

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

## IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症の診療ガイドラインの改訂

研究分担者 高田 英俊 筑波大学医学医療系小児科  
研究協力者 穂坂 翔 筑波大学附属病院小児科

### 研究要旨

IRAK4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4) 欠損症、MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) 欠損症、および慢性皮膚粘膜カンジダ症は自然免疫不全症の代表的疾患である。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は、確定診断に結びつく特徴的な臨床検査所見がないため、診断が困難であることが多く、侵襲性細菌感染症による死亡率も高いことから、診断・治療および感染予防に関する適切なガイドラインが必要であると考えられる。また、慢性皮膚粘膜カンジダ症は、慢性的なカンジダ感染症を特徴としているが、近年その原因が解明されて以降、その臨床像が従来の認識とは異なる面があることが明らかになってきた。慢性皮膚粘膜カンジダ症は長期的な真菌感染の管理および合併症の早期診断・治療が重要である。これらの点を明確にしなが、これまでの診療ガイドラインの改訂を行った。

### A. 研究目的

自然免疫不全症 (defects in intrinsic and innate immunity) のうち、IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症に関して、平成 30 年に作成した診療ガイドラインを見直し、必要と思われる部分を修正し改訂した。

### B. 研究方法

ガイドラインの内容が正確に伝わるようにわかりやすい記載内容にするよう注意しながら、平成 30 年以降に報告された最新の論文を参考にしながら、必要な箇所を修正・追記した。

(倫理面への配慮)

倫理面に配慮しながら、これらの希少疾患の特徴を具体的な病像を提示しながら記載した。

### C. 研究結果

IRAK4 欠損症は国内の報告患者数が増加しており、今後も新たな患者が同定される事が見込まれるため、現時点での患者数を限定せず、大まかな数字として提示することにした。IRAK4 欠損症・MyD88 欠損症は、乳幼児期に侵襲性細菌感染症がおこる事が大きな問題であり、この点を強調した。診断の参考となる臍

帯脱落遅延は、健常者でも起こる事があるため、臍帯脱落遅延のみでは直接的に IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症を疑う必要はないと考えられるとの記載を加えた。IRAK4 欠損症・MyD88 欠損症での乳幼児期・学童期の感染予防について、ST 合剤とペニシリン系抗生剤との併用が推奨される事を明記し、具体的な容量についても記載した。また、肺炎球菌ワクチンの有効性に関して、最近得られたエビデンスを記載した。感染症の疑いがあれば、早期に病院を受診する事の重要性を明記し、患者・家族に指導することについて記載した。

慢性皮膚粘膜カンジダ症に関しては、2021 年に新たに報告された JNK1 欠損症について追記した。JNK1 欠損症では、関節可動亢進型エーラスダンロス症候群を含むいろいろな臨床症状を呈することを記載した。診断に関して、JNK1 欠損症の責任遺伝子である *MAPK8* 遺伝子の検索が必要であることを追記した。

### D. 考察

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は、侵襲性細菌感染症を起こしやすく死亡率も高いため、適切な診断と感染予防が重要である。また臨床検査で、特徴的な所見がないため、診断が困難であるため、具体的にどのように診断していく

かをわかりやすく記載できたものと考えている。また予防接種を含めた診断後の管理法を具体的に記載したことで、診療方針がより明確になったものと考えている。

慢性皮膚粘膜カンジダ症は長期的な管理が必要である疾患であり、真菌感染の長期的なコントロールや合併症の早期診断の重要性が読みとれる内容であると考えている。

#### E. 結論

これらの疾患が早期に適切に正しく診断され、適切に治療・管理され、QOL をできるだけ高く維持できるように、多くの医師に参照していただきたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Morita A, Hosaka S, Imagawa K, Ishiodori T, Nozaki Y, Murakami T, Takada H. Time course of peripheral immunophenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Immunol.* 2022 Feb 10;236:108955. doi: 10.1016/j.clim.2022.108955. Online ahead of print.
- 2) Takada H. Creating Awareness for Primary Immunodeficiencies in Japan. *Front Immunol.* 2021 Dec 13;12:803459. doi: 10.3389/fimmu.2021.803459.
- 3) Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H. Vaccination for Patients with Inborn Errors of Immunity: a Nationwide Survey in Japan. *J Clin Immunol.* 2022 Jan;42(1):183-194. doi: 10.1007/s10875-021-01160-x.
- 4) Matsumoto T, Fukushima H, Fujiyama S, Nagatomo K, Hosaka S, Suzuki R, Yamaki Y, Kanai Y, Shibata H, Yasumi T, Isshiki K, Kato M, Miyazono Y, Takada H. A case of fetal-onset type 3 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis surviving without severe complications after early diagnosis and treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Jul;68(7):e29016. doi: 10.1002/pbc.29016.
- 5) Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O,

Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Morio T, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Aug;148(2):550-562. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.018.

- 6) Uehara T, Morino S, Oishi K, Nakamura Y,