

診療ガイドライン統合版 令和4年度

ZAP70 欠損症 (ZAP70 deficiency)

1 章 疾患の解説

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 遺伝子のバリエント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¹⁾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^{2,3)}。2016 年には、hypomorphic バリエントと軽度の hyperactive (機能獲得型) バリエント(R360P)の複合ヘテロ接合バリエントにより、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)⁴⁾、ZAP-70 バリエント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: 常染色体潜性(劣性)

疫学

2020年の **systematic review** に記載された 49 人⁵⁾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 jiroveci* 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。

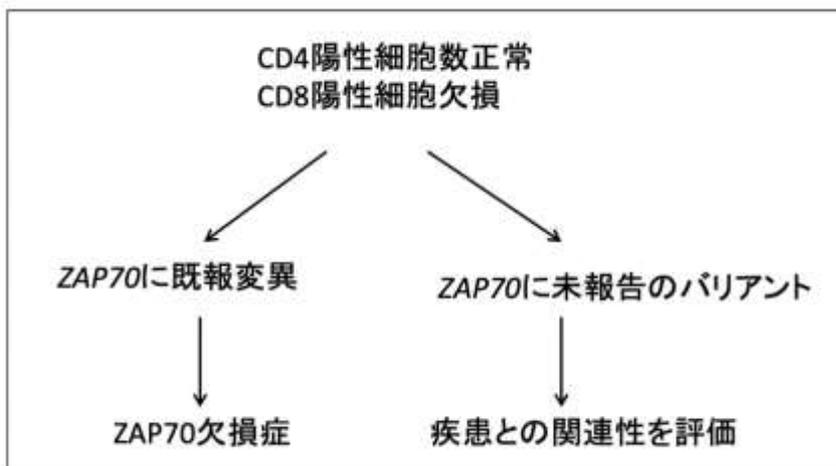
検査所見

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⁵⁾。)

診断フローチャート



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 に既報バリエーション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. 未報告のバリエーション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 バリエーションを有する例では、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ーションを確認する。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さまざま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 バリエーションを有する例も散見され、遅発型で自己免疫を伴わない例⁶⁾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^{7), 8)}、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⁴⁾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³⁾。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 review⁵⁾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

A(8)資料

一であった。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)か月であり、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($p < 0.001$)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

2章 推奨

CQ1. 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、行なうべきである。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

解説

*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。

CQ2. 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。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

解説

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。

CQ3. 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である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

解説

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。

CQ4. 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。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

解説

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。

CQ5. 造血細胞移植は推奨されるか？

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。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

解説

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。

参考文献

- 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, 3rd 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, Kadlecsek 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. 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.

MHC クラス I 欠損症 (MHC class I deficiency)

1 章 疾患の解説

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¹⁾。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、2019 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さまざま
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

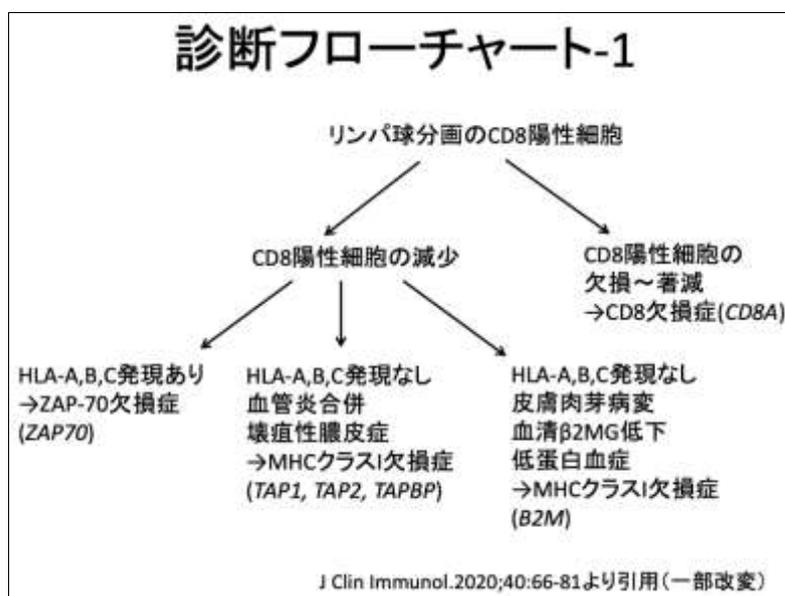
ようになり、慢性肺疾患や気管支拡張症をきたすことが多い。その他、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum)や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合があり、血管炎の関与が示唆されている。*TAP1*, *TAP2* 遺伝子異常に起因するものでは、無症状で経過している例がある。*TAPBP*(*tapasin*)遺伝子異常に起因するのは1例のみであり、遅発性の糸球体腎炎を発症しているが、TAP 遺伝子異常でみられる症状はみられていない⁵⁾。*B2M*遺伝子異常の2家系では、いずれも低蛋白血症がみられている^{6),7)}。

検査所見

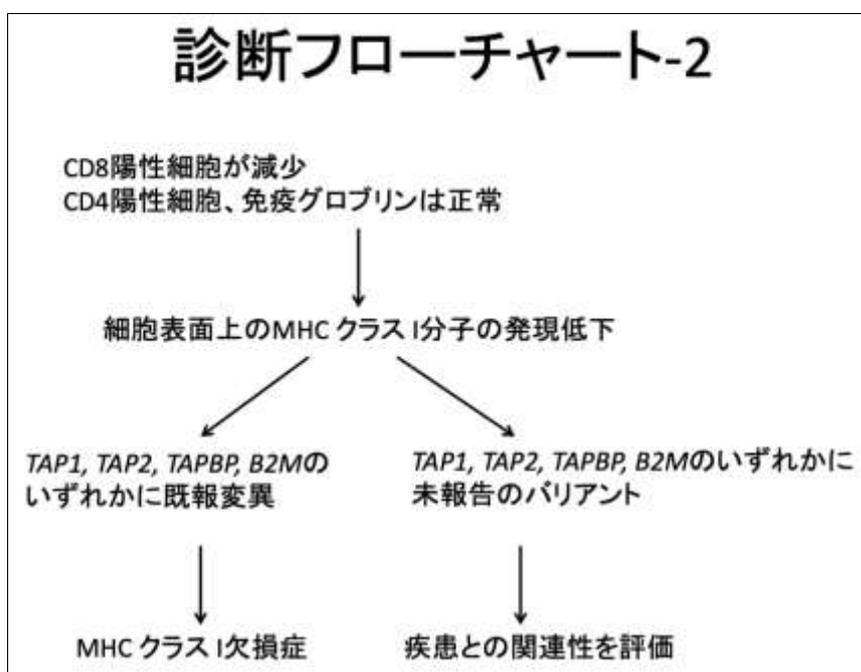
1. CD8 陽性細胞の欠損または著減
2. CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値は正常
3. 細胞膜表面上の MHC クラス I 分子の低下
4. *B2M* 遺伝子異常では、血清 β 2-microglobulin(β 2m)低値

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パリア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. 未報告のパリア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、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、報告症例が限られており、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

A(8)資料

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、免疫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。
- パリビズマブ(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

2章 推奨

CQ1. 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。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

解説

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。

CQ2. 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認めないため、明らかな効果は期待できないが、有効性を示した報告はある。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

解説

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。

CQ3. 造血細胞移植

推奨

重症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。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 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。

参考文献

- 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 Immun.* 2015; 136:392-401.

MHC クラス II 欠損症 (MHC class II deficiency)

1 章 疾患の解説

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、 α 鎖と β 鎖からなる。MHC クラス II 欠損症はこの分子の発現が低下する疾患で、その結果として CD4 陽性 T 細胞への抗原提示が起こらないため、CD4 陽性 T 細胞が減少し、細胞性、液性免疫不全を呈する。2019 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²⁾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³⁾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^{4,5)}。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⁴⁾、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⁶⁾を含む) が報告されている⁷⁾。

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 (*Cytomegalovirus*)

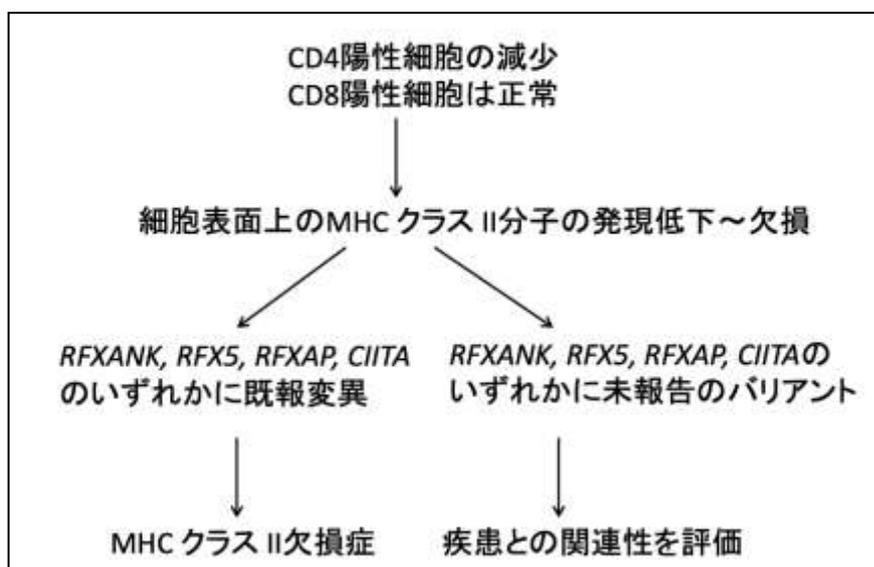
ウイルス、細菌、真菌、原虫に対して易感染性を示す。重篤な経過をたどることが多く、造血細胞移植を行わないと平均 4 歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったと報告されている⁶⁾。まれに軽症な患者が存在する。種々の細菌感染、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎、皮膚粘膜カンジダ感染、*Cryptosporidium* による難治性下痢症などをしばしば認める。

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、ほとんどの患者ですべ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ーションがみられる場合に 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. 未報告のバリエーション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、造血細胞移植を行な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⁸⁾。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、免疫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。GVHD のリスクは他の免疫不全症と変わらないとされている。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。

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 らは其中で、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^{11),12)}。

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^{11),13),14),15)}。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、^{16),17),18)}。

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¹²⁾。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。

A(8)資料

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

2章 推奨

CQ1. 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。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

解説

*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。

CQ2. 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。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

CQ3. 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。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

背景

ほとんどの患者ですべ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。

CQ4. 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。

解説

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。

CQ5. 造血細胞移植は推奨されるか？**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。

解説

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。

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。

参考文献

- 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 Mahammed 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-Grospierre 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-Ghonaium A, Al-Dhekri H, et al. Allogenic 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.

その他の複合免疫不全症

1章 疾患の解説

疾患背景

複合免疫不全症（Combined immunodeficiencies: CID）は、T細胞系、B細胞系の両者の機能不全を有する疾患の総称である。B細胞が存在していても、B細胞の成熟や活性化にヘルパーT細胞が必要なため、ヘルパーT細胞の障害は結果としてCIDを示す。このうち、最もT細胞機能不全が重篤な疾患群が、重症複合免疫不全症（severe CID: SCID）である。SCIDに分類される遺伝子でも、変異によって表現型の重症度は様々である。機能が残存する場合（hypomorphic mutation）は、残存機能の程度により、leaky SCIDやOmenn症候群、遅発型のCIDなどの表現型を呈する¹⁾。

2022年の国際免疫学会連合（International Union of Immunological Societies: IUIS）の分類では、Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunityと表現されたTable 1として66疾患が記載され、その内訳はSCID 19遺伝子疾患(B+ 10遺伝子、B- 9遺伝子)、SCIDほど重篤でないCID 47遺伝子疾患である²⁾。表1にあるように、指定難病の原発性免疫不全症候群は、CIDを9つの疾患と「その他の複合免疫不全症」に分類したものになっている。そのため、2022年IUIS分類のCID疾患のうち、9つの疾患（ γ C、RD、ADA、PNP、CD8、ZAP70、MHC-I、MHC-II、Omenn症候群）として挙げられていない疾患については、指定難病においては「その他の複合免疫不全症」に分類され、SCIDからより軽症のCIDまでがここに含まれることになる。また、2022年IUIS分類で「免疫系以外の異常や症候性の特徴を伴うCID」は「その他」を含む9症候群69遺伝子疾患が記載されているが、指定難病においてはこの分類にあたる「免疫不全を伴う特徴的な症候群」は13疾患のみが挙げられており、それ以外の疾患の多くは、指定難病では「その他の複合免疫不全症」に分類されることになる。さらに、IUIS分類でCIDに含まれている疾患の中で、伝統的に抗体産生不全症に分類されてきたもの（CD40L、CD40、ICOS、IKZF1など）は、指定難病では「液性免疫不全を主とする疾患」に分類されている（高IgM症候群、分類不能型免疫不全症、など）。新規遺伝子変異の追加や分類間での移動のため、指定難病疾患との相違があり、注意する必要がある。

病因・病態

CIDは主にT細胞の発生、分化や増殖に必要なシグナルの異常（ γ C、JAK3、

IL7R α , CD45, CD38, CD3 γ , CD3 ϵ など)、T/B 細胞受容体 (TCR/BCR)の遺伝子再構成に必要な分子の異常 (RAG1, RAG2,など)、DNA 二本鎖修復に関わる分子の異常 (LIG4, NHEJ1/Cernunnos, DCLRE1C/Artemis, DNA-PKcs,など)や、T, B 細胞の活性化に関わる分子の異常 (IKBKB, NIK, RelB など)など、多岐にわたる。その多くは常染色体劣性遺伝を示すが、近年常染色体優性の転写因子の異常なども見られてきている。

臨床像と重症度分類

1) 疫学

米国の一部の州で 2008 年から 2013 年に、のべ 3,030,083 名の新生児に TREC (T-cell receptor excision circles) による SCID のスクリーニングを行った結果では、52 名の CID が見つかり、SCID 42 名、leaky SCID 9 名、Omenn 症候群 1 名であった。CID は 58,000 人に 1 人の頻度であり、以前の想定よりも高い頻度でみられた³⁾。TREC スクリーニングでは検出されない疾患も多く含まれており、「その他の複合免疫不全症」に分類される個々の疾患の正確な頻度は不明である。また、それぞれの疾患の頻度は国によって異なるものも多く、海外では頻度が比較的高い IL7R α の異常は日本ではほとんどみられない。日本 (愛知県) では、2017 から 2021 年の間に、のべ 137,484 名の新生児に TREC (80,791 名)、TREC/KREC (56,693 名) による免疫不全症新生児スクリーニングが行われ、2 名の SCID (*AK2*, *IL2RG* 遺伝子異常) と 4 例の CID (AD-FOXN1, Cartilage-hair hypoplasia, CHARGE 症候群、Jacobsen 症候群)、が発見された⁴⁾。その他、国内ではこれまでに、JAK3, RAG1, DCLRE1C/Artemis, LIG4, ADA, AK2, DOCK8, CARD11, RelA, Moesin などの変異が複数例でみられている。

2) 臨床症状・身体所見

- ・ウイルス感染症: サイトメガロウイルス、EB ウイルス、水痘ウイルス、RS ウイルス、など。ロタウイルスワクチンによる下痢症もみられる。
- ・細菌, 真菌感染症: 反復、持続、重症化など。BCG による播種性感染も生じうる。
- ・日和見感染症: *Pneumocystis jiroveci* 肺炎、CMV 網膜炎、アスペルギルス肺炎、パピローマウイルスによる尋常性疣贅、JC ウイルスによる進行性多発性白質脳症、など

参考所見:

- 慢性的な下痢や体重増加不良
- 肋骨、肩甲骨、椎体、腸骨稜などの骨の異常

発達の遅れや難聴、けいれんなどの神経症状

自己免疫性疾患（溶血性貧血、血小板減少症、自己免疫性甲状腺炎、I型糖尿病など）、皮疹（紅斑、湿疹など）、血球貪食性リンパ組織球症、など

3) 検査所見¹⁾

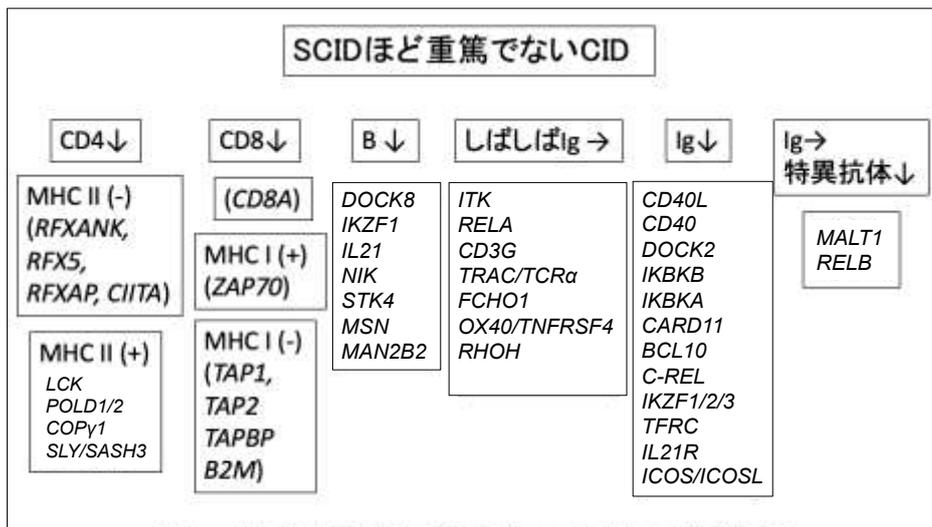
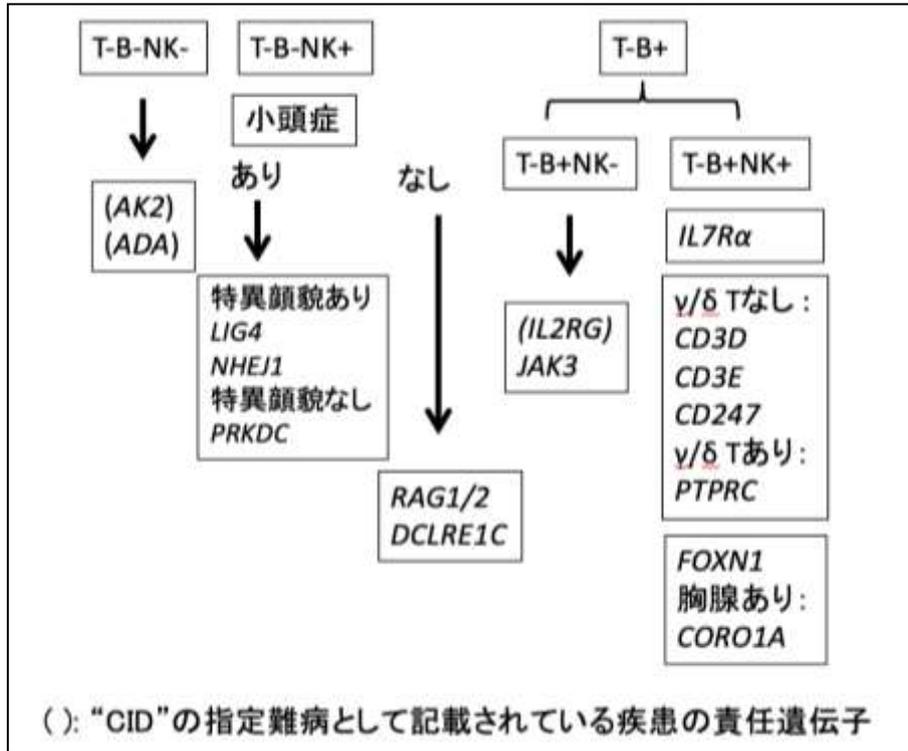
- ・ 典型的 SCID では、以下の基準を満たすこと（1+2/4 または 3）
 - 1. 末梢血 CD3+T リンパ球の著減 (<500/ μ L)
 - 2. TREC 低値 (<20 copies/ μ L 全血)、または、CD45RA+CD4+CD3+ナイーブ T 細胞<20%/CD4+3+T 細胞
 - 3. 母由来 T 細胞の存在
 - 4. 既知の病原遺伝子異常
- ・ Leaky/非典型 SCID では、以下の基準を満たすこと
 - 1. 末梢血 CD3+T リンパ球の減少 (500-1000/ μ L) (2 歳未満<1000/ μ L、2 歳～4 歳未満<800/ μ L、4 歳以上<600/ μ L)。
 - 2. TREC 低値 (<20 copies/ μ L 全血)、または、CD45RA+CD4+CD3+ナイーブ T 細胞<20%/CD4+3+T 細胞
 - 3. オリゴクローナル T 細胞の存在
 - 4. PHA（あるいは抗 CD3, CD3/28 抗体）刺激リンパ球幼若化反応が正常の 50%未満
 - 5. 既知の病原遺伝子異常
- ・ その他の参考所見
 - CD19+B 細胞、CD16+NK 細胞が欠損、もしくは著減。
 - 無～低ガンマグロブリン血症（生後数ヶ月間は母体からの移行抗体によって保たれる）
 - 胸部 CT での間質性肺炎や肺胞蛋白症などの所見
 - 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損
 - HIV 感染による免疫不全が否定される。
 - 注意点：進行性のリンパ球減少をきたす場合もあるため、出生時検査で異常がみられなくても否定できない。生後早期の TREC も低値にならないこともある。
 - 紅斑に加え、好酸球増多や高 IgE 血症、肝脾腫、リンパ組織増殖、脱毛、などの合併がみられるときは、Omenn 症候群と診断する（母由来 T 細胞がある場合は母由来 GVHD の可能性を考える）。

