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

CD8 欠損症の診療ガイドラインの作成について

研究分担者　山田 雅文 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室
研究協力者　大畑 央樹 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

A. 研究目的

研究要旨　CD8 欠損症は CD8α サブユニットをコードする遺伝子 *CD8A* の異常によって CD8 発現が欠損し、細菌感染やウイルス感染を反復する原発性免疫不全症である。現在までに遺伝子のホモ変異 c.331G>A, p.G111S による 3 家系の報告がみられ、本邦には発症報告例はない。検査上は CD8 陽性細胞の完全欠損、CD4 陽性細胞正常、CD4-CD8-(DN)αβT 細胞増多が本症の特徴である。重症度は成人期に呼吸機能不全で死亡したものから軽症、無症状まで様々であり分類は困難だった。診断基準案として、CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が完全欠損し、CD8A 遺伝子に既報の Gly111Ser 変異がある場合に CD8 欠損症と診断することとし、未報告の CD8A 遺伝子の変異ある場合には疾患との関連性評価が必要とした。CD8 陽性細胞が部分欠損の場合は、CD8 陽性細胞が部分欠損する責任遺伝子も解析することが必要である。また、クリニカルクエスチョンを設定し、感染予防に対する ST 合剤、ガンマグロブリン定期補充、パリビズマブの投与の有用性、根治療法としての造血幹細胞移植の適応、有用性について言及した。

本研究では CD8 欠損症に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

B. 研究方法

文献検索システムを用いて、CD8 欠損症に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

C. 研究結果

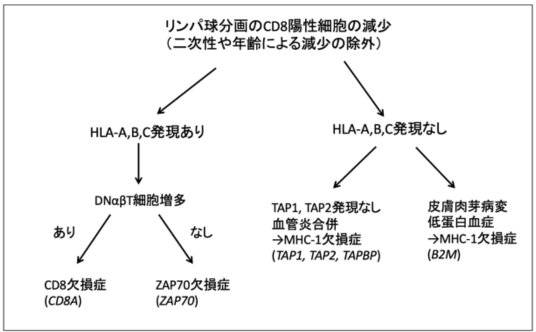
以下のように調査検討結果をまとめた。
疾患名(日本語)： CD8 欠損症
疾患名(英語)： CD8 deficiency
OMIM 番号: 608957
Gene MIM number: 186910

疾患概要
CD8 欠損症は CD8α サブユニットをコードする遺伝子 *CD8A* の異常によって
CD8 発現が欠損し、主に呼吸器系の細菌感染を反復する原発性免疫不全症である。
常染色体連鎖劣性遺伝形式をとる。

診断方法
1. 臨床症状
小児期から特に呼吸器系の細菌感染を反復するが、易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。報告例では成人期に呼吸機能不全で死亡したものから軽症、無症状まで様々である。本症に特異的な感染症はない。
2. 検査所見
a. CD8 陽性細胞の低下、CD4 陽性細胞数正常
b. CD4-CD8-(DN) αβT 細胞分画増多
c. 抗 CD3 抗体刺激や PHA 刺激に対するリンパ球幼若化反応は正常
d. *CD8A* 遺伝子のホモ変異または複合ヘテロ

変異
3. 補助条項
なし。
4. 診断の進め方（フローチャート参照）
易感染性を呈し、CD8 欠損症を疑った場合、リンパ球の解析を行う。CD4 陽性細胞数が正常で、CD8 陽性細胞の減少を認めた場合、二次性・年齢性減少を除外した上で、HLA 発現を確認する。発現正常で DNαβT 細胞増多がある場合には CD8 欠損症を疑い、*CD8A* に既報の Gly111Ser 変異を両アリルに認めた時に CD8 欠損症と診断する。*CD8A* に未報告の変異を認めた場合は、疾患との関連性を評価する。

