

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

**自然免疫異常症の診断基準について**

HPV、重症ウイルス感染症、単純ヘルペス脳炎、侵襲性真菌感染症への易感染性、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常、白血球と関係するその他の自然免疫異常

研究分担者	西小森 隆太	久留米大学小児科学講座
研究協力者	後藤 憲志	久留米大学小児科学講座
研究協力者	田中 征治	久留米大学小児科学講座
研究協力者	荒木 潤一郎	久留米大学小児科学講座
研究協力者	日吉 祐介	久留米大学小児科学講座
研究協力者	北城 恵史朗	久留米大学小児科学講座
研究協力者	井手 水紀	久留米大学小児科学講座

### 研究要旨

自然免疫異常による免疫不全症は、自然免疫系の分子異常による原発性免疫不全症で、慢性皮膚粘膜カンジダ症、IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症が含まれる。今回、上記疾患以外の自然免疫異常による原発性免疫不全症として、ヒトパピローマウイルス感染症、重症ウイルス感染症、単純ヘルペス脳炎、侵襲性真菌感染症への易感染性、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常、白血球と関係するその他の自然免疫異常、についてそれぞれ診療ガイドライン案を検討した。

いずれも症例数が少ない稀少疾患であるが、重症ウイルス感染症を来す自然免疫異常症について CQ を 2 つ取り上げガイドラインを作成した。その他の疾患については、疾患の解説を作成、原発性免疫不全症の診療に必要な情報を集積した。

### A. 研究目的

自然免疫異常による免疫不全症として、慢性粘膜皮膚カンジダ症、IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症が報告されてきた。近年、自然免疫異常による原発性免疫不全症の新規遺伝子が同定され、診療を行う上で診療ガイドライン、診療フローチャートの作成が求められている。本研究では、すでに作成済みの上記 3 疾患以外の自然免疫異常による原発性免疫不全症として、ヒトパピローマウイルス感染症、重症ウイルス感染症、単純ヘルペス脳炎、侵襲性真菌感染症への易感染性、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常、白血球と関係するその他の自然免疫異常、の診療ガイドライン作成を試みた。

### B. 研究方法

ヒトパピローマウイルス感染症、単純ヘルペス脳炎、侵襲性真菌感染症への易感染性、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常、白血球と関係するその他の自然免疫異常、に対しては文献検査を行い、疾患の希少性より疾患の解説を作成した。

一方、重症ウイルス感染症については、予防接種に関する CQ を 2 つ作成、診療ガイドラインを作成した。文献検索の結果、RCT はなく、また症例数自体が少ないため、エキスパートオピニオンによるガイドライン作成を行った。

（倫理面への配慮）

今回文献検索により、診療フローチャート、ガイドライン作成を行ったため、個人情報法、研究倫理に対する配慮は不要であった。

### C. 研究結果

ヒトパピローマウイルス感染症に対する易感染性を示す疣贅状表皮発育異常症 (*EBER1*, *EBER2*, *CIB1*) と WHIM 症候群 (*CXCR4*)、単純ヘルペス脳炎に対する易感染性 (*TLR3*, *UNC93B1*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *DBR1*, *SNORA31*)、侵襲性真菌感染症への易感染性 (*CARD9*)、非血液組織と関係するその他の自然免疫異常(孤発性先天性無脾症 (*RPSA*, *HMOX*)、トリパノソーマ症に対する易感染性 (*APOL1*)、NBAS 欠損症による急

性肝不全 (*NBAS*)、遺伝性急性壊死性脳症 (*RANBP2*)、大理石病 (*TCIRG1*, *CLCN7*, *OSTM1*, *PLEKHM1*, *SNX10*, *TNFSF11*, *TNFRSF11A*)、化膿性汗腺炎 (*NCSTN*, *PSENI1*, *PSENI2*)、白血球と関係するその他の自然免疫異常 (*IRF4*ハプロ不全症 (*IRF4*)、*IL18BP*欠損症 (*IL18BP*))、に対して文献検索を行い、疾患の解説 (背景、病因・病態、臨床像と重症度分類、診断、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後成人期の課題、社会保障)を作成した。(添付資料参照)

重症ウイルス感染症をきたす自然免疫異常症 (*STAT1*, *STAT2*, *IRF7*, *IRF9*, *IFNAR1*, *IFNAR2*, *FCGR3A*, *IFIH1*, *POLR3A*, *POLR3C*, *POLR3F*) に対しては、予防接種に関するCQ1:本疾患において予防接種は可能か?、CQ2:どのようなワクチンが接種可能か?、を作成、文献検索を行った。

Pubmedで2022年3月1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。

1. “STAT1 deficiency” AND “vaccination” 69件
2. “STAT2 deficiency” AND “vaccination” 17件
3. “IFNAR deficiency” AND “vaccination” 57件
4. “IRF deficiency” AND “vaccination” 13件
5. “MDA5 deficiency” AND “vaccination” 10件
6. “CD16 deficiency” AND “vaccination” 17件
7. “RNA polymerase III deficiency” AND “vaccination” AND “primary immunodeficiency” 4件

いずれも症例数が少なくエキスパートオピニオンによる推奨を作成した。

CQ1 本疾患において予防接種は可能か?