4) 鑑別診断と診断フローチャート

Bousfiha らの論文でのフローチャートを改変し、作成した⁵⁾。下記の「複合

A(8)資料

免疫不全症の臨床診断における注意点」にあるような理由で、フローチャートのみでは診断に結びつかない場合もあるため、あくまでも参考として利用されたい。



5) 重症度分類

基本的には、造血細胞移植の適応であり、移植前にも全例免疫グロブリン補

充と予防投薬が必要であるため、全例重症とする。

6) 診断

上記臨床症状と検査所見が CID として合致し、遺伝子解析で指定難病に記載された疾患に属さない SCID や CID の遺伝子に疾患を説明可能な変異が検出された場合、その他の複合免疫不全症と診断する。

変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る reversion 現象、あるいはモザイクを呈している症例や、hypomorphic mutation により T 細胞が存在する例、Omenn 症候群、母の T 細胞による GVHD を呈する例など、非典型例が存在するため、上記疾患を疑った場合は専門施設に早期に相談することが望ましい。日本免疫不全自己炎症学会の症例相談(<https://www.jsiad.org/consultation/>) から専門医へ相談を行うことが可能である。

また、この複合免疫不全症の診断基準は IUIS 免疫不全症分類に含まれる全ての複合免疫不全症を網羅しておらず、基準に当てはまらない場合でも複合免疫不全症の診断を除外することはできない。

合併症

- ・ 様々な感染症や、成長障害など合併する。
- ・ 症候性の特徴をもつ疾患では、それぞれの疾患特有の症状を呈する。
- ・ LIG4、*NHEJ1*/Cernunnos、*DCLRE1C*/Artemis 欠損症などは、DNA 修復が障害されており、放射線感受性が高く、悪性疾患のリスクが高いため、CT 撮影や造血細胞移植前処置では、注意を要する。

治療

a. 感染症の予防

- ・ ST 合剤、抗真菌剤（イトリゾール、ポリコナゾール）による感染予防
- ・ 免疫グロブリン補充療法
- ・ 予防接種：ウイルス、抗酸菌に対する易感染性が存在するため、定期接種化予定のロタウイルスワクチン、BCG、麻疹風疹ワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンを含む生ワクチンの接種は禁とすべきである。免疫グロブリン補充を行う場合、不活化ワクチンは必ずしも必要ない。ただし、新型コロナウイルスに対するワクチンは T 細胞機能が残存する場合、接種に値する。
- ・ パリビズマブ(シナジス®)筋注による RSV 感染予防

A(8)資料

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が必要となる疾患が多く存在する。
- ・ 乳児期早期からの重症化がみられる場合には、根治治療として早期の造血細胞移植(HCT)が必要である。

1) SCID

A. 造血幹細胞移植

- ・ 根本的な治療は HCT であり、Pai らは、3.5 カ月未満に移植を施行すれば 5 年生存率は 94% に上り、それより月齢が進んでいても、感染症に罹患する前に移植することが重要だと報告している⁶⁾。また、日本からの報告でも、同様の結果が得られ、4 ヶ月未満の HCT で 93% の 5 年生存率が得られるが、それ以降では 62% にとどまっていた⁷⁾。
- ・ アウトカムに直結する要因として、ドナー (HLA 一致同胞が最も良い)、SCID のタイプ (T-B-SCID が最も予後が悪いとされてたが、日本では有意差なし)、先行感染症 (特に細菌、真菌、CMV) の有無、移植を行う年齢 (6 カ月未満がより良い)、移植を行う無菌環境、予防内服の有無が挙げられる^{6,7,8)}。いかに早期に発見し、HCT にもっていけるかが重要であり、新生児スクリーニングの重要性が世界各国で認められている。

B. 感染管理⁹⁾

- ・ 診断がつけば、感染しないよう隔離を行い、抗菌薬と抗真菌薬の予防内服を行う。抗ウイルス薬の使用も検討する。また、免疫グロブリンの静注もしくは皮下注での投与も行う。

C. 栄養

- ・ 慢性下痢や反復性の感染症によって成長障害が生じるため、場合によっては経管栄養も行われる。また、母乳を介した CMV 感染の可能性もあり、基本的には母親の CMV 抗体が陰性でない限り、母乳栄養は控える。

D. その他

- ・ 皮膚の管理も重要である。特に、母親由来の T 細胞の生着がある際に、GVHD による湿疹が重症となりうる。

2) CID

- ・ 基本的には、SCID と同様に、HCT が根本治療となるが、その疾患が HCT で根治可能か、専門家との相談が必要である。感染症やその他の合併症への対症療法を行う。生ワクチン接種は SCID 同様禁忌である。

フォローアップ指針

- 比較的軽症な場合、小児期のみならず、青年期、成人期にまで生存する可能性がある。また、成人期に診断される例もあり、遅発型複合免疫不全症 (late onset combined immunodeficiency: LOCID) と呼ばれる。なお、分類不能型免疫不全症 (CVID) とされている中の約 9% が LOCID であったとされている¹⁰⁾。国内の検討では、40 例中 14 例 (35%) が TREC 陰性の LOCID であった。TREC 陰性の LOCID では、自己免疫性疾患、日和見感染、悪性腫瘍などの合併症が多く、予後も不良であると考えられる。

診療上注意すべき点

- 乳児期の重篤な感染症や反復する感染症を診た際には、リンパ球絶対数のカウントもしっかりと行い、リンパ球減少を確認した場合には、本症を想起し、JSIAD などを通して、より早期に専門家と相談することが肝要である。

予後、成人期の課題

- 早期に根治治療を行うことが、より良い予後につながる。TREC/KREC による新生児マススクリーニングの導入が行われれば、早期に HCT を行うことが可能となり、より良い移植成績が望まれる。
- 成人期に HCT を行うかどうかについては、成人診療科との連携が重要である。とくに血液内科、消化器内科、呼吸器内科、膠原病・リウマチ科、神経内科などとの連携は重要である。

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 10 その他の複合免疫不全症

● 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

①複合免疫不全症 <I から IX までに掲げるもののほか、複合免疫不全症 >

表

大分類		細分類	
1	複合免疫不全症	1	X 連鎖重症複合免疫不全症
		2	細網異形成症
		3	アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症

A(8)資料

		4	オーメン (Omenn) 症候群
		5	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症
		6	CD8 欠損症
		7	ZAP-70 欠損症
		8	MHC クラス I 欠損症
		9	MHC クラス II 欠損症
		10	1 から 9 までに掲げるもののほかの、複合免疫不全症
2	免疫不全を伴う特徴的な症候群	11	ウイスコット・オールドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群
		12	毛細血管拡張性運動失調症
		13	ナイミーヘン染色体不安定 (Nijmegen breakage) 症候群
		14	ブルーム (Bloom) 症候群
		15	ICF 症候群
		16	PMS2 異常症
		17	RIDDLE 症候群
		18	シムケ (Schimke) 症候群
		19	ネザートン (Netherton) 症候群
		20	胸腺低形成 (DiGeorge 症候群, 22q11.2 欠失症候群)
		21	高 IgE 症候群
		22	肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
		23	先天性角化異常症

検索式

PubMed で 2022 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 7 件を参考文献とした。

1. "Combined immunodeficiency" (MESH term) : 9,046 件
2. 1 and 2020/1/1-2022/12/31: 914 件
3. 2 and review: 128 件

参考文献

- 1) Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. The diagnosis of severe

- combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Nov 28;S0091-6749(22)01479-8. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.022. Epub ahead of print. PMID: 36456361.
- 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 Oct;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35748970; PMCID: PMC9244088.
 - 3) Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014 Aug 20;312(7):729-38. doi: 10.1001/jama.2014.9132. Erratum in: *JAMA*. 2014 Nov 26;312(20):2169. Bonagura, Vincent R [Added]. PMID: 25138334; PMCID: PMC4492158.
 - 4) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, et al. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2022 Nov;42(8):1696-1707. doi: 10.1007/s10875-022-01335-0. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35902420.
 - 5) Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36198931.
 - 6) Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014;371:434-446.
 - 7) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. *J Clin Immunol*. 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34448087; PMCID: PMC8390179.
 - 8) Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, et al. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122:3749-3758.
 - 9) Dorsey MJ, Wright NAM, Chaimowitz NS, et al. Infections in Infants with SCID: Isolation, Infection Screening, and Prophylaxis in PIDTC Centers. *J Clin Immunol*. 2021 Jan;41(1):38-50. doi: 10.1007/s10875-020-00865-9. Epub 2020 Oct 2. Erratum in: *J Clin Immunol*. 2020 Dec 3;: PMID: 33006109; PMCID: PMC8388237.

- 10) Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, DEFI Study Group, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov 1;49(9):1329-38. doi: 10.1086/606059. PMID: 19807277.

2章 推奨

CQ1 ST 合剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

重症型(SCID)を呈する場合は *Pneumocystis jiroveci* 肺炎を発症するリスクが極めて高く、可及的早期に開始すべきである。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

推奨

CID においても *Pneumocystis jiroveci* 肺炎を発症するリスクが高く、行なうべきである。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

推奨

Pneumocystis jiroveci 肺炎を発症するリスクが高くない CID においても、一般細菌による易感染性を呈する場合には、行なうべきである。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

解説

Pneumocystis jiroveci 肺炎 (PjP) は細胞性免疫不全症に高率に合併し、死亡率の高い重篤な合併症である。CID のなかでも特に SCID、CD40/CD40L 欠損症は PjP の合併率が高く (SCID で 20~71%、高 IgM 症候群で約 50%)

1)、これらの疾患では速やかに PjP に対する予防的抗菌薬投与を開始するべきである。その他の CID において PjP に対する予防的抗菌薬投与の明確な開始基準は存在しないが、少なくとも SCID の基準を満たすような T リンパ球の細胞数もしくは増殖能の低下がみられる症例には PjP に対する予防的治療を開始するべきである 2)。

本邦および海外のさまざまな教科書やガイドラインなどで ST 合剤は PjP に対する予防および治療の第一選択薬とされている。HIV 以外の原因の免疫不全症患者を対象としたメタアナリシスで、ST 合剤の PjP に対する発症予防効果は 85%と非常に高く 3)、他の既存薬と比較して優れていると報告されている 4)。一方で肝障害、腎障害、顆粒球減少、皮疹、消化管障害などの副作用の発生率は既存薬と比較して同程度もしくは高いことが報告されており、薬剤の中断率も高い 4)。副作用が発生した場合、皮疹などの軽度の副作用であれば脱感作で 8 割以上が投与可能になると報告されている 5)。一方で肝障害や顆粒球減

A(8)資料

少ななどの副作用が出現した場合は少量投与も危険であり、アトバコンなどの二次治療への変更が必要である。

ST 合剤は PjP 以外にも多くのグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、レジオネラ、リステリア、抗酸菌、ノカルジアなど免疫不全で問題となる多くの感染症に対して有効である。慢性肉芽腫症、高 IgE 症候群、好中球減少症などさまざまな免疫不全症において一般細菌感染の予防効果が報告されており、ST 合剤は幅広い原発性免疫不全症の細菌感染予防に推奨されている^{1),2)}。明確なエビデンスは乏しいものの一般細菌に対する易感染性を呈する CID には ST 合剤の予防的投与が推奨される。

検索式

PubMed で 2022 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

- | | | |
|----|---|-------|
| 1. | ("combined immunodeficiency") AND (pneumocystis) | 123 件 |
| 2. | ("combined immunodeficiency") AND (antibiotics) | 216 件 |
| 3. | ("combined immunodeficiency") AND (prophylaxis) | 427 件 |
| 4. | ("combined immunodeficiency") AND (trimethoprim sulfamethoxazole) | 16 件 |

参考文献

- 1) Kuruvilla M, Morena MT de la. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1:573–82.
- 2) Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immun.* 2015; 136:1186-1205.e78.
- 3) Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Db Syst Rev.* 2014; CD005590.
- 4) Li R, Tang Z, Liu F, Yang M. Efficacy and safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *pneumocystis pneumonia* in human immunodeficiency virus-negative immunodeficient patients: A systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 2021; 16:e0248524.
- 5) Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. A 5-day course of oral desensitization to

trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85:241-4.

CQ2 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか。

推奨

重症型 (SCID)を呈する場合は真菌感染を発症するリスクが極めて高く、可及的早期に開始すべきである。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

推奨

CID においても真菌感染を発症するリスクが高く、行なうべきである。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

解説

ヒトの真菌に対する免疫監視機構は貪食細胞、液性免疫、細胞性免疫が共同で役割を果たしていると考えられ、液性免疫と細胞性免疫の機能不全を呈するCIDにおいても侵襲性真菌感染症は危険な感染性合併症の一つである。免疫不全状態で真菌感染症を発症した場合、治療に難渋することが多く、例えば侵襲性アスペルギルス症に対するポリコナゾールとアムホテリシンBの比較試験では、前者が有意に生存率を改善したものの同種造血細胞移植患者ではポリコナゾール群であっても治療成功率は32%程度とかなり低い結果であった¹⁾。そのため免疫不全症において真菌症の発症予防は非常に重要である。SCIDを含むCIDを対象とした同種造血細胞移植前の抗真菌薬予防投与の有効性を示す明確なエビデンスはないが、特にSCIDでは免疫状態を考慮して一般に推奨されている^{2,3)}。また、SCIDほど重症でないCIDにおいても、根拠は乏しいもののSCIDに準じた感染予防を考慮するべきと考えられる²⁾。

真菌感染予防はヒトの常在菌であるカンジダを主な標的として行われることが多く、フルコナゾール (FLCZ) はカンジダ対策として有効性が高いエビデンスで示されている。明確な根拠は少ないがSCIDにおいても歴史的にFLCZがよく使用されている³⁾。FLCZはアスペルギルスなどの糸状菌に対する活性がないものの、アゾール系薬剤のなかではチトクロームP450への作用が比較的弱く薬剤相互作用が少ないという利点がある。防護環境管理などの糸状菌感染リスクが低い環境では第一選択薬となる。一方、アスペルギルスなどの糸状菌感染リスクが高い環境では抗糸状菌活性を有する抗真菌薬の方が望ましいと

考えられる。カンジダおよび糸状菌に対する活性を有する抗真菌薬として効果、安全性が検討されているのがイトラコナゾール (ITCZ) およびボリコナゾール (VRCZ) である。このうち ITCZ は同種造血細胞移植後の患者を対象とした無作為化比較試験で FLCZ よりも侵襲性真菌感染症の予防効果が高いことが報告されているが、一方で消化管毒性などの有害事象の頻度が高く^{4,5)}、また本邦では小児への保険適用はない。VRCZ は ITCZ と同様に糸状菌に対する予防効果が期待でき、ITCZ よりも忍容性が高い⁶⁾。また国内の小児において予防的投与での VRCZ の薬物動態と安全性について検討が行われ、2015 年には「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の保険適用が承認されている。

検索式

PubMed で 2022 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考文献とした。

1. (prophylaxis) AND (antifung*) AND (immunodeficiency) 1071 件
2. (prophylaxis) AND (fung*) AND (immunodeficiency) 800 件
3. (prophylaxis) AND (fung*) AND (primary immunodeficiency) 107 件
4. (fung*) AND ("primary immunodeficiency") 337 件
5. (fung*) AND (prophylaxis) 4208 件

参考文献

- 1) Raoul H, David WD, Thomas FP, John EB, Reginald EG et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-415.
- 2) Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136:1186-1205.e78.
- 3) Kuruvilla M, Morena MT de la. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1:573–82.
- 4) Drew JW, Richard TM, Pranatharthi HC, Hillard ML, Mitchell G, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic Stem-Cell transplant recipient. *Ann Intern Med*. 2003; 138:705-713

- 5) Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood*. 2004; 103:1527–33.
- 6) Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel C, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem - cell transplantation. *Brit J Haematol*. 2011; 155:318–27.

CQ3 免疫グロブリン定期補充は感染予防として必要か。

推奨

重症型(SCID)を呈する場合は無ガンマグロブリン血症を呈するため、免疫グロブリン定期補充は感染予防のために必須の治療法である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

推奨

CIDにおいても抗体産生不全があるため、行なうべきである。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

解説

免疫グロブリン補充療法は抗体産生不全を伴う免疫不全症には必須の治療法である。多くのCIDではBリンパ球の細胞数や機能の低下を伴い、免疫グロブリンの産生低下を呈する。これらのCIDでは造血細胞移植などの治療後もBリンパ球機能が回復するまで免疫グロブリン補充療法が必要になる¹⁾。

歴史的に血清IgGトラフ値を500 mg/dL以上に保つことで重症感染症を予防できることが報告されていた²⁾。しかし、その後の解析で気管支拡張症などの呼吸器合併症の予防のためにより高いトラフ値を維持する必要性が示唆され³⁾、無ガンマグロブリン血症を対象とした近年のメタアナリシスでは血清IgGトラフ値で1,000 mg/dL前後まではトラフ値が高いほど肺炎の発症率が低下することが報告され⁴⁾、2010年のevidence-based practice guidelineでは、健常者の血清IgG値の下限である700 mg/dL以上にすべきであると提唱されている⁵⁾。また、感染症の予防に必要な至適な血清IgGトラフ値は大きな個人差があることも報告されており⁶⁾、最近では個々の症例ごとに目標トラフ値を検討することが推奨される²⁾。特に気管支拡張症を合併する症例では感染症予防のために高い血清IgGトラフ値が必要であることが多い⁶⁾。

血清 IgG 値が比較的保たれている免疫不全症でも抗原特異的抗体の産生能が低下している場合は免疫グロブリン補充療法を考慮すべきであり、患者ごとに感染症を予防できる至適血清 IgG トラフ値を検討することが推奨される¹⁾。2022年に United Kingdom Primary Immunodeficiency Network が発表した免疫補充療法のガイドラインでも、400mg/dL 以上の血清 IgG 濃度を維持していても抗原特異抗体産生能の低下を認める免疫不全症において、予防的抗菌薬などによる予防措置を講じても感染の反復や重症化、気管支拡張症の合併を認める場合には免疫グロブリン補充療法を考慮すべきとされている⁷⁾。

検索式

PubMed で 2022 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 7 件を参考文献とした。

1. (immunoglobulin) AND ("combined immunodeficiency") 1530 件
2. (immunoglobulin) AND ("primary immunodeficiency") 1937 件

参考文献

- 1) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139:S1–46.
- 2) Ballou M. Practical aspects of immunoglobulin replacement. *Ann allergy asthma Immunol.* 2017; 119:299–303.
- 3) Quartier P, Debré M, Blic JD, Sauverzac R de, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatrics.* 1999; 134:589–96.
- 4) Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010; 137:21–30.
- 5) Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev.* 2010; 24:S28–50.
- 6) Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency

disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immun.* 2010; 125:1354-1360.e4.

- 7) Grigoriadou S, Clubbe R, Garcez T, Huissoon A, Grosse-Kreul D, Jolles S, et al. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* 2022;210:1-13.

CQ4 パリビズマブによる RSV 感染予防は必要か。

推奨

SCID においては RSV 感染が重症化するリスクが極めて高いため、パリビズマブによる RSV 感染予防は推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

推奨

CID においても RSV 感染が重症化するリスクが高いため、パリビズマブによる RSV 感染予防は推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

解説

RSV に対する生体防御において、さまざまな免疫細胞やサイトカイン・ケモカインが関与するが、なかでも T 細胞による細胞性免疫が重要と考えられており、T 細胞機能異常を呈する原発性免疫不全症患者は、RSV 感染症の重症化やウイルス排泄の遷延が問題となる¹⁴⁾。そのため、T 細胞機能異常がないか、または軽度で、RSV 感染症の重症化が予測されない場合を除き、パリビズマブによる RSV 感染予防は推奨される。

検索式

PubMed で 2022 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. "combined immunodeficiency" AND "palivizumab" 5 件
2. "CID" AND "palivizumab" 2 件
3. "combined immunodeficiency" AND "respiratory syncytial virus" 18 件
4. "CID" AND "RSV" 12 件

参考文献

- 1) 岡田賢司、水野美穂子、森内浩幸ら（「日本におけるパリーブズマブの使用に関するガイドライン」改訂検討ワーキンググループ）：日本におけるパリーブズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン，日本小児科学会．2019.
- 2) Asner S, Stephens D, Pedulla P, et al. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32:1073-1076.
- 3) Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986; 315:77-81.
- 4) Mori M, Kawashima H, Nakamura H, et al. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother*. 2011; 17:254-263.
- 5) Domínguez-Pinilla N, Allende-Martínez L, Sánchez MDC, et al. Presentation of severe combined immunodeficiency with respiratory syncytial virus and pneumocystis co-infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34:433-4.
- 6) Reeves RM, van Wijhe M, Lehtonen T, et al. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *J Infect Dis*. 2022; 226(Suppl 1):S110-S116.
- 7) González-Granado LI, Martín-Nalda A, Alsina L, et al. Respiratory syncytial virus infections requiring hospitalization in patients with primary immunodeficiency. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022; 96:492-500.

