

白血球接着不全症のガイドライン策定について

研究分担者 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター
研究協力者 石川 尊士 国立成育医療研究センター小児内科系専門診療部免疫科

研究要旨

白血球接着不全症は白血球における接着分子の異常によって発症する疾患であり、感染部位への白血球の浸潤が障害され、感染症が反復・遷延する疾患である。白血球接着不全症は異常接着分子によって3つの病型に分けられ、重症である場合は造血細胞移植が必要である。本研究では、最新の報告を踏まえて診療ガイドラインを改訂した。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、臨床に即したクリニカルクエスチョンを策定した。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、白血球接着不全症の診断基準・重症度分類および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

白血球接着不全症に関する論文検索をPub Med/MEDLINEも用いて行い、臨床症状、検査所見、診断基準、治療などの情報収集を行った。さらに、重要臨床課題と CQ に関連した情報を抽出して検討した。

（倫理面への配慮）

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、論文や公開されているデータベース、ガイドラインのみを用いた研究であるため、本研究に対する倫理審査は不要である。

C. 研究結果

1章 疾患の解説

疾患背景

白血球接着不全症 (leukocyte adhesion deficiency: LAD) は、1980年にCrowley CAらによって、好中球の拡散と走行性に障害がある症例として初めて報告された[1]。LADは白血球における接着分子の異常によって発症する疾患であり、感染部位への白血球の浸潤が障害され、感染症が反復・遷延する。LADは常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとり、欠損する分子により以下の3つに分類される。LAD-IはCD18を含むβ2インテグリンの異常であり、ITGB2遺

伝子変異が原因である。LAD-IIはセレクトインリガンドのフコシル化炭水化物の欠損による接着障害であり、GDP-フルコース輸送体 (SLC35C1) 遺伝子変異が原因である。LAD-IIIはβインテグリンの活性化障害であり、FERMT3遺伝子変異が原因である。LAD-Iは欧米ではおよそ10万人出生に1人の発症とされるが[2]、国内における頻度はさらに低いと推測される。LAD-IIおよびLAD-IIIは極めて稀である。日本において、LAD-IIの報告はなく、LAD-IIIは1例報告がある[3]。

病因・病態

血管内の白血球は、いくつかのステップを経て炎症や組織損傷部位へ遊走する。白血球の遊走における最初のステップとして、白血球の血管内皮へのローリングおよび接着と、血管外への遊走がある。そのために必要な様々な接着分子が、白血球と血管内皮の表面に発現している[4]。

セレクトイン

セクレチンは血管内皮細胞に発現しており、白血球表面上のセレクトインリガンド(フコシル化炭水化物)と結合することで、血管内面での白血球のローリングが起こる。

インテグリン

インテグリンは白血球表面に発現している蛋白質であり、αサブユニット (CD11a, CD11b, CD11c, CD11d) とβサブユニット (CD18) のヘテロ二量体受容体を形成する[5]。αサブユニットとβサブユニットは細胞内で対に

なるため、 β サブユニットが減少すると細胞表面での α サブユニットの発現も低下する。インテグリンは白血球の血管内皮への接着において重要な蛋白であり、特に $\beta 1$ と $\beta 2$ サブクラスはその主要な役割を果たしている。種々の炎症刺激（IL-8などのケモカイン）によりリン酸化されたキンドリン-3やタリンがインテグリンの細胞内ドメインに結合し、インテグリンを活性化（Inside out pathway）ことで、血管内皮と接着、血管外へ移行を促進する。

免疫グロブリンスーパーファミリー分子

内皮細胞上に発現し、白血球のインテグリンと結合することで、強力な接着分子の形成と血管内皮間を通じた組織内への遊走を引き起こす。ICAM-1とICAM-2が挙げられる。

白血球遊走の概要

白血球が血管内から組織への移行する際、まず血管内皮細胞に発現するセレクトリンに、白血球表面のセレクトリンリガンド（フコシル化炭水化物）が結合し、ゆるく接着するため、白血球は血管内皮細胞上をローリングする。ローリングによって白血球が活性化し、インテグリンを介して血管内皮細胞上のICAM-1、2と強力に接着した後、血管外への移行が起こる。LADは、このローリングから接着に関わる各分子の異常により引き起こされ、障害を来す分子によって以下に分別される[6, 7]。

白血球接着不全症の分類

1) LAD-I

$\beta 2$ インテグリンのCD18をコードするITGB2の変異が原因で、これまで80以上の変異が報告されている[8, 9]。CD18の欠損または異常な合成により、CD11サブユニットの細胞表面発現も妨げられる。CD11/18の発現を認めるが、機能低下により発症する症例も報告されている[10]。CD11a/CD18はLymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) と呼ばれ、接着に関連する6つのリガンド（ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、ICAM-4、ICAM-5、JAM-A）に結合する。白血球の炎症部位への遊走のほか、T細胞の活性化や免疫シナプスの形成など好中球による抗菌作用以外の免疫応答への関与が明らかになり[11]、LAD-Iの臨床像との関連が指摘されている。

2) LAD-II

セレクトリンリガンドであるフコシル化炭水化物（CD15）が欠損し、白血球の接着障害が生

じる。GDP-フルコース輸送体（SLC35C1）変異が原因である[6, 12, 13]。LAD-IIにおける好中球は、 $\beta 2$ インテグリンを介して接着および移動することができるため、感染症は軽症なことが多い[14]。

3) LAD-III

β インテグリンの活性化（Inside out pathway）の障害である。キンドリン-3（FERMT3）変異が原因である[6, 15, 16]。

臨床像と重症度分類

LADで障害される分子は白血球に発現するため、LAD-IとLAD-IIでは、好中球と単球だけでなく、リンパ球やNK細胞の接着能と遊走能も障害される。

1. 臨床症状

各病型によって、臨床症状が異なる。

1) LAD-I

生後早期より以下の症状を呈する[17]。臍帯脱落遅延、臍周囲炎、反復性の細菌感染症（皮膚と粘膜病変が主体）、白血球異常増多、非化膿性の皮膚感染症、創傷治癒遅延、歯肉炎、歯肉周囲炎

2) LAD-II

感染症状はLAD-Iに比較して軽症であるとされる。成人における歯肉炎が主な症状である。臍帯脱落遅延を認めない。一方で、血球系以外の細胞でのフコシル化の障害から、精神発達遅延や低身長、特異顔貌、小頭症、けいれん、筋緊張低下を呈する[18]。

3) LAD-III

LAD-Iと同様に重度の感染症状を呈する。重症例では、骨吸収に関わる破骨細胞の接着障害から、大理石病様の症状を認める。また、血小板凝集不全から、Glanzmann血小板無力症と同様の出血傾向を呈する[16, 19]。

2. 身体所見

LAD-IおよびLAD-IIIでは、生後30日以上のお臍帯脱落遅延および臍炎を伴うことが多い。その他、皮膚や粘膜感染症や出血傾向に注意する。

3. 検査所見

- 1) 末梢血白血球増多（典型例では、 $25,000/\mu\text{L}$ 以上）
- 2) 接着能、遊走能、貪食能の低下
- 3) 感染組織生検での好中球の欠損もしくは

低下

上記の臨床症状と検査所見に加え、下記の検査所見があれば、各病型の疾患関連遺伝子について遺伝子検査を行う。

- 4) CD11/18発現の低下あるいは欠損の場合：ITGB2変異（LAD-I）
- 5) シアリルルイスX（CD15a）の発現が低下あるいは欠損し、発達遅滞を伴う場合：SLC35C1変異（LAD-II）
- 6) 出血傾向（血小板凝集能検査）がある場合：FERMT3変異（LAD-III）

4. 鑑別診断

好中球増多症、白血病やリンパ増殖性疾患、その他の好中球障害を伴う原発性免疫不全症

5. 重症度分類

1) LAD-I

CD11とCD18の発現が重症度と直接の相関を持っており、重症、軽症～中等症の二つの臨床像に分けられる。発現が2%以下の重症では、出生後早期からの頻繁な感染症を発症し、生命予後の維持には造血細胞移植が必要である[20, 21]。発現が2-30%の場合には軽症～中等症と考えられ、抗菌薬治療などで成人期までの生存も可能である[17]。

2) LAD-II

LAD-Iに比べ、感染症状は軽症の場合が多いとされる[18]。

3) LAD-III

LAD-Iと同様に、重症の反復感染、臍帯脱落遅延、白血球異常高値を示し、また血小板の異常から出血症状を呈する。重症例に対する根治的治療は造血細胞移植であるが[22-24]、LAD-IIIでは、症状の変動が大きく、移植に先駆けての正確な重症度評価は困難とされる。

診断

感染症や臍帯脱落遅延、創傷治癒遅延、歯肉炎などの臨床症状からLADが疑われた場合、顆粒球機能検査（遊走能、貪食能、接着能）を実施する。CD11/CD18、CD15a、血小板凝集能異常などがあれば、遺伝子検査（保険診療）を行い、診断を確定することが推奨される。

診断基準：

1) LAD-I

好中球のCD18発現が低下（正常の5%未満）し、ITGB2の遺伝子変異あるいはmRNAの欠損

がある。LAD-Iの中でもCD18が発現している、もしくは発現が低下している症例が存在するがCD11の低下が診断に有用である。

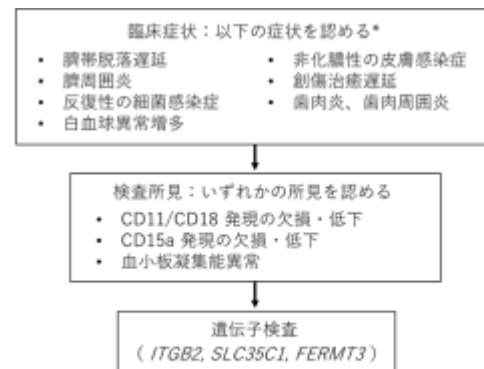
2) LAD-II

好中球のシアリルルイスX（CD15a）発現が低下し、SLC35C1の遺伝子変異あるいはmRNAの欠損がある。

3) LAD-III

出生時からの出血傾向、臍帯脱落遅延を伴う重症感染、白血球増多などのほか、血小板凝集能検査にて異常を認める。FERMT3の遺伝子変異あるいはmRNAの欠損がある。

なお、LADの臨床症状では、反復性あるいは難治性の細菌感染症や真菌感染症、白血球増多（ $25,000/\mu\text{L}$ 以上）、臍帯脱落遅延、創傷治癒遅延、重症深在性感染症などが参考となる。



* LAD-IIでは、精神発達遅滞、特異顔貌、低身長、小頭症、虚汗、筋緊張低下
LAD-IIIでは、出血傾向、骨の成長障害、骨折が特徴的な症状である

治療

1) LAD-I

重症の場合には、根治的治療である造血細胞移植が必要であり、実施しない場合には生命予後は不良である[20, 21]。軽症～中等症の患者では、従来の感染症治療が有効であり、急性期の抗菌薬治療により軽快が期待できる。細菌感染に対しては、感受性検査に基づいた抗菌薬の全身投与を行う。必要に応じて抗菌薬の予防投与を実施する。

2) LAD-II

感染症に対する抗菌薬投与が有効である。感染を頻回に繰り返す患者においては、ST合剤の予防投与を行う。

3) LAD-III

LAD-Iと同様に、根治的治療は造血細胞移

植であり、早期に実施されない場合には生命予後は不良とされる[24]。出血性合併症の管理として、遺伝子組換え活性化型第Ⅶ因子製剤は重度の出血の治療と予防に効果的である可能性がある[23]。

フォローアップ指針

継続的な感染症、湿疹及び出血傾向などの合併症に対する予防と治療を行う。歯周炎などの口腔感染症を予防するためには、口腔衛生が重要である。

診療上注意すべき点

LAD-ⅠおよびLAD-Ⅲにおいて重症である場合は、感染症治療と並行して、速やかな造血細胞移植の準備を行う。

予後、成人期の課題

LAD-ⅠおよびLAD-Ⅲの重症型では、乳児期に死亡することが多い。造血細胞移植が重症感染を発症する前に行われた場合には、予後は比較的良好とされる。軽症～中等症の場合は、適切な感染症治療によって成人期までの生存が可能な症例がある。LAD-Ⅱの比較的軽症であるが予後は不明である。成人期に移行するにつれて慢性の歯肉炎や感染以外の症状(重度の精神発達遅滞)が顕著になるとされる。

社会保障

小児慢性特定疾患(10. 免疫疾患 大分類5. 原発性食細胞機能不全症および欠損症 細分類23. 白血球接着不全症)、指定難病(原発性免疫不全症候群 告知番号65)

参考文献

1. Crowley CA, Curnutte JT, Rosin RE, et al. An inherited abnormality of neutrophil adhesion. Its genetic transmission and its association with a missing protein. *N Engl J Med* 1980; 302(21): 1163-8.
2. Reynolds S, Devlia D, Stearns R, Cole T. S should all infants with delayed umbilical cord separation be investigated for leukocyte adhesion deficiency? *Archives of disease in childhood* 2021; 106(12): 1233-6.
3. Nourshargh S, Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity* 2014; 41(5): 694-707.
4. Risa Takeda, Yasuhiko Ito, Satoru Yoshida, et al. Leukocyte adhesion deficiency type 3 diagnosed on the basis of bleeding tendency. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2018; 55(4): 229.

5. Anderson DC, Schmalsteig FC, Finegold MJ, et al. The severe and moderate phenotypes of heritable Mac-1, LFA-1 deficiency: their quantitative definition and relation to leukocyte dysfunction and clinical features. *J Infect Dis* 1985; 152(4): 668-89.
6. Etzioni A. Genetic etiologies of leukocyte adhesion defects. *Current opinion in immunology* 2009; 21(5): 481-6.
7. Etzioni A AR. Cell adhesion and leukocyte adhesion defects. In: *Primary Immunodeficiency Diseases*, 3rd ed. Oxford University Press 2014: 732-41.
8. Kishimoto TK, Hollander N, Roberts TM, Anderson DC, Springer TA. Heterogeneous mutations in the beta subunit common to the LFA-1, Mac-1, and p150,95 glycoproteins cause leukocyte adhesion deficiency. *Cell* 1987; 50(2): 193-202.
9. van de Vijver E, Maddalena A, Sanal Ö, et al. Hematologically important mutations: leukocyte adhesion deficiency (first update). *Blood cells, molecules & diseases* 2012; 48(1): 53-61.
10. Cabanillas D, Regairaz L, Deswarte C, et al. Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 (LAD1) with Expressed but Nonfunctional CD11/CD18. *J Clin Immunol* 2016; 36(7): 627-30.
11. Fekadu J, Modlich U, Bader P, Bakhtiar S. Understanding the Role of LFA-1 in Leukocyte Adhesion Deficiency Type I (LAD I): Moving towards Inflammation? *Int J Mol Sci* 2022; 23(7).
12. Lübke T, Marquardt T, Etzioni A, Hartmann E, von Figura K, Körner C. Complement cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet* 2001; 28(1): 73-6.
13. Lühn K, Wild MK, Eckhardt M, Gerardy-Schahn R, Vestweber D. The gene defective in leukocyte adhesion deficiency II encodes a putative GDP-fucose transporter. *Nat Genet* 2001; 28(1): 69-72.
14. Etzioni A AR. Cell adhesion and leukocyte adhesion defects. In: *Primary Immunodeficiency Diseases*, 3rd ed. Oxford University Press 2014: 723-41.
15. Mory A, Feigelson SW, Yarali N, et al. Kindlin-3: a new gene involved in the pathogenesis of LAD-III. *Blood* 2008; 112(6): 2591.
16. Svensson L, Howarth K, McDowall A, et al. Leukocyte adhesion deficiency-III is caused by mutations in KINDLIN3 affecting integrin activation. *Nature medicine* 200

- 9; 15(3): 306-12.
17. Almarza Novoa E, Kasbekar S, Thrasher AJ, et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: A comprehensive review of all published cases. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2018; 6(4): 1418-20.e10.
 18. Gazit Y, Mory A, Etzioni A, et al. Leukocyte adhesion deficiency type II: long-term follow-up and review of the literature. *J Clin Immunol* 2010; 30(2): 308-13.
 19. Schmidt S, Nakchbandi I, Ruppert R, et al. Kindlin-3-mediated signaling from multiple integrin classes is required for osteoclast-mediated bone resorption. *The Journal of cell biology* 2011; 192(5): 883-97.
 20. Bakhtiar S, Shadur B, Stepensky P. The Evidence for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Congenital Neutrophil Disorders: A Comprehensive Review by the Inborn Errors Working Party Group of the EBMT. *Front Pediatr* 2019; 7: 436.
 21. Qasim W, Cavazzana-Calvo M, Davies E G, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *Pediatrics* 2009; 123(3): 836-40.
 22. Kuijpers TW, van Bruggen R, Kamerbeek N, et al. Natural history and early diagnosis of LAD-1/variant syndrome. *Blood* 2007; 109(8): 3529-37.
 23. Saultier P, Szepietowski S, Canault M, et al. Long-term management of leukocyte adhesion deficiency type III without hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2018; 103(6): e264-e7.
 24. Stepensky PY, Wolach B, Gavrieli R, et al. Leukocyte adhesion deficiency type III: clinical features and treatment with stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(4): 264-8.

2章 推奨

CQ1 : LADにおいて造血細胞移植は有効か。 推奨

LAD- I およびLAD-IIIの重症例に関しては、根治的治療として造血細胞移植が推奨される。エビデンスの強さ : Grade B、推奨レベル : 1
要約

LAD- I およびLAD-IIIの重症例において、造血細胞移植を行わないと3歳生存率は25%程度である。造血細胞移植により移植後3年生存率はLAD- I が82%、LAD-IIIが71%であり、根治的治療として有効である可能性が高い。

解説

LAD- I およびLAD-IIIの重症例に関して、造血細胞移植を実施しない場合には、生後早期から感染症を呈して多くが乳児期に死亡し、3歳生存率が25%程度とされている[1]。中等症例に関しては、12-32歳で死亡例が増え、32歳生存率が25%程度とされている。ただしこれらは1988年までのデータであり、近年の集約された報告はない。

LAD- I における造血細胞移植成績は、移植後3年生存率が82%、3年Event-free survivalが62%と比較的良好である。急性GVHDに関して、Grade II-IVが33%、Grade III-IVが18%、慢性GVHDが18%で認められる[2-17]。移植後の混合キメリズムは43%で認められ、CD18+好中球が2-15%の症例は移植前と同様に感染症を発症することがあるため、CD18+好中球と単球の発現は20%以上必要と推測されている[13]。

LAD-IIIにおける造血細胞移植成績は、移植後3年生存率が71%、3年Event-free survivalが55%である。急性GVHDに関して、Grade II-IVが20%、Grade III-IVが7%、慢性GVHDが2%で認められる[3, 15, 18, 19]。移植後のキメリズムを調べている症例は4例のみだが、すべて完全キメリズムである[15, 18, 19]。

LAD- I およびLAD-IIIの移植におけるEvent-free survivalへの影響を調べた多変量解析では、移植ソースとして、骨髄移植に対して臍帯血移植[HR 3.03 (0.90-10.36)]、末梢血幹細胞移植[HR 1.92 (0.71-5.14)]では有意差はない[3]。また、ドナーとして、HLA一致兄弟がHLA一致非血縁[HR 6.78 (1.93-23.81)]やHLA9/10一致非血縁[HR 8.37 (1.85-37.82)]と比較して、Event-free survivalを改善させる。生着不全は月齢13か月未満が13%、13か月以上が26% (p=0.074) で認め、13か月未満で低い傾向である。移植後の死亡原因として、細菌性敗血症、GVHDに関連するものが多く、カンジダ性敗血症などの真菌感染症の報告もある[15, 20]。

LAD- II は比較的軽症とされているが、幼児期に死亡する報告も散見され、慎重な経過観察が必要である[15]。なおLAD- II における造血細胞移植は調べる限りでは報告はない。

LAD- I およびLAD-IIIの重症例では、根治的治療として造血細胞移植が有効である可能性が高く、13か月未満で成績が良いが、その適応には重症度や合併症をもとに十分な検討の上、決定することが望ましい。

検索式

PubMedで2022年4月30日までの文献に関して以下の通り検索を行った。

“leukocyte adhesion deficiency” AND “hematopoietic stem cell transplantation” 65件
 これら65件の1次スクリーニングを行い、他の検索文献3件を追加した27件の2次スクリーニングを行った。そのうち20件を参考文献とした。

参考文献

1. Fischer A, Lisowska-Grospierre B, Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences. *Immunodeficiency reviews* 1988; 1(1): 39-54.
2. Al-Dhekri H, Al-Mousa H, Ayas M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in leukocyte adhesion deficiency type 1: a single center experience. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2011; 17(8): 1245-9.
3. Bakhtiar S, Salzman-Manrique E, Blok HJ, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in leukocyte adhesion deficiency type I and III. *Blood Adv* 2021; 5(1): 262-73.
4. Geroldinger-Simić M, Lehner K, Klein G, Sapp N, Jabkowski J. An adult with severe leukocyte adhesion deficiency type 1. *JAAID case reports* 2022; 19: 1-3.
5. Hamidieh AA, Pourpak Z, Alimoghaddam K, et al. Successful allogeneic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning in a leukocyte adhesion deficiency type I patient. *Pediatr Transplant* 2011; 15(2): E30-3.
6. Hamidieh AA, Pourpak Z, Hosseinzadeh M, et al. Reduced-intensity conditioning hematopoietic SCT for pediatric patients with LAD-1: clinical efficacy and importance of chimerism. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(5): 646-50.
7. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40(2): 137-40.
8. Khandelwal V, Sharma SK, Doval D, Kumar M, Choudhary D. Haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in leukocyte adhesion deficiency type 1: a case report. *Annals of hematology* 2019; 98(10): 2425-6.
9. Kurosawa H, Mizukami T, Nuno H, et al. Necrotizing Ulcer After BCG Vaccination in a Girl With Leukocyte-adhesion Deficiency Type 1. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40(1): 63-6.
10. Mancias C, Infante AJ, Kamani NR. Matched unrelated donor bone marrow transplantation in leukocyte adhesion deficiency. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(11): 1261-3.
11. Sun B, Chen Q, Dong X, et al. Report of a Chinese Cohort with Leukocyte Adhesion Deficiency-I and Four Novel Mutations. *J Clin Immunol* 2019; 39(3): 309-15.
12. Takahashi D, Nagatoshi Y, Saito Y, et al. Unrelated bone marrow transplantation using a reduced intensity-conditioning regimen in leukocyte adhesion deficiency. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(8): 807-8.
13. Thomas C, Le Deist F, Cavazzana-Calvo M, et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukocyte adhesion deficiency. *Blood* 1995; 86(4): 1629-35.
14. Tokunaga M, Miyamura K, Ohashi H, et al. Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation for leukocyte adhesion deficiency type I from an unrelated donor. *International journal of hematology* 2007; 86(1): 91-5.
15. Wolach B, Gavrieli R, Wolach O, et al. Leukocyte adhesion deficiency-A multicentre national experience. *European journal of clinical investigation* 2019; 49(2): e13047.
16. Yaz I, Ozbek B, Bildik HN, et al. Clinical and laboratory findings in patients with leukocyte adhesion deficiency type I: A multicenter study in Turkey. *Clinical and experimental immunology* 2021; 206(1): 47-55.
17. Yoshimoto A, Hashii Y, Kashiwagi H, et al. Successful allogeneic stem cell transplant for leukocyte adhesion deficiency using an adjusted busulfan-containing regimen. *Pediatr Transplant* 2007; 11(4): 453-5.
18. Barhoom D, Behfar M, Mohseni R, Hamidieh AA. Successful allogeneic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning in a case of leukocyte adhesion deficiency type III. *Hematology, transfusion and cell therapy* 2022.
19. Essa MF, Elbashir E, Alroqi F, Mohammed R, Alsultan A. Successful hematopoietic stem cell transplant in leukocyte adhesion deficiency type III presenting primarily as malignant infantile osteopetrosis. *Clin Immunol* 2020; 213: 108365.
20. Stepensky PY, Wolach B, Gavrieli R, et al. Leukocyte adhesion deficiency type III: clinical features and treatment with stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(4): 264-8.

