

## ミエロペルオキシダーゼ欠損症の診療ガイドライン改訂について

研究分担者 和田 泰三 金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科  
研究協力者 松田 裕介、宮澤 英恵、村岡 正裕、白橋 徹志郎、東馬 智子

### 研究要旨

ミエロペルオキシダーゼ（MPO）は、好中球のアズール顆粒ならびに単球のライソゾーム顆粒に含まれる酵素群の一つである。MPO欠損症では、播種性カンジダ症を呈した例が報告されているが、完全欠損例であっても慢性肉芽腫症などの他の食細胞機能異常を呈する疾患と異なり、重篤な感染症を呈することはまれである。しかし、DHR-123法を用いた好中球殺菌能検査にて異常を認め、慢性肉芽腫症との鑑別が問題となる。今回のガイドライン改訂では、好中球殺菌能検査結果の相違点について詳細に記載し、臨床医が診断に用いる際に理解が深まるように記載を追加した。今後もひきつづき、全国の専門施設と協力し、MPO欠損症例の集積、研究を進めるとともに、診療ガイドラインの作成によって、最新の知見にもとづいた質の高い診療を臨床医に幅広く普及することが重要と考えられた。

### A. 研究目的

ミエロペルオキシダーゼ（Myeloperoxidase: MPO）は、好中球のアズール顆粒ならびに単球の lysosome 顆粒に含まれる酵素群の一つであり、過酸化水素（H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）と塩素イオン（Cl<sup>-</sup>）から殺菌能のある次亜塩素酸（HOCl）を産生するという独特の機能を持つ。その責任遺伝子は17番染色体長腕上にある MPO 遺伝子にコードされており、本邦では完全欠損は57135人に1人、部分欠損は17501人に1人に存在することが報告されている。一方で、慢性肉芽腫症などの他の食細胞機能異常症で確認されるような侵襲性真菌感染症の合併はまれであり、臨床像が異なることからその鑑別は重要である。

今回、最新の知見を踏まえて、あらたに Minds に準拠した診療ガイドラインの改訂を行った。

### B. 研究方法

国内外で新たに報告されている知見をもとに、2018年度に作成したミエロペルオキシダーゼ欠損症診療ガイドライン案を本研究班で統一された形式で改訂を行った。

（倫理面への配慮）

情報収集は、既存の公開データあるいは他の研究で行われたデータを用いるもので、倫理的

な問題はない。

### C. 研究結果

#### MPO欠損症診療ガイドライン（2022年度改訂）

#### 1) 疾患背景

ミエロペルオキシダーゼは、好中球のアズール顆粒ならびに単球のライソゾーム顆粒に含まれる酵素群の一つであり、過酸化水素（H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）と塩素イオン（Cl<sup>-</sup>）から殺菌能のある次亜塩素酸（HOCl）を産生するという独特の機能を持つ。1969年にMPO欠損によって播種性カンジダ症を呈した症例が初めて報告され、以降、ペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類機の普及により、報告が増加した。完全欠損例ならびに部分欠損例が報告されているが、完全欠損例であっても、慢性肉芽腫症（CGD）などの他の食細胞機能異常を呈する疾患と異なり、重篤な感染症を呈する例はまれである。そのため、現在の原発性免疫不全症の国際分類に本疾患は含まれていない。疾患の頻度は高く、欧米では2,000-4,000人に1人、本邦では57,000人に1人の頻度でMPO完全欠損を認めるとされる[3]。MPO欠損症では、17番染色体長腕上に存在するMPO遺伝子の両アレルに変異を認め、常染色体潜性（劣性）遺伝形式を示す。国内では、R569W、Y173C、M251T、G501S、R499Cなどの変異が報告されている。

#### 2) 病因・病態

MPO欠損症では、MPOの酵素活性低下また

は消失により細胞内殺菌能が低下する。MPOはin vitroで強力な抗菌特性を示すことが知られており、ノックアウトマウスを用いた解析においてカンジダの接種菌量によって生存率が異なることが報告されている。しかし、ほとんどのMPO欠損症例は、無症状、もしくはごく軽度の免疫不全状態であることが多く、糖尿病などの病態が併存する場合を除き、重篤な感染症を認めることは稀である。

### 3) 臨床像と重症度分類

#### a) 臨床症状

MPO欠損症はカンジダに対する易感染性を特徴とするが、重症化に至る頻度は5%未満とされており、多くの症例では感染症が重篤化することなく経過する。一部の症例で侵襲性真菌感染症を認めた報告があるが、糖尿病の合併例が多いとされている。また、ペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類装置によって、無症状の症例が偶発的に発見・診断されることもある。

