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

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班

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　山下 大紀　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、肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症（Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency; VODI）を担当した。VODIは、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症の1つで、メモリーT細胞数の減少、メモリーB細胞の欠損および低ガンマグロブリン血症に肝静脈閉塞や肝線維症を伴う。生後12ヶ月以内に発症し、無治療での生後1年の死亡率は85～100%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。これまでの文献的知見をまとめた上で、診断基準を作成した。

A．研究目的

原発性免疫不全症候群、および先天性造血不全症候群の一つである、VODI 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

VODIに関してこれまでに得られている知見に基づき、診断基準を策定した。

C．研究結果

●診断基準

VODIは、Pneumocystis jirovecii感染、粘膜皮膚カンジダ症、サイトメガロウイルス感染を含む細菌および日和見感染症、肝中心静脈閉鎖症・肝線維症を生後12ヶ月以内に発症する。検査所見としてメモリーT細胞数の減少、メモリーB細胞の欠損および低ガンマグロブリン血症を認め、原因遺伝子である*SP110*遺伝子のホモ接合性変異を証明することで確定診断される。HIV感染を含むVODI以外の複合免疫不全症における移植片対宿主病や悪性腫瘍、環境由来のアルカロイドや医原性類洞内皮細胞毒性による肝中心静脈閉鎖症と鑑別を要する。診断フローチャートを図に示す。

●重症度分類

VODIにおける*SP110*遺伝子変異の遺伝子型と臨床症状における表現型に有意な差は認められない。呼吸不全、腎不全、脳症などの多臓器不全を伴う患者を重症患者とする。

D．考察

VODIは、1976年に初めてオーストラリアのレバノン民族で報告された。原因遺伝子として前骨髄球性白血病（Promyelocytic leukemia; PML）核体の構成因子である*SP110*遺伝子の変異が同定されているが、詳しい発症機序については不明である。合併症として、患者の30%にてんかん発作や注意欠陥多動性障害等の神経障害を認め、そのうち20%に脳脊髄白質ジストロフィーが報告されている。無治療での生後1年の死亡率は85～100%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。造血幹細胞移植が有効な症例も報告されている。症例数が少なく、長期予後や合併症リスク、幹細胞移植時の適切な前処置等についてさらなる知見の蓄積が必要である。本邦における正確な症例数の統計はなく、文献報告は確認できない。

E．結論

肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症の診断基準を作成した。

F．研究発表

1）Tobai H, Endo M, Ishimura M, Moriya K, Yano J, Kanamori K, Sato N, Amanuma F, Maruyama H, Muramatsu H, Shibahara J, Narita M, Fumoto S, Peltier D, Ohga S. Neonatal intestinal obstruction in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with novel RTEL1 variants. Pediatr Blood Cancer. 2023 Feb 13;e30250. d

oi: 10.1002/pbc.30250. Online ahead of print.

2) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Wakamatsu M, Hama A, Narita A, Tsumura Y, Yoshida T, Doi T, Terada K, Higa T, Yamamoto N, Miura H, Shiota M, Watanabe K, Yoshida N, Maemura R, Imaya M, Miwata S, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishio N, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Okuno Y, Takahashi Y. Germline and somatic RUNX1 variants in a pediatric bone marrow failure cohort. Am J Hematol. 2023 Feb 5. doi: 10.1002/ajh.26874. Online ahead of print.

3) Maemura R, Wakamatsu M, Matsumoto K, Sakaguchi H, Yoshida N, Hama A, Yoshida T, Miwata S, Kitazawa H, Narita K, Kataoka S, Ichikawa D, Hamada M, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishikawa E, Narita A, Okuno Y, Nishio N, Kato K, Kojima S, Morita K, Muramatsu H, Takahashi Y. Clinical Impact of Melphalan Pharmacokinetics on Transplantation Outcomes in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Cell Transplant. 2022 Jan-Dec;31:9636897221143364. doi: 10.1177/09636897221143364.

4) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. J Clin Immunol. 2022 Nov;42(8):1696-1707. doi: 10.1007/s10875-022-01335-0.

