

原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療制構築、データベースの確立に関する研究
自然免疫異常症の診療ガイドライン改訂

研究分担者	西小森 隆太	久留米大学小児科学講座
研究協力者	後藤 憲志	久留米大学小児科学講座
研究協力者	田中 征治	久留米大学小児科学講座
研究協力者	荒木 潤一郎	久留米大学小児科学講座
研究協力者	日吉 祐介	久留米大学小児科学講座
研究協力者	北城 恵史郎	久留米大学小児科学講座
研究協力者	井手 水紀	久留米大学小児科学講座

研究要旨

原発性免疫不全症候群は免疫系疾患の遺伝性疾患である。今回、2022年原発性免疫不全症候群のアップデートが行われ、自然免疫異常症の分類疾患において、9疾患、10遺伝子の追加、改訂がなされた。各疾患のガイドライン案を作成、班会議にて検討した。稀少疾患ではあるが、いずれも診療上重要な疾患で、症例の集積によるエビデンス構築が重要である。

A. 研究目的

原発性免疫不全症は易感染性を中心とする遺伝性免疫異常症を中心とする疾患群である。近年、上記疾患群に加え、自己免疫現象、炎症を主病態とする疾患群が含まれるようになり、**Inborn errors of immunity** という疾患概念でとらえられている。今回、2022年、**Inborn errors of immunity** の IUIS 分類の改訂がおこなわれた。今回、Table 6 (defects in intrinsic and innate immunity) 自然免疫異常症では10個の新規原因遺伝子の追加があった。本研究では、これらの疾患のそれぞれ診療ガイドラインを作成、原発性免疫不全症の診療体制構築を行った。

B. 研究方法

新規に同定された疾患、原因遺伝子についての文献を集積、その病態、臨床所見、治療等について情報を集積、診療ガイドライン原案を作成した。さらに同ガイドラインについて班会議（2023年2月10日）にて討議を行い、修正を行った。

（倫理面への配慮）

患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿って、提供者その家族

血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について、十分配慮しながら研究する。今回の研究では患者臨床情報、検体を用いることはなかった。

C. 研究結果

Table6の中で以下の新規疾患、原因遺伝子が同定された。MSMDに該当する**IFN- γ 欠損症**、**T-bet欠損症**、**ZNFX1欠損症**、重症ウイルス感染症に属する**NOS2欠損症**、**TLR7欠損症**、**ZNFX1欠損症**、単純ヘルペスウイルス脳炎に属する**SNORA31欠損症**、再発性**HSV-2髄膜炎 (ATG4欠損症、MAP1LC3B2欠損症)**、慢性皮膚粘膜カンジダ症に属する**JNK1ハプロ不全症**、**TLRシグナル経路異常症**に属する、**TLR7欠損症**、**TLR8異常症**が該当する。各疾患に対する診療ガイドラインとして、疾患背景、病因・病態、臨床像と重症度分類、診断、治療、フォローアップ指針、診断上注意すべき点、予後、成人期の課題、社会保障、について記載、報告した。

D. 考察

いずれも報告例は少なく、稀少疾患であることが推定されるが、臨床的には重症疾患であり、適切な診断、治療介入を要する疾患群であった。

免疫疾患での臨床検査で用いられているイムノグロブリン、細胞マーカー検査等では診断がつかず、遺伝子検査で確定する必要がある。前述したが、報告症例数が少なく、今後症例の蓄積にともなって、診療ガイドラインの改訂を検討する必要性がでてくることが想定された。

E. 結論

Inborn errors of immunity、Table6 自然免疫系異常症の新規原因疾患、**IFN- γ 欠損症、T-bet欠損症、ZNF1欠損症、NOS2欠損症、TLR7欠損症、SNORA31欠損症、再発性HSV-2髄膜炎(ATG4欠損症、MAP1LC3B2欠損症)、JNK1ハプロ不全症、TLR8異常症の診療ガイドラインを作成した。**

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aoki M, Izawa K, Tanaka T, Honda Y, Shiba T, Maeda Y, Miyamoto T, Okamoto K, Nishitani-Isa M, Nihira H, Imai K, Takita J, Nishikomori R, Hiejima E, Yasumi T. Case Report: A Pediatric Case of Familial Mediterranean Fever Concurrent With Autoimmune Hepatitis. *Front Immunol.* 2022;13:917398.
- 2) Hojo K, Furuta T, Komaki S, Yoshikane Y, Kikuchi J, Nakamura H, Ide M, Shima S, Hiyoshi Y, Araki J, Tanaka S, Ozono S, Yoshida A, Nobusawa S, Morioka M, Nishikomori R. Systemic inflammation caused by an intracranial mesenchymal tumor with a EWSR1::CREM fusion presenting associated with IL-6/STAT3 signaling. *Neuropathology.* 2022.
- 3) Kozycki CT, Kodati S, Huryn L, Wang H, Warner BM, Jani P, Hammoud D, Abu-Asab MS, Jittayasothorn Y, Mattapallil MJ, Tsai WL, Ullah E, Zhou P, Tian X, Soldatos A, Moutsopoulos N, Kao-Hsieh M, Heller T, Cowen EW, Lee CR, Toro C, Kalsi S, Khavandgar Z, Baer A, Beach M, Long Priel D, Nehrebecky M, Rosenzweig S, Romeo T, Deutch N, Brenchley L, Pelayo E, Zein W, Sen N, Yang AH, Farley G, Sweetser DA, Briere L, Yang J, de Oliveira Poswar F, Schwartz IVD, Silva Alves T, Dusser P, Koné-Paut I, Tuitou I, Titah SM, van Hagen PM, van Wijck RTA, van der Spek PJ, Yano H, Benneche A, Apalset EM, Jansson RW, Caspi RR, Kuhns DB, Gadina M, Takada H, Ida H, Nishikomori R, Verrecchia E, Sangiorgi E, Manna R, Brooks BP, Sobrin L, Hufnagel RB, Beck D, Shao F, Ombrello AK, Aksentijevich I, Kastner DL. Gain-of-function mutations in ALPK1 cause an NF- κ B-mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping, and disease course of patients with ROSAH syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(10):1453-64.
- 4) Matsubayashi T, Yamamoto M, Takayama S, Otsuki Y, Yamadori I, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Oto T. Allograft dysfunction after lung transplantation for COPA syndrome: A case report and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022;6(2):314-8.
- 5) Matsuyuki K, Ide M, Houjou K, Shima S, Tanaka S, Watanabe Y, Tomino H, Egashira T, Takayanagi T, Tashiro K, Okamura K, Suzuki T, Miyamoto T, Shibata H, Yasumi T, Nishikomori R. Novel AP3B1 mutations in a Hermansky-Pudlak syndrome type2 with neonatal interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(2):e13748.
- 6) Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, Kanazawa N, Kadowaki S, Ohnishi H, Fujimoto M, Kambe N, Kase N, Shiba T, Nakagishi Y, Akizuki S, Murakami K, Bamba M, Nishida Y, Inui A, Fujisawa T, Nishida D, Iwata N, Otsubo Y, Ishimori S, Nishikori M, Tanizawa K, Nakamura T, Ueda T, Ohwada Y, Tsuyusaki Y, Shimizu M, Ebato T, Iwao K, Kubo A, Kawai T, Matsubayashi T, Miyazaki T, Kanayama T, Nishitani-Isa M, Nihira H, Abe J, Tanaka T, Hiejima E, Okada S, Ohara O, Saito MK, Takita J, Nishikomori R, Yasumi T. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience. *Front Immunol.* 2022;13:905960.
- 7) Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, Nihira H, Tanaka T, Shibata H, Kodama K, Hiejima E, Izawa K, Kawasaki Y, Osawa M, Katata Y, Onodera S, Watanabe T, Uchida T, Kure S, Takita J, Ohara O, Saito MK,