#### b) 身体所見

MPO欠損症は多くの症例で無症状であり、特徴的な身体所見は乏しい。

#### c) 検査所見

MPO欠損症患者では、好中球のペルオキシダーゼ染色が陰性であり、診断に有用である。一部の医療機関に導入されているペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類装置では、患者の好中球がMPO活性のない、異常な顆粒球分画として認識される。また、食細胞機能異常症遺伝子検査(検索遺伝子: *RAC2*, *ACTB*, *FPRI*, *CTSC*, *WDR1*, *MKLI*, *SLC11A1*, *CEBPE*, *G6PD*, *MPO*)が保険適用となっており、診断に有用である。

#### d) 鑑別診断

侵襲性真菌感染症を認める場合には、CGDなどの食細胞機能異常症をはじめとする原発性免疫不全症が鑑別となる。特に、DHR-123法で活性酸素産生能を評価した際に、MPO欠損症でもDHR-123の発現低下を認めるとされる。ただし、MPO欠損症では好酸球におけるDHR-123発現は正常であり、CGDとの鑑別に用いることができる。また、急性骨髄性白血病や骨髄線維症、妊娠などによる後天性MPO欠損症を認める例もある。

#### e) 重症度分類

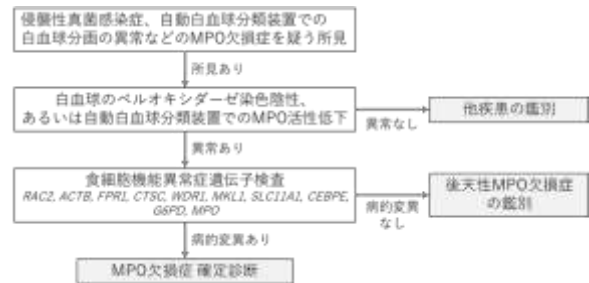
本疾患は、多くの症例が無症状のまま経過するため軽症と考えられるが、一部の症例では重篤な感染症を認める場合があり、そのような症例はすべて重症である。

### 4) 合併症

MPOは炎症の制御への関与も示唆されており、膿疱性乾癬や膿疱性皮膚病変を合併したMPO欠損症例が報告されている。

### 5) 診断

侵襲性真菌感染症や、ペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類装置にて検出された好中球分画の異常が診断の契機となる。末梢血のペルオキシダーゼ染色や食細胞機能異常症遺伝子検査を行い確定診断する。



### 6) 治療

侵襲性真菌感染症を合併した場合には適切な抗真菌薬による治療が必要となる。多くの症例は無症状もしくは軽症であり、診断例全例に抗真菌薬の予防投与を行うことは推奨されない。ただしMPO欠損症に糖尿病を伴う場合は、重症化のリスクがあるため慎重な管理が必要である。

### 7) フォローアップ指針

重症感染症の既往がないMPO欠損症患者では、糖尿病などの合併がないか長期的にフォローアップしていく必要がある。予防接種について、生ワクチンを含めて重篤な有害事象の報告はなく、積極的なワクチン接種が望ましい。

### 8) 診療上注意すべき点

DHR-123法での活性酸素産生能低下を認める症例では、CGDだけでなく、MPO欠損症も鑑別となる。

### 9) 予後、成人期の課題

MPO欠損症では重篤な感染症を呈することが少なく、予後は良好とされるが、糖尿病などの合併症がある場合には侵襲性真菌感染症などの重症感染症のリスクが高まるため注意が必要である。

### 10) 社会保障

#### 1. 小児慢性特定疾患

細分類 41, 告示番号 15 ミエロペルオキシダーゼ欠損症

指定難病

65番 原発性免疫不全症症候群

### 11) クリニカルクエスション (CQ)

#### CQ1. MPO欠損症と診断した場合、抗真菌薬・抗菌薬の予防投与は必要か？

<推奨>

MPO欠損症に対する抗真菌薬・抗菌薬の予防投与は、一般的には推奨されない。

<要約>

MPO欠損症では好中球の細胞内殺菌能が低下し、カンジダに対する易感染性を示す。一方で、MPO欠損症は免疫不全症としては臨床像がごく軽症であることが多く、感染症が重症化に至る頻度は5%未満とされている。カンジダ症を合併した場合は適切な抗真菌薬による治療が必要となるが、それ以外の場合には特別の治療を要さず、診断例全例に対する抗真菌薬・抗菌薬の予防投与は推奨されない。