CQ5 造血細胞移植（HCT）は必要か。

推奨

重症型（SCID）を呈する場合の根治治療として、造血幹細胞移植（HCT）は必須である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

推奨

CIDにおいても、重症感染を生じたり、頻回に感染を繰り返す例、難治性の自己免疫の合併がみられる場合などには考慮されるべきである。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

解説

SCIDでは、造血細胞移植 (hematopoietic cell transplantation; HCT)による造血系の再構築を行なうことが生命予後の改善に直結する (詳細は SCID の項を参照)。その他の複合免疫不全症 (combined immunodeficiency; CID) についても、重症感染を生ずる場合、頻回に感染を繰り返す場合や、難治性の自己免疫疾患の合併がみられる場合などには考慮されるべきである。近年の網羅的遺伝子解析技術の進歩により、CID を呈する症例においてさまざまな原因遺伝子が同定され、それら原因遺伝子ごとに長期予後や HCT の適応、移植前処置の要否・適切な強度についての議論が進んでいる¹⁾⁻⁴⁾。

例えば、高 IgM 症候群を呈する CD40L 欠損症あるいは CD40 欠損症は、T 細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり、HLA 一致の血縁者がいる場合には早期の造血幹細胞移植が推奨される。本邦からは HCT を行った 29 例を含む 56 例の CD40L 欠損症患者が報告されており、HCT を受けた患者の全生存率 (overall survival; OS) は HCT を受けていない患者よりも有意に高かった。また、移植時 5 歳以下の患者では無イベント生存期間 (event-free survival; EFS)、および無病生存期間 (disease-free survival; DFS) が有意に優れており、早期の HCT が支持された³⁾。また、最近、Ferrua ら⁴⁾による国際共同研究の結果、1993 年から 2015 年の間に HSCT を受けた CD40L 欠損症 130 例が報告された。HSCT 後 5 年の OS、EFS、DFS はそれぞれ 78.2%、58.1%、72.3%であった。移植前の臓器障害は予後不良因子で、硬化性胆管炎が最も重要なリスクファクターだった。骨髄破壊的前処置の使用と、診断から 2 年以内の HCT はより高い OS、DFS と関連していた。移植後の死亡は HCT 後早期に多く、感染が主な原因だった。

ZAP70 欠損症については、Cuvelier ら⁹⁾が単一施設で 1992 年に移植された 8 症例のレビューを行い移植後観察期間中央値 13 年、生存率 100%と報告した。3 例は HLA 一致同胞ドナーから前処置なしで HCT を受けたが、残り 5 例は骨髄破壊的前処置を受け、HLA ハプロ一致ドナー、あるいは臍帯血ドナーからの移植を受けた。8 例中 7 例は IgG レベルが正常化したため免疫グロブリン補充から離脱でき、全例が正常な IgA、IgM 値となった。また、7 例中 6 例が HCT 後のワクチン接種に対して特異的抗体産生を示した。(すなわち、ZAP70 欠損症に対する HCT は、ドナーソースに関係なく、良好な生存率、ドナー T 細胞生着、

PHA に対するマイトジェン応答、免疫グロブリン産生調節不全の解消、免疫グロブリン補充の中止、特異的抗体産生反応をもたらした。))

MHC class I 欠損症では、ドナーNK 細胞による GVHD のリスクがあり HCT は一般的ではないとされてきた¹⁰⁾。しかし、最近では、HCT 後 GVHD を発症せず治癒した例も複数報告された^{11), 12)}。

すなわち、CID は遺伝的、免疫学的、臨床的に幅広いスペクトラムを含む疾患概念であり、その疾患が HCT で根治可能か、GVHD などの移植合併症のリスクと生存率とのバランスはいかほどかなど、専門家との相談が必要である。そのため、可能な限り早期に CID の原因遺伝子を特定することが重要であり、原因遺伝子の移植成績や利用可能なドナーリソースなどを検討した上で個々の症例ごとに HCT の適応を決定することが望ましい。

検索式

PubMed で 2022 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 38 件を参考文献とした。

1. "combined immunodeficiency" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 996 件
2. "CID" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 70 件
3. "CD40L" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 48 件
4. "CD40" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 116 件
5. "ICOS" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 26 件
6. "ICOSL" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
7. "CD3G" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 1 件
8. "CD8A" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 2 件
9. "ZAP70" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 29 件
10. "TAP1" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
11. "TAP2" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 4 件
12. "TAPBP" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 1 件
13. "B2M" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 15 件
14. "CIITA" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 9 件
15. "RFXANK" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 11 件
16. "RFX5" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 4 件
17. "RFXAP" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 3 件
18. "DOCK8" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 55 件
19. "DOCK2" AND "hematopoietic stem cell transplantation" 8 件
20. "POLD1" AND "immunodeficiency" 3 件

A(8)資料

21. "POLD2" AND "immunodeficiency"	2 件
22. "RHOH" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	4 件
23. "STK4" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	5 件
24. "TRAC" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	1 件
25. "LCK" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	5 件
26. "ITK" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	11 件
27. "MALT1" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	7 件
28. "CARD11" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	6 件
29. "BCL10" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	6 件
30. "IL21" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	34 件
31. "IL21R" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	7 件
32. "TNFRSF4" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	4 件
33. "IKBKB" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	3 件
34. "NIK" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	3 件
35. "RELB" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	3 件
36. "RELA" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	9 件
37. "MSN" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	24 件
38. "TFRC" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	1 件
39. "REL" AND "hematopoietic stem cell transplantation"	37 件
40. "FCHO1" AND "immunodeficiency"	1 件

参考文献

- 1) Neven B and Ferrua F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Combined Immunodeficiencies, on Behalf of IEWP-EBMT. *Front Pediatr.* 2020; 7:552.
- 2) Allewelt H, Martin PL, Szabolcs P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Single institution experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62:2216-22.
- 3) Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, et al. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:1018-24.
- 4) Ferrua F, Galimberti S, Courteille V, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143:2238-2253.

- 5) Uygun DFK, Uygun V, Karasu GT, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in CD40 ligand deficiency: A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2020; 24:e13768.
- 6) Schepp J, Chou J, Skrabl-Baumgartner A, et al. 14 years after discovery: clinical follow-up on 15 patients with inducible Co-Stimulator deficiency. *Front Immunol*. 2017; 8:964.
- 7) Abolhassani H, Yasser M El-Sherbiny YM, Arumugakani G, et al. Expanding clinical phenotype and novel insights into the pathogenesis of ICOS deficiency. *J Clin Immunol*. 2020; 40:277-288.
- 8) Lee WI, Fan WL, Lu CH, et al. A novel CD3G mutation in a taiwanese patient with normal T regulatory function presenting with the CVID phenotype free of autoimmunity-analysis of all genotypes and phenotypes. *Front Immunol*. 2019; 10:2833.
- 9) Cuvelier GDE, Rubin TS, Wall DA, et al. Long-Term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for ZAP70 deficiency. *J Clin Immunol*. 2016; 36:713-24.
- 10) Gadola SD, Moins-Teisserenc HT, Trowsdale J, et al. TAP deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121:173-8.
- 11) Gao Y, Arkwright PD, Carter R, et al. Bone marrow transplantation for MHC class I deficiency corrects T-cell immunity but dissociates natural killer cell repertoire formation from function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138:1733-1736.e2.
- 12) Tsilifis C, Moreira D, Marques L, et al. Stem cell transplantation as treatment for major histocompatibility class I deficiency. *Clin Immunol*. 2021; 229:108801.
- 13) Klein C, Cavazzana-Calvo M, Deist FL, et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. *Blood*. 1995; 85:580-7.
- 14) 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.
- 15) Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation as treatment for patients with DOCK8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7:848-855.

- 16) Albert MH and Freeman AF. Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) and dedicator of cytokinesis 8- (DOCK8) deficiency. *Front Pediatr.* 2019; 7:451.
- 17) Dobbs K, Conde CD, Zhang SY, et al. Inherited DOCK2 deficiency in patients with Early-Onset invasive infections. *N Engl J Med.* 2015; 372:2409-22.
- 18) Crequer A, Troeger A, Patin E, et al. Human RHOH deficiency causes T cell defects and susceptibility to EV-HPV infections. *J Clin Invest.* 2012; 122:3239-47.
- 19) Schipp C, Schlütermann D, Hönscheid A et al. EBV negative lymphoma and autoimmune lymphoproliferative syndrome like phenotype extend the clinical spectrum of primary immunodeficiency caused by STK4 deficiency. *Front Immunol.* 2018; 9:2400.
- 20) Morgan NV, Goddard S, Cardno TS, et al. Mutation in the TCR α subunit constant gene (TRAC) leads to a human immunodeficiency disorder characterized by a lack of TCR $\alpha\beta$ + T cells. *J Clin Invest.* 2011; 121:695-702.
- 21) Hauck F, Randriamampita C, Martin E, et al. Primary T-cell immunodeficiency with immunodysregulation caused by autosomal recessive LCK deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130:1144-1152.e11.
- 22) Ghosh S, Drexler I, Bhatia S, et al. Interleukin-2-Inducible T-Cell kinase deficiency-new patients, new insight? *Front Immunol.* 2018; 9:979.
- 23) Youssefian L, Vahidnezhad H, Yousefi M, et al. Inherited interleukin 2-Inducible T-Cell (ITK) kinase deficiency in siblings with epidermodysplasia verruciformis and hodgkin lymphoma. *Clin Infect Dis.* 2019; 68:1938-1941.
- 24) Punwani D, Wang H, Chan AY, et al. Combined immunodeficiency due to MALT1 mutations, treated by hematopoietic cell transplantation. *J Clin Immunol.* 2015; 35:135-46.
- 25) Rozmus J, McDonald R, Fung SY, et al. Successful clinical treatment and functional immunological normalization of human MALT1 deficiency following hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol.* 2016; 168:1-5.

- 26) Turvey SE, Durandy A, Fischer A, et al. The CARD11-BCL10-MALT1 (CBM) signalosome complex: Stepping into the limelight of human primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134:276-84.
- 27) Lu HY, Sharma M, Sharma AA, et al. Mechanistic understanding of the combined immunodeficiency in complete human CARD11 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; S0091-6749(21)00612-6.
- 28) Cagdas D, Mayr D, Baris S, et al. Genomic spectrum and phenotypic heterogeneity of human IL-21 receptor deficiency. *J Clin Immunol.* 2021; 41:1272-1290.
- 29) Pannicke U, Baumann B, Fuchs S, et al. Deficiency of innate and acquired immunity caused by an IKBKB mutation. *N Engl J Med.* 2013; 369:2504-14.
- 30) Cuvelier GDE, Rubin TS, Junker A, et al. Clinical presentation, immunologic features, and hematopoietic stem cell transplant outcomes for IKBKB immune deficiency. *Clin Immunol.* 2019; 205:138-147.
- 31) Willmann KL, Klaver S, Doğu F, et al. Biallelic loss-of-function mutation in NIK causes a primary immunodeficiency with multifaceted aberrant lymphoid immunity. *Nat Commun.* 2014; 5:5360.
- 32) Sharfe N, Merico D, Karanxha A, et al. The effects of RelB deficiency on lymphocyte development and function. *J Autoimmun.* 2015; 65:90-100.
- 33) Ovadia A, Schejter YD, Grunebaum E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for RelB deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:1199-1201.e3.
- 34) Lagresle-Peyrou C, Luce S, Ouchani F, et al. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138:1681-1689.e8.
- 35) Henrickson SE, Andre-Schmutz I, Lagresle-Peyrou C, et al. Hematopoietic stem cell transplant for the treatment of X-MAID. *Front Pediatr.* 2019; 7:170.
- 36) Whangbo JS, Chou J, Al-Dhekri H, et al. Hematopoietic stem cell transplantation is a curative therapy for transferrin receptor 1 (TFRC) deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9:753-759.e2.
- 37) Lévy R, Langlais D, Béziat V, et al. Inherited human c-Rel deficiency disrupts myeloid and lymphoid immunity to multiple infectious agents. *J Clin Invest.* 2021; 131:e150143.

- 38) Calzoni E, Platt CD, Keles S, et al. F-BAR domain only protein 1 (FCHO1) deficiency is a novel cause of combined immune deficiency in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143:2317-2321.e12.
- 39) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. *J Clin Immunol.* 2022; 42:529-545.
- 40) Durkee-Shock J, Zhang A, Liang H, et al. Morbidity, Mortality, and Therapeutics in Combined Immunodeficiency: Data From the USIDNET Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10:1334-1341.e6.

PMS2 異常症

1章 疾患の解説

疾患背景

PMS2 異常症 (PMS2 deficiency) は、DNA ミスマッチ修復を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。リンチ症候群 (Lynch syndrome) とともに mismatch repair cancer syndrome を構成する症候群の一つであり、カフェオレ斑があり、悪性腫瘍を高率に合併するが、免疫学的には低ガンマグロブリン血症を呈する^{1,2)}。

病因・病態

DNA ミスマッチ修復に重要な *PMS2* 遺伝子の病的バリエーションによる。常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式をとる。類縁疾患概念として *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 遺伝子異常によるリンチ症候群があり、DNA ミスマッチ修復遺伝子群の生殖細胞系列の変異による遺伝性疾患である^{1,2)}。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

1. 放射線高感受性
2. 易感染性
3. カフェオレ斑
4. 悪性腫瘍の高頻度合併
造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他を高率に合併する。

2) 身体所見

上記臨床症状に伴い、カフェオレ斑を認めることが多い。

3) 検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数の減少
3. IgG と IgA の低下、IgM の上昇
免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

4) 鑑別診断

類縁疾患とともに mismatch repair cancer syndrome を構成する。特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症の類縁疾患としてリンチ症候群がある。

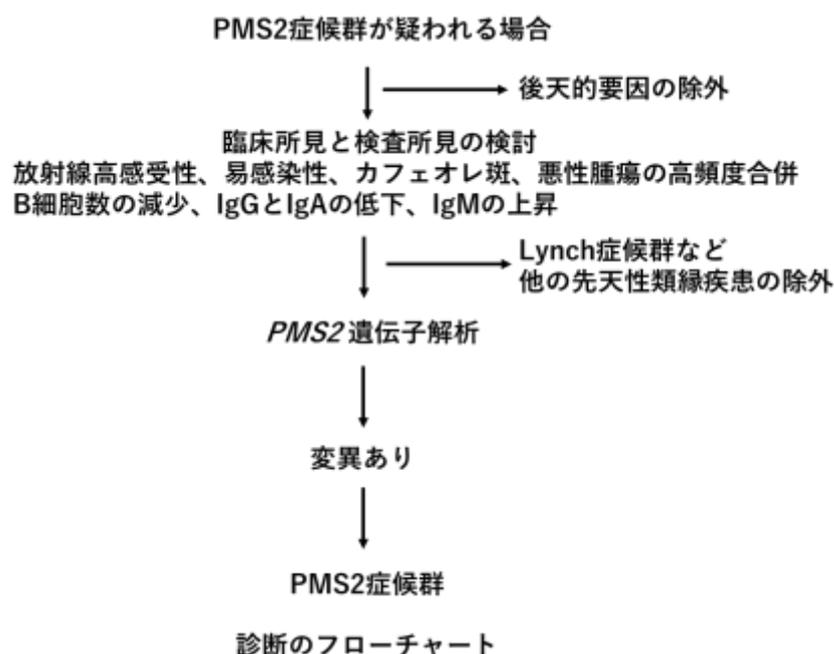
5) 重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

診断

臨床症状と免疫学的検査所見を満たし、*PMS2* 遺伝子の両アリルに病的バリエーションを認める場合に *PMS2* 異常症と診断する。



治療

免疫不全状態の程度により、免疫グロブリン補充療法などによる感染症予防と治療を行う。但し、免疫不全状態は症例により明らかでない症例もあるため、免疫学的検査所見と臨床経過を参考にして治療方針を決定すべきである³⁾。

フォローアップ指針

造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他の悪性腫瘍の合併が高率であり、予後に大きく影響するため、長期フォローアップを行うことが重要である。

診療上注意すべき点

易感染性、カフエオレ斑、悪性腫瘍の合併やその家族歴があり本症候群が疑われる場合は、積極的に免疫学的検査と遺伝子診断を進めることが必要である。

両親がヘテロの病的バリエーションをもつ場合が多いため、十分な遺伝情報と遺

伝カウんセリングの必要性について情報を提供する。

予後、成人期の課題

症例数が少なく長期予後は明らかではない。悪性腫瘍の合併が予後に大きく影響するため、長期的フォローアップを行い、悪性腫瘍合併のモニタリングとその対応を行うことが重要である。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 2 免疫不全を伴う特徴的な症候群 細分類 16
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 53

参考文献

- 1) Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
- 2) Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLOS One* 2010; 5: e12260.
- 3) Tesch VK, IJspeert H, Raicht A, et al. No overt clinical immunodeficiency despite immune biological abnormalities in patients with constitutional mismatch repair deficiency. *Front Immunol* 2018; 9: 2-17.

2章 推奨

CQ1 ST 合剤および抗真菌薬は感染予防に使用すべきか？

推奨

ST 合剤および抗真菌薬による重症細菌・真菌感染予防は、各症例の臨床所見によって考慮する。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

要約

この疾患では免疫不全に起因する重症細菌感染やニューモシスチス感染、真菌感染の予防は重要である。

解説

DNA 修復機構と免疫グロブリンクラススイッチ異常により、IgG と IgA の低下、IgM の上昇と易感染性を伴う^{1,2)}。一方で、臨床的に明らかな免疫不全を呈しない症例も報告されている³⁾。

この疾患における ST 合剤および抗真菌薬の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態での重症細菌感染およびニューモシスチス感染症予防における ST 合剤の有効性^{4,5)}および真菌感染症予防における抗真菌薬の有効性⁶⁾は確立しており、易感染性の強い症例に対しては、予防投与が推奨される。

検索式

PubMed で 2022 年 4 月 8 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考文献とした。

1. “PMS2” AND “chemoprophylaxis” 11 件
2. “immunodeficiency” AND “chemoprophylaxis” 1,642 件

参考文献

- 1) Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
- 2) Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLOS One* 2010; 5: e12260.
- 3) Tesch VK, IJspeert H, Raicht A, et al. No overt clinical immunodeficiency

despite immune biological abnormalities in patients with constitutional mismatch repair deficiency. *Front Immunol* 2018; 9: 2-17.

- 4) Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1977;297(26):1419-1426.
- 5) Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316(26):1627-1632.
- 6) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2416-2422.

CQ2 免疫グロブリン製剤の定期投与は感染予防として必要か？

推奨

低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的な免疫グロブリン製剤の投与が推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

要約

この疾患では DNA 修復機構と免疫グロブリンクラススイッチ異常により、IgG と IgA の低下、IgM の上昇と易感染性を伴う^{1,2)}。そのため、免疫グロブリン製剤の定期投与による感染予防は重要である。

解説

この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性および続発性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある^{3,4)}。本疾患においても、低 IgG 血症を呈している場合、あるいは低 IgG 血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

検索式

PubMed で 2022 年 4 月 8 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. “PMS2” AND “chemoprophylaxis” 11 件

2. “immunodeficiency” AND “chemoprophylaxis” 1,642 件

参考文献

- 1) Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
- 2) Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLOS One* 2010; 5: e12260.
- 3) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(1):210-212.
- 4) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3): S1-S46.

CQ3 悪性腫瘍のモニタリングは必要か？

推奨

この疾患では DNA 修復異常が病態の基盤にあるため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要である。

エビデンスの強さ B 推奨の強さ 1

要約

この疾患は DNA ミスマッチ修復に重要な *PMS2* 遺伝子異常により、造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他の悪性腫瘍を高率に合併する^{1,2)}。そのため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングは重要である。

解説

PMS2 遺伝子の生殖細胞系列異常による DNA ミスマッチ修復不全を基盤としているため、造血器腫瘍やその他の悪性腫瘍の合併は予後に大きく影響する^{1,2)}。DNA ミスマッチ修復異常を伴う疾患群に対する腫瘍発生のモニタリングの必要性が報告されており、生命予後の改善に寄与している³⁾。一方、この疾患に対する腫瘍合併の具体的なモニタリング方法については、症例数が少ないために一定した見解がなく、今後の臨床的課題である。

検索式

PubMed で 2022 年 4 月 8 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

1. “PMS2" AND “malignancy” 1,593 件
2. “immunodeficiency" AND “malignancy” 37,691 件

参考文献

- 1) Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2961-2968.
- 2) Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLOS One* 2010; 5: e12260.
- 3) Scollon S, Anglin AK, Thomas M, et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. *J Genet Counsel* 2017; 26: 387-434.

RIDDLE 症候群

1章 疾患の解説

疾患背景

蛋白ユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。 α フェトプロテイン (AFP) が高値となることも特徴である。責任遺伝子は、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子である^{1,2)}。

病因・病態

RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子の病的バリエーションによる。*RNF168* はユビキチン化ヒストン H2A へ結合し、DNA 二重鎖損傷修復機構に重要な役割を果たす分子である。常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式をとる^{1,2)}。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

1. 放射線高感受性
2. 免疫不全による易感染性
3. 特異的顔貌
4. 運動機能障害
5. 学習障害
6. 低身長
7. 悪性腫瘍の高頻度合併

2) 身体所見

上記臨床症状に伴い、特異的顔貌や低身長を呈することが多い。

毛細血管拡張も認め、毛細血管拡張性運動失調症と類似の症状所見をとるが、小脳失調は認めないとされる。

3) 検査所見

1. 血清 IgG 値と IgA 値の低下
2. α フェトプロテイン (AFP) の上昇

DNA 二重鎖損傷に対する修復機構として、ATM や制御因子の凝集体形成が必要であるが、これらの DNA 損傷部位への凝集体リクルートが欠損している。

4) 鑑別診断

A(8)資料

毛細血管拡張性運動失調症と類似の症状所見を認めるため、本症候群が疑われる場合、臨床所見と免疫学的所見の検討を行い、最終的に *RNF168* 遺伝子の病的バリエントを検索する必要がある。

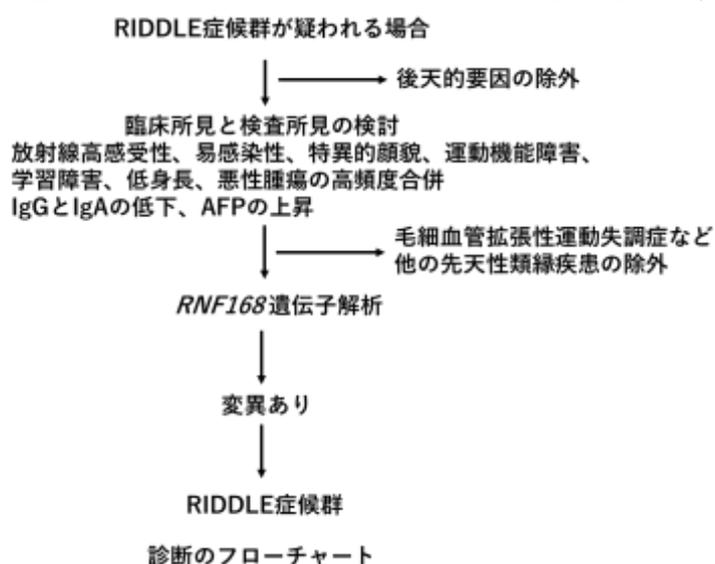
5) 重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

診断

臨床症状及び検査所見（低 IgG および低 IgA 血症、 α フェトプロテインの高値）から本疾患を疑うが、確定診断として、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子の両アレルに病的バリエントを同定する。



治療

免疫不全状態の程度により、免疫グロブリン補充療法などによる感染症予防と治療を行う。但し、免疫不全状態は症例により明らかでない症例もあるため、免疫学的検査所見と臨床経過を参考にして治療方針を決定すべきである。

フォローアップ指針

悪性腫瘍の合併が高率であり、予後に大きく影響するため、悪性腫瘍のモニタリングを含めた長期フォローアップを行うことが重要である。

診療上注意すべき点

易感染性、特異的顔貌、悪性腫瘍の合併やその家族歴などがあり本症候群が疑われる場合は、積極的に免疫学的検査と遺伝子診断を進めることが必要であ

A(8)資料

る。

両親がヘテロの病的バリエーションをもつ場合が多いため、十分な遺伝情報と遺伝カウンセリングの必要性について情報を提供する。

予後、成人期の課題

症例数が少なく長期予後は明らかではない。悪性腫瘍の合併が予後に大きく影響するため、長期的フォローアップを行い、悪性腫瘍合併のモニタリングとその対応を行うことが重要である。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 2 免疫不全を伴う特徴的な症候群 細分類 17
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 56

参考文献

- 1) Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-434.
- 2) Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16910-16915.

