

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

ナイミーヘン染色体不安定症候群の診療ガイドラインの作成について

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	若松 学	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 医員
研究協力者	佐治木大知	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、ナイミーヘン染色体不安定症候群を担当した。ナイミーヘン染色体不安定症候群は、染色体不安定性を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性の亢進による高頻度の悪性腫瘍（特にリンパ系悪性腫瘍や固形腫瘍）を呈する免疫不全症の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、ナイミーヘン染色体不安定症候群の診断基準・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

ナイミーヘン染色体不安定症候群に関してこれまでに得られている臨床知見（表1）に基づいて、診断基準を策定した。

C. 研究結果

●診断基準

主要症状として、小頭症や鳥様顔貌、成長発達障害などの特徴的な身体所見、細胞性免疫および液性免疫の低下、および放射線感受性の亢進による高頻度の悪性腫瘍を認め、本疾患が疑われるときは、遺伝子検査によって診断する。遺伝子検査で*NBS1*遺伝子exon6における5塩基欠失(c.657_661del5)を両アリルに認める場合がほとんどである。ただし、ごく稀に*NBS1*遺伝子 exon6におけるc.657_661del5を片アリルのみ、もしくは認めない患者が存在し、そのような場合には、ウエスタンブロットでnibrin発現を確認し、発現低下を認めるならばpromotorもしくはsplicing変異を検索することが必要である。本疾患の検査所見、および診断のフローチャートをそれぞれ、表2、図1に示す。

●重症度分類

本邦ではこれまで報告がないが、海外の報告では免疫不全症の程度は軽症から重症までさ

まざりである。免疫不全症の重症度と放射線感受性の亢進による悪性疾患の発症が予後を左右する。

●治療

本疾患に対する有効な治療法はなく、臨床像に応じて治療方針を立てる必要がある。副鼻腔炎や気道感染を反復し、IgGおよびIgA低下を認める場合も多く、大部分の患者でガンマグロブリンの定期補充が必要となる。易感染性が強い場合、抗真菌剤やST合剤による感染予防が必要になる。

2次がんを含む血液悪性腫瘍や重症の免疫不全症を呈する場合に、同種造血細胞移植が適応となるが、その際に放射線感受性の亢進による移植関連合併症や2次がんが問題となる。本疾患に対する同種造血細胞移植に確立された前処置レジメンはないが、ファンコニ貧血に準じたフルダラビンと低用量のアルキル化剤または照射との組み合わせからなる強度減弱前処置が用いられる場合が多い。ただし、症例数が少なく、造血細胞移植に関して、有効性及び安全性について明らかではない。

●フォローアップ指針

悪性腫瘍や2次がんの発症に注意して、長期間に渡るフォローアップが必要となるが、その際に単純X線撮影やCTより、MRIや超音波画像検査が定期的なスクリーニング検査として望ましい。また、免疫機能も定期的に評価し、必要時にガンマグロブリン補充や感染予防のためにST合剤や抗真菌薬の内服を開始する。

D. 考察

同様の臨床症状を呈する、ほかの染色体不安定症候群として、DNA Ligase IV (LIG4) 欠損症, A-T, non-homologous end joining factor 1 (NHEJ1) 症候群, Bloom症候群などが挙げられる。これらの疾患との鑑別診断に遺伝子検査は必要である。治療方法として、悪性腫瘍や重度の免疫不全症を認める場合に、造血幹細胞移植を選択肢として検討する。しかしながら、染色体不安定性を示す本疾患において、悪性腫瘍に対する化学療法や造血幹細胞移植の前処置などについては、前処置関連毒性が強く出現する可能性に留意し、適切な治療方法を議論する必要があると考えられる。

E. 結論

ナイミーヘン染色体不安定症候群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, Nishimura 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 ge-

ne 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).
第83回日本血液学会学術集会 (シンポジウム), 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.

4) 村松秀城. Genetic diagnosis process for i

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

別添 4

表1. 臨床症状・身体所見

主症状
1. 小頭症
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 低身長
4. 免疫不全による易感染性
5. 放射線感受性の亢進 リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併
副症状
1. 指趾癒合、彎指趾症などの骨格異常
2. ITP, AIHAなどの自己免疫性疾患
3. 精神発達遅滞
4. 原発性性腺機能不全（特に女兒）
5. カフェ・オ・レ斑などの皮膚異常

表2. 検査所見

検査所見
1. T細胞数の低下、CD3+およびCD4+Tリンパ球数の減少、CD4/8の低下
2. B細胞数の低下、IgGサブクラスとIgA、IgEの低下、IgMの上昇
3. 放射線高感受性 リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性（7番と14番染色体の再構成が多い）
4. <i>NBS1</i> 遺伝子exon6 の両アリル欠失(c.657_661del5)
5. nibrin発現低下

図1. 診断フローチャート

