

## MHC クラス II 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 II 欠損症は、MHC クラス II 分子の発現が低下する疾患で、液性、細胞性免疫不全を呈する。Bare lymphocyte syndrome type II とも呼ばれる。プロモーター領域の X box に結合する転写調節因子複合体 regulatory factor X(RFX)の構成タンパク RFXANK, RFX5, RFXAP の異常と、転写に重要な役割を果たすトランスアクチベーターである CIITA (*MHC2TA* 遺伝子)の異常が報告されている。いずれも常染色体潜性（劣性）遺伝形式を示す。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II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 II 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 II 欠損症 (MHC class II deficiency)  
OMIM 番号: 209920

#### 疾患背景

MHC クラス II は、単球、マクロファージ、樹状細胞、B 細胞などの抗原提示細胞や胸腺上皮細胞の膜表面に恒常的に発現し、外来抗原由来ペプチドを CD4 陽性 T 細胞に提示する膜貫通型グリコプロテインの二量体で、 $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖からなる。MHC クラス II 欠損症はこの分子の発

現低下する疾患で、その結果として CD4 陽性 T 細胞への抗原提示が起これないため、CD4 陽性 T 細胞が減少し、細胞性、液性免疫不全を呈する。2022 年の国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類<sup>1)</sup>では、「SCID ほど重篤でない CID」(Combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency)に分類されているが、乳児期から感染が重症化する例が多い。Bare lymphocyte syndrome type II とも呼ばれ、病因としては MHC クラス II 遺伝子の転写調節因子の異常によって MHC クラス II が欠損する。プロモーター領域の X box に結合する転写調節因子複合体 regulatory factor X(RFX)の構成タンパク RFXANK, RFX5, RFXAP の異常<sup>2)</sup>と、転写に重要な役割を果たすトランスアクチベーターである CIITA の異常<sup>3)</sup>が報告されている。CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP 遺伝子の異常が報告されており、いずれも常染色体潜性（劣性）遺伝を示す。

#### 疫学

200 名以上の MHC クラス II 欠損症が報告されている。その多くは血族婚の多い北アフリカや

地中海沿岸諸国からで、70%以上は *RFXANK* バリエント例である<sup>4,5)</sup>。日本においては、*CIITA* 遺伝子バリエントによる MHC クラス II 欠損症患者が2名存在し、いずれも重症例で造血細胞移植が行われている。世界からは200例程度の報告しかないまれな疾患であったが<sup>4)</sup>、2022年にアルジェリアから99例の MHC クラス II 欠損症(22例の *RFXANK* ホモバリエントと5例の *RFXAP* ホモバリエント<sup>6)</sup>を含む)が報告されている<sup>7)</sup>。

### 臨床症状

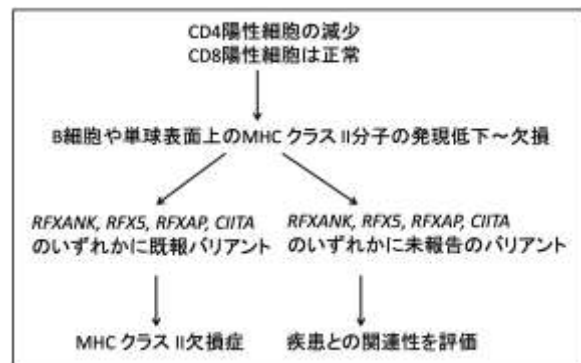
1. ウイルス、細菌、真菌、原虫に対する易感染性
2. 難治性下痢症 (*Candida albicans*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*)
3. 胆道炎 (*Cryptosporidium*)
4. 肝炎や脳炎 (サイトメガロウイルス)

ウイルス、細菌、真菌、原虫に対して易感染性を示す。重篤な経過をたどることが多く、造血細胞移植を行わないと平均4歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったと報告されている<sup>8)</sup>。まれに軽症な患者が存在する。種々の細菌感染、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎、皮膚粘膜カンジダ感染、*Cryptosporidium* による難治性下痢症などをしばしば認める。*Cryptosporidium* による胆道炎、サイトメガロウイルスなどによる肝炎、ウイルス性脳炎の報告がある。血液検査では CD4 陽性 T 細胞数の減少を示し、ほとんどの患者で全ての免疫グロブリンの低下を認めるが、正常な患者も存在する。既知の4つの原因遺伝子間で臨床像の明らかな違いはみられない。

### 検査所見

1. CD8 の増加により末梢血リンパ球数は正常
2. CD4 陽性細胞の減少
3. B 細胞や単球表面上の MHC class II が欠損または低下
4. 低～無ガンマグロブリン血症

### 診断フローチャート



### 診断基準

- a. CD4 陽性細胞の減少
- b. B 細胞や単球表面上の MHC クラス II 分子発現の欠損または低下\*
- c. *RFXANK, RFX5, RFXAP, CIITA* 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 II 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、*RFXANK, RFX5, FRXAP, CIITA* の検査が可能である。
- d. 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。

\*国内の *CIITA* 欠損症2症例は、いずれも B 細胞や単球表面上の MHC クラス II 分子 (HLA-DR) 発現の欠損をもとに診断されており、鑑別診断に有用である。外注検査では T 細胞の HLA-DR 発現に限られている場合が多く、B 細胞や単球の HLA-DR 発現の評価を依頼することが重要である。

**注意事項：** MHC クラス I 分子や  $\beta 2$  ミクログロブリンの発現には *CIITA* の活性化が重要であるため、MHC クラス I 分子も欠損している場合がある。

### 重症度分類

**典型例：**細菌、ウイルス、真菌、原虫に対して易感染性を示し、造血細胞移植を行わないと平均4歳で死亡する。本疾患の多くが典型例である。

**非典型例 (軽症例)：**まれに存在し、造血細胞

胞移植を行わなくても成人期まで生存が可能である。このような例では、細胞表面の MHC クラス II 分子の発現と抗原提示能が残存し、アミノ酸置換を生じるミスセンスバリエーションが多い<sup>9)</sup>が、北アフリカの大規模なスタディでは、*RFXANK* 遺伝子の 26-bp 欠損を含む患者が造血細胞移植を受けずに長期生存していることを報告している<sup>10)</sup>。このことから、MHC クラス II 分子を介さない系による感染防御機構が働いていることが示唆されており、単なる genotype からの重症度の予測は困難と考えられる。

### 合併症

好中球減少症や、自己免疫性血球減少症を認めることがある。

### 治療

抗菌薬の予防投与、ガンマグロブリンの定期補充が推奨され、難治性下痢症を示すものには完全静脈栄養が有用なことがある。造血細胞移植が唯一の根治治療であり、合併症の少ない2歳前に移植を行った患者の成績が良い。以前は高頻度で急性 GVHD がみられていたが、近年は T 細胞除去を行うことで成績の改善がみられている。移植後も胸腺上皮細胞での MHC クラス II の発現が低いため、CD4 陽性 T 細胞は低いままとなる例が多い。

#### 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。
- ・ パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防
- ・ ST 合剤による感染予防
- ・ 免疫グロブリン補充療法

#### b. 感染症の治療

抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬などによる治療

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

細菌、ウイルス、真菌、原虫に対して易感染性を示し、造血細胞移植を行わない例では特に重篤なウイルス感染で死亡する例が多いため、造血細胞移植が行なわれているケースが多くみられる。今までに本疾患に対して 100 人以上で施行されており、Lum らが総説として 2019 年にまとめ、さらに 2020 年に Lum らの 1 施設における 1995 年から 2018 年の移植成績を報告している。Lum らはその中で、合併症を生じる前に可及的早期に造血細胞移植を行うことが重要であるとしている<sup>11,12)</sup>。

以前の移植例では生存率が 60%を下回っており、これらの大部分の例では Busulfan を中心とした骨髄破壊的前処置が行われていた<sup>11,13,14,15)</sup>。最近の報告では骨髄非破壊的前処置 (RIC)が行われている例が多く、66-100%と良好な生存率が得られ、<sup>16,17,18)</sup>。

2020 年の Lum らの 1 施設における造血細胞移植に関する報告では、1995 年から 2008 年までに造血細胞移植が行われた 6 例の 3 年全生存率は 33%であったのに対し、2009 年から 2018 年までに造血細胞移植が行われた 19 例では 94%と著明に改善がみられており、非血縁者や半合致の親をドナーとした場合でも、HLA 一致血縁ドナーと同等の成績であった<sup>12)</sup>。2009 年以降に行われた造血細胞移植では、HLA 一致血縁ドナーと、HLA 一致または 1 座不一致非血縁ドナーの場合には、fludarabine, treosulfan, alemtuzumab による RIC が行われ、一方、半合致の親をドナーとして末梢血幹細胞を用いる場合には、fludarabine, treosulfan, thiotepa, ATG, rituximab による RIC に加えて、GVHD 予防のためにドナー血の TCR $\alpha\beta$ /CD19 除去が行われており、いずれも良好な 3 年全生存率が得られた。大きな改善がみられた原因としては、ドナー選択の際の HLA 一致度の評価技術やドナー細胞の T 細胞除去技術、支持療

法や感染症のサーベイランス技術など多くの要因が考えられるとしている。以前の報告でみられた高頻度の急性GVHDについては、不十分な T 細胞除去が原因だった可能性が考察されている。

### 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 9 MHC クラス II 欠損症

厚生労働省告示 37

### クリニカルクエスト

- ① ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

*Pneumocystis jiroveci* 感染や、種々の細菌に対して易感染性があるため、予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ B 推奨 1

背景

*Pneumocystis jiroveci* 感染が高い頻度で生じるため、ST 合剤投与が推奨される。また、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。

