別添 4

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

分類不能型免疫不全症（CVID）、高 IgM 症候群、IgG サブクラス欠損症の診療ガイドラインについて

研究分担者　森尾　友宏　東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者　今井　耕輔　東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座
金兼　弘和　東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座

研究要旨

抗体産生不全症は、古典的な易感染型の原発性免疫不全症の中では、最多の割合を占めている疾患群である。HIGM は、CD40L 欠損症、CD40 欠損症、AID 欠損症、UNG 欠損症、ミスマッチ修復異常症（MSH6, PMS2）が代表的疾患であるが、クラススイッチ再構成には非相同末端修復を利用しているため、V(D)J 再構成異常を来たし、CID を呈する疾患も多い。また、CVID に含まれる疾患にも、T 細胞でのシグナル伝達障害や、T 細胞分化障害を合併する場合に、遅発型複合免疫不全症（LOCID）の病型をとる疾患も含まれる。また、IgG サブクラス欠損症に見える疾患の中にも、活性化 PI3K δ 症候群のように CID を呈する疾患も含まれる。さらに、自己免疫疾患を呈する CVID の中には、BCD の軽症例の場合もある。従って、これらの疾患の診療にあたっては、診断時の TREC・KREC による T 細胞・B 細胞新生能評価、フローサイトメトリーによる分化障害の評価に加え、原因遺伝子検査が重要である。一方、抗体産生不全症については、原因遺伝子不明の例も未だ多数あり、疾患の機序についても未だ完全には明らかではないため、臨床症状・所見をもとにした診断により、有効な免疫グロブリン補充療法や感染予防が行われ、予後の改善を図る必要がある。今後、原因遺伝子の解明、病態解析、遺伝子異常ごとの合併症・長期予後の評価、及び根治治療である造血幹細胞移植療法の適応や最適化の議論を進めることが重要と考える。

A．研究背景・目的

抗体産生不全症は、その機序から、1）T 細胞異常による複合免疫不全症（CID/SCID）、2）B 細胞欠損症（BCD）、3）免疫グロブリンクラススイッチ障害による高 IgM 症候群（HIGM）、IgG サブクラス欠損症、4）記憶 B 細胞、形質細胞の分化障害による分類不能型免疫不全症（CVID）に分けられる。古典的な易感染型の原発性免疫不全症の中では、最多の割合を占めている疾患群である。

前回（2018 年度）のガイドライン策定後、研究の進展により、新たな原因遺伝子の報告や治療法の進展などもあったこともあり、今回ガイドラインの改定を行った。

B．研究方法

欧州免疫不全症学会のガイドラインを参考とし、Pubmedを用いた文献検索により、最新の研究結果を用いて、前回策定したガイドラインの見直しを行った。研究班班会議の際に、出席した専門家からの意見をもとに微修正を行った。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、研究を行った。

C．研究結果・考察

HIGM は、CD40L 欠損症、CD40 欠損症、AID 欠損症、UNG 欠損症、ミスマッチ修復異常症（MSH6, PMS2）が代表的疾患であるが、クラススイッチ再構成には非相同末端修復を利用しているため、V(D)J 再構成異常を来たし、CID を呈する疾患も多い。そのため診断フローチャートでは、FACS に加え、TREC、KREC を調べること、保険適用となった遺伝子検査を行う事を盛り込み、より迅

速な診断と適切な治療につなげることをめざすこととした。

CVID に含まれる疾患にも、特に成人例で、T 細胞でのシグナル伝達障害や、T 細胞分化障害を合併する場合に、遅発型複合免疫不全症（LOCID）の病型をとる疾患や B 細胞欠損症を呈する疾患も含まれるため、早い段階に TREC,KREC 検査で新生能を見極めておくことが望まれる。また、新規疾患も国内で発見された APRIL、Aiolos、Ikaros、などが、保険適用の遺伝子検査で診断可能となったので、積極的な利用が望まれる。一方で、CVID は原因不明の例が 90%近くであり、特に成人例では、そのメカニズムについての研究が進行中である。そのため、指定難病、小児慢性特定疾患の診断にあたっては、遺伝子診断は必須ではなく、臨床的診断で構わないことを周知する必要がある。治療についても、特に成人例で、速やかな補充療法につながっておらず、診断後も感染症に罹患する例があるため、こちらについても適応症が「低または無ガンマグロブリン血症」であり、原因は問われてないことを一般に周知する必要があると考えられる。