2章 推奨

CQ1 ST 合剤および抗真菌薬は感染予防に使用すべきか？

推奨

ST 合剤および抗真菌薬による重症細菌・真菌感染予防は、各症例の臨床所見によって考慮する。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

要約

DNA 修復機構異常と IgG と IgA の低下を伴い、臨床的に易感染性を伴う疾患であるため、各症例の臨床所見を考慮した上で感染予防を行う^{1,2)}。

解説

この疾患における ST 合剤および抗真菌薬の感染予防効果を確認した報告はない。しかし、既に他の免疫不全状態での重症細菌感染およびニューモシスチス感染症予防における ST 合剤の有効性^{3,4)}および真菌感染症予防における抗真菌薬の有効性⁵⁾は確立しており、易感染性の強い症例に対しては、予防投与が推奨される。

検索式

PubMed で 2022 年 4 月 8 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. "RIDDLE" AND "chemoprophylaxis" 10 件
2. "immunodeficiency" AND "chemoprophylaxis" 1,642 件

参考文献

- 1) Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-434.
- 2) Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16910-16915.
- 3) Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1977;297(26):1419-1426.
- 4) Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful

intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316(26):1627-1632.

- 5) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2416-2422.

CQ2 免疫グロブリンの定期投与は感染予防として必要か？

推奨

低 IgG 血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的な免疫グロブリン製剤の投与が推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

要約

この疾患では血清 IgG 値と IgA 値の低下を伴うため、易感染性を生じる疾患であるため、各症例の臨床所見を考慮した上で免疫グロブリン製剤の定期投与を行う^{1,2)}。

解説

この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性および続発性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある^{3,4)}。本疾患において低 IgG 血症を呈している場合、あるいは低 IgG 血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

検索式

PubMed で 2022 年 4 月 8 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. "RIDDLE" AND "chemoprophylaxis" 10 件
2. "immunodeficiency" AND "chemoprophylaxis" 1,642 件

参考文献

- 1) Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-434.

- 2) Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 16910-16915.
- 3) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol 2008;122(1):210-212.
- 4) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol 2017;139(3):S1-S46.

CQ3 悪性腫瘍のモニタリングは必要か？

推奨

この疾患では DNA 修復異常が病態の基盤にあるため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

要約

この疾患は DNA 損傷の修復に重要な *RNF168* 遺伝子異常により、悪性腫瘍を高率に合併する疾患であるため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要である^{1,2)}。

解説

RNF168 遺伝子の生殖細胞系列異常による DNA 損傷修復不全を基盤としているため、悪性腫瘍の合併は予後に大きく影響する^{1,2)}。DNA 損傷修復異常を伴う疾患群に対する腫瘍発生のモニタリングの必要性が報告されており、生命予後の改善に寄与している³⁾。一方、この疾患に対する腫瘍合併の具体的なモニタリング方法については、症例数が少ないために一定した見解がなく、今後の臨床的課題である。

検索式

PubMed で 2022 年 4 月 8 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

1. “RIDDLE” AND “malignancy” 320 件
2. “immunodeficiency” AND “malignancy” 37,691 件

参考文献

- 1) Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-434.
- 2) Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16910-16915.
- 3) Scollon S, Anglin AK, Thomas M, et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. *J Genet Counsel* 2017; 26: 387-434.

シムケ症候群(シムケ免疫性骨形成不全; **Schimke Immuno-Osseous dysplasia**)

1章 疾患の解説

疾患背景

シムケ症候群は、1971年に **Schimke** らによって報告された疾患で、クロマチンリモデリング異常を基盤とした特徴的な身体所見(短頸、短い体幹、腹部突出を伴う不均衡型低身長)、子宮内発育遅延、細胞性免疫不全(T細胞欠損)、進行性腎障害を呈する常染色体劣性遺伝性の原発性免疫不全症である。シムケ免疫性骨形成不全とも呼ばれる。*SMARCAL1* 遺伝子が本症の責任遺伝子であることが2002年に報告されている。

病因・病態

2q35 に位置する SWI/SNF2-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily a-like 1 (*SMARCAL1*) 遺伝子の異常により発症する常染色体潜性(劣性)遺伝疾患である⁽¹⁾。SNF2 関連分子は、DNAヌクレオソームの再構築を媒介することで、遺伝子発現調節、DNA複製、組換え、メチル化、修復の際に起きるクロマチンリモデリングに関与しているが、*SMARCAL1* は特に二本鎖DNA切断を修復するDNA非相同末端結合(non-homologous end joining: NHEJ)を促進する機能を有していることが報告されている⁽²⁾。シムケ症候群では、この機能が障害されることで、以下の臨床像に示す特徴的な症候を呈することとなる。T細胞欠損をきたす原因は不明であるが、シムケ症候群患者のT細胞では、*IL7R* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化が亢進しており、IL-7受容体α鎖の発現が低下していることが示されている。これによりIL-7に対する応答性が低下し、T細胞の分化が障害されることになる⁽³⁾。

一方で、シムケ症候群に特徴的な臨床症状を示すも、遺伝子変異が同定されるのは50-60%程度であり、他の原因遺伝子が存在している可能性が指摘されている⁽⁴⁾。欧米では出生100万~300万人に1人と推定されており極めて稀な疾患である。本邦ではこれまでに3症例しか報告されていない^(5,6,7)。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

低身長、T細胞欠損、腎障害がシムケ症候群の主要3徴候であるが、子宮内発育不全、造血不全や血管異常、自己免疫疾患を示す症例も報告されている。詳細を以下の表1で示す⁽⁸⁾。免疫不全としての特徴では、T細胞欠損を示すが、B細

A(8)資料

胞数および免疫グロブリン値は正常であることが挙げられる。腎疾患については病初期には難治性のネフローゼ症候群と診断されている例が多く、腎病理組織的には、巣状分節性糸球体硬化症を示す。

表1. シムケ症候群の臨床症状	頻度	コメント
骨格の特徴		
不釣り合いな低身長	~99%	子宮内発育遅延 70%
椎骨の異常	>75%	扁平で卵型の椎体
骨盤低形成	65%	
骨端線異形成	~90%	
腎疾患		
タンパク尿、腎障害	99%	ステロイド抵抗性
巣状分節性糸球体硬化症	83%	
免疫不全		
T細胞欠損	80%	
好中球減少	~40%	好中球系の骨髄低形成は末梢血好中球数が正常でも起こる可能性がある
反復感染	60-80%	
自己免疫疾患		
貧血	~60%	骨髄不全による二次性のももありうる
血小板減少	25%	骨髄不全による二次性のももありうる
その他	稀	腸症、心膜炎
身体的特徴		
特徴的な顔貌	~90%	三角形の顔立ち、幅広く低い鼻根部、幅広い鼻尖
皮膚の色素斑	70%	
毛髪異常	78%	
歯牙異常	> 60%	矮小歯
角膜混濁	~25%	
発達		
発達遅滞	34%	
学習障害	28%	
血管病変		
頭痛	47%	
一過性脳虚血発作	41%	
脳梗塞	43%	
内分泌異常		
甲状腺機能低下症	~50%	
血液学的異常		
骨髄不全	5-10%	好中球減少、貧血、血小板減少を起こす
リンパ増殖疾患/悪性疾患		
リンパ腫/白血病(急性リンパ性白血病)	<10%	
骨腫瘍	稀	

2) 身体所見

特徴的な身体所見(特異顔貌、短頸、短い体幹、腹部突出を伴う不均衡型低身長)や矮小歯を認める。

3) 検査所見

血液検査にて貧血、血小板減少、好中球減少、T細胞欠損を認めることがある。T細胞減少は、CD4、CD8細胞が減少し、CD4/CD8比は正常。T細胞はメモリーT細胞(CD45RO+CD45RA-)が優位である。また腎機能異常(高頻度にタンパク尿が出現)や甲状腺機能の低下を認めることがある。特に腎機能異常は進行性に悪化していくため注意が必要である。

4) 鑑別診断

低身長を伴う原発性免疫不全症で、腎障害、T細胞に限定された減少症を認め

る場合、本症の可能性が高い。臨床症状、検査所見を調べ、*SMARCAL1* 遺伝子変異があれば確定診断できる。診断のフローチャートを図 1 に示す。シムケ症候群は当初ムコ多糖症の 1 病型として報告されたこともあり、同様の骨格異形成による低身長を生じる疾患であり反復性中耳炎も症状としてみられるムコ多糖症の鑑別が必要である⁽⁹⁾。また、軟骨毛髪低形成症、ADA 欠損症、Shwachman-Diamond 症候群、Roifman 症候群、Kenny-Caffey 症候群、Sanjad-Sakati 症候群、Braegger 症候群などの免疫不全症を伴う遺伝性骨軟骨異形成症が鑑別疾患として挙げられる。

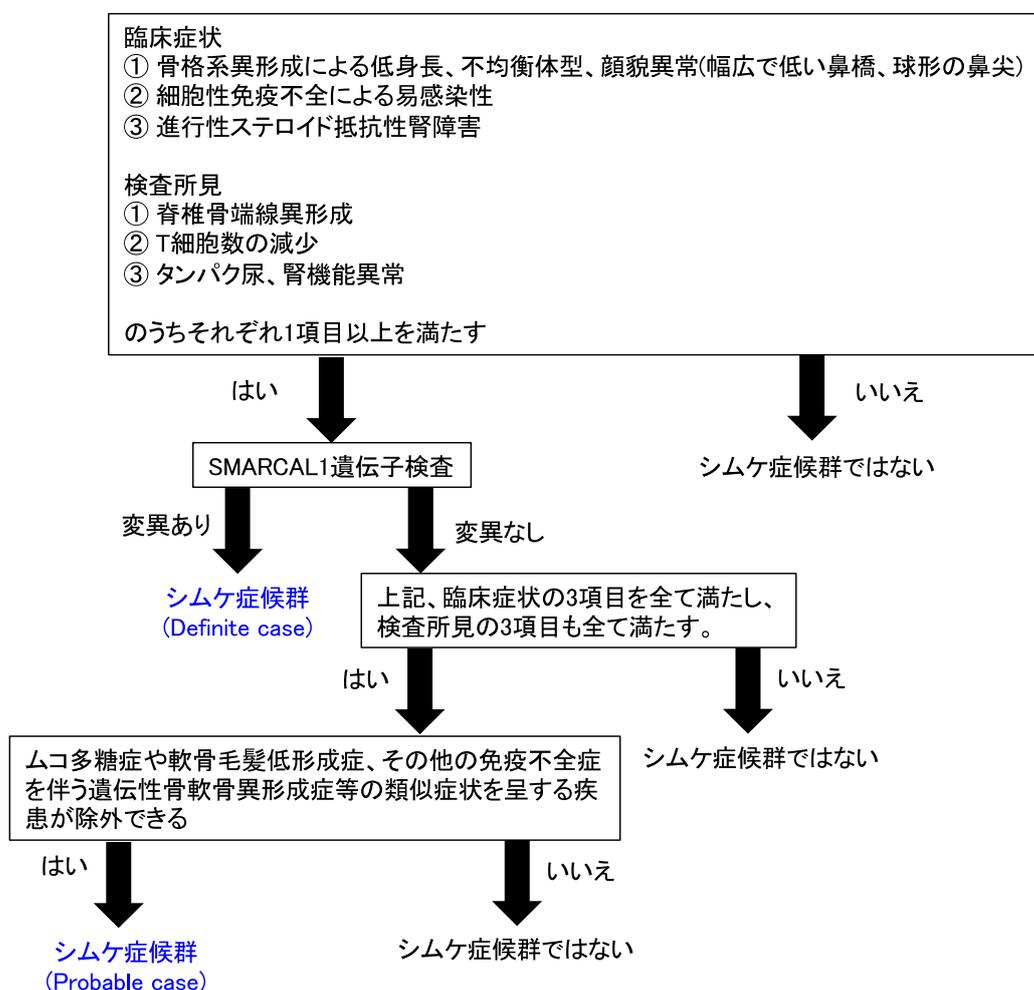


図 1. シムケ症候群の診断フローチャート

5) 重症度分類

重症

難治性・重症感染症を起こす場合や、重篤な腎障害の合併がある場合。

中等症

A(8)資料

継続した治療や予防法を行う場合。

軽症

症状が軽微であり継続した治療や予防法を要しない場合。

診断

シムケ症候群の診断は特徴的な臨床症状と検査所見に基づいてなされる。*SMARCAL1* 遺伝子変異がある場合にはシムケ症候群と確定診断できるが、変異陰性例も 40-50%程度存在するため、遺伝子検査のみでは除外できない。

診断基準は、以下の①臨床症状及び②検査所見のうちそれぞれ 1 項目以上を満たし、③の遺伝子異常を認める場合、シムケ症候群の **Definite case** とする。③の遺伝子異常を認めないが、①臨床症状及び②検査所見のそれぞれ 3 項目を満たし、④が除外されている場合に **Probable case** とする。

①臨床症状

1. 骨格系異形成による低身長、不均衡体型、顔貌異常(幅広で低い鼻橋、球形の鼻尖)
2. 細胞性免疫不全による易感染性
3. 進行性ステロイド抵抗性腎障害

②検査所見

1. 脊椎骨端線異形成
2. T 細胞数の減少
3. タンパク尿、腎機能異常

③遺伝学的検査

SMARCAL1 遺伝子変異

④補助条項

ムコ多糖症や軟骨毛髪低形成症、その他の免疫不全症を伴う遺伝性骨軟骨異形成症等の類似症状を呈する疾患が除外されていること。

治療

易感染性に対しては **ST** 合剤、抗真菌薬、抗ウイルス薬投与等の予防投与あるいは対症療法を行うことになる。反復性ヘルペスウイルス感染に対してはアシクロビルが有効であり予防的な投与を考慮する。また、重症汎発性皮膚パピローマウイルス感染に対しては、イミキモドやシドフォビルが有効とされているが

A(8)資料

本邦では未承認であるため発症予防を目的としたワクチン接種が推奨される。T細胞機能不全を伴うだけでなく、造血不全による種々の血球系統の減少もみられるため、根治療法としては骨髄移植が考慮される。好中球減少症に対してはG-CSFあるいはGM-CSF製剤が有効である。進行性の腎障害に対しては、ステロイドや免疫抑制剤(シクロスポリン A あるいはタクロリムス)は一時的に改善した事例の報告があるものの概ね無効であり、透析治療、腎移植が必要となる。近年、本疾患に対して同じドナーから $\alpha\beta$ T細胞およびCD19陽性B細胞を除去したハプロ合致造血細胞および腎臓の連続移植を受けた症例が報告されており良好な経過を得ていることから注目すべき治療法と考えられる⁽¹⁰⁾。また、脳虚血発作に対しては抗凝固療法、甲状腺機能低下に対しては甲状腺ホルモン製剤の補充といったように合併症に対してそれぞれの対症療法を行うことになる。尚、本症の低身長は成長ホルモンの異常に起因するものではないため、成長ホルモン補充療法は無効である。

フォローアップ指針

感染対策として、ニューモシスチス、再発性ヘルペス感染症または帯状疱疹、重症播種性皮膚パピローマウイルス感染症の発症に留意する。好中球減少症、血小板減少がみられるので定期的に血液検査が必要である。腎疾患に対してはシクロスポリン A、タクロリムス、またはコルチコステロイドの投与を考慮するが、進行する場合腎移植の適応について検討する。発達遅滞に対して必要に応じて療育支援が必要となる。甲状腺機能低下症の発生についても留意が必要であり、定期的に検査を行う。

また、整形外科医による側弯症と後弯症のフォローが必要であり、高齢者の変性股関節疾患に対する疼痛管理と必要に応じた股関節置換術が必要となりうる。骨減少症に対する標準治療も行うとよい。歯科的症状に対する標準的治療も必要である。

診療上注意すべき点

シムケ症候群患者では、T細胞機能不全を伴うため、生ワクチン接種は禁忌である。B細胞機能が保たれる症例では、不活化ワクチンの接種は可能である。

予後、成人期の課題

T細胞機能不全による易感染性、治療不応の進行性腎障害により予後は不良である。悪性疾患の発生も報告されており、定期的に全身評価が必要である。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 2 免疫不全を伴う特徴的な症候群 細分類 18
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Boerkoel CF, Takashima H, John J, Yan J, Stankiewicz P, Rosenbarker L, André JL, Bogdanovic R, Burguet A, Cockfield S, Cordeiro I, Fründ S, Illies F, Joseph M, Kaitila I, Lama G, Loirat C, McLeod DR, Milford DV, Petty EM, Rodrigo F, Saraiva JM, Schmidt B, Smith GC, Spranger J, Stein A, Thiele H, Tizard J, Weksberg R, Lupski JR, Stockton DW. Mutant chromatin remodeling protein SMARCA1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. *Nat Genet.* 2002 Feb; 30(2):215-20.
- 2) Keka IS, Mohiuddin, Maede Y, Rahman MM, Sakuma T, Honma M, Yamamoto T, Takeda S, Sasanuma H. Smarcal1 promotes double-strand-break repair by nonhomologous end-joining. *Nucleic Acids Res.* 2015 Jul 27; 43(13):6359-72.
- 3) Sanyal M, Morimoto M, Baradaran-Heravi A, Choi K, Kambham N, Jensen K, Dutt S, Dionis-Petersen KY, Liu LX, Felix K, Mayfield C, Dekel B, Bokenkamp A, Fryssira H, Guillen-Navarro E, Lama G, Brugnara M, Lücke T, Olney AH, Hunley TE, Polat AI, Yis U, Bogdanovic R, Mitrovic K, Berry S, Najera L, Najafian B, Gentile M, Nur Semerci C, Tsimaratos M, Lewis DB, Boerkoel CF. Lack of IL7R α expression in T cells is a hallmark of T-cell immunodeficiency in Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD). *Clin Immunol.* 2015 Dec; 161(2):355-65.
- 4) Clewing JM, Fryssira H, Goodman D, Smithson SF, Sloan EA, Lou S, Huang Y, Choi K, Lücke T, Alpay H, André JL, Asakura Y, Biebuyck-Gouge N, Bogdanovic R, Bonneau D, Cancrini C, Cochat P, Cockfield S, Collard L, Cordeiro I, Cormier-Daire V, Cransberg K, Cutka K, Deschenes G, Ehrich JH, Fründ S, Georgaki H, Guillen-Navarro E, Hinkelmann B, Kanariou M, Kasap B, Kilic SS, Lama G, Lamfers P, Loirat C, Majore S, Milford D, Morin D, Ozdemir N, Pontz BF, Proesmans W, Psoni S, Reichenbach H, Reif S, Rusu C, Saraiva JM, Sakallioglu O, Schmidt B, Shoemaker L, Sigaudy S, Smith G, Sotsiou F, Stajic N, Stein A, Stray-Pedersen A, Taha D, Taque S, Tizard J, Tsimaratos M, Wong NA, Boerkoel CF. Schimke immunoosseous dysplasia: suggestions of genetic diversity. *Hum Mutat.* 2007 Mar; 28(3):273-83.
- 5) Hashimoto K, Takeuchi A, Ieshima A, Takada M, Kasagi M. Juvenile variant of Schimke immunoosseous dysplasia. *Am J Med Genet.* 1994 Feb 1; 49(3):266-9.

- 6) Motoyama O, Inoue M, Hasegawa A, Sakai K, Kawamura T, Aikawa A, Iitaka K. Twenty-four-year-old male patient with infantile onset of Schimke immuno-osseous dysplasia. *Pediatr Int.* 2010 Jun; 52(3):e128-30.
- 7) Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Muroya K, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Kosho T, Kagami M. A patient with Silver-Russell syndrome with multilocus imprinting disturbance, and Schimke immuno-osseous dysplasia unmasked by uniparental isodisomy of chromosome 2. *J Hum Genet.* 2021 Nov;66(11):1121-1126.
- 8) Lippner E, Lücke T, Salgado C, Boerkoel C, Lewis DB. Schimke Immunoosseous Dysplasia. 2002 Oct 1 [updated 2022 Apr 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 9) Schimke RN, Horton WA, King CR. Chondroitin-6-sulphaturia, defective cellular immunity, and nephrotic syndrome. *Lancet.* 1971 Nov 13; 2(7733):1088-9.
- 10) Bertaina A, Grimm PC, Weinberg K, Parkman R, Kristovich KM, Barbarito G, Lippner E, Dhamdhare G, Ramachandran V, Spatz JM, Fathallah-Shaykh S, Atkinson TP, Al-Uzri A, Aubert G, van der Elst K, Green SG, Agarwal R, Slepicka PF, Shah AJ, Roncarolo MG, Gallo A, Concepcion W, Lewis DB. Sequential Stem Cell-Kidney Transplantation in Schimke Immuno-osseous Dysplasia. *N Engl J Med.* 2022 Jun 16;386(24):2295-2302.