<解説>

MPOはin vitroにおいて強力な抗菌特性が知られている。また、ノックアウトマウスを用いたin vivoにおける実験では、病原菌量が多い際の生体防御におけるMPOの重要性が示唆されている。これらのデータとは対照的に、MPO欠損症における臨床像のほとんどが軽症であることは、MPO欠損による免疫能低下がその他の免疫システムにより補完されやすいからだと考えられている。一部のMPO欠損症では、播種性カンジダ症などの重症感染症を認めるものの大半の症例が無症状で経過することから、診断例への一般的な抗真菌薬・抗菌薬の予防投与の有効性は乏しいと考えられる。また、糖尿病合併のMPO欠損症では感染の重症化が危惧されるものの、抗真菌薬・抗菌薬の予防投与の有効性は明らかでない。

## D. 考察

MPO欠損症は、そのみでは侵襲性真菌感染症の発症リスクは低いものの、糖尿病などの合併症や妊娠などによって発症する場合があります、決して無視できない疾患である。また、比較的頻度が高く、CGDなどの重要な先天性免疫異常症との鑑別が重要となり、幅広く疾患が認知される必要がある。今回の改訂では診断フローチャートの整備やCGDとの鑑別点について詳細な記載を追加した。今回の改訂によって臨床医にとっても疾患の理解がより深まることが期待される。

前回ガイドラインを作成した2019年度と比較して、膿疱性皮膚病変の背景疾患としてMPO欠損症が存在することが明らかとなり、新たな知見が蓄積されている。今後も最新の知見をガイドラインに反映することで、より高い医療水準を確保し、社会に貢献できることが期待される。

## E. 結論

ミエロペルオキシダーゼ欠損症の診療ガイドライン改訂を行った。診療体制確立に向けた基盤が整備された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ono R, Tsumura M, Shima S, Matsuda Y, Gotoh K, Miyata Y, Yoto Y, Tomomasa D, Utsumi T, Ohnishi H, Kato Z, Ishiwada N, Ishikawa A, Wada T, Uhara H, Nishikomori R, Hasegawa D, Okada S, Kanegane H. Novel STAT1 Variants in Japanese Patients with Isolated Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases. *J Clin Immunol.* 2023;43(2):466-478.
- 2) Usami M, Ikawa Y, Sakai Y, Fujiki T, Wada T. Refractory gastroduodenal ulcers: A rare complication with Bloom syndrome. *Clin Case Rep.* 2022;10(9):10.1002/ccr3.6141.
- 3) Sasahara Y, Wada T, Morio T. Impairment of cytokine production following immunological synapse formation in patients with Wiskott-Aldrich syndrome and leukocyte adhesion deficiency type 1. *Clin Immunol.* 2022;242:109098.
- 4) Miyazawa H, Wada T. Immune-mediated inflammatory diseases with chronic excess of serum interleukin-18. *Front Immunol.* 2022;13:930141.
- 5) Banday AZ, Kaur A, Akagi T, Bhattarai D, Muraoka M, Dev D, Das J, Sachdeva M US, Karmakar I, Arora K, Kaur G, Pandiarajan V, Jindal AK, Wada T, Koeffler HP, Suri D, Ahluwalia J, Kanegane H, Bhatia P, Rawat A, Singh S. A Novel CEBPE Variant Causes Severe Infections and Profound Neutropenia. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1434-1450.
- 6) 宮澤 英恵, 和田 泰三. 【先天性免疫異常症の進歩】血球貪食をきたす先天性免疫異常症(解説). *臨床免疫・アレルギー科.* 2022;78(5):Page504-511.

### 2. 学会発表

- 1) 松田 裕介, 宮澤 英恵, 吉田 瑛子, 白橋 徹志郎, 上野 和之, 東馬 智子, 和田 泰三. 肺炎に続発する肺嚢胞を繰り返した機能獲得型変異によるSTAT1異常症(口演). 2022/4/15-17, 福島(第125回日本小児科学会学術集会)
- 2) 松田 裕介, 作村 直人, 横山 忠史, 東馬 智子, 和田 泰三. 本邦におけるMIS-Cと川崎病のサイトカインプロファイル比較(口演). 2022/11/5-6, 福岡(第54回日本小児感染症学会総会・学術集会)
- 3) 松田 裕介, 伊川 泰広, 坂井 勇太, 宇佐美 雅章, 宮澤 英恵, 野口 和寛, 白橋 徹志郎, 藤木 俊寛, 黒田 梨絵, 横山 忠史, 東馬 智子, 和田 泰三. CBL遺伝子変異を認めた乳児Evans症候群(口演). 2023/2/11-12, 東京(第6回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会)

3) 和田 泰三. 原発性免疫不全症における感染予防と感染症治療. 2023/2/11-12, 東京 (第6回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会)

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし