4	++	-	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
C2	+++	-	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
<b>レクチン経路</b>					
MBL	+++	+	感染症 (細菌, ウイルス)	SLE, RA	ほとんど健康、人種を問わず5-10%に完全欠損症あり
CL-K1	+	-	3MC症候群		
MASP-2	+	-	再発性細菌感染症	自己免疫疾患	多くは健康、欧米では7-15/10,000で報告
MASP-3	+	-	3MC症候群		MASP-3とMASP-1はMASP-1遺伝子のアイソフォームである
Ficolin-3	+	-	再発性細菌感染症	SLE	H-ficolinまたはHakata antigenとも呼ばれる
<b>第二経路</b>					
B	+	-	髄膜炎菌による菌血症		
D	+	-	髄膜炎菌、大腸菌、肺炎球菌感染		
P	+++	-	髄膜炎菌性髄膜炎		伴性劣性、致死率が高い
<b>C3</b>					
C3	++	+	再発性細菌感染症	SLE	
<b>終末経路</b>					
C5	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康、ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C6	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康、ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C7	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康、ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C8 $\alpha$ - $\gamma$	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康、ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C8 $\beta$	++	-	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康、ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C9	+++	+	ときに髄膜炎菌性髄膜炎		ほとんどは健康、ただし髄膜炎のリスクは高い、日本人の0.1%に完全欠損症
<b>制御因子</b>					
C1-INH	+++	+	再発性血管性浮腫	自己免疫疾患	常染色体優性
I	++	-	再発性重症細菌感染症	aHUS	重症感染症はホモ変異、aHUSはヘテロ変異で発症
H	++	+	aHUS	MPGNII	多くはヘテロ変異で発症
C4bp	+	-	血管性浮腫、ペーチェット病様症状		
MCP (CD46)	++	-	aHUS		多くはヘテロ変異で発症
DAF (CD55)	++	-	タンパク漏出性胃腸症	血栓症	後天性PIG-A遺伝子異常で、DAF、CD59が欠損してPNHとなる
CD59	++	+	溶血性貧血、ギランバレー様症状		
<b>補体レセプター</b>					
CR2 (CD21)	+	-	再発性細菌感染症、低ガンマグロブリン血症		
CR3 (CD11b/CD18)	++	+	再発性細菌感染症		$\beta$ 鎖(CD18)の欠損で生じるため $\alpha$ 鎖(CD11b)も欠損して好中球機能異常を呈する <sup>2)</sup>

1) 世界での報告数 ++ : <10例、 + : <10~50例、 +++ :  $\geq$ 50例

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 など健康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