CQ1. シムケ症候群に腎移植は必要か？

推奨

シムケ症候群の腎障害は進行性で治療に抵抗性であるため、腎移植の適応である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

要約

シムケ症候群のほぼ全例で、ステロイドや免疫抑制剤が無効で進行性の腎障害を呈するため腎移植が考慮される。

解説

シムケ症候群の腎障害は通常 12 歳までにみられ、その後 1~11 年の間に末期腎不全に進行する。腎移植は、本症でみられる腎障害の治療に有効で、さらに移植腎では腎障害および腎臓における動脈硬化病変が再発しないことが報告されている^[1,2,3]。また、シムケ症候群では T 細胞欠損症を伴うため、強い免疫抑制療法を行うことによる易感染性の増悪が問題となるが、腎移植後では免疫抑制剤単剤を使用した強度の弱い免疫抑制療法を行うことで、腎移植後の転帰を改善するとされている^[4]。

シムケ症候群でみられる腎障害の病理形態像は、主に巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)であることが知られている。FSGS の原因として NOTCH シグナリングの増加が知られているが、本症でみられる FSGS においても NOTCH 受容体およびリガンドの発現増加と関連していると報告されている^[5]。FSGS の治療は一次性と二次性では治療方針が異なり、一次性 FSGS は無治療の場合あるいはステロイド抵抗性の症例では、進行性腎障害の経過をたどり末期腎不全に至る危険が高いため積極的に治療が行われる。治療の基本は副腎皮質ステロイド療法であり、ステロイド抵抗例には、免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンなど)やリツキシマブが使用される。一方、シムケ症候群にみられる二次性 FSGS では、一部の症例で免疫抑制療法による進行を遅延することができたとの報告もあるが、基本的に前述の治療が無効であるため、腎障害の進行に伴い透析治療や腎移植が必要となる。また一方では、その機序は SMARCAL1 変異による細胞自律的な障害であるとされ、移植腎では腎障害は再燃しないとされているが、その後の脳血管障害の合併を防ぐことはできない^[2]。また最近、移植後の免疫抑制を回避するための手法として、同じドナーから $\alpha\beta$ T 細胞除去および CD19 陽性 B 細胞を除去したハプロ合致造血細胞移植を行った後に腎臓を移

植する治療が試みられ、造血細胞の完全なドナー型キメラと T 細胞寛容が達成され、患者は腎移植後 22～34 か月の間に免疫抑制剤なしで正常な腎機能を維持していると報告された⁶⁾。

検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 6 件を参考文献とした。

1. “Schimke Immuno-Osseous Dysplasia” 97 件
2. “Schimke Immunoosseous Dysplasia” 72 件
3. “therapy” AND “Schimke Immuno-Osseous Dysplasia” 17 件
4. “transplantation” AND “Schimke Immuno-Osseous Dysplasia” 14 件
5. “SMARCAL1 deficiency” 10 件
6. “therapy” AND “SMARCAL1 deficiency” 1 件
7. “transplantation” AND “SMARCAL1 deficiency” 0 件
8. “Schimke disease” 0 件

参考文献

- 1) Lücke T, Marwedel KM, Kanzelmeyer NK, Hori A, Offner G, Kreipe HH, Ehrich JH, Das AM. Generalized atherosclerosis sparing the transplanted kidney in Schimke disease. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jun; 19(6):672-5.
- 2) Elizondo LI, Huang C, Northrop JL, Deguchi K, Clewing JM, Armstrong DL, Boerkoel CF. Schimke immuno-osseous dysplasia: a cell autonomous disorder? *Am J Med Genet A.* 2006 Feb 15; 140(4):340-8.
- 3) Clewing JM, Antalfy BC, Lücke T, Najafian B, Marwedel KM, Hori A, Powel RM, Do AF, Najera L, SantaCruz K, Hicks MJ, Armstrong DL, Boerkoel CF. Schimke immuno-osseous dysplasia: a clinicopathological correlation. *J Med Genet.* 2007 Feb; 44(2):122-30.
- 4) Lücke T, Kanzelmeyer N, Baradaran-Heravi A, Boerkoel CF, Burg M, Ehrich JH, Pape L. Improved outcome with immunosuppressive monotherapy after renal transplantation in Schimke-immuno-osseous dysplasia. *Pediatr Transplant.* 2009 Jun; 13(4):482-9.
- 5) Morimoto M, Myung C, Beirnes K, Choi K, Asakura Y, Bokenkamp A, Bonneau D, Brugnara M, Charrow J, Colin E, Davis A, Deschenes G, Gentile M, Giordano M, Gormley AK, Govender R, Joseph M, Keller K, Lerut E, Levtchenko E, Massella L, Mayfield C, Najafian B, Parham D,

Spranger J, Stenzel P, Yis U, Yu Z, Zonana J, Henderson G, Boerkoel CF. Increased Wnt and Notch signaling: a clue to the renal disease in Schimke immuno-osseous dysplasia? Orphanet J Rare Dis. 2016 Nov 5; 11(1):149.

- 6) Bertaina A, Grimm PC, Weinberg K, Parkman R, Kristovich KM, Barbarito G, Lippner E, Dhamdhare G, Ramachandran V, Spatz JM, Fathallah-Shaykh S, Atkinson TP, Al-Uzri A, Aubert G, van der Elst K, Green SG, Agarwal R, Slepicka PF, Shah AJ, Roncarolo MG, Gallo A, Concepcion W, Lewis DB. Sequential stem Cell-Kidney transplantation in schimke immuno-osseous dysplasia. N Engl J Med. 2022 Jun 16; 386(24):2295-2302.

CQ2. シムケ症候群に造血細胞移植は適応となるか？

推奨

シムケ症候群でみられる免疫不全症は、感染症のコントロールが困難である場合に、造血細胞移植が適応となるが、実施症例数が少なく、その安全性や有効性については明確ではない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

要約

シムケ症候群では、T細胞欠損症が高率(約80%)にみられることが知られており、易感染性が強くT細胞機能が著しく低下している場合、造血細胞移植が考慮される^[1]。

解説

造血細胞移植による免疫能の回復例が報告されている^[2,3]。他方この疾患では細胞レベルで遺伝毒性薬剤に対する高感受性が指摘されており^[4]、Baradaran-Heraviら^[5]による報告では、本症に対する造血細胞移植後の生存率は5名中1名で、いずれも移植後の感染罹患で死亡している。現時点では、本症は造血細胞移植により必ずしもよい転帰を辿るとはいえない状況にある。易感染性が強く、T細胞機能低下が確認される場合には、複合免疫不全症や他のT細胞欠損症と同様に造血細胞移植の適応である。造血細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標はないが、移植合併症が多い点などに留意して慎重に適応を考える必要がある。

検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. “Schimke Immuno-Osseous Dysplasia” 97 件
2. “Schimke Immunoosseous Dysplasia” 72 件
3. “therapy” AND “Schimke Immuno-Osseous Dysplasia” 17 件
4. “transplantation” AND “Schimke Immuno-Osseous Dysplasia” 14 件
5. “SMARCAL1 deficiency” 10 件
6. “therapy” AND “SMARCAL1 deficiency” 1 件
7. “transplantation” AND “SMARCAL1 deficiency” 0 件
8. “Schimke disease” 0 件

参考文献

- 1) Lippner E, Lücke T, Salgado C, Boerkoel C, Lewis DB. Schimke Immunoosseous Dysplasia. 2002 Oct 1 [updated 2022 Apr 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 2) Petty EM, Yanik GA, Hutchinson RJ, Alter BP, Schmalstieg FC, Levine JE, Ginsburg D, Robillard JE, Castle VP. Successful bone marrow transplantation in a patient with Schimke immuno-osseous dysplasia. *J Pediatr*. 2000 Dec; 137(6):882-6.
- 3) Thomas SE, Hutchinson RJ, DebRoy M, Magee JC. Successful renal transplantation following prior bone marrow transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant*. 2004 Oct; 8(5):507-12.
- 4) Baradaran-Heravi A, Raams A, Lubieniecka J, Cho KS, DeHaai KA, Basiratnia M, Mari PO, Xue Y, Rauth M, Olney AH, Shago M, Choi K, Weksberg RA, Nowaczyk MJ, Wang W, Jaspers NG, Boerkoel CF. SMARCAL1 deficiency predisposes to non-Hodgkin lymphoma and hypersensitivity to genotoxic agents in vivo. *Am J Med Genet A*. 2012 Sep; 158A(9):2204-13.
- 5) Baradaran-Heravi A, Lange J, Asakura Y, Cochat P, Massella L, Boerkoel CF. Bone marrow transplantation in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Am J Med Genet A*. 2013 Oct; 161A(10):2609-13.

ネザートン症候群(Comel-Netherton syndrome)

1 章 疾患の解説

疾患背景

ネザートン症候群は、魚鱗癬様紅皮症、特徴的な毛髪異常(bamboo hair)、アトピー症状を呈する常染色体潜性(劣性)遺伝性の免疫不全症である。1949年に Comel らによって特徴的な魚鱗癬を伴う紅皮症として報告され、さらに 1958年に Netherton らが本症では特徴的な毛髪異常を伴うことを報告し、Comel-Netherton syndrome とも呼ばれている。責任遺伝子は上皮系細胞や胸腺組織で発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードする *SPINK5* 遺伝子であることが 2000年に報告されている。

病因・病態

5q32に位置する serine protease inhibitor, Kazal-type 5 (*SPINK5*)遺伝子の異常により発症する常染色体潜性(劣性)遺伝疾患である⁽¹⁾。*SPINK5* 遺伝子がコードする分子 *SPINK5* は lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI)とも呼ばれる。*SPINK5* は、表皮顆粒層や粘膜表面、胸腺上皮で発現しておりセリンプロテアーゼを選択的に阻害する分子である。ネザートン症候群では、*SPINK5* の欠損により、角層でのセリンプロテアーゼ活性が亢進し、結果として角層が剥離することで皮膚表面の角層が著明に厚くなる。また、表皮バリア機能障害をきたすため、アレルゲンの過剰な侵入等の二次的な免疫機能異常が生じるとされている⁽²⁾。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

魚鱗癬様紅皮症、特徴的な毛髪異常(bamboo hair)、アトピー症状がネザートン症候群の主要 3 徴候である。本症は先天性魚鱗癬(指定難病 160)にも含まれている。先天性魚鱗癬は、先天的異常により胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、皮膚のバリア機能が障害される疾患で、出生時、あるいは、新生児期に、全身又は広範囲の皮膚が厚い角質に覆われているものと定義されている。

2) 身体所見

胎児期から皮膚表面の角層が厚くなり、出生時から新生児期に、全身または広い範囲で皮膚表面が非常に厚い角質物質に覆われる。重症例では、眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。皮膚に水疱形成がある例、新生児期に死

亡する例、皮膚以外の臓器に異常を認める例もある⁽³⁾。皮膚症状に加え、本症で見られる毛髪異常(**bamboo hair**)には、陥入性列毛、捻転毛または結節性列毛の特徴がある。アトピー症状としては、乳児期発症の食物アレルギー、スギ花粉症、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、好酸球性食道炎など多岐にわたる。黄色ブドウ球菌による反復性皮膚感染が主たる易感染症状であるが、敗血症、肺炎、消化管感染症を繰り返す例も報告されている。これら主要徴候以外の症状として成長障害、体温調節異常、脱水症などがみられることがある。

3) 検査所見

血清総 **IgE** 値の著明な増加、各種アレルギー特異的 **IgE** の増加、末梢血好酸球の増加がみられ、高 **IgE** 症候群の 1 病型とみなされている。メモリー **B** 細胞の減少、ワクチンに対する応答性の低下、**NK** 細胞の細胞傷害活性の低下を認める^(4,5)。アミノ酸尿を認めることがある。

4) 鑑別診断

一般的なアトピー性皮膚炎、ネザートン症候群以外の先天性魚鱗癬、高 **IgE** 血症を伴うその他の原発性免疫不全症(*STAT3*, *DOCK8*, *PGM3*, *ZN341*, *IL6R*, *IL6ST*, *CARD11*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *BLC11B*, *ERBB21P* などの遺伝子異常による高 **IgE** 症候群、Omenn 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群など)が鑑別疾患として挙げられる。特に *SPINK5* 遺伝子の **E420K** 多型がアトピー性皮膚炎、気管支喘息、高 **IgE** 血症と関連することが報告されており、本症との相違に留意する必要がある⁽⁶⁾。診断のフローチャートを図 1 に示す。魚鱗癬様紅皮症に、特徴的な毛髪異常(**bamboo hair**)を伴う場合、本症の可能性が高い。臨床症状から疑い、*SPINK5* 遺伝子変異があれば確定診断できる。

A(8)資料

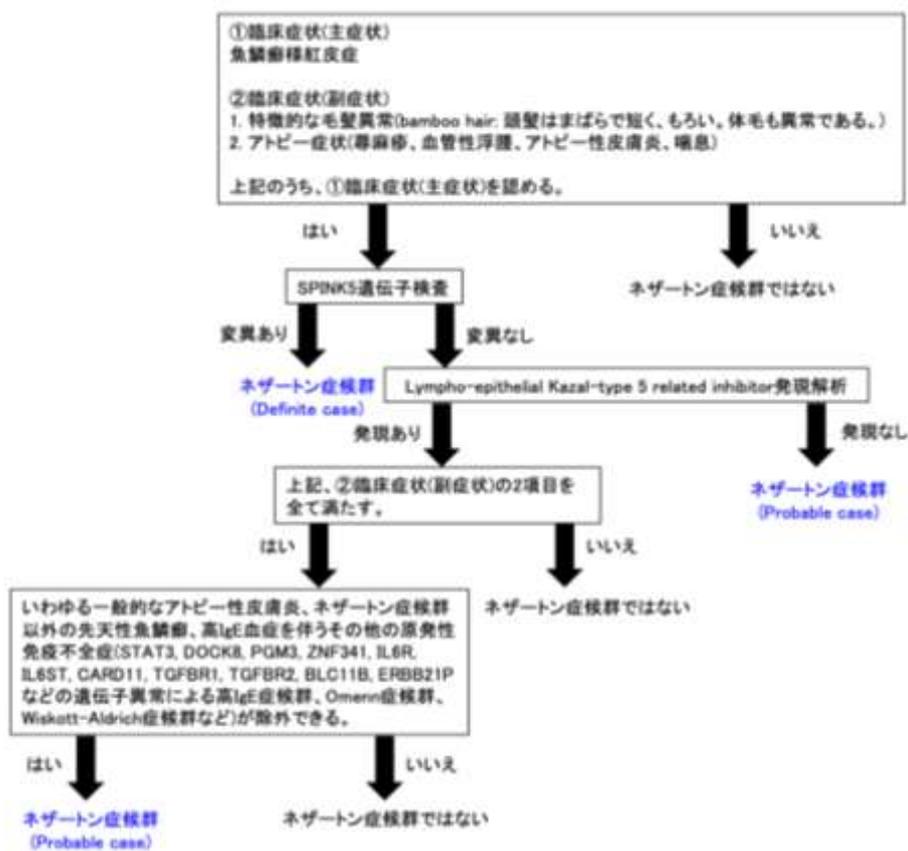


図 1. ネゼートン症候群の診断フローチャート

5) 重症度分類

重症

難治性・重症感染症を起こす場合や、その他の重篤な合併症がある場合。

中等症

継続した治療や予防法を行う場合。

軽症

症状が軽微であり継続した治療や予防法を要しない場合。

診断

ネゼートン症候群の診断は特徴的な臨床症状と検査所見に基づいてなされる。*SPINK5* 遺伝子変異がある場合にはネゼートン症候群と確定診断できるが、通常の遺伝子検査で病因変異が同定できない場合、主要 3 徴候を満たし、他疾患が除外される場合を **Probable case** とする。

診断基準は、以下の①臨床症状(主症状)を認め、③の遺伝子異常を認める場合、ネゼートン症候群の **Definite case** とする。③の遺伝子異常を認めないが、①臨床症状(主症状)及び④を満たす場合に **Probable case** とする。また、①臨床症状

A(8)資料

(主症状)及び②臨床症状(副症状)の2項目を満たし、⑤が除外されている場合に **Probable case** とする。

①臨床症状(主症状)

魚鱗癬様紅皮症

②臨床症状(副症状)

1. 特徴的な毛髪異常(**bamboo hair**: 頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。)
2. アトピー症状(蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息)

③遺伝学的検査

SPINK5 遺伝子変異

④免疫組織化学的検査

LEKTI 発現欠損

⑤補助条項

いわゆる一般的なアトピー性皮膚炎、ネザートン症候群以外の先天性魚鱗癬、高 IgE 血症を伴うその他の原発性免疫不全症(*STAT3*, *DOCK8*, *PGM3*, *ZNF341*, *IL6R*, *IL6ST*, *CARD11*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *BLC11B*, *ERBB21P* などの遺伝子異常による高 IgE 症候群、Omenn 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群など)が除外されていること。

治療

根治療法はない。先天性魚鱗癬様紅皮症に対する治療に準じて、皮膚病変に対しては、尿素剤、サリチル酸ワセリン、保湿剤などの外用、活性型ビタミン D3 外用、ビタミン A 誘導体(レチノイド)内服・外用が試みられる⁽⁷⁾。特に新生児期は重症化する例が多いため、輸液・呼吸管理、正常体温の維持、皮膚の感染のコントロール等の保存的治療を行う。繰り返す皮膚感染症に対しては抗菌薬投与が有効であり、易感染性に対して免疫グロブリン補充療法が有効との報告もある。ステロイド、タクロリムス外用薬は有効ではない。また近年、抗 TNF- α 製剤、抗 IL-12/23 製剤、抗 IL-17 製剤、抗 IgE 抗体製剤や抗 IL-4/IL-13 受容体抗体製剤等の分子標的治療薬が有効であった症例が報告されている^(8,9,10,11)。いずれも症例報告レベルに留まるものの **secukinumab** や **dupilumab** の有効性を評価する文献が複数発表されており注目に値する。

フォローアップ指針

本症の症状は生涯持続するため、フォローアップには皮膚科医との連携による皮膚保護療法、皮膚搔痒感に対する対応などの継続が必須である。

診療上注意すべき点

新生児期に重症感染、脱水、栄養障害などで死亡する例がみられるため集中治療が必要である。予防接種の制限事項は特にない。

予後、成人期の課題

ごく一部の重症例で新生児期、乳幼児期の死亡例があるものの、基本的には生命予後は良好である。学童期に至るまでに症状が軽快する例もあるが、多くの症例で生涯にわたり症状は持続する。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 2 免疫不全を伴う特徴的な症候群 細分類 19
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, Bonafé JL, Wilkinson J, Taïeb A, Barrandon Y, Harper JI, de Prost Y, Hovnanian A. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet.* 2000 Jun; 25(2):141-2.
- 2) 峯岸克行. 【免疫症候群(第2版)-その他の免疫疾患を含めて-】原発性免疫不全症候群 免疫不全を伴う特徴的な症候群 高IgE症候群(HIES) Comel-Netherton症候群. *日本臨床 別冊免疫症候群 III 2016*:238-239.
- 3) 先天性魚鱗癬(指定難病 160). 難病情報センター. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/288>.
- 4) Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, Kleiner G, Markert ML, Stiehm ER, Belohradsky BH, Upton MP, Torgerson TR, Orange JS, Ochs HD. Comel-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep; 124(3):536-43.
- 5) Eränkö E, Ilander M, Tuomiranta M, Mäkitie A, Lassila T, Kreutzman A, Klemetti P, Mustjoki S, Hannula-Jouppi K, Ranki A. Immune cell

- phenotype and functional defects in Netherton syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 26; 13(1):213.
- 6) Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, Wong K, Abecasis GR, Jones EY, Harper JI, Hovnanian A, Cookson WO. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet.* 2001 Oct; 29(2):175-8.
 - 7) 山本明美, 秋山真志, 濱田尚宏. 診断の手引き IV 魚鱗癬様紅皮症およびその類縁疾患. 85-98, 2014.
 - 8) Fontao L, Laffitte E, Briot A, Kaya G, Roux-Lombard P, Fraitag S, Hovnanian AA, Saurat JH. Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymic stromal lymphopoietin levels in the skin. *J Invest Dermatol.* 2011 Sep; 131(9):1947-50.
 - 9) Volc S, Maier L, Gritsch A, Aichelburg MC, Volc-Platzer B. Successful treatment of Netherton syndrome with ustekinumab in a 15-year-old girl. *Br J Dermatol.* 2020 Jul; 183(1):165-167.
 - 10) Luchsinger I, Knöpfel N, Theiler M, Bonnet des Claustres M, Barbieux C, Schwieger-Briel A, Brunner C, Donghi D, Buettcher M, Meier-Schiesser B, Hovnanian A, Weibel L. Secukinumab Therapy for Netherton Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020 Aug 1; 156(8):907-911.
 - 11) Yalcin AD. A case of netherton syndrome: successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016; 38(2):162-6.
 - 12) Steuer AB, Cohen DE. Treatment of Netherton Syndrome With Dupilumab. *JAMA Dermatol.* 2020 Mar 1; 156(3):350-351.