IgG サブクラス欠損症に見える疾患の中にも、活性化 PI3K δ 症候群（APDS)のように CID を呈する疾患も含まれるため、やはり TREC・KREC による T 細胞・B 細胞新生能評価、フローサイトメトリーによる分化障害の評価に加え、原因遺伝子検査が重要である。原因遺伝子が明らかになることで、ヒトにおける IgG サブクラススイッチのメカニズムの解明につながるものと思われる。IgG2 サブクラス欠損症も免疫グロブリン補充による感染予防に対して保険適応が通っており、積極的な活用が期待される。

D．結論

今後、抗体産生不全症の原因遺伝子の解明、病態解析、遺伝子異常ごとの合併症・長期予後の評価、及び根治治療である造血幹細胞移植療法の適応や最適化の議論を進めることが重要と考える。

E. 論文発表

1) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. J Clin Immunol. 2022 Jan 4. doi: 10.1007/s10875-021-01199-w.
2) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. J Clin Immunol. 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5. Epub 2021 Aug 27.
3) Tomomasa D, Isoda T, Mitsuiki N, Yamashita M, Morishita A, Tomoda T, Okano T, Endo A, Kamiya T, Yanagimachi M, Imai K, Kanegane H, Takagi M, Morio TSuccessful ruxolitinib administration for a patient with steroid-refractory idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic stem cell transplantation: A case report and literature review. Clin Case Rep. 2021 Dec 22;9(12):e05242. doi: 10.1002/ccr3.5242. eCollection 2021 Dec. PMID: 34987813
4) Toyohara M, Kajiho Y, Toyofuku E, Takahashi C, Owada K, Kanda S, Harita Y, Ohnishi H, Wada T, Imai K, Kanegane H, Morio T, Oka A. An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with Pneumocystis pneumonia: A case report. Clin Case Rep. 2021 Nov 16;9(11):e05093. doi: 10.1002/ccr3.5093. eCollection 2021 Nov.
5) Isshiki K, Kamiya T, Endo A, Okamoto K, Osumi T, Kawai T, Arai K, Tomizawa D, Ohtsuka K, Nagahori M, Imai K, Kato M, Kanegane H. Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. Int J Hematol. 2021 Nov 1. doi: 10.1007/s12185-021-03245-0.
6) Okano T, Nishimura A, Inoue K, Naruto T, Tokoro S, Tomoda T, Kamiya T, Simbo A, Akutsu Y, Okamoto K, Yeh T, Isoda T, Yanagimachi M, Kaji

wara M, Imai K, Kanegane H, Mori M, Morio T, Takagi M. Somatic mutation in RUNX1 underlies mucocutaneus inflammatory manifestations. Rheumatology (Oxford). 2021 Sep 16:keab513. doi: 10.1093/rheumatology/keab513. 2021 Dec. PMID: 34528076.

7) Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, Zhang P, Meertens L, Bolze A, Materna M, Korniotis S, Gervais A, Talouarn E, Bigio B, Seeleuthner Y, Bilguvar K, Zhang Y, Neehus AL, Ogishi M, Pelham SJ, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Soler-Palacín P, Colobran R, Martin-Nalda A, Rivière JG, Tandjaoui-Lambiotte Y, Chaïbi K, Shahrooei M, Darazam IA, Olyaei NA, Mansouri D, Hatipoğlu N, Palabiyik F, Ozcelik T, Novelli G, Novelli A, Casari G, Aiuti A, Carrera P, Bondesan S, Barzaghi F, Rovere-Querini P, Tresoldi C, Franco JL, Rojas J, Reyes LF, Bustos IG, Arias AA, Morelle G, Christèle K, Troya J, Planas-Serra L, Schlüter A, Gut M, Pujol A, Allende LM, Rodriguez-Gallego C, Flores C, Cabrera-Marante O, Pleguezuelo DE, de Diego RP, Keles S, Aytekin G, Akcan OM, Bryceson YT, Bergman P, Brodin P, Smole D, Smith CIE, Norlin AC, Campbell TM, Covill LE, Hammarström L, Pan-Hammarström Q, Abolhassani H, Mane S, Marr N, Ata M, Al Ali F, Khan T, Spaan AN, Dalgard CL, Bonfanti P, Biondi A, Tubiana S, Burdet C, Nussbaum R, Kahn-Kirby A, Snow AL; COVID Human Genetic Effort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-; Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group, Bustamante J, Puel A, Boisson-Dupuis S, Zhang SY, Béziat V, Lifton RP, Bastard P, Notarangelo LD, Abel L, Su HC, Jouanguy E, Amara A, Soumelis V, Cobat A, Zhang Q, Casanova JL. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. Sci Immunol. 2021 Aug 19;6(62):eabl4348. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4348.

8) Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen LB, Shaw E, Morio T, Tanaka J, Dalmau D, Tharaux PL, Sene D, Stepanian A, Megarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath JR, Franco JL, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P, Castagnoli R, Delmonte OM, Zhang Y, Snow AL, Holland SM, Biggs C, Moncada-Vélez M, Arias AA, Lorenzo L, Boucherit S, Coulibaly B, Anglicheau D, Planas AM, Haerynck F, Duvlis S, Nussbaum RL, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha AA, El Bakkouri J, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Dupont A, Kurolap A, Metz CN, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros LA, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D, Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye SG, Burrel S, Duffy D, Quintana-Murci L, Klocperk A, Kann NY, Shcherbina A, Lau YL, Leung D, Coulongeat M, Marlet J, Koning R, Reyes LF, Chauvineau-Grenier A, Venet F, Monneret G, Nussenzweig MC, Arrestier R, Boudhabhay I, Baris-Feldman H, Hagin D, Wauters J, Meyts I, Dyer AH, Kennelly SP, Bourke NM, Halwani R, Sharif-Askari NS, Dorgham K, Sallette J, Sedkaoui SM, AlKhater S, Rigo-Bonnin R, Morandeira F, Roussel L, Vinh DC, Ostrowski SR, Condino-Neto A, Prando C, Bonradenko A, Spaan AN, Gilardin L, Fellay J, Lyonnet S, Bilguvar K, Lifton RP, Mane S; HGID Lab; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; NIAID Immune Response to COVID Group; NH-COVAIR Study Group; Danish CHGE; Danish Blood Donor Study; St. James's Hospital; SARS CoV2 Interest group; French COVID Cohort Study Group; Imagine COVID-Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19; Biobank Investigators; COVID Human Genetic Effort; CONSTANCES cohort; 3C-Dijon Study; Cerba Health-Care; Etablissement du Sang study group, Anderson MS, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Vandreakos E, Hermine O, Pujol A, Peterson P, Mogensen TH, Rowen L, Mond J, De

bette S, de Lamballerie X, Duval X, Mentré F, Zins M, Soler-Palacin P, Colobran R, Gorochov G, Solanich X, Susen S, Martinez-Picado J, Raoult D, Vasse M, Gregersen PK, Piemonti L, Rodríguez-Gallego C, Notarangelo LD, Su HC, Kisand K, Okada S, Puel A, Jouanguy E, Rice CM, Tiberghien P, Zhang Q, Cobat A, Abel L, Casanova JL. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. Sci Immunol. 2021 Aug 19;6(62):eabl4340. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4340.

9) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kato M, Kamiya T, Hoshino A, Yanagimachi M, Arai K, Takeuchi I, Toita N, Imamura T, Sasahara Y, Sugita J, Hamamoto K, Takeuchi M, Saito S, Onuma M, Tsujimoto H, Yasui M, Taga T, Arakawa Y, Mitani Y, Yamamoto N, Imai K, Suda W, Hattori M, Ohara O, Morio T, Honda K, Kanegane H. Hematopoietic Cell Transplantation Rescues Inflammatory Bowel Disease and Dysbiosis of Gut Microbiota in XIAP Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jul 8:S2213-2198(21)00765-0. doi: 10.1016/j.jaip.2021.05.045.

