

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群診療ガイドラインの作成

| | | |
|-------|-------|----------------------------|
| 研究代表者 | 野々山恵章 | 防衛医科大学校小児科 |
| 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 |
| 研究協力者 | 釜江智佳子 | 自衛隊中央病院小児科 防衛医科大学校小児科 |

研究要旨

ICF症候群は、1999年に免疫不全（Immunodeficiency）、動原体不安定性（Centromeric instability）、顔貌異常（Facial Anomalies）を三主徴とする稀な常染色体潜性（劣性）遺伝病として報告された。我々は分類不能型免疫不全症と診断された患者の中で、複数のICF症候群を診断してきた。動原体不安定性は、検討する条件により見逃される例が存在し、顔貌異常も軽度な例が存在するためである。従って、潜在的にはさらに多くの患者が存在すると考えられる。原因遺伝子として*DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*が報告されており、共通して記憶B細胞の減少が見られるが、その発症機構は未だ明らかではない。治療として、免疫グロブリン補充療法や感染予防が有効であるが一部の例で造血細胞移植を必要とした例の報告もあり、今後症例の集積が重要と考える。

A. 研究目的

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群は、1999年に免疫不全、動原体不安定性、顔貌異常を三主徴とする稀な常染色体潜性（劣性）遺伝病として報告された。4つの遺伝子が原因として報告されている（*DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*）。免疫不全の原因は、CD27+記憶B細胞の分化異常による低ガンマグロブリン血症に伴う易感染性である。動原体不安定性（centromeric instability）は第1・9・16番染色体のヘテロクロマチン領域の伸長や分枝染色体が特徴であるが、疑って検査に出さないと見逃される。顔貌異常は、小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位などが報告されているが、いずれも軽度な例が存在するため気づくのは容易ではない。また、合併症として、知能低下、言語発達遅滞も症状として知られている。日本も含む世界でのICF症候群の報告数は約120例である。日本では、従来、分類不能型免疫不全症（common variable immunodeficiency: CVID）と診断されていた患者の中でICF症候群と診断された例が多く、潜在的にはさらに多く

の患者が存在すると考えられる。本研究では、既報告における原因、病態、症状について整理するとともに、診断基準、フローチャートを示し、治療のガイドラインを示すことを目的とする。

B. 研究方法

診断指針に関しては欧州免疫不全症学会（European society for immunodeficiency: ES ID）のガイドラインをベースに、本邦における現状を加味し作成を行った。治療指針に関してはMINDSに準拠し過去の論文の検索からエビデンスの構築、またエキスパートオピニオンをベースとしたガイドラインを本邦の現状にあわせ作成した。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

以下に作成した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを示す。MINDSに準拠した、クリニカルクエスチョンを設定し、エビデンスを収集した。

疾患背景

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群は1999年に免疫不全、動原体不安定性、顔貌異常を三主徴とする稀な常染色体潜性（劣性）遺伝病として報告された¹⁾。免疫不全としては、多様な低ガンマグロブリン血症に伴う易感染性が知られており、末梢血中の記憶B細胞(CD27⁺CD19⁺ or CD27⁺CD20⁺)の減少が報告されている²⁾³⁾。動原体不安定性 (centromeric instability)は第1・9・16番染色体のヘテロクロマチン領域の伸長や分枝染色体が特徴である。一方で、検討する細胞数が20細胞未満と少ない場合や、刺激反応時間が48時間未満と短い場合には、放射線被曝・抗癌剤治療後の染色体構造異常などと判断され見逃される例が存在する⁴⁾⁵⁾。顔貌異常としては、小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位などが知られるがいずれも軽度な例が存在するため注意を要する。知能低下、言語発達遅滞も症状として知られている。原因遺伝子は4つ (*DNMT3B*, *ZBTB24*, *CDCA7*, *HELLS*)知られているが、いずれも常染色体潜性（劣性）遺伝形式であり、極めて稀な疾患である。世界では118例⁶⁾をまとめた報告があり、わが国ではICF1・ICF2を合わせた11例のまとめ⁵⁾、ICF4が1例⁷⁾の報告がある。わが国では、分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID)と診断されていた抗体産生不全症患者の中でICF症候群と診断された例が多く⁵⁾、潜在的にはさらに多くの患者が存在すると考えられる。