2章 推奨

CQ1. ネザートン症候群に感染予防は必要か？

推奨

ネザートン症候群の感染予防対策として、皮膚外用療法だけでなく免疫グロブリン補充療法も考慮される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

要約

ネザートン症候群に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、複数例での使用実績の報告があり有効とされている^[1,2,3]。また他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある^[4,5]。

解説

ネザートン症候群は、*Ichthyosis Consensus Conference* による国際分類上では、魚鱗癬症候群の1病型として分類されている。先天性魚鱗癬では、特に幼少期に皮膚の細菌やウイルス感染が反復重症化することが知られている。ネザートン症候群でみられる易感染性としては、他の先天性魚鱗癬と同様に、幼少期に主として黄色ブドウ球菌による反復性皮膚感染症がみられ、ときに重症化することが知られているが、それ以外の免疫不全徴候についてまとまった報告は少なく、本症の易感染性に対する治療法は、皮膚保護療法と感染症に対する対症療法が随時行われている。

一方でネザートン症候群ではその原発性免疫不全症としての側面が2009年に明らかにされている。ネザートン症候群では、皮膚病変以外の易感染症状として敗血症、肺炎、消化管感染症がみられることが報告されており、免疫学的検査についてはメモリーB細胞の減少、ワクチンに対する応答性の低下、NK細胞の細胞傷害活性の低下がみられることが明らかとなっている^[1,3]。このことから、ネザートン症候群9症例に対して免疫グロブリン補充療法が試みられ、感染罹患回数の減少、NK細胞機能の上昇がみられることが報告されている^[1]。本症における感染予防対策として、免疫グロブリン補充療法が有効であると考えられる。

検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。また免疫グロブリン療法に関する文献を 2 件追加で参考文献とした。

1. “Netherton syndrome” 417 件
2. “Comel-Netherton syndrome” 25 件
3. “therapy” AND “Netherton syndrome” 140 件
4. “therapy” AND “Comel-Netherton syndrome” 7 件

参考文献

- 1) Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, Kleiner G, Markert ML, Stiehm ER, Belohradsky BH, Upton MP, Torgerson TR, Orange JS, Ochs HD. Comel-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep; 124(3):536-43.
- 2) Small AM, Cordoro KM. Netherton syndrome mimicking pustular psoriasis: Clinical implications and response to intravenous immunoglobulin. *Pediatr Dermatol.* 2016 May; 33(3):e222-3.
- 3) Eränkö E, Ilander M, Tuomiranta M, Mäkitie A, Lassila T, Kreutzman A, Klemetti P, Mustjoki S, Hannula-Jouppi K, Ranki A. Immune cell phenotype and functional defects in Netherton syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 26; 13(1):213.
- 4) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jul; 122(1):210-2.
- 5) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar; 139(3S):S1-S46.

肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症

(Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency; VODI)

1 章 疾患の解説

疾患背景

肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症 (Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency; VODI) は、肝静脈閉塞や肝線維症を伴う原発性免疫不全症候群である¹⁾。1976年に初めて、オーストラリアのレバノン民族3家族において肝臓の静脈閉塞性疾患を伴う免疫不全の乳児5人が報告された²⁾。その後、2006年に前骨髄球性白血病 (Promyelocytic leukemia; PML) 核体の構成因子である SP110 をコードする遺伝子のホモ接合性変異が本疾患に関連することが示された³⁾。通常、生後12か月までに肝腫大や複合免疫不全で発症し、無治療での生後1年の死亡率は85~100%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。遺伝形式は常染色体潜性(劣性)遺伝である^{1),3)}。

原因・病態

2006年に Roscioli ら³⁾は VODI の診断基準を満たしたレバノン民族5家族の患児6人における PML 核体タンパク質 SP110 の変異を報告した。PML 核体は遺伝子転写調節、アポトーシス、細胞周期制御、DNA 修復、インターフェロンおよびウイルス感染への免疫応答において重要な役割を果たす高分子複合体である⁴⁻⁶⁾。SP110 は PML 核体の構成因子で、T および B リンパ球、リンパ節、脾臓、肝臓で発現し、特に免疫応答の際に重要な役割を果たしていると考えられている。現在、SP110 は VODI に関連する唯一の遺伝子とされており、7つの VODI 関連バリエーション、c.667+1dup、c.373del、c.40del、c.642del、c.691sub、c.319_325dup および c.78_79delinsAT が特定されている^{7),8),9)}。SP110 のフレームシフト/ミスセンス変異による SP110 タンパク質レベルの低下が本症の発症に関与していると考えられるが、詳しい機序については不明である。ホモ接合体において遺伝子型と臨床症状における表現型の有意な差は認められず、ヘテロ接合体は無症候性である^{1),10),11)}。

疫学

本邦における正確な症例数の統計はなく、文献報告は確認できない。報告されている症例の大半はレバノン民族起源であり、オーストラリア、シドニーのレバノン人においては2500人に1人の発症頻度と推定されている^{1),12)}。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状、身体所見、検査所見

VODI の臨床症状として、生後 12 か月以内（多くは生後 6 か月以内）に、細胞性免疫と液性免疫の低下による易感染性もしくは肝静脈閉塞に伴う種々の症状を呈す。複合免疫不全に伴い発熱、下痢、経口摂取不良、成長障害、呼吸障害等を認め、*Pneumocystis jirovecii* 感染、粘膜皮膚カンジダ症、エンテロウイルスまたはサイトメガロウイルス感染を含む細菌および日和見感染を発症する。肝静脈閉塞に伴い肝腫大（患者の 90%）、肝不全、黄疸、腹水を呈し、肝静脈圧亢進による脾腫を伴うこともある。患者の 30%に脳脊髄白質ジストロフィーを含む神経障害を合併する。検査所見は、リンパ球数は軽度低下から正常範囲内で CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の割合は正常であるが、メモリー T 細胞数の減少（1-2%）および IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10 といった T 細胞由来のサイトカイン減少を認める。また、メモリー B 細胞の欠損、および低 IgA、低 IgM、低 IgG 血症を認める。肝静脈圧亢進に伴う脾臓への血流増加により血小板減少を認めることがある。*SP110* 遺伝子のホモ接合体変異を認める。一般に身体奇形は伴わない。

2) 診断の進め方

臨床症状と検査所見を満たし、*SP110* 遺伝子異常を認める場合に VODI と確定診断する。

1. 臨床症状

・ *Pneumocystis jirovecii* 感染、粘膜皮膚カンジダ症、エンテロウイルスまたはサイトメガロウイルス感染を含む細菌および日和見感染症による免疫不全の臨床的証拠。

・ 罹患した本人または第一度近親者における肝腫大または他の要因によって説明されない肝中心静脈閉鎖症・肝不全の証拠。

※肝中心静脈閉鎖症の確定診断は肝生検によるが、血小板減少や合併症の発現により実施不可能な場合は、超音波検査による門脈血流量の減少、臍周囲静脈の血流、肝動脈の抵抗増加を肝中心静脈閉鎖症の参考所見とする。

・ 生後 12 か月以内（多くは生後 6 か月以内）の発症。

2. 検査所見

- ・ 末梢血メモリー T 細胞数の減少
- ・ 末梢血メモリー B 細胞の欠損
- ・ 血清 IgA、IgM、および IgG の低濃度

A(8)資料

- ・細胞内サイトカインの産生低下
- ・正常なリンパ球数と正常なCD4/CD8比
- ・マイトジェンに対する正常なリンパ球増殖反応

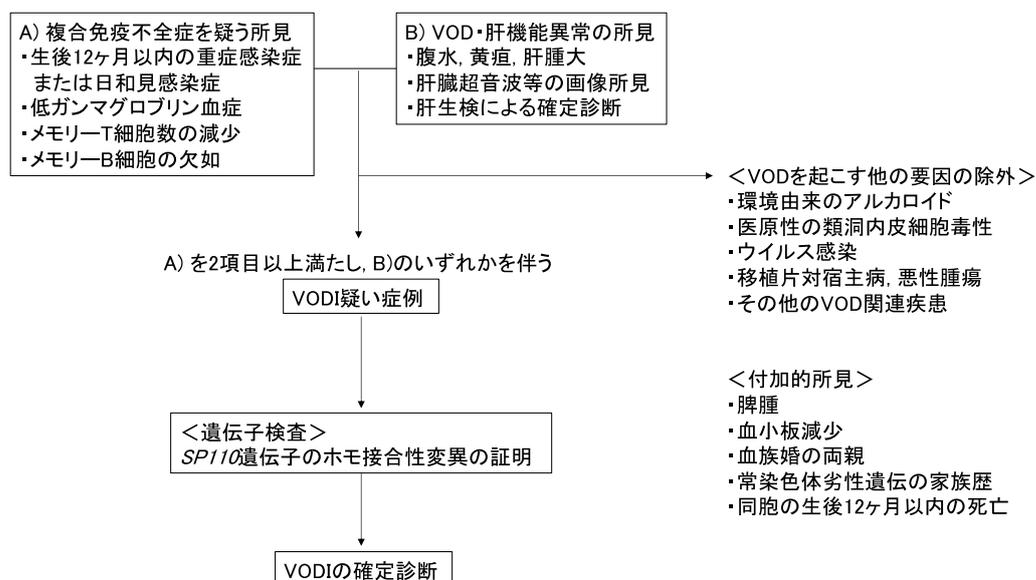
3. 付加的所見 (VODIに特異的でない)

- ・脾腫
- ・血小板減少
- ・血族婚の両親
- ・常染色体劣性遺伝と一致する家族歴
- ・同胞の生後12か月以内の死亡

4. 遺伝子検査

- ・ *SP110* 遺伝子のホモ接合性変異

診断のフローチャートを示す。



3) 鑑別診断

複合免疫不全症に関連する肝中心静脈閉鎖症または肝機能不全では、HIV 感染を含む VODI 以外の複合免疫不全症における移植片対宿主病や悪性腫瘍、ウイルス感染、ヘモジデロシスなどとの鑑別を要する^{13),14)}。

肝中心静脈閉鎖症単独の主な鑑別診断は、環境由来のアルカロイドや医原性の類洞内皮細胞毒性の他、アルコール性肝硬変、運動失調性毛細血管拡張症、大理石骨病、および好酸球増加症候群などが挙げられる¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。まず臨床像から鑑別を行うが、*SP110* 遺伝子変異の同定による、迅速かつ正確な遺伝子診断が必要である。免疫不全を伴わない肝中心静脈閉鎖症における *SP110* の病原性多様体の報告はない¹⁾。

合併症

合併症として、患者の 30%にてんかん発作や注意欠陥多動性障害等の神経障害を認め、そのうち 20%に脳脊髄白質ジストロフィーが報告されており、画像評価を含めた神経学的スクリーニングが推奨される。その他、ADH 分泌不適切症候群 (SIADH) や肺線維症の合併も少数例にみられる¹⁾。

重症度分類

VODI における *SP110* 遺伝子変異の遺伝子型と臨床症状における表現型に有意な差は認められない。呼吸不全、腎不全、脳症などの多臓器不全を伴う患者を重症患者と判断する。

治療

予防投与として通常の SCID と同様に抗菌薬、抗真菌薬、免疫グロブリン補充療法を行う。

日和見感染症を含むさまざまな重症感染症に対しては、細菌感染症の可能性がある場合には迅速に経静脈的抗菌薬投与による治療を開始することが必須である。

造血細胞移植は、2013年に初めて成功例が報告された¹⁸⁾。造血細胞移植は唯一の根治療法であるが、神経障害に対する効果は不明であり、VODを含めた合併症のリスクや適切な前処置についてさらなる知見の蓄積が必要である。

予後、成人期の課題

無治療の場合、死亡率は生後 1 年で 85~100%、10 代半ばまでで 90%だが、早期の診断と免疫グロブリン補充療法や感染予防により生存率の改善がみられる。症例数が少なく、長期予後は明らかでないが、成人期まで生存した症例が 1 例報告されている¹⁹⁾。

本疾患のリスクのある家族に対して絨毛膜絨毛を用いた出生前分子診断の報告もある²⁰⁾。

参考文献

- 1) Roscioli T, Ziegler JB, Buckley M, et al. Hepatic Venous Occlusive Disease with Immunodeficiency. *Gene Reviews*, Last Updated: Jan 12, 2017.
- 2) Mellis C, Bale PM. Familial hepatic venoocclusive disease with probable immune deficiency. *J Pediatr*. 1976 Feb; 88(2):236-42.

- 3) Roscioli T, Cliffe ST, Bloch DB, et al. Mutations in the gene encoding the PML nuclear body protein Sp110 are associated with immunodeficiency and hepatic veno-occlusive disease. *Nat Genet.* 2006 Jun; 38(6):620-2.
- 4) Bloch DB, Nakajima A, Gulick T, et al. Sp110 localizes to the PML-Sp100 nuclear body and may function as a nuclear hormone receptor transcriptional coactivator. *Mol Cell Biol.* 2000 Aug; 20(16):6138-46.
- 5) Regad T, Chelbi-Alix MK. Role and fate of PML nuclear bodies in response to interferon and viral infections. *Oncogene.* 2001 Oct 29; 20(49):7274-86.
- 6) Dellaire G, Bazett-Jones DP. PML nuclear bodies: dynamic sensors of DNA damage and cellular stress. *Bioessays.* 2004 Sep; 26(9):963-77.
- 7) Wang T, Ong P, Roscioli T, et al. Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency (VODI): first reported case in the U.S. and identification of a unique mutation in Sp110. *Clin Immunol.* 2012 Nov; 145(2):102-7.
- 8) Cliffe ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep; 130(3):735-742.e6.
- 9) Osama H, Asia AM, Shamma AZ, et al. Unique Mutation in SP110 Resulting in Hepatic Veno-Occlusive Disease with Immunodeficiency. *Hindawi Case Reports in Pediatrics.* 2020 Jan; volume 2020:1-4
- 10) Bloch DB, Nobre R, Steinbicker AU, et al. Decreased IL-10 production by EBV-transformed B cells from patients with VODI: implications for the pathogenesis of Crohn disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun; 129(6):1678-80.
- 11) Marquardsen FA, Baldin F, Wunderer F, et al. Detection of Sp110 by Flow Cytometry and Application to Screening Patients for Veno-occlusive Disease with Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2017 Oct; 37(7):707-714.
- 12) Etzioni A, Benderly A, Rosenthal E, et al. Defective humoral and cellular immune functions associated with veno-occlusive disease of the liver. *J Pediatr.* 1987 Apr; 110(4):549-54.
- 13) Buckley JA, Hutchins GM. Association of hepatic veno-occlusive disease with the acquired immunodeficiency syndrome. *Mod Pathol.* 1995 May; 8(4):398-401.

- 14) Soden JS, Narkewicz MR, Haas JE, et al. Hepatic veno-occlusive disease and human herpes virus 7 infection in primary agammaglobulinemia. *J Pediatr*. 2009 Feb; 154(2):299-302.
- 15) Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Dec; 4(4):332-46.
- 16) Srisirojanakorn N, Finegold MJ, Gopalakrishna GS, et al. Hepatic veno-occlusive disease in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 1999 Jun; 134(6):786-8.
- 17) al-Hasany M, Mohamed AS. Veno-occlusive disease of the Liver in Iraq. Nine cases occurring in three Bedouin families. *Arch Dis Child*. 1970 Oct;45(243):722-4
- 18) Shah PK, Chittora MD, Deo IN, et al. Veno-occlusive disease of liver—a familial episode. *J Assoc Physicians India*. 1987 Mar; 35(3):240-2.
- 19) Ganaiem H, Eisenstein EM, Tenenbaum A, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation in SP110 associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 May; 24(3):250-6.
- 20) Cliffe ST, Wong M, Taylor PJ, et al. The first prenatal diagnosis for veno-occlusive disease and immunodeficiency syndrome, an autosomal recessive condition associated with mutations in SP110. *Prenat Diagn*. 2007 Jul; 27(7):674-6.

2章 推奨

CQ1. ST合剤は感染予防に使用するべきか？

推奨

細菌および*Pneumocystis jirovecii*感染の予防に用いることが推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

疾患では液性免疫、細胞性免疫に障害がみられ、細菌感染や*Pneumocystis jirovecii*感染の予防は重要な課題である¹⁾。

解説

この疾患におけるST合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態での*Pneumocystis jirovecii*感染予防におけるST合剤の有効性は確立している。また、慢性肉芽腫症などの免疫不全症において、細菌感染予防に対して有効であると考えられている²⁾⁵⁾。

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合剤が用いられている。本疾患では細菌感染症や*Pneumocystis jirovecii*感染で発症することが多く、感染予防にST合剤を使用することは推奨される。

参考文献

- 1) Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep; 130(3):735-742.e6.
- 2) Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1977 Dec 29; 297(26):1419-1426.
- 3) Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1987 Jun 25; 316(26):1627-1632.
- 4) Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HI Medicine

Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2004 Dec; 53(RR-15):1-112.

- 5) Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, et al. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. Ann Intern Med. 1983 Nov; 99(5):657-674.

CQ2. 抗真菌薬は感染予防に使用するべきか？

推奨

本疾患では、カンジダなどの真菌感染症が起りやすく、重症化することがあるため、感染予防のために用いることが推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ2

要約

疾患では細胞性免疫不全のため真菌感染症を起しやすく、重症化することがあるため、感染予防が重要な課題である¹⁾。

解説

本疾患における抗真菌薬の予防効果を確認した報告はないが、同様に真菌感染症を起しやすい慢性肉芽腫症では、イトラコゾール予防内服の効果が確認されている²⁾。

細胞性免疫不全症を呈する本疾患では易感染性による真菌感染症のリスクは高いため、真菌感染予防は推奨される。

参考文献

- 1) Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep; 130(3):735-742.e6.
- 2) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 2003 Jun 12; 348(24):2416-2422.

CQ3. 免疫グロブリンの定期投与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している場合や易感染性が強い場合、免疫グロブリンの定期補充が推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

疾患では液性免疫、細胞性免疫が障害されており、低ガンマグロブリン血症を呈し、易感染性に影響を与えている¹⁾。

解説

本疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性免疫不全症や二次性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある^{2),3)}。

低ガンマグロブリン血症を呈する本疾患では免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

参考文献

- 1) Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep; 130(3):735-742.e6.
- 2) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jul; 122(1) 210-212.
- 3) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar; 139(3S):S1-S46.

CQ4. 造血細胞移植は根治治療として適応となるか？

推奨

本疾患で重症の易感染性により感染症のコントロールが困難である場合、造血細胞移植が適応となる。

要約

複合免疫不全を呈するVODIに対しては、造血細胞移植が唯一の根治療法である。合併する感染症や臓器障害の程度から前処置強度を検討する必要がある。

解説

造血細胞移植による免疫能の回復が報告されている。一方、この疾患に対する造血細胞移植の至適前処置法や移植幹細胞ソースについては、多数例での一定した見解がなく、今後の臨床的課題である^{1),2)}。神経障害に対する造血細胞移植の効果も現時点では不明である。

易感染性がコントロール困難な場合には造血細胞移植の適応である。造血細胞移植の適応に関する具体的で明確な指標はまだ確立していない。また、移植症例がまだ少ないため、推奨できる前処置レジメンは現時点では定まっておらず、症例数の蓄積が望まれる。

参考文献

- 1) Cliff ST, Bloch DB, Suryani S, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep; 130(3):735-742.e6.
- 2) Ganaiem H, Eisenstein EM, Tenenbaum A, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation in SP110 associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 May; 24(3):250-6.