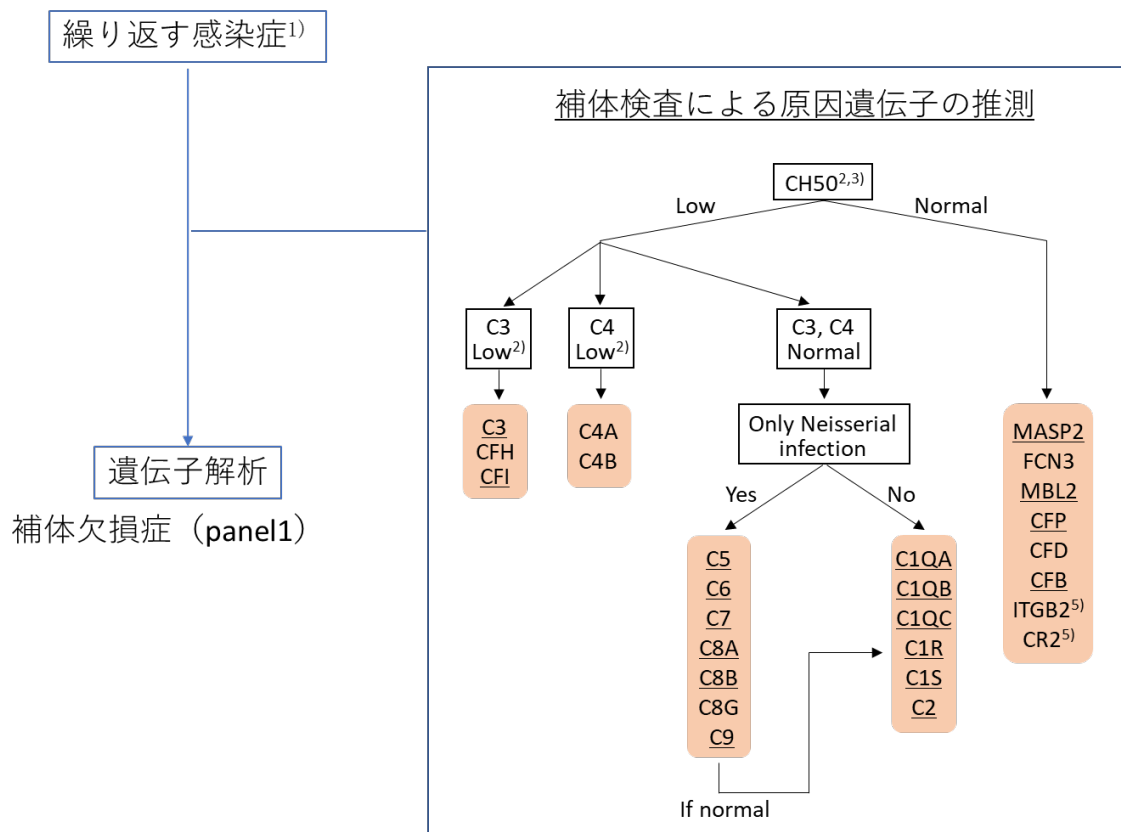
古典経路の欠損症では、SLE などの免疫複合体病を合併することがある。

### 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に上記の遺伝子検査に進むこと。
- 3) C1～C8 欠損症では CH50 は通常検出感度以下になる。C9 欠損症では、通常 CH50 は正常値の 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。

## 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)をジフテリアトキシノ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 12)。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/kekaku-kansenshou/hib/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/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ダンス 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歳の日本人健康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 を投与されていない場合は 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菌薬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薬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 (24)(25)(26)。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 (27)。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

## 高 IgE 症候群

### 1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

疾患名： 高 IgE 症候群

病態

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 (TGFB1 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。

STAT3 欠損症は常染色体優性遺伝形式をとる。STAT3 のミスセンス変異がほとんどを占め、機能的にはドミナントネガティブ効果を示す変異が多い。STAT3 は多くのサイトカイン・増殖因子のシグナル伝達に重要な役割を果たしており、STAT3 欠損症では様々な臨床像を引き起こす。STAT3 欠損症では Th17 サイトカイン産生能の低下が認められ、その結果、上皮細胞におけるケモカインやβ-ディフェンシン等の抗菌物質の産生が低下する結果、肺や皮下組織などのブドウ球菌を中心とした感染症が起りやすくなる。STAT3 の機能低下によって STAT1 の機能が亢進する結果、真菌に対する易感染性がおこると考えられている。ZNF341 (Zinc Finger Protein 341) が欠損すると、STAT3 の転写活性が低下するため、常染色体劣性遺伝の高 IgE 症候群を発症する。

### 2. 小児期における一般的な診療（概略）

乳幼児期から皮膚膿瘍や肺炎などの感染症を繰り返す原発性免疫不全症で、アトピー性皮膚炎様の皮膚炎を伴うことも多い。多くは孤発例であるが、一部は常染色体優性遺伝あるいは常染色体劣性遺伝の遺伝形式を示す。

常染色体優性遺伝の高 IgE 症候群は、転写因子 STAT3 の機能喪失型変異によって発症し、高 IgE 症候群の原因の多くを占める。本疾患では、STAT3 の機能が低下し、ブドウ球菌やカンジダ真菌症による感染症を繰り返す。また、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。血液検査では、血清 IgE の高値や、末梢血好酸球の増多を特徴とする。また、ZNF341 (Zinc Finger Protein 341) が欠損する

と、STAT3の転写活性が低下するため、常染色体劣性遺伝の高IgE症候群を発症する。この他、International Union of Immunological Societies (IUIS)の最新の分類では、IL6受容体欠損症、IL6シグナル伝達異常症、ERBIN欠損症、TGFB1欠損症 (Loeys-Dietz症候群)、Comel-Netherton症候群、PGM3欠損症、CARD11欠損症が高IgE症候群に含まれる<sup>1</sup>。この分類では、DOCK8欠損症は複合免疫不全症に、Tyk2欠損症は自然免疫不全症のメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の中に含まれているが、類似した臨床像を呈する。

高IgE症候群は、臨床症状と血液検査によって診断される。アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health; NIH) で考案された臨床症状によるスコアリング方式は、常染色体優性遺伝の高IgE症候群 (STAT3欠損症) の鑑別診断を行なう上で有用である<sup>2</sup>。確定診断のため、高IgE症候群に関連する遺伝子 (*STAT3*, *ZNF341*, *IL6R*, *IL6ST*, *ERBB2IP*, *TGFB1*, *TGFB2*, *SPINK5*, *PGM3*, *CARD11* など) の遺伝子検査が行われる。

治療として、感染症を予防するために、抗菌薬 (ST合剤) や抗真菌薬 (イトラコナゾール、フルコナゾールなど) が用いられる。また、予防接種による効果が低い患者では、定期的な免疫グロブリン補充療法も検討される。常染色体優性遺伝の高IgE症候群 (STAT3欠損症) では、血液疾患以外の合併症の進行は抑えられないため、一般に、造血幹細胞移植は推奨されない。対照的に、DOCK8欠損症の移植成績は比較的良いと報告されている<sup>3</sup>。