10) Yamashita M, Kuehn HS, Okuyama K, Okada S, Inoue Y, Mitsuiki N, Imai K, Takagi M, Kanegane H, Takeuchi M, Shimojo N, Tsumura M, Padhi AK, Zhang KYJ, Boisson B, Casanova JL, Ohara O, Rosenzweig SD, Taniuchi I, Morio T. A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. Nat Immunol. 2021 Jul;22(7):893-903. doi: 10.1038/s41590-021-00951-z. Epub 2021 Jun 21.

11) Kato T, Tamura Y, Matsumoto H, Kobayashi O, Ishiguro H, Ogawa M, Tsujikawa K, Hasegawa Y, Sakamoto M, Konagaya M, Houzen H, Takagi M, Imai K, Morio T, Yokoseki A, Onodera O, Nonoyama S. Immunological abnormalities in patients with early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia. Clin Immunol. 2021 Jun 9:108776. doi: 10.1016/j.clim.2021.108776. Epub 2021 Jun 9.

12) Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, Rojas-Restrepo J, Maccari ME, Schwab C, Gabrysch A, Warnatz K, Goldacker S, Patiño V, Wolff D, Okada S, Hayakawa S, Shikama Y, Kanda K, Imai K, Sotomatsu M, Kuwashima M, Kamiya T, Morio T, Matsumoto K, Mori T, Yoshimoto Y, Dybedal I, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzelkova L, Lorenz HM, Sullivan KE, Heimall J, Moutschen M, Litzman J, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Snapper S, Giulino-Roth L, Svaton M, Platt CD, Hambleton S, Neth O, Gosse G, Reinsch S, Holzinger D, Kim YJ, Bakhtiar S, Atschekzei F, Schmidt R, Sogkas G, Chandrakasan S, Rae W, Derfalvi B, Marquart HV, Ozen A, Kiykim A, Karakoc-Aydiner E, Králíčková P, de Bree G, Kiritsi D, Seidel MG, Kobbe R, Dantzer J, Alsina L, Armangue T, Lougaris V, Agyeman P, Nyström S, Buchbinder D, Arkwright PD, Grimbacher B. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jun 7:S0091-6749(21)00891-5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.039. Epub 2021 Jun 7.

13) Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, Ehl S, Uzel G, Tomoda T, Okano T, Imai K, Carpenter B, Ip W, Rao K, Worth AJJ, Laberko A, Mukhina A, Néven B, Moshous D, Speckmann C, Warnatz K, Wehr C, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Bleesing JJ, Dara J, Dvorak CC, Ghosh S, Kang HJ, Markelj G, Modi A, Bayer DK, Notarangelo LD, Schulz A, Garcia-Prat M, Soler-Palacín P, Karakükcü M, Yilmaz E, Gambineri E, Menconi M, Masmas TN, Holm M, Bonfim C, Prando C, Hughes S, Jolles S, Morris EC, Kapoor N, Koltan S, Paneesha S, Steward C, Wynn R, Duffner U, Gennery AR, Lankester AC, Slatter M, Kanakry JA. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2021 May 24:S0091-6749(21)00810-1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.036. 2021 May 24.

14) Suri D, Rikhi R, Jindal AK, Rawat A, Sudhakar M, Vignesh P, Gupta A, Kaur A, Sharma J, Ahluwalia J, Bhatia P, Khadwal A, Raj R, Uppuluri R, Desai M, Taur P, Pandrowala AA, Gowri V, Madkaikar MR, Lashkari HP, Bhattad S, Kumar H, Verma S, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Chan KW, Lee PP, Lau YL, Singh S. Wiskott Aldrich Syndrome: A Multi-Institutional Experience From India. Front

Immunol. 2021 Apr 16;12:627651. doi: 10.3389/fimmu.2021.627651.
15) Totsune E, Nakano T, Moriya K, Sato D, Suzuki D, Miura A, Katayama S, Niizuma H, Kanno J, van Zelm M C, Imai K, Kanegane H, Sasahara Y, Kure S. Case Report: Infantile-Onset Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Caused by Novel Compound Heterozygous LRBA Variants. Front Immunol. 2021 Apr 12;12:677572. doi: 10.3389/fimmu.2021.677572.

2. 学会発表

1) 江藤昌平, 津村弥来, 永島慎太郎, Paul Bastard, 岡本圭祐, 鹿島田健一, 遠藤明史, 溝口洋子, 田中純子, 中釜悠, 城戸康年 貫井陽子, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, Jean-Laurent Casanova, 岡田賢. 本邦における COVID-19 重症度別 I 型インターフェロン中和抗体保有状況の算出および COVID-19 重症化スクリーニングの検討. 第５回日本免疫不全・自己炎症学会・学術総会, 20220212. WEB
2) 友政弾, 日衛嶋栄太郎, 宮本尚幸, 新里大毅, 金子修也, 谷田けい, 満生紀子, 磯田健志, 山下基, 神谷尚宏, 清水正樹, 高木正稔, 今井耕輔, 八角高裕, Menno van Zelm, 森尾友宏, 金兼弘和. UNC13D の tandem duplication を認めた FHL3. 第５回日本免疫不全・自己炎症学会・学術総会, 20220212. WEB
3) 谷田けい, 大橋若奈, 杉田ひなた, 岡野翼, 尾崎富美子, 能勢哲, 堀口泰典, 加藤善一郎, 大西秀典, 今井耕輔, 森尾友宏, 長谷耕二, 金兼弘和. 本邦で発見したB細胞欠損女児における新奇 SLC39A7 遺伝子変異と ZIP7 機能異常. 第５回日本免疫不全・自己炎症学会・学術総会, 20220212. WEB
4) 鍔田拓那, 梅澤夏佳, 友政弾, 豊福悦史, 金子修也, 清水正樹, 今井耕輔, 八角高裕, 野田聖二, 佐藤元彦, 保田晋助. 成人期に血球貪食性リンパ組織珠症を発症し、PRF1 遺伝子に複合ヘテロミスセンス変異を同定した 1 例. 第５回日本免疫不全・自己炎症学会・学術総会, 20220212. WEB
5) 友政 弾, 満生 紀子, 磯田 健志, 西村聡,遠藤 明史,高木 正稔, 梶原 道子, 今井耕輔, 森尾 友宏, 金兼 弘和. Artemis 欠損症に対する TCRαβCD19 除去移植. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会, 20211125. WEB
6) 谷田けい, 大橋若菜, 杉山ひなた, 岡野翼, 尾崎富美子, 能勢哲, 堀口泰典, 加藤善一郎, 大西秀典, 今井耕輔, 森尾友宏, 長谷耕二, 金兼弘和. ZIP7 異常による B 細胞欠損女児. 第 49 回日本臨床免疫学会総会, 20211029. 東京及び WEB
7) 關中佳奈子, 關中悠仁, 今井耕輔, 金兼弘和, 野々山恵章. 成人期に診断された CTLA4 ハプロ不全による原発性免疫不全症の一例. 第 49 回日本臨床免疫学会総会, 20211028. 東京及び WEB
8) 寺田圭吾, 駒井俊彦, 清水寿顕, 清水正樹, 真保麻美, 伊良部仁, 金子修也, 常名政弘, 西川貴子, 岡村僚久, 庄田宏文, 矢冨裕, 今井耕輔, 藤尾圭志. 全身性強皮症および抗 ARS 抗体症候群様の自己免疫疾患を呈した遅発型複合免疫不全症の 1 例. 第 49 回日本臨床免疫学会総会, 20211028. 東京及び WEB
9) 永松優一, 磯田健志, 友政弾, 満生紀子, 山下基, 遠藤明史, 神谷尚宏, 今井耕輔, 金兼弘和, 高木正稔, 森尾友宏, 早期強化療法後にも頭蓋内残存腫瘤影の精査を要した T 細胞急性リンパ性白血病,第 124 回日本小児科学会学術集会,2021,京都（ポスター）

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