リンパ球表面抗原の特徴：
　CD8 欠損症：DNαβT 細胞増多、抗 CD3 抗体刺激に正常に反応する。
　ZAP70 欠損: CD8+細胞は欠損又は減少し、CD4+が CD3+細胞の大部分を占める。PHA や CD3 抗体刺激に低反応を示す。
　TAP 欠損症：CD8+αβT 細胞は減少し、NK 細胞と γδT 細胞が増加する。
　β2mg 欠損症：報告例では CD8+αβT 細胞欠損するが、CD8+γδT 細胞が著増するため、CD8+T 細胞の総和は正常である。
　＜CD8 欠損症の診断フローチャート＞



5. 診断基準
a.CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が欠損し、両アリルの *CD8A* 遺伝子に既報の Gly111Ser 変異がある場合に CD8 欠損症と診断する。
b.未報告の *CD8A* 遺伝子の変異がある場合には疾患との関連性評価が必要である。
c. hypomorphic 変異や体細胞モザイクの場合には、CD8 陽性細胞が完全欠損しないことが予想される。
6. 重症度分類：報告症例が限られており、その中には呼吸不全が原因で死亡した例が存在する一方で、無症状例も存在するため重症度分類は困難である。
7. 治療
a. 感染症の予防
　・予防接種：特異抗体産生は正常と報告されており、予防接種も進めていくべきであるが、ウイルスに対する易感染性が存在する可能性があり、生ワクチン接種は禁とすべきである。
　・パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防
　・ST 合剤による細菌感染予防
　・ガンマグロブリン補充療法については、本疾患では抗体産生不全はなく、有効性は期待できないと思われる。しかし、ガンマグロブリン補充療法を行なった報告がないため、今後の症例の蓄積が必要である。
b. 感染症治療
　・中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎に対しては、抗菌剤などによる適切な治療
　・耳鼻咽喉科や呼吸器科へのコンサルト

c. 根治治療：造血細胞移植(HCT)
　・重症感染を繰り返す例や肺病変の進行がコントロール困難な場合には、考慮されるべきである。至適な前処置やドナーについては HCT の報告がないため不明である。

8. フォローアップ指針
a. 白血球数, リンパ球数, リンパ球分画, 血清 IgG, IgA, IgM, IgE, KL-6, 喀痰培養など
b. 呼吸機能検査
c. 耳鼻咽喉科や呼吸器科などの定期的な受診
　・感染の反復、気管支拡張症の合併がみられる疾患であり、耳鼻咽喉科や呼吸器科との併診が重要である。特に、呼吸不全で死亡している例があり、不可逆的な肺病変への進展に留意する必要がある。
d. 胸部 CT などによる肺病変の評価
e. 体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
f. 喫煙が増悪因子になっている可能性があり、禁煙指導も行う。
g. HCT 例では各血球系でのキメラ解析, 前処置による短期的・長期的な副作用 評価も行う。

9. 予後、成人期の課題
　気管支拡張症の合併の頻度が高いことが予想され、進行性の呼吸機能低下を生じる可能性がある。

10. 社会保障
小児慢性特定疾患
10 免疫疾患　大分類 1 複合免疫不全症
細分類 6 CD8 欠損症
厚生労働省告示 34

11. クリニカルクエスチョン
① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨 細菌感染を反復している例においては、予防に用いることが推奨される。 根拠の確かさ　C

背景
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おり、重症感染症予防に有効と考えられている。しかし、この疾患における細菌感染症にどの程度有効かは不明である。この疾患では、下気道感染の反復や気管支拡張の合併、呼吸不全での死亡例もあることから、感染予防のために推奨される。

② 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨 抗体産生障害はなく、効果は期待できない。 根拠の確かさ　C

背景
血清 IgG, IgA, IgM は 3 症例いずれも正常で、そのうち 1 例は肺炎球菌、Hib 特異抗体産生も陽性であり、免疫グロブリン定期補充の効果は期待できず、必要とはいえない。