病因・病態

原因遺伝子として4つの遺伝子が報告されている。1999年に報告された*DNMT3B*遺伝子の異常はType1 (ICF1)¹⁾⁸⁾、2011年に報告された*ZBTB24*遺伝子の異常はType2 (ICF2)⁹⁾、2015年に報告された*CDCA7*遺伝子、*HELLS*遺伝子の異常はそれぞれType3 (ICF3)、Type4 (ICF4)と呼ばれる⁷⁾。2021年の世界でのICF症候群の報告によると、118例のうちICF1は60%、ICF2は30%、ICF3は4%、ICF4は6%であった⁶⁾。わが国での報告では、ICF1が7例、ICF2が4例⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾、ICF4が1例⁷⁾¹²⁾報告されている。*DNMT3B*遺伝子はde novo型 DNAメチル化酵素であり cell developmentの早期に働いていると考えられており⁷⁾、その変異ではペリセントロメア領域の低メチル化のみが見られる。*ZBTB24*遺伝子はB細胞の分化のDNAメチ

ル化に関わると報告されてきたが⁹⁾、近年*CDCA7*遺伝子の転写活性因子であり維持DNAメチル化に関与するとわかってきた¹³⁾。*CDCA7*遺伝子は胎生期の造血幹細胞の発生や分化に、*HELLS*遺伝子は植物やマウスでのDNAメチル化に関与するとされてきたが、*CDCA7*遺伝子および*HELLS*遺伝子はクロマチンリモデリング複合体を形成し維持DNAメチル化に関与すること、これらの変異ではペリセントロメア領域に加えセントロメア領域の反復配列でも低メチル化をきたすこと¹³⁾、その変異が二本鎖DNA切断の非相同末端結合 (non-homologous end joining: NHEJ) 型修復異常を引き起こすこと¹²⁾などが報告されている。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

感染症状として、繰り返す細菌感染（肺炎、副鼻腔炎など）を呈する。さらに、ウイルス感染を契機で死亡する例の報告や⁵⁾、ニューモシスチス肺炎や持続カンジダ感染、持続サイトメガロウイルス感染症、JCウイルスに伴う進行性多巣性脳症など日和見感染を呈する例も報告されており¹⁴⁾、複合免疫不全症に準じた管理が必要となる場合がある⁵⁾。

知的障害を伴う例も報告されており、ICF1では半数程度と報告されているのに対し、ICF2では多くの例で知的障害が認められている¹⁵⁾。栄養吸収不全、特に難治性の下痢が遷延する例も知られており成長障害の原因となる。

自己炎症/自己免疫症状が一部の例で³⁾⁵⁾¹⁶⁾、性腺機能低下例の報告が一部の例で⁵⁾¹⁷⁾報告されており、悪性腫瘍の合併の報告例もある（血管肉腫、急性リンパ性白血病、Hodgkinリンパ腫、骨髄異形成症候群、再生不良貧血、副腎皮質腺腫¹⁴⁾¹⁵⁾。その他先天奇形（先天性心疾患、口唇口蓋裂、尿道下裂、彎指趾症、指趾癒合、後鼻孔狭窄、先天性股関節脱臼、馬蹄腎など）を認める例の報告もある¹⁴⁾¹⁵⁾。

2) 身体所見

顔貌異常として、小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位などが知られるが、ICF1では顔貌異常が軽度であり分かりにくく、見逃されることも多いため注意が必要である¹⁵⁾。栄養吸収不全に伴う成長障害も一部の例で認める。

3) 検査所見

低ガンマグロブリン血症としてIgGもしくはIgG2は全例で低値（年齢を考慮し・2SD以下）である。IgAも多くで低値であるが、特にICF1ではIgA欠損をほぼ全例で認める。IgMは多くは正常から低値である¹⁵⁾。末梢血中のB細胞は存在するが全B細胞中の記憶B細胞(CD27⁺CD19⁺ or CD27⁺CD20⁺) が10%未満と減少が特