推奨

- ① 生ワクチンは全て接種不可である。  
根拠の確かさ B
- ② 不活化ワクチンは接種可能である。  
根拠の確かさ C

要約

BCGを含む生ワクチンは接種禁忌である。不活化ワクチンは接種可能であり、有効である可能性がある。

解説

ワクチン株での播種性感染症や脳炎の報告があるので生ワクチンは接種禁忌である(1-3)。細胞内寄生菌に対してもインターフェロンは重要な役割を担っているため、BCGに関しても接種不可である(4,5)。本項の疾患は希少疾患でありワクチンの有効性に関する検討はない。しかしながら不活化ワクチン接種に関しては本疾患の病態において問題なく接種可能であり、抗体獲得が期待できる。不活化ワクチンが存在するVPD(vaccine preventable diseases)に関してはワクチン接種で予防することを推奨する。

CQ2 どのようなワクチンが接種可能か?

推奨

- ① 不活化ワクチンであれば全て接種可能である。  
根拠の確かさ C

要約、解説

Hibワクチン,肺炎球菌ワクチン(結合型ワクチン、ポリサッカライドワクチン)、四種混合ワクチン(DPT-IPV)、日本脳炎ワクチン、A型肝炎ワクチン、B型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチン、髄膜炎菌ワクチン、インフルエンザワクチン等の不活化ワクチンは接種可能である。日本脳炎ワクチンに関してはアジアでは広く生ワクチンが接種されており、ポリオに関しても一部地域では経口生ポリオワクチンが使用されている。また欧米では経鼻インフルエンザ生ワクチンが存在するため、日本国外でワクチンを接種する場合は注意が必要である。

参考文献

- 1) Nicholas H, Giorgia B, Leen M, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J. Exp. Med.* 2019; 216(9): 2057–2070
- 2) Voyer T L, Sakata S, Tsumura M, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. *J Immunol* 2021; 207:133-152
- 3) Jing H, Su HC. New Immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31(6): 815–820
- 4) Nunes-Santos C d J and. Rosenzweig S D. Bacille Calmette–Guerin Complications in Newly Described Primary Immunodeficiency Diseases: 2010–2017. *Frontiers in Immunology* 2018; 9 Article 1423
- 5) Hoyos-Bachiloglu R, Chou J, Sodroski

C N, et al. A digenic human immunodeficiency characterized by IFNAR1 and IFNGR2 mutations. *The Journal of Clinical Investigation* 2017; 127(12): 4415-4420

#### D. 考察

重症ウイルス感染症をきたす自然免疫異常症では、ウイルスに対する生ワクチンで重症感染症が惹起される。また細胞内寄生菌に対してもインターフェロンは重要であり、ウイルス、BCGの生ワクチンは接種不可である。一方、不活化ワクチンに対する抗体価獲得の検討はなされていないが、不活化ワクチン接種に関しては本疾患の病態から考えて問題なく接種可能であり、抗体獲得が期待できる。

上記の疾患はいずれも稀少疾患に属し、今後の症例集積が期待される。

#### E. 結論

重症ウイルス感染症をきたす自然免疫異常症では、生ワクチンは禁忌であるが、不活化ワクチンは接種可能である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kato T, Yamamoto M, Honda Y, Orimo T, Sasaki I, Murakami K, Hemmi H, Fukuda-Ohta Y, Isono K, Takayama S, Nakamura H, Otsuki Y, Miyamoto T, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R, Matsubayashi T, Izawa K, Kaisho T. Augmentation of Stimulator of Interferon Genes-Induced Type I Interferon Production in CO PA Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):2105-15.
- 2) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Waki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho T. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit  $\beta$ -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun.* 2021;12(1):6819.

- 3) Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T. Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. *Front Neurol.* 2021;12:679164.
- 4) Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, Nishikomori R. AIRE Gene Mutation Presenting at Age 2 Years With Autoimmune Retinopathy and Steroid-Responsive Acute Liver Failure: A Case Report and Literature Review. *Front Immunol.* 2021;12:687280.
- 5) Shiraki M, Williams E, Yokoyama N, Shinoda K, Nademi Z, Matsumoto K, Nihira H, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Slatter MA, Cant AJ, Genery AR, Ohnishi H, Kanegane H. Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(8):1954-6.

##### 2. 学会発表

- 1) 松行圭吾, 西小森隆太, 島 さほ, 北城恵史郎, 大園秀一, 渡邊順子, 荒木潤一郎, 財津亜友子, 田中征治, 山下裕史朗, 江頭智子, 富野広通, 高柳俊光, 田代克哉, 岡村 賢, 鈴木民夫. HLHを合併したHermansky-Pudlak症候群2型の1例. 第124回日本小児科学会学術集会 2021.4.16-18 (京都/WEB・ハイブリッド開催)
- 2) 大場帆乃佳, 松林 正, 山本雅紀, 高山早紀, 大月寛郎, 本田吉孝, 井澤和司, 西小森隆太. ニューモシスチス・サイトメガロウイルス重複感染を契機に間質性肺炎が顕在化したと考えられたCOPA症候群. 第53回日本小児感染症学会総会・学術集会 2021.10.9-10 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
- 3) 伊佐真彦, 向井康治朗, 仁平寛士, 本田吉孝, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 滝田順子, 齋藤 潤, 西小森隆太, 笹原洋二, 田口友彦, 八角高裕. 免疫不全と日和見感染症 CDC42 C-term変異体はゴルジ体に集積してpyrinインフラマソ

#### 別添 4

ームの過剰活性化を引き起こす. 第48  
回日本臨床免疫学会総会 2021.10.28  
-30 (東京/WEB・ハイブリッド開催)

#### 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