感染症以外の臨床像も多く認められる。以下に、主要な臨床症状に対する具体的な医療的対応について述べる。

#### (1) 歯科診療

乳歯脱落遅延による歯列の不正・二枚歯、口腔内カンジダ症、齲蝕等の治療や口腔内ケアおよびその指導。

#### (2) 皮膚科診療

アトピー様の皮疹やカンジダ皮膚炎・外陰炎の治療・管理。

#### (3) 整形外科診療

側弯症や骨折・骨髄炎の治療・管理。

#### (4) 呼吸器内科

繰り返す肺炎の結果として現れる肺機能障害や、肺嚢胞に対する治療・管理。

日常の診療では、定期的に外来を受診し、血液検査や画像検査 (単純エックス線、CTなど) が行われる。現段階で予後予測する基準は確立されていないが、常染色体優性遺伝の高IgE症候群 (STAT3欠損症) では、大多数が成人期に達する。感染症など様々な合併症を発症するため、進学や就職した後も、生活が制限されることがある。そのため、日常の生活指導や精神的サポートなど、コメデ

ィカルと連携した自立支援が求められる。今後、社会的な支援制度の拡充も期待される。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等を含む）

成人期へ移行する多くは、常染色体優性遺伝の高IgE症候群(STAT3欠損症)である。免疫機能の低下に伴い感染症のリスクが高いことから、感染症内科が中心となり診療を継続することが推奨される。さらに、免疫機能が低下する疾患を診療する血液内科も、主な診療科の一つとなる。また、小児期と同様に、成人期にも多彩な臨床像を呈することから、呼吸器内科、整形外科、リハビリテーション科、皮膚科、歯科など専門診療科との幅広い連携が必要になる（表1）。その他、血液腫瘍性疾患を合併することもあり、感染症との鑑別に注意を要する。

さらに、本疾患は常染色体優性遺伝の遺伝形式を示すため、患者の子供（次世代）に遺伝する可能性が高いため、10代後半までに遺伝カウンセリングを開始することが推奨される。また、妊娠に伴う感染症のリスクも高いため、女性患者では、産婦人科との連携を考慮する。

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科 免疫科 血液科	感染症内科 免疫内科 血液内科	感染予防（抗生剤、免疫グロブリン補充療法） 感染症の対症療法
診療連携	呼吸器内科		呼吸器感染症、呼吸機能障害の治療
	皮膚科		皮膚炎、皮膚疾患
	歯科		乳歯の脱落遅延、二枚歯
	整形外科		骨折、骨髄炎
	リハビリテーション科		リハビリテーション
	産婦人科		妊娠、出産
	遺伝診療科		遺伝カウンセリング

表1. 診療科と診療内容

### 4. 成人期の課題

#### STAT3欠損症

常染色体優性遺伝の高IgE症候群（STAT3欠損症）では、感染症の予防治療が継続されることから、小児期から長期の薬物治療が行われる。そのため、成人期になり、薬剤性の肝機能障害や腎機能障害などの臓器障害をきたすことがある。なお、思春期には、しばしば怠薬するケースもあり、重篤な感染症のリスクになり得る。感染症では特にブドウ球菌による肺炎を繰り返しやすく、その結果、肺の嚢胞を形成し呼吸不全に至ることも有る。そのため肺炎の発症をできる限り予防する事が重要である。



定期的な通院、重症感染症や骨折などにより、学校や職場を長期に休むこともある。そのため、進学や就労に支障をきたすことがある。また、結婚して、子供や家族を養う立場では、本疾患に関連して仕事が制限されることは、患者本人だけでなく家族にとって大きな問題となる。難病は障害者総合支援法の対象に追加されたが、現行の制度では、原発性免疫不全症の診断だけでは障害者手帳を取得できない。

また、女性患者では、妊娠中に重症感染症を発症することがあるため、あらかじめ妊娠前に感染症の治療を行う。妊娠中はST合剤とイトラコナゾールによる感染予防を継続するが、胎児への影響も考慮し、主治医との相談が必要となる。感染症を発症した場合には、産婦人科や感染症科と連携し適切な治療が必要となる。

## 5. 社会支援（小児期、成人期）

高IgE症候群は、小児慢性特定疾患に認定されており、18歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。

また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

### 【参考文献】

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24-64.
2. Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet.* 1999;65(3):735-744.
3. Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Treatment for Patients with DOCK8 Deficiency. *J Aller Cl Imm-Pract.* 2019;7(3):848-855.



## 原発性免疫不全症候群患者の移行期医療に関する手引き

原発性免疫不全症候群は、単一遺伝子異常により、免疫機能異常をきたす先天性慢性疾患であるが、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、「子ども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、日常の生活指導に加えて、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。

## 疾患別 移行支援ガイド案\_XLA\_Ver 5.0

### **X連鎖無ガンマグロブリン血症**

#### 1. 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。

#### 2. 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、さまざまなクリニカルクエスチョンに対する検討は”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。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等を含む）

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	小児科	血液内科 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		膿痂疹、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>

#### 4. 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。

#### 5. 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.