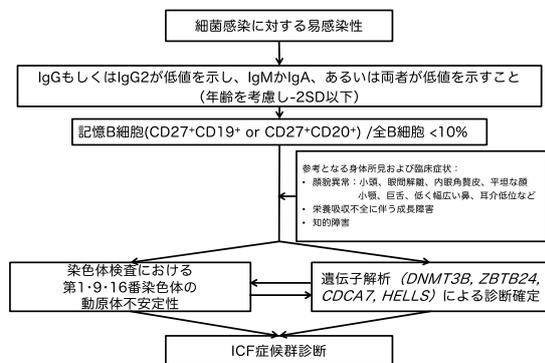
徴であり²³⁾、T細胞は減少あるいは正常である。
 染色体検査 (G-banding) において見られる特徴的な所見として、第1・9・16番染色体のヘテロクロマチン領域の伸長や分枝染色体を呈する動原体不安定性 (centromeric instability) がある。一方で、検討する細胞数が20細胞未満と少ない場合や、刺激反応時間が48時間未満と短い場合には、放射線被曝・抗癌剤治療後の染色体構造異常などと判断され見逃される例が存在するため⁴⁵⁾、G-bandingの提出の際にはICF症候群疑いとのコメントが望ましく、診断には刺激時間が48-92時間、検討する細胞数は20細胞以上 (可能であれば50細胞以上) の観察が望ましい⁴⁾。

T細胞増殖能(PHA, Con A)は一部の例で低下を示す⁵⁾。新生T細胞のマーカーであるTREC (signal joint TCR recombination excision circles) および新生B細胞のマーカーであるKREC (signal joint kappa-deleting recombination excision circles) は多くの例で正常であるが一部の例でTRECが低下を示す⁵⁾。

4) 鑑別疾患

ICF1およびICF2ではCVIDと診断された患者や低ガンマグロブリン血症を呈した患者の中から診断された例の報告が散見される⁵⁾。顔貌異常も軽度であり見逃されることも多いため¹⁵⁾、潜在的には多くの患者が存在する可能性がある。原因遺伝子が特定されていないCVIDでは本疾患の可能性を考慮する。

診断のフローチャート



5) 重症度分類

通常、免疫グロブリンの定期補充および抗菌薬等の予防投薬等が必要であり、全例重症とする。

診断

1) 診断基準

- 細菌感染に対する易感染性
- 低ガンマグロブリン血症 (IgG低値を示しかつIgMかIgA、あるいは両者が低値を示すこと (年齢を考慮し-2SD以下))
- かつ以下のうちいずれかを認める。
 (ア) 染色体異常: 第1・9・16番染色体の動原体

不安定性
 および

(イ) DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS 遺伝子いずれかの遺伝子解析

2) 参考所見

- 末梢血中のB細胞のうち記憶B細胞(CD27+CD19+ or CD27+CD20+) の割合が 10%未満
- 顔貌異常: 小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位など
- 栄養吸収不全に伴う成長障害
- 知的障害
- T細胞数は減少あるいは正常、B細胞数は減少あるいは正常、NK細胞数は減少あるいは正常、T細胞増殖能は低下あるいは正常

治療

1) 免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリン製剤 (静注および皮下注) の定期補充により改善が得られることが多い。IgG 700~1000 mg/dLを目安とするが、患者の易感染状態に応じて適宜増減する。

2) 感染予防

一部の患者でみられるT細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは、易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。また、マクロライド系抗菌薬の予防投薬も有用である。

3) 各種感染症罹患時の治療

細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入が必要である。免疫グロブリンの追加投与も必要となる。

4) 免疫抑制療法

ICF症候群において自己炎症/自己免疫症状を合併することは稀であるが、合併した際には免疫抑制薬が必要となる可能性がある。症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である³⁾。

5) 造血細胞移植療法

ICFの一部はT細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり造血細胞移植が検討され、HLA一致の血縁者がいる場合にはより望ましい。症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。

フォローアップ指針

- 免疫学的評価: 白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセット解析、血清IgG/IgA/IgM、TREC/KRECなど
- 呼吸機能評価: 下気道感染症の反復による気管支拡張症の合併に留意し、胸部レントゲン、