5) Kobayashi A, Ohtaka R, Toki T, Hara J, Muramatsu H, Kanezaki R, Takahashi Y, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Yoshida T, Utsugisawa T, Kanno H, Yoshida K, Nannya Y, Takahashi Y, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Terui K, Ito E. Dyserythropoietic anaemia with an intronic GATA1 splicing mutation in patients suspected to have Diamond-Blackfan anaemia.EJHaem. 2022 Jan 10;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374.

6) Miyagishima M, HamadM, Hirayama Y, Muramatsu H, Tainaka T, Shirota C, Hinoki A, Imaizumi T, Nakatochi M, Kamei M, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Kojima S, Yoshiyuki Takahashi. Risk factors for unplanned removal of central venous catheters in hospitalized children with hematological and oncological disorders. Int J Hematol. 2022 Aug;116(2):288-294. doi: 10.1007/s12185-022-03346-4.

2. 学会発表

1) 片岡伸介、若松学、村松秀城、高橋義行. 自己炎症性疾患に対する造血幹細胞移植. 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会（共催シンポジウム）. 2023/2/11-12、東京、国内、口演.

2) 若松　学、村松秀城、山下大紀、佐治木大知、前村　遼、津村悠介、山森彩子、今屋雅之、成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田敦、西尾信博、高橋義行. 顆粒球コロニー形成刺激因子に反応を認めた細網異形成症の1例 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2023/2/11-12、東京、国内、口演.

3) 津村悠介、若松　学、山下大紀、佐治木大知、 前村　遼、津村悠介、山森彩子、今屋雅之、成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田敦、村松秀城、高橋義行.　小児血液・腫瘍患者における非結核性抗酸菌感染症についての後方視的全国調査. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会. 2022/11/25-27. 東京、国内、口演.

4) 若松　学、村松秀城、山下大紀、佐治木大知、 前村　遼、津村悠介、山森彩子、今屋雅之、成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田敦、 西尾信博、高橋義行. 重症複合免疫不全症に対する新生児マススクリーニング検査で同定したコピー数変化を伴うTREC異常値の3例. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会. 2022/11/25-27. 東京、国内、口演.

5) 若松　学、村松秀城、山下大紀、佐治木大知、 前村　遼、津村悠介、山森彩子、今屋雅之、成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田敦、 西尾信博、高橋義行. 顆粒球コロニー形成刺激因子に反応を認めた細網異形成症の2例. 2023/2/10-12. 名古屋、国内、口演.

6) 山森彩子、濱田太立、村松秀城、佐治木大知、津村 悠介、前村　遼、今屋雅之、 若松学、谷口理恵子、片岡伸介、成田　敦、西尾信博、奥野友介、小島勢二、高橋義行. 小児骨髄不全コホートにおいてFPD-MMが疑われた<I>RUNX1</I>バリアント患者9名. 2022/10/14-16.

福岡、国内、口演.

7) Manabu Wakamatsu, Hideki Muramatsu, Hironori Sato, Yusuke Okuno, Masaki Ishikawa, Daisuke Nakajima, Ryo Konno, Yusuke Kawashima, Osamu Ohara, Yoshiyuki Takahashi. 遺伝性骨髄不全症候群に対するプロテオミクス解析による診断検査. 2022/10/14-16. 福岡、国内、口演.

8) Ryo Maemura, Manabu Wakamatsu, Daichi Sajiki, Yusuke Tsumura, Ayako Yamamori, Masayuki Imaya, Kotaro Narita, Shinsuke Kataoka, Rieko Taniguchi, Atsushi Narita, Yusuke Okuno, Nobuhiro Nishio, Seiji Kojima, Hideki Muramatsu, Yoshiyuki Takahashi. メルファランの薬物動態が小児の造血幹細胞移植成績に与える影響. 2022/10/14-16. 福岡、国内、口演.

9) 村松秀城. 原発性免疫不全症を対象とした新生児マススクリーニング. 2022/10/14-16. 福岡、国内、口演.

10) 津村悠介、若松　学、山下大紀、佐治木大知、 前村　遼、山森彩子、今屋雅之、 成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田　敦、 西尾信博、村松秀城、高橋義行. 全エクソーム解析によって診断したALPS-phenotypeを有する10q23欠失症候群. 2022/10/14-16. 福岡、国内、ポスター.

11) 山下大紀、村松秀城、佐治木大知、前村遼、津村悠介、今屋雅之、山森彩子、若松　学、片岡伸介、濱田太立、谷口理恵子、川島　希、西川英里、成田　敦、奥野友介、西尾信博、小島大英、中島葉子、柘植郁哉、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により診断した重症複合免疫不全症に対する臍帯血移植. 2022/10/14-16. 福岡、国内、ポスター.

12) Atsushi Narita. Investigation of telomere length shortening in pediatric aplastic anemia and congenital bone marrow failure. The 6th Annual International Congress of Blood and Marrow Transplantation (ICBMT 2022). 2022/9/1-3. 釜山(韓国)、国際、口演.

13) 若松　学、村松秀城、小島大英、奥野友介、片岡伸介、中島葉子、柘植郁哉、中村富美子、酒井好美、伊藤哲哉、高橋義行. TREC新生児マススクリーニング検査で同定したコピー数異常を伴うTREC低値例. 第13回東海信州免疫不全症研究. 2022/7/2. 名古屋、国内、口演.

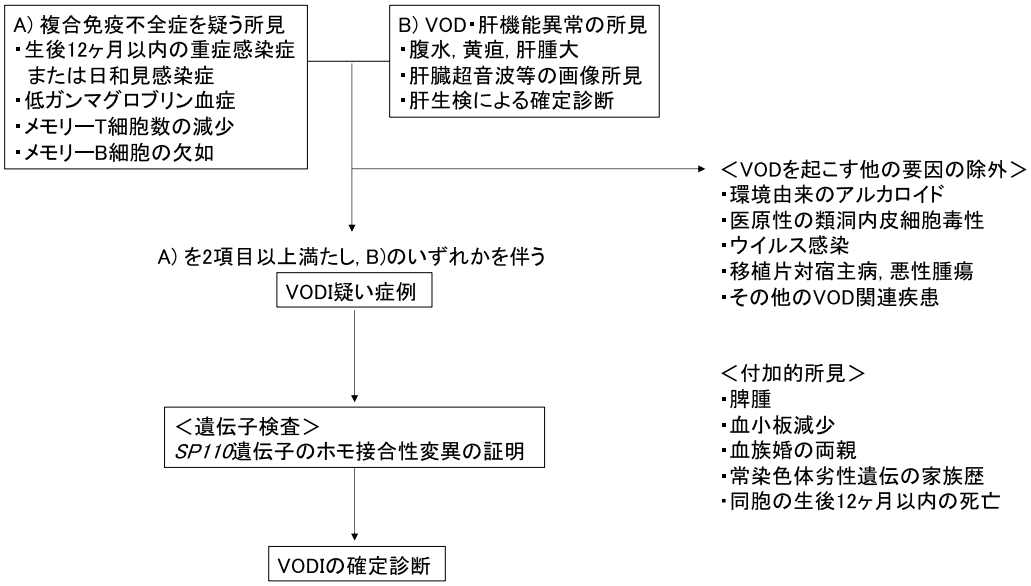
14) 片岡伸介、佐治木大知、津村悠介、前村遼、今屋雅之、山森彩子、若松　学、谷口理恵子、濱田太立、川島　希、成田　敦、村松秀城、西尾信博、高橋義行. 小児･AYA世代患者における妊孕性温存療法の現状と課題. 2022/5/12-14. 横浜、国内、口演.

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


A) 複合免疫不全症を疑う所見
・生後12ヶ月以内の重症感染症
または日和見感染症
・低ガンマグロブリン血症
・メモリーT細胞数の減少
・メモリーB細胞の欠如
B) VOD・肝機能異常の所見
・腹水, 黄疸, 肝腫大
・肝臓超音波等の画像所見
・肝生検による確定診断
＜VODを起こす他の要因の除外＞
・環境由来のアルカロイド
・医原性の類洞内皮細胞毒性
・ウイルス感染
・移植片対宿主病, 悪性腫瘍
・その他のVOD関連疾患
A) を2項目以上満たし, B)のいずれかを伴う
VODI疑い症例
＜付加的所見＞
・脾腫
・血小板減少
・血族婚の両親
・常染色体劣性遺伝の家族歴
・同胞の生後12ヶ月以内の死亡
＜遺伝子検査＞
SP110遺伝子のホモ接合性変異の証明
VODIの確定診断