- ② 抗真菌薬は感染予防に使用するべきか。

推奨

カンジダ感染を発症する頻度が高く、予防に用いることが推奨される。

根拠の確かさ C 推奨 1

- ③ 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

抗体産生障害による低ガンマグロブリン血症が大部分の患者でみられ、免疫グロブリン定期補充は必要である。

根拠の確かさ B 推奨 1

背景

ほとんどの患者で全ての免疫グロブリンの低下を認め、種々の細菌感染に易感染性を呈することから、免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要と考えられる。

- ④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

ウイルスに対する易感染性を呈する疾患であり、パリビズマブによる RSV 感染予防は推奨される。

根拠の確かさ C 推奨 1

背景

ウイルスに対する易感染性が存在し、抗 RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体 (パリビズマブ)による RSV 感染予防は重要である。

- ⑤ 造血細胞移植

推奨

十分な移植前からの管理を行いながら、可及的早期に造血細胞移植を行なうことが推奨される。

根拠の確かさ C 推奨 1

背景

造血細胞移植が現時点では唯一の根治治療である。造血細胞移植を行わないと平均 4 歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったこと、2 歳以下でウイルス感染のない状態での造血細胞移植を施行した例で良好な成績がみられていることから、2 歳前に施行することが望ましい。ドナー造血細胞移植後も胸腺上皮細胞での MHC クラス II 分子の発現が低い

ために、CD4 陽性 T 細胞は少ないとされている。

## 文献

1. 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.
2. Reith W, Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:331-373.
3. Steimle V, Otten LA, Zufferey M, Mach B. Complementation cloning of an MHC class II transactivator mutated in hereditary MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). *Cell* 1993;75:135-146.
4. Hanna S, Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:269-275.
5. Cai YQ, Zang H, Wang XZ, et al. A novel RFXANK mutation in a Chinese child with MHC class II deficiency: case report and literature review. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofas314.DOI: 10.1093/ofid/ofaa314.
6. Yagoubi A, Tahiat A, Touri NS, et al. Algerian registry for inborn errors of immunity in children: report of 887 children (1985-2021). *J Clin Immunol.* 2022 doi: 10.1007/s10875-022-01330-5.
7. Belaid B, Lamara Mohammed L, Drali O, et al. Inborn errors of immunity in Algerian children and adults: a single-center experience over a period of 13 years (2008-2021). *Front Immunol.* 2022 doi: 10.3389/fimmu.2022.900091.
8. Klein C, Lisowska-Groszpiette B, LeDeist F, Fischer A, et al. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features, and outcome. *J Pediatr.* 1993;123:921–928.
9. Nekrep N, Jabrane-Ferrat N, Wolf HM, Eibl MM, Geyer M, Peterlin BM. Mutation in a winged-helix DNA-binding motif causes atypical bare lymphocyte syndrome. *Nat Immunol.* 2002;3:1075-1081.
10. Ben-Mustapha I, Ben-Farhat K, Guirat-Dhouib N, Dhemaied E, Largu\_eche B, Ben-Ali M, et al. Clinical, immunological and genetic findings of a large Tunisian series of major histocompatibility complex class II deficiency patients. *J Clin Immunol.* 2013;33:865-870.
11. Lum SH, Neven B, Slatter MA, Gennery AR. Hematopoietic cell transplantation for MHC Class II deficiency. *Front Pediatr.* 2019 Dec 11;7:516. doi: 10.3389/fped.2019.00516. eCollection 2019. Review.
12. Lum SH, Anderson C, McNaughton P et al. Improved transplant survival and long-term disease outcome in children with MHC class II deficiency. *Blood* 2020;135:954-973.
13. Saleem MA, Arkwright PD, Davies EG, Cant AJ, et al. Clinical course of patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Arch Dis Child.* 2000;83:356–359.
14. Renella R, Picard C, Neven B, Ouachee-Chardin M, et al. Human leukocyte antigen-identical hematopoietic stem cell transplantation in major histocompatibility complex class II immunodeficiency: reduce survival correlated with an increase incidence of acute graft-versus-host disease and pre-existing viral infections. *Br J Hematol.* 2006;134:510-516.
15. Klein C, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, Jabado N, et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. *Blood.* 1995;85:580–587.
16. Al-Mousa H, Al-Shammari Z, Al-Ghonaiium A, Al-Dhekri H, et al. Allogeneic stem cell transplantation using myeloablative and reduced intensity conditioning in patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:818-823.
17. Small TN, Qasim W, Friedrich W, Chiesa R, et al. Alternative donor SCT for the treatment of MHC Class II deficiency. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:226-232.
18. Slatter MA, Rao K, Abd Hamid IJ, Nademi Z, Chiesa R, Elfeky R, et al. Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:529–536.

## D. 考察

MHCクラスII欠損症はまれな疾患であるが、国内例も報告されている。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、典型例の診断は可能であると考えられる。重篤な経過をたどることが多く、そのような例では早期の診断に基づいた造血細胞移植を行うことが重要であるため、早期から専門施設に相談することが重要と考えられる。

## E. 結論

MHCクラスII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スクリーニングの話題 原発性免疫不全症 北海道小児科医会 2022;38:5-6.
- ### 2. 学会発表
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