胸部CT検査も必要に応じて評価する。
・悪性腫瘍のサーベイランス

診療上注意すべき点

遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝であるが、近親婚の明らかではない例の報告もあることに留意する⁵⁾。

予後、成人期の課題

ICF症候群の予後は不良であり、特に乳幼児期から重症感染症を呈する例、慢性胃腸障害を呈する例、成長障害を呈する例で不良であると報告されている¹⁴⁾。自己炎症/自己免疫症状を合併例の一部では死亡例の報告がある³⁾⁵⁾¹⁶⁾。また、T細胞機能不全を一部の例で呈するため、造血細胞移植が検討される場合があり、HLA一致の血縁者がいる場合にはより望ましい³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。

文献

- 1) Xu GL, Bestor TH, Bourc'his D *et al.* Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. *Nature* 1999; 402: 187-91.
- 2) Blanco-Betancourt CE, Moncla A, Milili M *et al.* Defective B-cell-negative selection and terminal differentiation in the ICF syndrome. *Blood* 2004; 103: 2683-90.
- 3) Sterlin D, Velasco G, Moshous D *et al.* Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: a French National Survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 149-59.
- 4) Ehrlich M, Jackson K, Weemaes C. Immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome (ICF). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 2.
- 5) Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, *et al.* Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. *J Clin Immunol.* 2018; 38(8):927-937.
- 6) Kiaee F, Zaki-Dizaji M, Hafezi N, Almasi-Hashiani A, Hamedifar H, Sabzevari A, *et al.* Clinical, Immunologic and Molecular Spectrum of Patients with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomalies (ICF) Syndrome: A Systematic Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(4):664-72.
- 7) Thijssen PE, Ito Y, Grillo G *et al.* Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. *Nat Commun* 2015; 6: 7870.
- 8) Hansen RS, Wijmenga C, Luo P *et al.* The DNMT3B DNA methyltransferase gene is mutated in the ICF immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 14412-7.
- 9) de Greef JC, Wang J, Balog J *et al.* Mutations in ZBTB24 are associated with immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome type 2. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 796-804.
- 10) Shirohzu H, Kubota T, Kumazawa A *et al.* Three novel DNMT3B mutations in Japanese patients with ICF syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 112: 31-7.
- 11) Nitta H, Unoki M, Ichiyangi K *et al.* Three novel ZBTB24 mutations identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 2013; 58: 455-60.
- 12) Unoki M, Funabiki H, Velasco G, Francastel C, Sasaki H. CDCA7 and HELLS mutations undermine nonhomologous end joining in centromeric instability syndrome. *J Clin Invest.* 2019; 129(1): 78-92.
- 13) Unoki M, Sharif J, Saito Y, Velasco G, Francastel C, Koseki H, *et al.* CDCA7 and HELLS suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats. *Sci Rep.* 2020;10(1):17865.
- 14) Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P *et al.* Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet* 2008; 45: 93-9.
- 15) Weemaes CM, van Tol MJ, Wang J *et al.* Heterogeneous clinical presentation in ICF syndrome: correlation with underlying gene defects. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1219-25.
- 16) von Bernuth H, Ravindran E, Du H *et al.* Combined immunodeficiency develops with age in Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 2 (ICF2). *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 116.
- 17) 本間あおい, 金兼弘和, 森尾友宏, *et al.* IgAおよびIgGサブクラス欠損症としてフォローされていたICF症候群の姉妹例. *日本小児科学会誌.* 2018 : 122 : 1036-1042.
- 18) Gennery AR, Slatter MA, Bredius RG *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation corrects the immunologic abnormalities associated with immunodeficiency-centromeric instability-facial dysmorphism syndrome. *Pediatrics.* 2007; 120: e1341-4.
- 19) Harnisch E, Buddingh EP, Thijssen PE, Brooks AS, Driessen GJ, Kersseboom R, Lankester AC. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient With ICF2

- Syndrome Presenting With
EBV-Induced Hemophagocytic
Lymphohistiocytosis.
Transplantation.2016;100(7):e35-6.
- 20) Gössling KL, Schipp C, Fischer U *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation in an Infant with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomaly Syndrome. *Front Immunol* 2017; 8: 773.

D. 考察

ICF 症候群について、診療ガイドライン、クリニカルクエスションの作成を行った。ICF 症候群の原因は 4 つ知られているが、1 型の *DNMT3B* 遺伝子は、*de novo* DNA メチル化酵素であり、出生後の遺伝子のエピジェネティックな制御に関わっており、ペリセントロメア領域の低メチル化に関わる。2 型の *ZBTB24* 遺伝子、3 型の *CDCA7* 遺伝子、4 型の *HELLS* 遺伝子変異患者では、ペリセントロメア領域に加えセントロメア領域の反復配列も低メチル化となり維持メチル化に関わっていることが分かってきた。ICF 症候群で共通してみられる所見は、CD27+記憶 B 細胞の欠損である。記憶 B 細胞の欠損は、CVID でも広く見られる異常であり、その機構は明らかになっていない。ICF 症候群患者において、*in vitro* で sCD40L+IL4 など刺激した場合、CD27 陽性の活性化 B 細胞は出現してくるため、CD27 の発現異常は原因ではなく、結果だと考えられる。CD27 は通常 T 細胞に発現している。B 細胞では記憶 B 細胞、すなわち既に抗原刺激を受けたあと、次の抗原刺激を受けるまで待機する細胞、および抗体産生細胞である形質細胞のみ発現している。リガンドである CD27L(CD70)は活性化 T 細胞・抗原提示細胞で発現する。従って、抗原刺激を受け、クラススイッチ、V 領域の体細胞突然変異による親和性成熟をした記憶 B 細胞になるべき細胞は、CD27 を発現したまま、次に B 細胞受容体を介した抗原刺激をうけるまで、活性化しすぎず、待機していなければならない。この部分に、DNA の *de novo* メチル化に関わっているのではないかと考えられる。本疾患患者では、この機構に障害があるため、記憶 B 細胞が維持できず、結果的に形質細胞分化も生じることができず、抗体産生不全症に陥るのではないかと考えられる。

ICF 症候群の症例蓄積が進むにつれて、抗体産生不全に伴う気道感染だけではなく、日和見感染症・重症感染症による死亡例も報告されて

おり、自己炎症・自己免疫の合併例も報告されている。自験例では、TREC 低下例は、11 例中 2 例見られ、T 細胞機能不全を呈する予後不良の症例が存在し、造血細胞移植を含めた治療の考慮が症例によっては必要である。CQ3 として、この点について、記載を行った。

CQ1, CQ2 として、3 徴候のうち診断に有用な徴候が免疫不全症であることをあげた。これは、染色体脆弱性の診断が検査会社によってまちまちであること、顔貌異常が軽微な症例が少なくないことからである。診断の確定には有用であるが、本症候群を疑うのに利用するのは困難であると考えられるため、フローチャートにおいても症例の入口は CVID と同様であり、参考となる身体所見があった場合に染色体検査および遺伝子解析に進むこととしている。現在、日本免疫不全・自己炎症学会 (JSIAD) を介したパネル遺伝子検査が保険適用となっており、CVID 患者では、パネル遺伝子解析が行われている。その際に、ICF1~4 の原因遺伝子を加えておくことにより、症例の見逃しを防げるのではないかと考えられる。

ヒトの記憶 B 細胞維持、抗体産生細胞分化、のメカニズム、エピジェネティック制御の関与は、まだ十分には分かっておらず、本疾患についての病態解析、原因遺伝子の特定を通して、そのメカニズムが明らかになることが期待される。日本では、PIDJ (原発性免疫不全症データベース) を 2008 年から運用し、遺伝子変異も含めた症例の蓄積が行われているが、遺伝子変異解析は、まだ十分ではない。このレジストリを用いた観察研究、原因遺伝子の同定、および治療研究により、臨床的な診療ガイドラインに資することも可能かと思われる。

E. 結論

ICF 症候群に対する診断フローチャート、診断基準、診療ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

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

別添 4

なし

3.その他

なし