CQ-2：抗菌薬の予防投与は必要か。

推奨

LADにおいては、抗菌薬の予防投与が有効な可能性がある。

エビデンスの強さ：Grade C、推奨レベル：2

要約

LADにおいて予防抗菌薬の有効性を検討した報告はないが、一般的には抗菌薬の予防投与が推奨されている。

解説

LADにおいて、予防抗菌薬投与の有効性を検討した比較研究はない。一般的には、他の食細胞機能異常症と同様に抗菌薬の予防投与が推奨されている[1-3]。LAD-IおよびLAD-IIIでは根治的治療が必要であるが、軽症～中等症では抗菌薬の予防投与は感染症頻度の軽減をもたらす可能性がある。

検索式

PubMedで2022年4月30日までの文献に関して以下の通り検索を行った。

“leukocyte adhesion deficiency” AND “anti microbial prophylaxis” 6件

これらに他の検索文献3件を追加した件の2次スクリーニングを行った。そのうち3件を参考文献とした。

参考文献

1. Fischer A, Lisowska-Groszpiette B, Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences. Immunodeficiency reviews 1988; 1(1): 39-54.
2. Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. Journal of clinical pathology 2001; 54(1): 7-19.
3. Wolach B, Gavrieli R, Wolach O, et al. Leukocyte adhesion deficiency-A multicentre national experience. European journal of clinical investigation 2019; 49(2): e13047.

CQ3：LAD-Iに対するUstekinumab（ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤）による治療は有用か。

推奨

歯周炎や皮膚潰瘍に対して、Ustekinumabの投与が考慮される。

エビデンスの強さ：Grade D、推奨レベル：2

要約

LAD-Iにおいて、Ustekinumab治療で歯肉炎や皮膚潰瘍が改善した報告がある。保険適応外

であるが、対症療法として考慮し得る。

解説

LAD-Iでは、好中球の遊走障害だけでなく、歯周組織におけるIL-17およびIL-23の発現亢進があり、それが組織炎症や歯・骨破壊を引き起こすことが知られている。LAD-Iにおいて、IL-12およびIL-23に共通する構成蛋白のp40に対する抗体であるUstekinumabを投与した1例の報告がある[1]。その報告では、患者の歯周組織ではIL-17およびIL-23の発現は健常人の約100倍（慢性歯周炎患者の約10倍）であった。Ustekinumab治療開始14か月後には歯肉の出血領域が90%から40%に改善し、皮膚潰瘍が著明に改善した。今後、更なるエビデンスの蓄積を要するが、Ustekinumabは歯周炎や皮膚潰瘍の対症療法として考慮される。

検索式

PubMedで2022年4月30日までの文献に関して以下の通り検索を行った。

“leukocyte adhesion deficiency” AND “ustekinumab” 1件

この1件を参考文献とした。

参考文献

1. Moutsopoulos NM, Zerbe CS, Wild T, et al. Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. N Engl J Med 2017; 376(12): 1141-6.

CQ4：LAD-IIIに対する遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（recombinant factor VIIa）は有用か？

推奨

LAD-IIIにおいて、出血傾向を示す場合には投与が考慮される。

エビデンスの強さ：Grade D、推奨レベル：2

要約

LAD-IIIにおいて、rFVIIa治療で出血傾向が改善し、血小板輸血を少なくできた症例が報告されており、出血傾向を示す場合には投与が考慮される。

解説

LAD-IIIでは、Glanzmann血小板無力症に類似した出血傾向を認める。そのGlanzmann血小板無力症に効果が示されているrFVIIaを、LAD-IIIにおいて投与した1例の報告がある[1]。同症例では、1回の投与で陰茎血腫、5回の投与で舌出血が改善し、血小板輸血の頻度が減った。今後、更なるエビデンスの蓄積を要するが、LAD-IIIの出血傾向に対してrFVIIa治療が考慮される。

検索式

PubMedで2022年4月30日までの文献に関して以下の通り検索を行った。

“leukocyte adhesion deficiency” AND “recombinant factor VIIa” 1件
この1件を参考文献とした。

参考文献

1. Saultier P, Szepetowski S, Canault M, et al. Long-term management of leukocyte adhesion deficiency type III without hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2018; 103(6): e264-e7.

D. 考察

LADは稀な疾患であり、臨床像を十分に把握し、白血球機能検査、遺伝子検査を組み合わせで診断することが重要である。重症度を適切に評価して、治療・管理方針を決定する必要がある。骨髄移植以外の治療に関するデータが少なく、今後の症例の蓄積が期待される。

E. 結論

LADの診療ガイドラインの改訂を行った。本ガイドラインが患者の適切な診療に寄与する事が期待できると考えている。

F. 研究発表

本研究に関係した研究発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし