

II. 分担研究報告

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

毛細異形成症の診療ガイドライン作成について

研究分担者 村松秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 講師

研究協力者 津村悠介 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 医員

研究要旨 原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり、細網異形成症を担当した。細網異形成症はAK2欠損により発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる、好中球減少と難聴を伴う複合免疫不全症の1つである。診断基準作成にあたっては、これまでの文献知見をまとめた上で、欧州免疫不全症学会 (ESID) における診断基準等を参考にした。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、細網異形成症の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

B. 研究方法

細網異形成症に関してこれまでに得られている臨床知見に基づいて、診断基準を策定し、推奨される移植前処置について言及した。

C. 研究結果

●診断基準

主要症状として、生後数週間以内の重症感染症（特に細菌感染症）、および好中球減少（骨髄球の分化障害）を認めた場合にはRDを疑う。検査所見では、末梢血T細胞は欠損または著減（ $<300/\mu\text{L}$ ）しており、PHA幼若化試験が正常の10%未満である。好中球も欠損または著減しており（ $<200/\mu\text{L}$ ）、骨髄では骨髄系細胞の分化障害を呈するのが特徴的である。RDを疑う臨床症状および検査所見について表1にまとめた。遺伝子検査でAK2に病的意義の報告がある変異またはnull variantを両アリルに検出する場合は、本疾患と確定診断する。病的意義の報告がある変異を片アリルのみ、あるいは変異は検出しないが臨床症状および検査所見からRDの疑いが強いものについては、専門家にコンサルトする。本疾患の診断のフローチャートを図1に示す。

●重症度分類

AK2遺伝子異常を有するRDの典型例は好中球減少を伴う複合免疫不全症を発症し、重症であるが、抗体産生不全が中心で好中球減少症やT細胞機能低下は伴わない症例も報告されている。

●移植前処置

重症複合免疫不全を呈するRDに対しては造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。生後早期から細菌感染症で発症することが多く、合併する感染症や臓器障害の程度から前処置強度を検討する必要があるが、ドナー骨髄球の生着を確保し、移植後の好中球数減少を避けるためには骨髄破壊の前処置を用いることが推奨される。

D. 考察

典型的な好中球減少を伴う重症複合免疫不全症では本疾患を疑うことが可能である。非典型例では再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、先天性造血不全症候群との鑑別が困難である。これらの疾患との鑑別および治療方針決定に遺伝子検査が必要である。本疾患は、免疫能を再構築出来なければ致命的であり、現時点では可及的速やかな造血幹細胞移植を施行することが望まれる。前処置なし、および強度減弱前処置を用いた造血幹細胞移植においては、生着不全や好中球減少再燃の頻度が高いと報告されている。リンパ球生着だけでなく、骨髄球の生着も確保するため、骨髄破壊の前処置を推奨する。推奨前処置レジメンは移植症例がまだ少ないため定まっ

ていないが、ブスルファンを用いた骨髄破壊的前処置は有望な候補のひとつである。今後の症例蓄積が望まれる。

E. 結論

細網異形成症の診断基準を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanazaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021 May;56(5):1013-1020.

2) Takafuji S, Mori T, Nishimura N, Yamamoto N, Uemura S, Nozu K, Terui K, Toki T, Ito E, Muramatsu H, Takahashi Y, Matsuo M, Yamamura T, Iijima K. Usefulness of functional splicing analysis to confirm precise disease pathogenesis in Diamond-Blackfan anemia caused by intronic variants in RPS19. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021 Sep;38(6):515-527.

3) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Aug;148(2):639-644.

4) Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, Imaya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Narita K, Kitazawa H, Ichikawa D, Taniguchi R, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y.

Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2021 Sep 1;106(9):2511-2515.

5) Urata T, Imamura T, Osone S, Muramatsu H, Takahashi Y, Hosoi H. Genetic Study of Fanconi Anemia in Infancy Revealed FANCI Mutations and Defective ALDH2 Variant: A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Mar 1;44(2):e438-e441.

6) Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsui N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H. Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *Front Immunol.* 2022 Feb 23;13:786375.

2. 学会発表

1) 村松秀城, 愛知県における重症複合免疫不全症新生児オプショナルスクリーニングの取り組み. 第85回東海小児血液懇話会. 2021/6/22, 口演, Web.

2) 片岡伸介, 川島 希, 村松秀城, 佐治木大知, 津村悠介, 前村 遼, 今屋雅之, 若松学, 濱田太立, 谷口理恵子, 西川英里, 成田 敦, 西尾信博, 小島勢二, 大西秀典, 高橋義行. PSMB9遺伝子変異による新規 I 型インターフェロン異常症の1例. 第12回東海信州免疫不全症研究会, 2021/7/31, 口演, Web.

3) 川島 希, 片岡伸介, 村松秀城, 大西秀典, 奥野友介, 今屋雅之, 山森彩子, 若松学, 濱田太立, 西川英里, 成田 敦, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. プロテアソーム・サブユニット異常がプロテアソーム機能の喪失と過剰なインターフェロン経路活性化をきたす. 第83回日本血液学会学術集会, 2021/9/23-25, 口演, 仙台 (ハイブリッド) .

4) 村松秀城. Genetic diagnosis process for inherited bone marrow failure syndrome. 第83回日本血液学会学術集会 (シンポジ

別添 4

ウム) , 2021/9/23-25, 口演, 仙台 (ハイブリッド) .

5) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura T, Sakai Y, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC新生児マススクリーニングで同定したFOXN1-SCIDの一例. 第63回日本小児血液・がん学会, 2021/11/25-27, 口演, Web.

6) Tsumura Y, Wakamatsu M, Muramatsu H, Okuno Y, Nakajima Y, Ito T, Nakamura T, Sakai Y, Kojima S, Takahashi Y. Cartilage-hair hypoplasia diagnosed after positive newborn optional screening for SCID. 第63回日本小児血液・がん学会, 2021/11/25-27, 口演, Web.

7) 山下大紀, 若松 学, 村松秀城, 小島大英, 片岡伸介, 奥野友介, 中村富美子, 酒井好美, 伊藤哲哉, 高橋義行. 愛知県原発性免疫不全症新生児マススクリーニングで見つかった重症複合免疫不全症の一例. 第63回日本小児血液・がん学会, 2021/11/25-27, 口演, Web.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 臨床症状と検査所見

Table1. RD が疑われる臨床症状と検査所見

RD を疑うべき兆候 :

- ・生後数週間以内の細菌感染症
- ・好中球数低値
- ・G-CSF 製剤不応性の好中球数低下
- ・リンパ球数低値
- ・骨髄所見 : 前骨髄球レベルでの骨髄球分化停止
- ・感音性難聴/聴力障害

付加的所見 (RD に特異的ではない) :

- ・母由来の血球生着 (maternal T cell の検出)
- ・早期産児
- ・Small for gestational age
- ・貧血、血小板減少
- ・血族婚の両親

図1. 診断フローチャート