③ 造血細胞移植（HCT）

推奨 重症の感染症を反復する例や、呼吸機能の増悪がみられる例では検討すべきである。 根拠の確かさ　C

背景
気管支拡張症に反復感染が重なり、呼吸不全で死亡した例が報告されている。感染の重症化や遷延、肺病変や呼吸機能の増悪がみられる場合には、造血幹細胞移植も検討すべきである。

12. 参考文献
1) de la Calle-Martin O, Hernandez M, Ordi J, et al: Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. J Clin Invest.2001;108:117-123.
2) Mancebo E1, Moreno-Pelayo MA, Mencía A, et al: Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. Mol Immunol.2008;45:479-484.
3) Dumontet E, Osman J, Guillemont-Lambert N, et al: Recurrent Respiratory Infections Revealing CD8α Deficiency. J Clin Immunol.2015;35:692-695.

D. 考察
本疾患では呼吸不全による死亡例から無症状例まで幅広い表現型があり、また症例数が非常に限られているため、免疫学的所見を含めた臨床像の重症度やスペクトラムはさらに広い可能性がある。

E. 結論
CD8 欠損症について、診療ガイドラインを作成した。

F. 研究発表
論文発表

1) Abdrabou SSMA, Toita N, Ichihara S, Tozawa Y, Takahashi M, Fujiwara SI, Ashida T, Ohara O, Ariga T, Manabe A, Konno M, Yamada M*. Absent XIAP expression in T cell blasts and causal XIAP mutations including non-coding deletion. Pediatr. Int. 2021 doi: 10.1111/ped.14892.

2) Sbihi Z, Tanita K, Shimaa SMAA, Yamada M, Latour S, et al. Identification of germline non-coding deletions in XIAP gene causing XIAP deficiency reveals a key promoter sequence. J. Clin. Immunol. doi: 10.1007/s10875-021-01188-z.

3) Uchiyama T, Takahashi S, Yamada M, et al. Nonconditioned ADA-SCID gene therapy reveals ADA requirement in the hematopoietic system and clonal dominance of vector-marked clones. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 23: 424-433, 2021.

4) Iwami K, Nakamichi K, Yamada M, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid. J. Neurovirol. 2021 doi: 10.1007/s13365-021-01017-4

5) Youh J, Imafuku K, Yamada M, et al: Macrolide/ fluoroquinolone- resistant Campylobacter jejuni-induced cellulitis in a patient with X-linked agammaglobulinaemia successfully treated with carbapenem. Dermatol. Ther. e15176.doi: 10.1111/dth.15176.

学会発表

1. 山田雅文：慢性肉芽腫症における Methylotroph infection. 第 4 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会　共催セミナー　「原発性免疫不全症における治療困難な感染症　～病態と治療～　」 2021.2.6

2. 植木将弘，大畑央樹，竹崎俊一郎，信田大喜子，原和也，寺下友佳代，杉山未奈子 平林真介，長祐子，井口晶裕，真部淳，山田雅文：若年性骨髄単球性白血病様の所見を呈した deep intronic mutation による NEMO deficiency の診断と病態について　第 4 回 日本免疫不全･自己炎症学会総会 2021.2.6 web 開催

3. 大畑央樹，竹崎俊一郎，信田大喜子，植木将弘，藤田祥二，木田毅，山田雅文：低ガンマグロブリン血症と特発性門脈圧亢進症を合併した RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群　第 5 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 2022.2.11 web 開催

4. 戸板成昭, Shimaa Said Abdrabou, 渡邊敏史, 藤原伸一, 高橋美智子, 真部淳, 山田雅文：XIAP 欠損症における臨床像と移行期医療における問題点　第 5 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 2022.2.11 web 開催

5. 宮村能子, 山田雅文, 内山徹, 小野寺雅史：本邦における Elapegademase 製剤使用中の ADA 欠損症の臨床像 第 5 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 2022.2.12 web 開催

6. 内山徹, 山田雅文, 宮村能子, 小野寺雅史：アデノシンデアミナーゼ欠損症における酵素補充療法による免疫再構築の評価 第 5 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 2022.2.12 web 開催

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし