

## ZAP70 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

ZAP70 欠損症は、ZAP70 の遺伝子異常に起因する常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、CD4 陽性 T 細胞の機能不全と CD8 陽性 T 細胞の欠損による複合免疫不全症を呈する。2022 年の IUIS 分類では SCID ほど重篤でない CID に分類されているが、SCID と同様に乳児期から感染が重症化し、造血細胞移植が行なわれている例が多い。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、報告する。

### A. 研究目的

本研究では ZAP70 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、ZAP70 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

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語)： ZAP70 欠損症

疾患名(英語)： ZAP70 deficiency

OMIM 番号： 269840

### 疾患背景

ZAP70 (zeta-chain associated protein kinase 70-kd) は T 細胞や NK 細胞に発現する 70 kDa のタンパクチロシンキナーゼであり、T 細胞受容体の刺激伝達に重要な役割を担っている。ZAP70 の活性化は、下流のタンパクのリン酸化を介して細胞内にカルシウムイオンを動員し、T 細胞を活性化させる下流の経路

を活性化させたり、T 細胞の特異的反応を誘導したりする。また、マウスでは ZAP70 は胸腺における CD4 陽性細胞や CD8 陽性細胞の選択に重要であるが、ヒトの胸腺においては ZAP70 を欠損させても CD4 陽性細胞は選択されることが確認されている。

ZAP70 欠損症(OMIM 269840)の最初の症例は 1989 年にカナダから報告され、その後、1994 年に ZAP70 遺伝子のバリエーションに起因することが報告された。常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとり、CD4 陽性 T 細胞の機能不全と CD8 陽性 T 細胞の欠損による複合免疫不全症を呈する。2022 年の国際免疫学会（International Union of Immunological Societies: IUIS）の分類では、「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、SCID と同様に乳児期から感染が重症化し、造血細胞移植が行なわれている例が多い<sup>2,3)</sup>。2016 年には、hypomorphic バリエーションと軽度の hyperactive（機能獲得型）バリエーション(R360P)の複合ヘテロ接合バリエーションにより、易感染性はないが、皮膚の自己免疫による類天疱瘡を生後早期に発症した同胞例が報告され(OMIM 617006)<sup>4)</sup>、ZAP-70 バリエーションに起因する疾患は下の表のように 2 病型に分かれる。

表

	遺伝形式	OMIM	T細胞	臨床症状
ZAP-70欠損症 (LOF/バリエント)	AR	269840	CD8+減少 CD4+正常(機能低下)	易感染性、免疫調節異常、自己免疫疾患
ZAP-70異常症 (LOF/GOF複合バリエント)	AR	617006	CD8+減少 CD4+正常、または低下	重症自己免疫疾患

LOF: 機能喪失、GOF: 機能獲得、AR: 常染色体劣性(男性)

## 疫学

2020年のsystematic reviewに記載された49人<sup>5)</sup>とその後の報告を合わせると50人以上となり、我が国からは数例の報告がある。

## 臨床症状

1. ウイルス、細菌、真菌感染症：肺炎、下痢、上気道炎など
2. 体重増加不良
3. 皮膚病変：蕁麻疹様皮疹、類天疱瘡、会陰潰瘍、魚鱗癬など
4. 自己免疫疾患：溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病など
5. リンパ増殖疾患や悪性リンパ腫

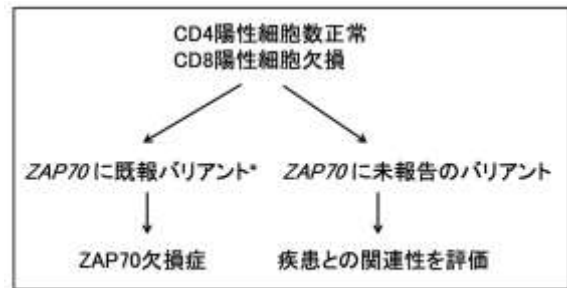
反復する上気道感染、中耳炎や肺炎がみられる。T細胞機能不全に起因する重症ウイルス感染や真菌感染も多くみられ、*Pneumocystis jirovecii*肺炎やサイトメガロウイルス肺炎、慢性下痢やそれに伴う成長・栄養障害も報告されている。様々な皮膚病変や自己免疫疾患の合併、EBV関連リンパ増殖疾患やdiffuse large B-cell lymphomaを呈した患者も報告されている。

## 検査所見

1. 末梢血リンパ球数は正常か増加
2. CD8陽性T細胞の欠損または減少
3. CD4陽性細胞数は正常
4. T細胞のPHAやCD3抗体刺激に対する反応低下
5. T細胞はPMA+イオノマイシン刺激では正常に増殖する。

## 補助項目

1. 多くの患者で低ガンマグロブリン血症と特異抗体産生不全を呈する。一部正常の患者も存在する。
2. 乳児期以降の生存例では自己免疫疾患を合併することがある。
3. TREC screeningではZAP70欠損症の検出は困難な場合が多い。  
(ZAP70欠損症の約半数の例で正常を示したとの報告がある<sup>5)</sup>。)



\*LOF/GOF複合ヘテロバリエントによるものも含まれる。

## 診断基準

1. CD8陽性T細胞の欠損または減少
2. CD4陽性細胞数は正常
3. T細胞のPHAやCD3抗体刺激に対する反応低下
  - a. 1, 2, 3がみられ、責任遺伝子ZAP70に既報バリエントがみられる場合にはZAP70欠損症とし診断する。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、重症複合免疫不全症パネル1があり、ZAP70が含まれている。
  - 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。
  - c. hypomorphicバリエントを有する例では、CD8陽性T細胞の低下がみられない場合があるので、注意が必要である。  
CD8陽性T細胞が完全に0でなくても、CD8陽性T細胞が低下している場合はZAP70蛋白発現や遺伝子バリエントを確認する。  
ZAP70蛋白発現解析は診断に必須ではないが重要な評価法であり、国内においてセットアップしている施設がある。

## 重症度分類

典型例ではZAP70タンパクが欠損し、CD4陽性T細胞の機能不全とCD8陽性T細胞の欠損がみられ、SCIDと同様に乳児期から様々な病原体による重症感染症を呈する。Leakyなスプライス異常により正常なZAP70蛋白がわずかに検出されるhypomorphicバリエントを有する例も散見され、遅発型で自己免疫を伴わない例<sup>6)</sup>や、Epstein-Barr virus (EBV)血症の後にEBV関連リンパ増殖疾患を発症した例<sup>7, 8)</sup>、hypomorphicバリエントと軽度のhyperactiveバリエントの複合ヘテロ接合バリエントにより、易感染性はみられないが、皮膚の自己免疫による類天疱瘡を発症した例<sup>4)</sup>などが報告されている。Hypomorphicバリエントを有する場合は、典型例に比べて感染の重症度は軽い傾向がみられるが、症例が少ないため、

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、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

各種感染に対しては、抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬などによる治療が必要となるが、複合免疫不全症を呈し、乳児期早期からの重症化がみられるため、根治治療として早期の造血細胞移植が必要である。

### • 造血細胞移植:

Cuvelierらは一施設において1992年以降に行なったZAP70欠損症に対するHSCTの成績を2016年に報告している<sup>3)</sup>。8人に対して施行し、いずれも生存している。3例はHLA一致同胞から前処置なしで施行し、T細胞は安定した混合キメラ状態で、B、骨髄球系は低い生着であったが、免疫グロブリン値は正常で移植後に行なったワクチンに対して特異抗体を産生しており、免疫グロブリン補充療法は終了している。残りの5例のうち3例はHLA半合致ドナーから、2例は臍帯血ドナーからの骨髄破壊的移植であり、完全キメラ状態を維持している。このことから、ドナーのsourceに関わらず、また前処置の有無に関わらずZAP70欠損症に関してはHSCTは救命的で、長期的な効果も期待できる治療法であると結論している。

2020年のsystematic review<sup>5)</sup>では、49人中25人(51%)で造血細胞移植(骨髄 17例; 68%、末梢血5例; 20%、臍帯血3例; 12%)が施行され、(1) ブスルファン+シクロホスファミド、(2) ブスルファン+フルダラビン+ATG、(3) メルファラン+フルダラビン+ATGの3種類の前処置が使用されている。移植が施行された年齢の中央値は10(6.7-17.2)ヶ月で、ドナータイプが記載された21例では13人(61.9%)がHLA合致同胞ドナーで、8人(38.1%)がHLA一致非血縁ドナーであった。移植後合併症ではGVHD(9例;

36%)と感染症(4例; 16%)が最も頻度が高かった。造血細胞移植後フォローアップ期間が記載された19例の中央値は 36(22.8-154.8)ヶ月であり、そのうち18例では一度の造血細胞移植で生着が得られ、3例では再移植で生着が得られ、2例は移植後死亡している。造血細胞移植を施行された場合の生存率は、造血細胞移植未施行の場合の生存率よりも有意に高い(p<0.001)という結果が示された。

各病原体に対する予防治療も推奨される。遺伝子治療はまだ施行されていないが、研究レベルでは検討・検証が進められている。

## 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7 ZAP70欠損症  
厚生労働省告示33

## クリニカルクエスチョン

① ST合剤は感染予防に使用すべきか。

### 推奨

*Pneumocystis jiroveci* 感染や、種々の細菌に対して易感染性がある例が多く、行なうべきである。

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

### 背景

本疾患では真菌感染症を起こしやすく、重症化することがあるため、フルコナゾールなどによる真菌感染予防が重要である。近年、フルコナゾール耐性のカンジダ感染もみられるため、イトラコナゾールなどの抗真菌薬への変更も必要に応じて考慮すべきである。

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

低ガンマグロブリン血症を呈する場合には、免疫グロブリン定期補充は感染予防に必要なである。

根拠の確かさ B 推奨 1

背景

ZAP70 欠損症の一部で低ガンマグロブリン血症をきたさない例も存在するが、多くの患者で低ガンマグロブリン血症と特異抗体産生不全を呈し、重症感染をきたすため、免疫グロブリン定期補充は必要な治療である。

④ パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

パリビズマブによる RSV 感染予防は必要である。

根拠の確かさ B 推奨 1

背景

ウイルス感染の重症化がみられ、実際に RSV 肺炎を発症した例も報告されており、抗 RSV 化モノクローナル抗体 (パリビズマブ)による RSV 感染予防は必要である。

⑤ 造血細胞移植

推奨

造血細胞移植を行わないと乳児期から重症感染を発症する例が多く、造血細胞移植が現時点では唯一の根治治療である。

根拠の確かさ B 推奨 1

背景

造血細胞移植を行わないと重症感染を発症する例が多く、早期の造血細胞移植が重要である。合併症の少ない 2 歳前に施行されると成績が良いといわれている。

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. Taylor N, Elder ME. SCID due to defects in T-cell-receptor-associated protein kinases (ZAP-70 and Lck). *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*, 3<sup>rd</sup> edition. 231-240. Oxford University Press,

New York, 2014.

3. Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for ZAP70 deficiency. *J Clin Immunol.* 2016;36:713-724.
4. Chan AY, Punwani D, Kadlecck TA, et al. A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. *J Exp Med.* 2016;213:155-165.
5. Sharifinejad N, Jamee M, Zaki-Dizaji M, et al. Clinical, immunological, and genetic features in 49 patients with ZAP-70 deficiency: a systematic review. *Front. Immunol.* 2020;11, 831.doi:10.3389/fimmu.2020.00831. eCollection 2020.
6. Picard C, Dogniaux S, Chemin K, et al. Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity. *Eur J Immunol.* 2009;39:1966-1976.
7. Gavino C, Landekic M, Zeng J, et al. Morpholino-based correction of hypomorphic ZAP70 mutation in an adult with combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1688-1692.
8. Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, et al. Dysregulation of Epstein-Barr virus infection in hypomorphic ZAP70 mutation. *J Infect Dis.* 2018;218:825-834.

#### D. 考察

ZAP70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、早期の診断に基づいて造血細胞移植を行うことが重要である。また、hypomorphicバリエントを有する例では非典型的な所見を呈することがあるため、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

ZAP70 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

- 論文発表
  - 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, Mitsui 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.
- 学会発表
  - 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