- Nishikomori R, Taguchi T, Sasahara Y, Yasumi T. Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med*. 2022;219(6).
- 8) Ohto T, Tayeh AA, Nishikomori R, Abe H, Hashimoto K, Baba S, Arias-Loza AP, Soda N, Satoh S, Matsuda M, Iizuka Y, Kondo T, Koseki H, Yan N, Higuchi T, Fujita T, Kato H. Intracellular virus sensor MDA5 mutation develops autoimmune myocarditis and nephritis. *J Autoimmun*. 2022;127:102794.
 - 9) Okada E, Morisada N, Horinouchi T, Fujii H, Tsuji T, Miura M, Katori H, Kitagawa M, Morozumi K, Toriyama T, Nakamura Y, Nishikomori R, Nagai S, Kondo A, Aoto Y, Ishiko S, Rossanti R, Sakakibara N, Nagano C, Yamamura T, Ishimori S, Usui J, Yamagata K, Iijima K, Imasawa T, Nozu K. Detecting MUC1 Variants in Patients Clinicopathologically Diagnosed With Having Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. *Kidney Int Rep*. 2022;7(4):857-66.
 - 10) 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*. 2022.
 - 11) Tanaka T, Shiba T, Honda Y, Izawa K, Yasumi T, Saito MK, Nishikomori R. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Monocytes/Macrophages in Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2022;13:870535.
 - 12) Toyofuku E, Takeshita K, Ohnishi H, Kiridoshi Y, Masuoka H, Kadowaki T, Nishikomori R, Nishimura K, Kobayashi C, Ebato T, Shigemura T, Inoue Y, Suda W, Hattori M, Morio T, Honda K, Kanegane H. Dysregulation of the Intestinal Microbiome in Patients With Haploinsufficiency of A20. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:787667.
 - 13) Yamada Y, Inui K, Okano T, Mandai K, Nishikomori R, Nakamura H, Tsuruta D. Ultrasound and biopsy findings in arthritis with familial Mediterranean fever. *J Med Ultrason* (2001). 2022;49(1): 115-6.
 - 14) 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太. 【血管炎の診療update-診断・治療の新展開-】血管炎症候群の症候と診断 アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2)欠損症. *日本臨床*. 2022;80(8):1260-4.
 - 15) 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太. 【自己炎症性疾患の最前線】アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2)欠損症. *臨床免疫・アレルギー科*. 2022;77(6):705-10.
 - 16) 西小森隆太. 小児免疫関連異常症の診療. *久留米医学会雑誌*. 2022;85(6-8): 117-25.
 - 17) 西小森隆太, 田中征治, 井手水紀, 井澤和司. 【自己炎症性疾患の治療最前線】自己炎症性疾患治療における生物学的製剤. *臨床免疫・アレルギー科*. 2022; 78(5): 552-9.
 - 18) 西小森隆太, 田中征治, 井手水紀, 北城恵史郎. 【発熱と血液疾患】不明熱と自己炎症性疾患. *血液内科*. 2022;85(5): 682-90.
 - 19) 西小森隆太, 田中征治, 八角高裕. 【サイトカインストームと小児疾患】サイトカインストームが関与する疾患 自己炎症性疾患に伴うサイトカインストーム. *小児科診療*. 2022;85(4):467-72.
2. 学会発表
 - 1) 宮本尚幸, 井澤和司, 禹 美敬, 本田吉孝, 八角高裕, 滝田順子, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群に関する全国疫学調査結果の報告. 第125回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 15-17 (郡山/WEB・Hybrid開催)
 - 2) 朝倉杏紗圭, 沖 剛, 佐々木 淳, 山鹿友里絵, 廣上晶子, 神菌淳司, 新山 新, 西小森隆太. MEFV 遺伝子関連腸炎の8歳男児例 鑑別診断の重要性. 第125回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 15-17 (郡山/WEB・Hybrid開催)
 - 3) 北城恵史郎, 西小森隆太, 島 さほ, 井手水紀, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 田中征治, 大園秀一, 山下裕史朗, 古田拓也, 森坪麻友子, 信澤純人, 吉田朗彦, 吉兼由佳子, 菊池 仁, 小牧 哲, 中村英夫, 森岡基浩. 不明熱の原因疾患としての脳腫瘍 EWSR1-CREM 融合遺伝子を伴った頭蓋内

- AFH(angiomatoid fibrous histiocytoma)の1例. 第125回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 15-17 (郡山/WEB・Hybrid開催)
- 4) 西小森隆太. 自己炎症性症候群の診療の実際(part2). 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022. 4. 25-27 (横浜/WEB・Hybrid開催)
 - 5) 西小森隆太, 田中征治, 荒木潤一郎, 日吉祐介, 井手水紀. 自己炎症性疾患における遺伝子検査. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022. 4. 25-27 (横浜/WEB・Hybrid開催)
 - 6) 西小森隆太. プライマリケアにおける不明熱への対応. 第31回日本外来小児科学会年次集会. 2022. 8. 27-28 (福岡)
 - 7) 田中征治, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 西小森隆太. 当院における小児リウマチ疾患の移行医療における問題点. 九州リウマチ学会 2022. 9. 3-4 (久留米市)
 - 8) 加藤健太郎, 井澤和司, 本田吉孝, 宮本尚幸, 田中孝之, 山岸 舞, 白崎善隆, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 小原 収, 八角高裕, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群における体細胞モザイク変異率の推移とシングルセル解析による病態解明. 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022. 10. 14-16 (新潟/WEB・Hybrid開催)
 - 9) 荒木潤一郎, 日吉祐介, 田中征治, 嘉多山絵理, 名嘉真武国, 西小森隆太. シクロスポリン単剤で管理できた汎発性膿疱性乾癬(重症例)の4歳男児. 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022. 10. 14-16 (新潟/WEB・Hybrid開催)
 - 10) 西小森隆太, 石井泰子, 多喜田保志, 西川厚嗣, 金澤伸雄. I型インターフェロン関連自己炎症性疾患(NNS/CANDLE、SAVI、及びAGS)を有する日本人患者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性. 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022. 10. 14-16 (新潟/WEB・Hybrid開催)
 - 11) 白木真由香, 三輪友紀, 門脇紗織, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太, 大西秀典. A20ハプロ不全症に関する全国疫学調査. 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022. 10. 14-16 (新潟/WEB・Hybrid開催)

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