

MHC クラス I 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 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類
医学・生理学研究室
北海道大学小児科
研究協力者 竹崎俊一郎 北海道大学小児科
植木将弘 北海道大学小児科

研究要旨

MHC クラス I 欠損症は、MHC クラス I 分子の発現が低下し、その結果 CD8 陽性細胞が欠損または著減する疾患で、Bare lymphocyte syndrome type I とも呼ばれる。ペプチドの transport および loading に必須の分子をコードする遺伝子 (*TAP1*, *TAP2*, *TAPBP*, *B2M*) の異常が報告されており、いずれも常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式を示す。無症状のものから重篤なものまで症状には幅があり、肺病変が高度の場合は呼吸不全が主な死因となり、その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合がある。本研究班では、診断基準と診断のフローチャートを作成し、さらに重症度分類、治療などをまとめた。また、クリニカルクエスションの策定を行なうことにより診療ガイドライン案を作成し、今回報告する。

A. 研究目的

本研究では MHC クラス I 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、MHC クラス I 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。

(倫理面への配慮)

本研究は文献に基づいた診療ガイドライン作成であり、患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため。倫理的に問題を伴うものではない。

C. 研究結果

MHC クラス I 欠損症 (MHC class I deficiency)
OMIM 番号: 604571

疾患背景

MHC クラス I (HLA class I) は、ほとんど全ての有核細胞と血小板の表面に発現し、ウイルスなどの抗原ペプチドを CD8 陽性 T 細胞に提示する分子である。MHC クラス I 欠損症は、この分子の発現が低下し、その結果

CD8 陽性細胞が欠損または著減する疾患で、Bare lymphocyte syndrome type I とも呼ばれる。ペプチドの transport および loading に必須の分子をコードする遺伝子 (*TAP1*, *TAP2*, *TAPBP*, *B2M*) の異常が報告されている。いずれも常染色体潜性 (劣性) 遺伝を示し、2022 年の国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類²⁾では、「SCID ほど重篤でない CID」(Combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency) に分類されている。MHC クラス I は主にウイルスに対する免疫に関与するため、ウイルスに対する易感染性や悪性化のリスクが高くなることが予想されるが、この疾患ではウイルス感染症が重篤化することはまれで、悪性化のリスクも高くなく、他の機序が代償していると推測されている。しかし、ウイルスが十分に除去されないために、好中球や炎症性サイトカインによる感染局所、特に気道の上皮細胞障害をきたすことにより、二次的に細菌に対する易感染性をきたすと考えられている。主な病原菌はインフルエンザ桿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌などである。無症状のものから重篤なものまで症状には幅があり、肺病変

が高度の場合は呼吸不全が主な死因となり、その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合もある。

疫学

MHC クラス II 分子の発現があり、クラス I 発現が低下する確実な報告は現時点では 30 例程度である。そのうちの多くは *TAP1*⁴⁾ または *TAP2*³⁾ 遺伝子の異常に起因する。我が国ではこれまで報告されていないとされる。*TAPBP* (*tapasin*) バリエント例は日本から報告されているが人種は不明である⁵⁾。*B2M* 遺伝子の異常に起因する MHC クラス I 欠損症は、血族婚の 2 家系で報告されている^{6,7)}。

臨床症状

1. 無症状から重篤な感染症を呈するものまで様々
2. 慢性上下気道感染 (インフルエンザ桿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌など)
3. 気管支拡張症
4. 壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変

MHC クラス I 欠損症の多くは *TAP1*⁴⁾ または *TAP2*³⁾ 遺伝子の異常に起因する。乳児期を通して無症状で、その後、呼吸器系に局限した細菌感染を反復するようになり、慢性肺疾患や気管支拡張症をきたすことが多い。その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合があり、血管炎の関与が示唆されている。*TAP1*, *TAP2* 遺伝子異常に起因するものでは、無症状で経過している例がある。*TAPBP* (*tapasin*) 遺伝子異常に起因するのは 1 例のみであり、遅発性の糸球体腎炎を発症しているが、*TAP* 遺伝子異常でみられる症状はみられていない⁵⁾。*B2M* 遺伝子異常の 2 家系では、いずれも低蛋白血症がみられている^{6,7)}。

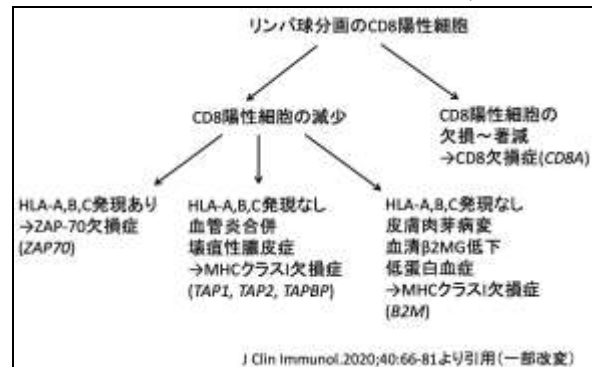
検査所見

1. CD8 陽性細胞の欠損または著減
2. CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値は正常
3. 細胞膜表面上の MHC クラス I 分子の低下

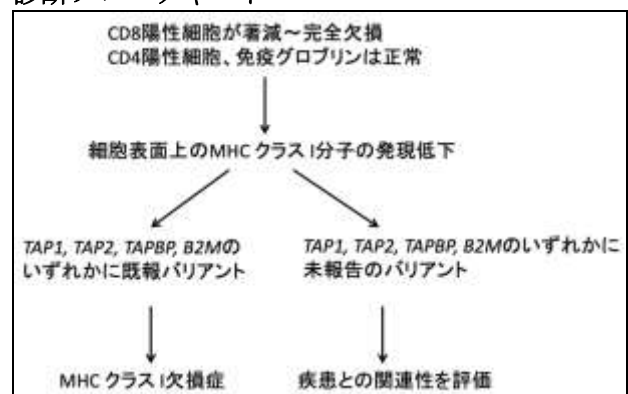
4. *B2M* 遺伝子異常では、血清 β 2-microglobulin(β 2m)低値

ただし、*TAP1*, *TAP2*, *B2M* 遺伝子異常における CD8 陽性 $\alpha\beta$ 細胞は減少するものの、CD8 陽性 $\gamma\delta$ 細胞が増加するために、総 CD8 分画は必ずしも減少しないことが報告されている^{7,8)}。

診断アプローチのためのフローチャート



診断フローチャート



診断基準

- a. CD8 陽性細胞が減少し、CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値が正常で、細胞表面上の MHC クラス I 分子の発現が低下し、責任遺伝子 (*TAP1*, *TAP2*, *TAPBP*, *B2M*) のいずれかに既報のバリエントがみられる場合に MHC クラス I 欠損症と診断する。保険収載されている原発性免疫不全症候群遺伝子検査 (かずさ DNA 研究所遺伝子検査室) には、MHC 欠損症パネルがあり、*TAP1*, *TAP2*, *B2M* の検査が可能である。
- b. 未報告のバリエントがみられる場合には疾患との関連性評価が必要である。

注意事項:CD8 陽性 $\alpha\beta$ 細胞は減少するものの、CD8 陽性 $\gamma\delta$ 細胞が増加するために、総 CD8 分画は必ずしも減少しない。

重症度分類

無症状のものから重篤な症状をきたすものまで幅があるが、報告症例に限られており、重症度分類は困難である。

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、定期接種化予定のロタウイルスワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。
- ・ ST 合剤による細菌感染予防
- ・ 免疫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。
- ・ パリピズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防

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、抗菌薬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

根治治療は確立されていない。造血細胞移植はドナーNK 細胞による GVHD のリスクがあり一般的ではない。

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. 造血細胞移植施行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。

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。

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 8 MHC クラス I 欠損症

厚生労働省告示 36

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

細菌に対して易感染性がある例では、予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ C 推奨 2

背景

ウイルスが十分に除去されないために、好中球や炎症性サイトカインによる感染局所、特に気道の上皮細胞障害をきたすことにより、二次的に細菌に対する易感染性をきたすと考えられている。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。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

通常、低ガンマグロブリン血症はみられないため、明らかな効果は期待できない。

根拠の確かさ C 推奨 2

背景

免疫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、免疫グロブリン補充療法を行なった報告が少ないため、今後の症例の蓄積が必要である。

③ 造血細胞移植

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 推奨 2

背景

根治療法として考えられるが、これまでの報告ではドナーNK細胞などによる移植片対宿主病(GVHD)のリスクが高い。また、感染が重症化しない例も多いため、造血細胞移植の適応については慎重に判断する必要がある。

文献

1. Hanna S, Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:269-275.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;24:1-35.
3. de la Salle H, Hanau D, Fricker D, Urlacher A, et al. Homozygous human TAP peptide transporter mutation in HLA class I deficiency. *Science.* 1994;265:237-241.
4. de la Salle H, Zimmer J, Fricker D, Angenieux C, et al. HLA class I deficiencies due to mutations in subunit I of the peptide transporter TAP1. *J Clin Invest.* 1999;103:R9-R13.
5. Yabe T, Kawamura S, Sato M, Kashiwase K, et al. A subject with a novel type I bare lymphocyte syndrome has tapasin deficiency due to deletion of 4 exons by Alu-mediated recombination. *Blood.* 2002;100:1496-1498.
6. Wani MA, Haynes LD, Kim J, Bronson CL, et al. Familial hypercatabolic hypoproteinemia caused by deficiency of the neonatal Fc receptor, FcRn, due to a mutant beta-2-microglobulin gene. *Proc Nat Acad Sci.* 2006;103:5084-5089.
7. Zimmer J, Andres E, Donato L, et al. Clinical and immunological aspects of HLA class I deficiency. *Q J Med.* 2005;98:719-727.

8. Ardeniz O, Unger S, Onay H, Ammann S, et al. Beta-2-microglobulin deficiency causes a complex immunodeficiency of the innate and adaptive immune system. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:392-401.

D. 考察

MHCクラスI欠損症はまれな疾患であるが、今回作成したフローチャートに従ってCD4、CD8分画に基づいた遺伝子解析を行うことにより、典型例は診断することが可能であると考えられる。無症状なものから重篤な経過をたどる例まで様々であるため、個々の症例の重症度に応じて対応を検討することが重要である。

E. 結論

MHCクラスI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

1. 論文発表

1. 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, Shima S, 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, Nakabayashi K, Okamura K, Edasawa K, Yamada M, Watanabe N, Mochizuki E, Yasuda T, Miura A, Kato M, Tomizawa D, Otsu M, Ariga T, Onodera M. 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. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T,

- Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. *J Clin Immunol.* 42:529-545, 2022.
5. Ueki M, Sakamoto K, Nishioka N, Ohata H, Nobuta T, Takezaki S, Manabe A, Yamada M. Rheumatologic manifestations with elevated levels of IL-6, IL-17A, and IL-23 in a patient with scurvy. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022 Aug 9;rxac059. doi: 10.1093/mrcr/rxac059. Online ahead of print. PMID: 35942728.
 6. Kobayashi I, Shimomura M, Ueki M, Takezaki S, Okura Y, Nawate M, Yamada M, Takahashi Y, Ariga T. Development of Graves' disease during drug-free remission of juvenile dermatomyositis. *Mod Rheumatol Case Rep.* 6:55-58, 2022.
 7. Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsuiki 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.* Feb 23;13:786375.doi: 10.3389/fimmu.2022.786375.eCollection 2022.
 8. 山田雅文: 易感染性 小児内科 小児疾患診療のための病態生理 2 2021;53:668-673.
 9. 山田雅文: 学術コーナー 新たに導入された新生児マスキングの話 原発性免疫不全症 北海道小児科医会 2022;38:5-6.
1. 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, Shima 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 Elapegamase 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

2. 学会発表