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita; DC)

1章 疾患の解説

疾患背景

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita; DC) は、テロメア長の維持機能に関与する遺伝子群の変異により発症する先天性造血不全症候群の一つである。DC 患者における古典的な三徴は、爪の萎縮・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症である。一部の症例は、古典的症状のほかに、多彩な全身症状を呈する例から血球減少のみの例までさまざまな臨床像を示し、不全型 DC と呼ばれる¹⁾。また、小頭症、小脳低形成、免疫不全症、進行性の骨髄不全、子宮内発育遅延などの臨床的特徴を認め、Hoyeraal-Hreidarsson syndrome (HHS) とよばれる重症型もある²⁾。

原因・病態

テロメアとは、脊椎動物の染色体の両末端に存在する 6 塩基 (TTAGGG) の繰り返し配列である。テロメラーゼによってテロメア長の維持がなされなければ、染色体末端は DNA 複製時に徐々に短くなり、重要な遺伝情報が失われる。ただし、この機能は正常細胞においても 50-150 塩基対が細胞分裂ごとに失われ、完全ではない。テロメア長の短縮した染色体をもつ細胞は、染色体末端が DNA の二本鎖切断部位として認識され、DNA 損傷反応および p53 の活性化が惹起され、細胞の老化・アポトーシスに至る。そのため、細胞増殖が盛んな皮膚、骨髄などの組織がより侵されやすいと考えられている。図 1 に示すように、テロメラーゼ複合体、shelterin という 2 つの重要なコンポーネントが、正常なテロメア長を維持する役割を担っている。

疾患の原因となる主なメカニズムは、テロメラーゼ-shelterin 複合体をコードする遺伝子の変異に起因する異常なテロメア短縮である (図 1)。テロメラーゼは、RNA コンポーネントである TERC を鋳型とし、TERT の逆転写酵素活性によりテロメアを伸長する。一方で、Shelterin は物理的なテロメアの安定性やテロメラーゼのリクルートメントに関与している。DC 患者のおよそ 70% でテロメラーゼ-shelterin 複合体関連遺伝子の変異が同定されるが、未だ原因遺伝子が明らかでない患者も約 30% に存在する (表 2)。これまでにテロメラーゼ複合体をコードする遺伝子として、*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *NOP10*, *NHP2* の変異が報告されている。また、Shelterin 複合体をコードする遺伝子としては、*TINF2*, *ACD* が原因遺伝子として報告されている。*ACD* は、DC の古典的 3 徴候を認めない骨髄不全症の家系で同定された。ほかにテロメラーゼ-shelterin 複合体を

構成するコンポーネント以外の遺伝子変異も同定されている。*WRAP53*がコードする *TCAB1* は、テロメラーゼの成熟の場である Cajal 体への核内蛋白の移行を促進するホロ酵素である。*WRAP53* 遺伝子変異によりテロメラーゼの Cajal 体への移行が障害されることでテロメア長が短縮する。また、2013年には HHS 患者の全エクソン解析により、*DNA2* 本鎖をほどく DNA ヘリカーゼをコードする *RTEL1* が原因遺伝子と同定された³⁾。*CST* 複合体 (*CTC1*, *TEN1*, *STN1*) は、テロメアと相互作用してテロメア保護とテロメア DNA 複製制御に関与する。*CST* 複合体のコンポーネントをコードする *CTC1* と *STN1* は、テロメア末端の単鎖 DNA に結合し、テロメアを保護する。これらの変異が、DC の亜型である Coats plus 症候群(CP)の原因遺伝子として報告されている⁴⁾。最近、両アリルに *POT1* 変異を認める CP 患者が同定され、この変異により *CST* 複合体と *POT1* の相互作用が失われることが示された⁵⁾。肺線維症患者で同定された *NAF1* のフレームシフト変異はテロメア長維持を障害し、テロメラーゼ RNA レベルを低下させる⁶⁾。2015年に重症 DC 患者の全エクソン解析により、mRNA の安定性を制御するポリ A 特異的リボヌクレアーゼをコードする両アリルの *PARN* 遺伝子変異が同定された。*PARN* は、mRNA の安定性をコントロールする脱アデニル化活性を持つエキソヌクレアーゼであり、多くの遺伝子発現を制御している。*PARN* 変異を有する患者では脱アデニル化活性が低下し、DNA 損傷反応の低下、テロメア関連遺伝子の発現低下、著明なテロメア長の短縮を認める⁷⁾。2022年にはDCの原因遺伝子として相次いで2つの遺伝子が報告された。*RPA1* は単鎖 DNA (ssDNA) やテロメア領域に結合し、DNA の複製や修復などに関与する Replication protein 1 をコードする遺伝子である。本遺伝子の ssDNA 結合ドメイン変異により、著明なテロメア長の短縮、造血機能異常を呈した血縁関係のない4例が報告された。3例が機能獲得型変異であり、うち2例は経過観察中に、同側アリルの truncating mutation あるいは片親性ダイソミーの獲得による体細胞レスキューのイベントが確認されている⁸⁾。*DCLRE1B(Apollo)* は、5'-3'エキソヌクレアーゼをコードする遺伝子であり、TRF2 と協調してテロメア保護に関わることが知られている。この遺伝子の両アリル変異が DC/HHS の表現型をとる血縁関係のない3例で同定された。*DCLRE1B* の両アリル変異では、in vitro の実験系ではテロメア長の著明な短縮が見られたが、患者では明らかなテロメア長の短縮は認めておらず、本疾患を DC/telomere biology disorder としてよいかについては今後の症例の蓄積が望まれる⁹⁾。

以上の 16 遺伝子 (*DKC1*, *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *NOP10*, *TINF2*, *CTC1*, *STN1*, *POT1*, *NHP2*, *WRAP53*, *ACD*, *NAF1*, *PARN*, *RPA1*, *DCLRE1B*) がこれまでに DC の原因遺伝子として同定されている。

疫学

我が国における正確な症例数の統計について報告はないが、海外の報告では100万人に1人とされる。ただし、不全型DCの症例が、再生不良性貧血として治療されている場合があり、これ以上のDC患者が潜在的に存在すると考えられる¹⁰⁾。

臨床像

1) 臨床症状、身体所見、検査所見

DCの臨床診断は、皮膚・粘膜における三徴（爪の萎縮・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症）と骨髄不全症の評価によるのが基本であるが、このほかに、免疫不全症、精神発達遅延・肺線維症・食道狭窄・若年性白髪・悪性腫瘍の合併など、多臓器にわたる症状がみられる可能性がある。検査所見として、リンパ球数の減少とその機能低下を認め、および進展した骨髄不全症の合併例では汎血球減少を呈する。表1に、DCの診断基準を示す。

2) 診断

爪の萎縮・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症などの特徴的な身体的異常、骨髄不全、家族歴などからDCが疑われる場合には、末梢血を用いてFlow-FISHまたはサザンブロッティングを用いた血球テロメア長測定を行う。しかし、実際には臨床症状が揃わない不全型の存在が知られており、特徴的身体所見を有さない再生不良性貧血患者の中に本症が含まれることが明らかになっているため、再生不良性貧血患者に対しては、診断時にテロメア長検査を行うことが望ましい。

テロメア長の測定法にはサザンブロッティング法、定量PCR法、およびFlow-FISH法などがあるが、ここでは名古屋大学小児科で行っているFlow-FISH法を述べる¹¹⁾。テロメア長は加齢とともに短縮するため、末梢血リンパ球のテロメア長をPNA kitを用いたFlow-FISH法で測定した後に、年齢を考慮した健常コントロールから標準偏差(SD)を算出し、患者の相対テロメア長を評価している。図2に、テロメア長短縮(-2.9SD)を認めた2歳児の解析結果を示す。この症例のように、明らかなテロメア長短縮が認められる症例は、DCの合併を考慮し、遺伝子解析による確定診断が必要となる。

確定診断には遺伝子解析が重要で、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析が広く臨床で利用されている。一方、現在でも約30%の症例では原因遺伝子が不明であるため、既知の遺伝子変異が同定されなくても本疾患を否定することはできない。図3に診断のフローチャートを示す。

3) 鑑別診断

骨髄不全症を合併した DC では、再生不良性貧血、**Fanconi 貧血**、**Schwachman-Diamond 症候群**、先天性無巨核芽球性血小板減少症、**Pearson 症候群**などの疾患と鑑別を要する。それぞれ特徴的な臨床像があるため、まず臨床像から鑑別を行うが、網羅的遺伝子解析による、迅速かつ正確な遺伝子診断が必要である。

合併症

合併症として、悪性疾患を通常 20～40 歳代に発症する。DC 患者では悪性疾患が健常人に比較して 11 倍の罹患率とされている。扁平上皮癌（特に頭頸部）、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病の頻度が高く、40 歳までに約 5 割で骨髄不全症を発症する。骨髄不全症を合併し、造血細胞移植を行った DC 患者では、移植を行わなかった DC 患者と比較し、悪性腫瘍の発症リスクが 5 倍以上に増加すると報告されている¹²⁾。

重症度分類

DC に合併する骨髄不全症の重症度は、再生不良性貧血の重症度に準じて分類する。また、本疾患の病型として、古典的な DC の他に、**HHS** や **Revesz 症候群 (RS)** といった最重症型、再生不良性貧血患者や家族性肺線維症患者に潜んでいる不全型 DC が存在する。最重症型の **HHS** は発症年齢が低く、古典的 3 徴候が診断時に認めない場合もあるが、多くは時間の経過とともに出現する。免疫不全症状や検査所見は非特異的で診断が難しいため¹³⁾、臨床症状から疑う場合には遺伝学的解析が必要である。同様に重症な病型を示す **RS** は、DC 関連症状に加え、成長障害、細くてまばらな髪、脳内石灰化、小脳形成不全および精神運動遅延を認めるとされ、重症骨髄不全と網膜症は、乳児期ごろまでに必発とされる¹⁴⁾。テロメア長の短縮と **TINF2** 遺伝子変異により診断される。ほかに **Coats plus 症候群**は、**RS** と重複する臨床症状を認め、両側性滲出性網膜症、骨折傾向のある骨減少症、および胃腸血管拡張症などを特徴とし、**CST** 複合体に関わる **STN1** や **CTC1** 遺伝子変異が原因である。

治療

骨髄不全症を合併する DC 患者に対し、アンドロゲンがテロメラーゼ活性を亢進することで血液学的効果を認めることが知られている。骨髄不全症の重症度が、再生不良性貧血の重症度分類を参考とし、中等症、または 40 歳以上、もしくは臓器障害のある重症例には、**ダナゾール**が使用される。2016 年に DC 患

者に対してダナゾールを 1 日 800mg、24 か月間投与した第 I/II 相試験の結果が報告された¹⁵⁾。24 か月時点で、12 例中 11 例 (92%) でテロメア長の増加を認め、12 例中 10 例 (83%) に血液学的効果を認めた。また、ダナゾール投与中に肺機能検査で拘束性障害が増悪した例は存在しなかった。本試験以降、DC 患者の骨髄不全に対するアンドロゲンの有効性を示すデータが多数報告されている。一方で、アンドロゲンがテロメア長の増加に寄与するかについては現時点で結論が出ていない¹⁶⁾。TERC や TERT 変異を有する DC では、テロメア長の維持にも寄与する可能性がある¹⁷⁾。ダナゾールの副作用としては、血栓症、男性化症状、肝機能障害などが報告されている。

一方で、40 歳未満で臓器障害 (肝臓・肺など) がない重症例は造血細胞移植も考慮される。2018 年に報告された DC 患者 94 例に対する造血細胞移植成績で、5 年全生存率 (OS) は 59%であったが、移植から 10 年経過後に肺合併症などの臓器障害や 2 次癌を発症し、生存率が約 30%まで減少することが示された¹⁸⁾。以前の DC 患者に対する移植成績の Systematic Review でも同等の成績が示されている¹⁹⁾。予後不良なリスク因子は、移植時 20 歳以上、HLA 不一致ドナーからの移植であり、移植前の臓器障害や T/B 細胞機能低下がそれぞれ慢性移植片対宿主病 (慢性 GVHD)、肺線維症の関連することが示された。最近では、移植後も長期の経過で肺合併症や 2 次癌を発症し、長期的予後が厳しいことから、DC 患者における造血細胞移植の実施は可能な限り避ける方向にある²⁰⁾。

移植を行う際の移植前処置については、毒性の低い骨髄非破壊的前処置 (RIC) が推奨される。DC 患者 109 例の移植成績をまとめた systematic review では、骨髄破壊的前処置 (MAC) を行った症例で移植後肺合併症の頻度が高いことが示された (RIC 7% vs MAC 18%)²¹⁾。また、小児を対象とした単施設の移植成績を示した 2021 年の報告では、9 例でフルダラビンを用いた前処置が行われ、移植から 6 年時点での OS が 66.7%であった²²⁾。

ドナー選択については、HLA 不一致移植での予後は不良であり、HLA 一致血縁、HLA 一致非血縁を選択する²⁰⁾。血縁ドナーを選択する場合は、潜在性に患者と同様の変異を有している場合もあるため、遺伝学的なスクリーニングやテロメア長の評価は必須である。

以上のことから、骨髄不全の重症度が重症例であった場合でも、まずはアンドロゲンによる治療を開始し、並行してドナー検索を行うことが推奨される。治療反応がない場合は、移植関連合併症のリスクを考慮しつつ、ドナー検索の結果も合わせ、移植適応を慎重に検討することが望ましい。

予後、成人期の課題

DC は遺伝学的に多様な疾患であり予後はさまざまである。重症例では幼少

A(8)資料

期に骨髄不全で死亡する患者が存在する一方で、70歳まで無治療で生存する患者も存在する。2022年に、DCを含むテロメア異常症の長期経過について、米国のNIHから124家系231人の大規模コホートについて解析した報告がなされた²³⁾。全体での全生存期間の中央値は52.8年で、無移植生存期間の中央値は45.3年であった。重症骨髄不全は48%、肺線維症は20%、重篤な肝病変は9%、悪性腫瘍は14%、骨髄異形成症候群は7.4%で認めた。この報告では、①常染色体顕性(AD)、②常染色体潜性(AR)/性染色体潜性(XR)、③*TINF2*変異、の3群に層別化し、AD群ではAR/XR、*TINF2*変異群と比して有意に生命予後が良好であること、AR/XR群と*TINF2*変異群での予後は有意差がないことが示されている。

DCでは骨髄不全について頭頸部の扁平上皮癌をはじめとした悪性腫瘍、肺線維症が主な死因であるが、特に造血細胞移植後患者ではリスクが上昇することが報告されている。また、肺動静脈奇形や肝硬変、肝肺症候群などの合併症も時に致死的となり注意が必要である²⁴⁾。DC患者では、悪性腫瘍ならびに肺機能の定期的なスクリーニング検査の実施が推奨される。

社会保障

● 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 2 免疫不全を伴う特徴的な症候群 細分類 22

表 1. 古典的先天性角化不全症の臨床症状と診断基準

A. 骨髄不全症

一系統異常の血球減少と骨髄低形成を認める

B. 大症状（皮膚・粘膜所見）

1. 網状色素沈着
2. 爪の萎縮
3. 口腔粘膜白斑症

C. 小症状（その他の身体所見）

1. 頭髪の喪失、白髪
2. 歯牙の異常
3. 肺病変
4. 低身長、発育遅延
5. 肝障害
6. 食道狭窄
7. 悪性腫瘍
8. 小頭症、小脳低形成
9. 小脳失調
10. 骨粗鬆症

D. 原因となる遺伝子変異を有する

DKC1, TERT, TERC, RTEL1, NOP10, TINF2, CTC1, NHP2, WRAP53, ACD, PARN, NPM1

狭義の先天性角化不全症は以下のいずれの場合に診断する。

1. 骨髄不全および 1 つ以上の大症状と 2 つ以上の小症状を満たす。
 2. 原因となる遺伝子変異を有しており、骨髄不全あるいは 1 つ以上の大症状あるいは 2 つ以上の小症状を満たす。
-

（令和 1 年改訂版 先天性角化不全症の参照ガイド抜粋）

表 2. DC の主な原因遺伝子

Disease	Gene Defect	Inheritance	OMIM
DKCX1	<i>DKC1</i>	XL	305000
DKCA1	<i>TERC</i>	AD	127550
DKCA2	<i>TERT</i>	AD	187270
DKCA3	<i>TINF2</i>	AD	604319
DKCA4	<i>RTEL1</i>	AD	616373
DKCA5	<i>TINF2</i>	AD	268130
DKCA6	<i>ACD</i>	AD	616553
DKCB1	<i>NOLA3</i>	AR	224230
DKCB2	<i>NOLA2</i>	AR	613987
DKCB3	<i>WRAP53</i>	AR	613988
DKCB4	<i>TERT</i>	AR	613989
DKCB5	<i>RTEL1</i>	AR	615190
DKCB6	<i>PARN</i>	AR	616353
DKCB7	<i>ACD</i>	AR	616553
Coats plus syndrome	<i>STN1</i>	AR	613129
Coats plus syndrome	<i>CTC1</i>	AR	617053

(文献 16 から一部抜粋)

図 1. Telomerase と Shelterin の構造

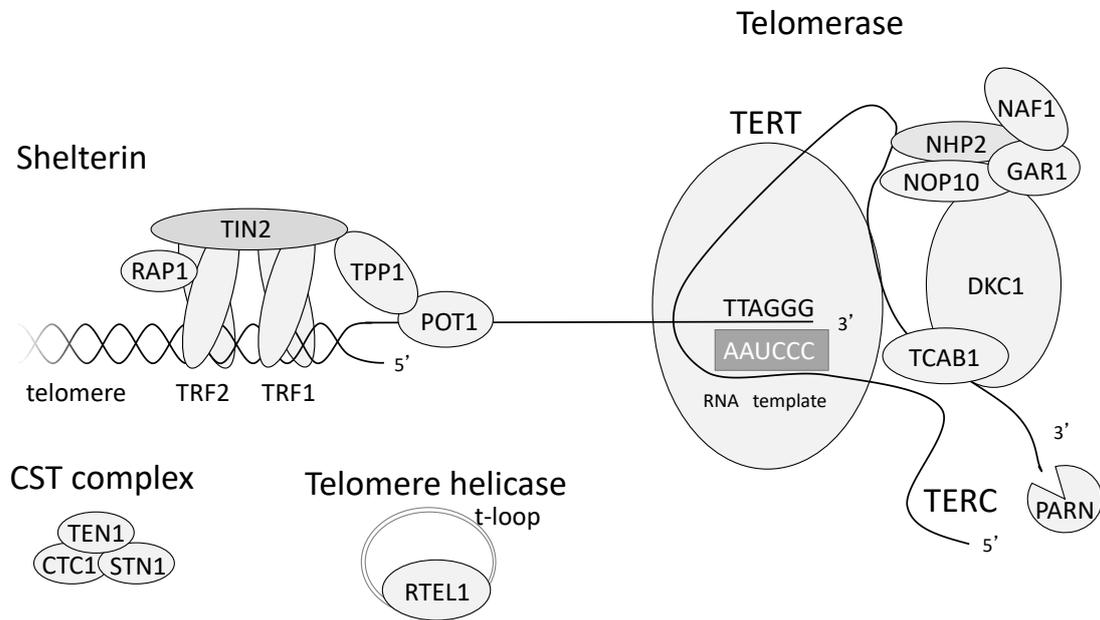


図 2. Flow-FISH 法によるテロメア長の測定

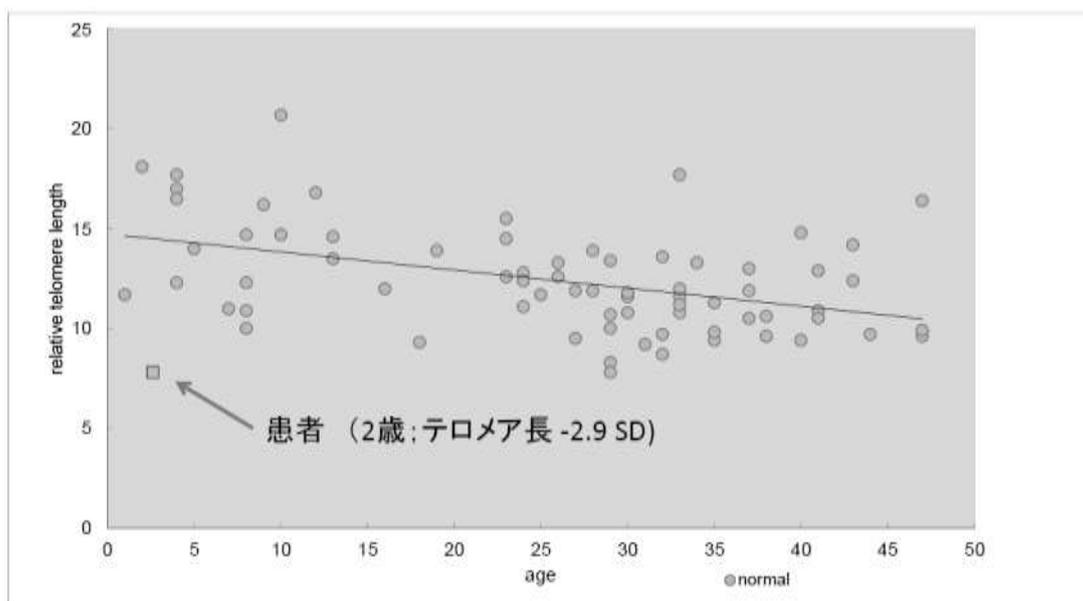
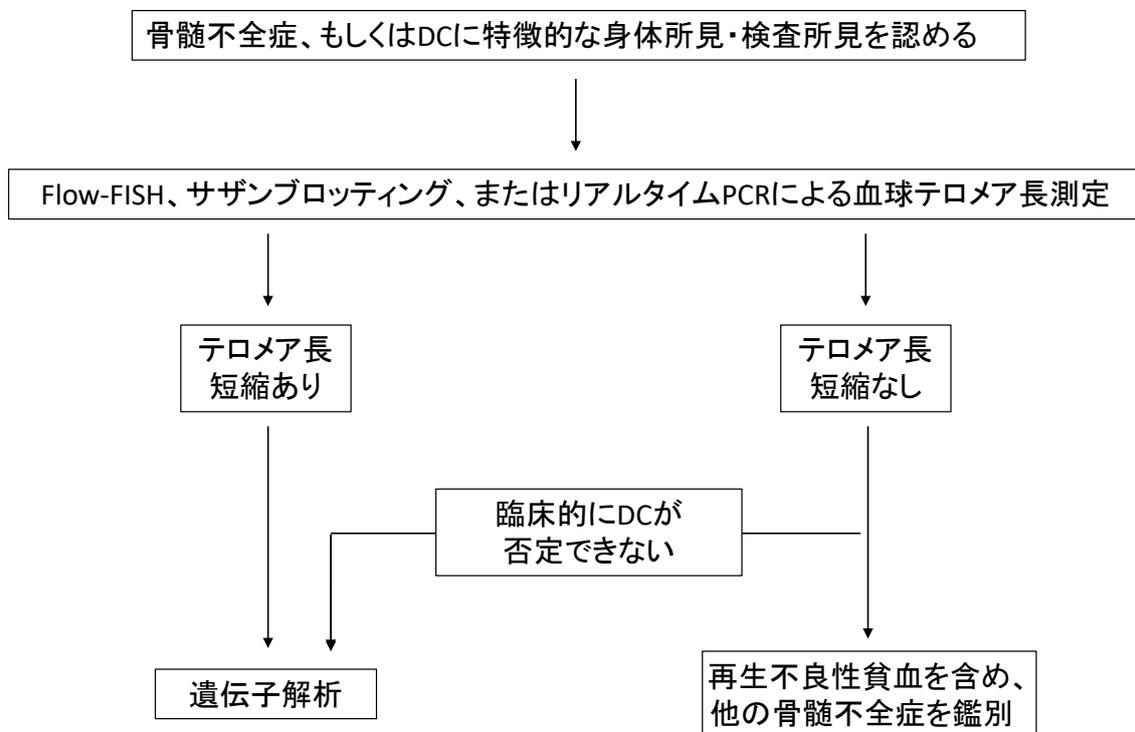


図 3. 診断のフローチャート



平成 28 年度改訂版 先天性角化不全症 診療の参照ガイド参考

参考文献

- 1) Schmitt K, Beier F, Panse J, Brummendorf TH. [(Pan-)cytopenia as first manifestation of kryptic telomeropathies in adults]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. Oct 2016;141(21):1578-1580. Selten sofort erkannt: Zytopenien als Erstmanifestation einer Telomeropathie im Erwachsenenalter. doi:10.1055/s-0042-114869
- 2) Glousker G, Touzot F, Revy P, Tzfati Y, Savage SA. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *British journal of haematology*. Aug 2015;170(4):457-71. doi:10.1111/bjh.13442
- 3) Faure G, Revy P, Schertzer M, Londono-Vallejo A, Callebaut I. The C-terminal extension of human RTEL1, mutated in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, contains harmonin-N-like domains. *Proteins*. Jun 2014;82(6):897-903. doi:10.1002/prot.24438
- 4) Keller RB, Gagne KE, Usmani GN, et al. CTC1 Mutations in a patient with dyskeratosis congenita. *Pediatric blood & cancer*. Aug 2012;59(2):311-4. doi:10.1002/pbc.24193
- 5) Takai H, Jenkinson E, Kabir S, et al. A POT1 mutation implicates defective telomere end fill-in and telomere truncations in Coats plus. *Genes & development*. Apr 1 2016;30(7):812-26. doi:10.1101/gad.276873.115
- 6) Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, et al. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema. *Science translational medicine*. Aug 10 2016;8(351):351ra107. doi:10.1126/scitranslmed.aaf7837
- 7) Tummala H, Walne A, Collopy L, et al. Poly(A)-specific ribonuclease deficiency impacts telomere biology and causes dyskeratosis congenita. *The Journal of clinical investigation*. May 2015;125(5):2151-60. doi:10.1172/JCI78963
- 8) Sharma R, Sahoo SS, Honda M, et al. Gain-of-function mutations in RPA1 cause a syndrome with short telomeres and somatic genetic rescue. *Blood*. 02 17 2022;139(7):1039-1051. doi:10.1182/blood.2021011980
- 9) Kermasson L, Churikov D, Awad A, et al. Inherited human Apollo deficiency causes severe bone marrow failure and developmental defects. *Blood*. Apr 21 2022;139(16):2427-2440. doi:10.1182/blood.2021010791
- 10) Walne AJ, Marrone A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a disorder of defective telomere maintenance? *International journal of hematology*. Oct 2005;82(3):184-9. doi:10.1532/IJH97.05067
- 11) Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, et al. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia.

A(8)資料

- Haematologica*. Aug 2014;99(8):1312-6. doi:10.3324/haematol.2013.091165
- 12) Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. Jan 2018;103(1):30-39. doi:10.3324/haematol.2017.178111
- 13) Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, Badiali M, Cao A, Dokal I. A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK- SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *British journal of haematology*. Dec 2002;119(3):765-8. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03822.x
- 14) Karremann M, Neumaier-Probst E, Schlichtenbrede F, et al. Revesz syndrome revisited. *Orphanet J Rare Dis*. 10 23 2020;15(1):299. doi:10.1186/s13023-020-01553-y
- 15) Jouneau S, Kerjouan M, Ricordel C. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *The New England journal of medicine*. Sep 15 2016;375(11):1095. doi:10.1056/NEJMc1607752
- 16) Khincha PP, Bertuch AA, Gadalla SM, Giri N, Alter BP, Savage SA. Similar telomere attrition rates in androgen-treated and untreated patients with dyskeratosis congenita. *Blood Adv*. 06 12 2018;2(11):1243-1249. doi:10.1182/bloodadvances.2018016964
- 17) Kirschner M, Vieri M, Kricheldorf K, et al. Androgen derivatives improve blood counts and elongate telomere length in adult cryptic dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 05 2021;193(3):669-673. doi:10.1111/bjh.16997
- 18) Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *British journal of haematology*. Oct 2018;183(1):110-118. doi:10.1111/bjh.15495
- 19) Barbaro P, Vedi A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Jul 2016;22(7):1152-1158. doi:10.1016/j.bbmt.2016.03.001
- 20) Kojima S, Ehlert K. Reconsidering the indication of haematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *British journal of haematology*. Oct 2018;183(1):11-12. doi:10.1111/bjh.15493
- 21) Elmahadi S, Muramatsu H, Kojima S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *Curr Opin Hematol*. 11 2016;23(6):501-507. doi:10.1097/MOH.0000000000000290
- 22) Bhoopalan SV, Wlodarski M, Reiss U, Triplett B, Sharma A. Reduced-intensity conditioning-based hematopoietic cell transplantation for dyskeratosis congenita: Single-center experience and literature review. *Pediatr Blood Cancer*. 10

A(8)資料

2021;68(10):e29177. doi:10.1002/pbc.29177

- 23) Niewisch MR, Giri N, McReynolds LJ, et al. Disease progression and clinical outcomes in telomere biology disorders. *Blood*. 03 24 2022;139(12):1807-1819.

doi:10.1182/blood.2021013523

- 24) 2AlSabbagh MM. Dyskeratosis congenita: a literature review. *J Dtsch Dermatol Ges*. Sep 2020;18(9):943-967. doi:10.1111/ddg.14268

2章 推奨

CQ1. 骨髄不全症を合併した症例で、アンドロゲンは治療の第一選択薬となるか？

推奨

再生不良性貧血の重症度分類で中等症、もしくは中等症以降で臓器障害（特に肺障害や肝障害）を移植前に認める症例では、アンドロゲンによる治療が第一選択薬として望ましい。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

要約

本疾患に対する根本的な治療法はないため、合併症に対するサポートが中心となる。骨髄不全症の合併例に対する治療として、再生不良性貧血の重症度分類で中等症の症例に対してはダナゾールなどの蛋白同化ホルモンの投与により血液学的効果を認めたことが報告されている。

解説

DC 患者の細胞を用いた *in vitro* の実験で、アンドロゲンは CD34 陽性細胞の *TERT* 遺伝子発現を増加させ、テロメラーゼ活性を亢進させた¹。また、骨髄不全症を認める DC 患者に、ダナゾールを 1 日 800mg 投与したところ 12 例中 10 例（83%）に血液学的効果を認め、投与中に肺機能検査で拘束性障害が増悪した例は存在しなかった²。実際に輸血依存の DC 患者に投与した場合に、50-70%の患者で効果を認めた。DC 患者へのアンドロゲン投与によりテロメア長短縮の改善が認められるかについてはコンセンサスが得られていないが、*TERC/TERT* 変異例では改善が期待できる可能性が議論されている³。

根本的な治療法がない本疾患において、骨髄不全症だけでなく肺線維症にも一定の効果を認める可能性が示されており、第一選択薬となる。ただし、副作用として、肝障害、男性化、気分の変容などがあり、これらの症状が出ないように投与量を調節する。また、造血細胞移植後の患者に対する肺線維症の予防としてアンドロゲンが有効である可能性がある。

検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して、以下の通りに検索を行い、重要と思われる 3 件を参考にした。

A(8)資料

1. (((androgen) OR (androgen derivatives)) OR (danazol)) AND (dyskeratosis congenita) 38 件
2. (dyskeratosis congenita) AND (treatment) 373 件

参考文献

- 1) Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood* 2009 Sep; 114(11): 2236-2243.
- 2) Jouneau S, Kerjouan M, Ricordel C. Danazol treatment for telomere diseases. *The New England journal of medicine* 2016 Sep; 375(11): 1095-1096.
- 3) Kirschner M, Vieri M, Kricheldorf K, et al. Androgen derivatives improve blood counts and elongate telomere length in adult cryptic dyskeratosis congenita. *Br J Haematol.* 05 2021; 193(3):669-673.

CQ2. 重症型 DC では、造血細胞移植が推奨される治療となりうるか？

推奨

骨髄不全症の重症度分類で重症以上であれば、造血細胞移植が唯一の治療である。ただし、最近では長期的な移植成績が必ずしも良くない点や移植前の臓器障害の有無を踏まえて、適応を慎重に検討すべきである。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

骨髄不全症の重症度が、やや重症型、重症型、最重症型の症例は従来、造血細胞移植を行ってきた。しかし、移植後に移植しない患者と比較して悪性腫瘍の発症率が高くなる点や慢性 GVHD などによる移植関連死亡率が高いことが、指摘されている^{1),2)}。

解説

造血細胞移植をうけた DC 患者 94 名の全生存率が 30%にとどまることが 2018 年に報告され、移植から 10 年経過後も、GVHD や二次がんにより生存率が低下するという厳しい予後が明らかとなった³⁾。リスク因子としては、移植時に 20 歳以上であること、HLA 不一致のドナーからの移植であること、移植前の臓器障害や T/B 細胞機能不全の存在が挙げられ、それぞれ慢性 GVHD

や肺線維症の発症リスクを高めると報告されている。一方、米国 St. Jude 病院からフルダラビンを含む骨髄非破壊的前処置により造血細胞移植を受けた 9 名の成績が報告されている⁴⁾。6 人の患者 (67%) で長期生存 (観察期間中央値 73.5 か月) が得られており、生存者のスパイロメトリーにより測定された肺機能は、移植後の観察中も安定していた。

骨髄不全症の重症度に応じて、造血細胞移植の適応を検討すべきである。最近の報告では移植成績が厳しく、かつ移植後に QOL の低下をきたすことが示され、可能な限り移植を回避する傾向にある⁵⁾。重症型 DC 患者に対する造血細胞移植と蛋白同化ステロイドを比較した臨床試験は行われていない。フルダラビンを含む骨髄非破壊的前処置は有望ではあるが、長期予後はまだ十分に明らかとなっていない。

検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して、以下の通りに検索を行い、重要と思われる 5 件を参考にした。

1. (dyskeratosis congenita) AND ((hematopoietic stem cell transplantation) OR (HSCT)) 106 件
2. (dyskeratosis congenita) AND (treatment) 373 件

参考文献

- 1) Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *British journal of haematology* 2018 Oct; 183(1):110-118.
- 2) Niewisch MR, Giri N, McReynolds LJ, et al. Disease progression and clinical outcomes in telomere biology disorders. *Blood*. 03 24 2022; 139(12):1807-1819.
- 3) Barbaro P, VEDI A. Survival after hematopoietic stem cell transplant in patients with dyskeratosis congenita: Systematic review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 Jul; 22(7):1152-8.
- 4) Bhoopalan SV, Wlodarski M, Reiss U, Triplett B, Sharma A. Reduced-intensity conditioning-based hematopoietic cell transplantation for dyskeratosis congenita: Single-center experience and literature review. *Pediatr Blood Cancer*. 10 2021; 68(10):e29177.
- 5) Kojima S, Ehlert K. Reconsidering the indication of haematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *British journal of haematology* 2018 Oct; 183(1): 11-12.

- 6) Schmitt K, Beier F, Panse J, Brummendorf TH. [(Pan-)cytopenia as first manifestation of kryptic telomeropathies in adults]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. Oct 2016;141(21):1578-1580. Selten sofort erkannt: Zytopenien als Erstmanifestation einer Telomeropathie im Erwachsenenalter. doi:10.1055/s-0042-114869
- 7) Glousker G, Touzot F, Revy P, Tzfati Y, Savage SA. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *British journal of haematology*. Aug 2015;170(4):457-71. doi:10.1111/bjh.13442
- 8) Faure G, Revy P, Schertzer M, Londono-Vallejo A, Callebaut I. The C-terminal extension of human RTEL1, mutated in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, contains harmonin-N-like domains. *Proteins*. Jun 2014;82(6):897-903. doi:10.1002/prot.24438
- 9) Keller RB, Gagne KE, Usmani GN, et al. CTC1 Mutations in a patient with dyskeratosis congenita. *Pediatric blood & cancer*. Aug 2012;59(2):311-4. doi:10.1002/pbc.24193
- 10) Takai H, Jenkinson E, Kabir S, et al. A POT1 mutation implicates defective telomere end fill-in and telomere truncations in Coats plus. *Genes & development*. Apr 1 2016;30(7):812-26. doi:10.1101/gad.276873.115
- 11) Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, et al. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema. *Science translational medicine*. Aug 10 2016;8(351):351ra107. doi:10.1126/scitranslmed.aaf7837
- 12) Tummala H, Walne A, Collopy L, et al. Poly(A)-specific ribonuclease deficiency impacts telomere biology and causes dyskeratosis congenita. *The Journal of clinical investigation*. May 2015;125(5):2151-60. doi:10.1172/JCI78963
- 13) Sharma R, Sahoo SS, Honda M, et al. Gain-of-function mutations in RPA1 cause a syndrome with short telomeres and somatic genetic rescue. *Blood*. 02 17 2022;139(7):1039-1051. doi:10.1182/blood.2021011980
- 14) Kermasson L, Churikov D, Awad A, et al. Inherited human Apollo deficiency causes severe bone marrow failure and developmental defects. *Blood*. Apr 21 2022;139(16):2427-2440. doi:10.1182/blood.2021010791

- 15)Walne AJ, Marrone A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a disorder of defective telomere maintenance? *International journal of hematology*. Oct 2005;82(3):184-9. doi:10.1532/IJH97.05067
- 16)Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, et al. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*. Aug 2014;99(8):1312-6. doi:10.3324/haematol.2013.091165
- 17)Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. Jan 2018;103(1):30-39. doi:10.3324/haematol.2017.178111
- 18)Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, Badiali M, Cao A, Dokal I. A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK- SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *British journal of haematology*. Dec 2002;119(3):765-8. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03822.x
- 19)Karremann M, Neumaier-Probst E, Schlichtenbrede F, et al. Revesz syndrome revisited. *Orphanet J Rare Dis*. 10 23 2020;15(1):299. doi:10.1186/s13023-020-01553-y
- 20)Jouneau S, Kerjouan M, Ricordel C. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *The New England journal of medicine*. Sep 15 2016;375(11):1095. doi:10.1056/NEJMc1607752
- 21)Khincha PP, Bertuch AA, Gadalla SM, Giri N, Alter BP, Savage SA. Similar telomere attrition rates in androgen-treated and untreated patients with dyskeratosis congenita. *Blood Adv*. 06 12 2018;2(11):1243-1249. doi:10.1182/bloodadvances.2018016964
- 22)Kirschner M, Vieri M, Kricheldorf K, et al. Androgen derivatives improve blood counts and elongate telomere length in adult cryptic dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 05 2021;193(3):669-673. doi:10.1111/bjh.16997
- 23)Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *British journal of haematology*. Oct 2018;183(1):110-118. doi:10.1111/bjh.15495
- 24)Barbaro P, VEDI A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the*

- American Society for Blood and Marrow Transplantation. Jul 2016;22(7):1152-1158. doi:10.1016/j.bbmt.2016.03.001
- 25) Kojima S, Ehlert K. Reconsidering the indication of haematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *British journal of haematology*. Oct 2018;183(1):11-12. doi:10.1111/bjh.15493
- 26) Elmahadi S, Muramatsu H, Kojima S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *Curr Opin Hematol*. 11 2016;23(6):501-507. doi:10.1097/MOH.0000000000000290
- 27) Bhoopalan SV, Wlodarski M, Reiss U, Triplett B, Sharma A. Reduced-intensity conditioning-based hematopoietic cell transplantation for dyskeratosis congenita: Single-center experience and literature review. *Pediatr Blood Cancer*. 10 2021;68(10):e29177. doi:10.1002/pbc.29177
- 28) Niewisch MR, Giri N, McReynolds LJ, et al. Disease progression and clinical outcomes in telomere biology disorders. *Blood*. 03 24 2022;139(12):1807-1819. doi:10.1182/blood.2021013523

免疫不全を伴う特徴的な症候群（免疫骨形成異常、ビタミン B12・葉酸代謝異常、カルシウムチャネル異常症、その他の疾患）

1章 疾患の解説

免疫骨形成異常

免疫骨形成異常（immunoosseous dysplasias）には以下の疾患が該当する

- a) 軟骨毛髪低形成症
- b) Schimke 症候群：別項で記載
- c) Roifman 症候群
- d) 神経発達障害を伴う免疫骨異形成症
- e) MYSM1 欠損症

- a) 軟骨毛髪低形成症

疾患背景

常染色体潜性（劣性）遺伝で発症する骨格異形成症の一つ。米国のアーミッシュ（Old Order Amish）で最初に報告された^[1]。リボヌクレアーゼミトコンドリア RNA プロセッシング（*RMRP*）遺伝子の病原性バリエーションによって引き起こされる。アーミッシュやフィンランドで高い有病率が報告され、フィンランドでの発生頻度は 23000 人に 1 人とされる。70A>G はフィンランドで最も高頻度な病原性バリエーションだが、本邦では 17-bp duplication at +3, 218A>G が比較的多い^[2]。

病因・病態

RMRP 遺伝子は RNase MRP の RNA 分子をコードしており、主な機能は核内における pre-rRNA プロセッシングとミトコンドリアにおける DNA 複製に必要な RNA プライマーの切断である。*RMRP* 遺伝子の異常は特に T 細胞の増殖、細胞周期制御、および活性化誘導細胞死に異常をきたし、これによるリンパ球減少や機能異常が免疫異常の一因と考えられている。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

四肢短縮型の低身長を特徴とし、種々の程度の免疫不全を伴う。再発性の気道感染を呈し、特に生後 2 年間の感染リスクが高い^[3]。知的障害は伴わない。

A(8)資料

ヒルシュスプルング病の合併が知られる。免疫不全による感染症、悪性腫瘍、肺疾患が主な死因となる^[4, 5]。

悪性腫瘍は非ホジキンリンパ腫が最も多く、白血病、扁平上皮癌、基底細胞癌などが知られる。免疫性血小板減少症や自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患などの自己免疫疾患の合併も報告される^[5]。

2) 身体所見

四肢短縮型低身長を特徴とし、頭髮・眉毛・睫毛は淡色で細くまばらである。

3) 検査所見

X線所見では骨幹端の異常がほぼ全例に認められる^[6]。T細胞数や免疫グロブリン値などに異常がみられるが、その程度は症例ごとに様々である^[3, 7-9]。低ガンマグロブリン血症は一過性であることもあれば、一生涯にわたる場合もある。T細胞およびNK細胞でのテロメア長短縮が報告され、細胞性免疫不全のバイオマーカーとなる可能性がある^[10, 11]。乳児期初期に大球性貧血の合併がみられることがあるが、多くは成長とともに自然回復する^[9]。

4) 鑑別診断

骨格異形成および低身長症が鑑別にあがる。特に、免疫不全を伴うものとしては、Shwachman-Diamond 症候群（骨幹端異形成、好中球減少症、膵外分泌不全）、免疫不全を伴う外胚葉異形成症（歯・髪・エクリン汗腺の異常、低ガンマグロブリン血症）、Schimke 症候群（脊椎骨端異形成、細胞性免疫不全）、Kyphomelic dysplasia（骨幹端異形成、複合免疫不全、顔面異形、肋骨異常）などが挙げられる。一部の症例は TREC による新生児スクリーニングから診断され^[5, 13, 14]、これらの症例では SCID を呈する原発性免疫不全症が鑑別に上がる。

5) 重症度分類

原発性免疫不全症の重症度分類に従う。

重症 治療で、補充療法（阻害薬等の代替治療薬の投与を含む。）、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析および血液透析のうち、1つ以上を継続的に実施する（断続的な場合も含めて概ね6か月以上）場合。

中等症 上記治療が継続的には必要でない場合。

A(8)資料

軽症 上記治療が不要な場合。

診断

四肢短縮型の低身長、骨幹端形成異常、頭髪・眉毛・睫毛の異常、ヒルシュスプルング病、再発性の気道感染、血球減少などの所見を認め、*RMRP* 遺伝子に病原性バリエントを同定されたものを確定診断とする。

治療

免疫異常の程度に応じて、感染症に対する抗菌薬治療と免疫グロブリン定期補充療法が行われる。水痘が重篤化する可能性があり、早期治療が必要である。重症複合免疫不全や重度の骨髄不全を呈する例では造血細胞移植が行われた報告があるが、適応については慎重な検討が必要である^[5,15]。

フォローアップ指針

ヒルシュスプルング病の合併があり新生児期・乳児期には便秘・血便の症状に注意する。気管支拡張症を合併してくる症例があり^[16]、定期的な呼吸機能検査が推奨される。成人期には悪性腫瘍の合併に注意する。

診療上注意すべき点

フィンランドの報告では、生ワクチンを接種した 50 人の患者で有害事象は報告されていないが^[17]、**SCID** を示唆する重症例には生ワクチンを接種すべきではない。本疾患では弱毒化生ワクチンの接種の前に適切な T 細胞の機能評価を行い個別に判断することが望ましい。

予後、成人期の課題

幼少期の重症感染症と成人期の悪性腫瘍が主な死因となる。成人期には悪性腫瘍の合併に注意が必要である^[3, 5, 18]。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
 - 10 免疫疾患 大分類 複合免疫不全症 細分類 10 その他、複合免疫不全症
 - 指定難病
- 原発性免疫不全症候群 告知番号 65

c) Roifman 症候群

疾患背景

1997年、1999年に Roifman によって脊椎骨端異形成症、液性免疫不全、成長障害、精神発達遅滞、網膜萎縮を特徴とする症候群として報告され^[19, 20]、報告者にちなんで Roifman 症候群とよばれる。

病因・病態

RNU4ATAC の病原性バリエーションが両アレルにある場合に発症し、常染色体顕性遺伝形式をとる^[21, 22]。*RNU4ATAC* は non-coding RNA としてスプライソソームを構成する。本遺伝子の異常はスプライソソームの機能障害から標的遺伝子のスプライシング異常を引き起こすと考えられている^[23]。

同遺伝子異常により発症する疾患として、他に Taibi-Linder syndrome (MOPD1)、Lowry-Wood syndrome が知られており^[24]、小頭症、発育遅延、骨格異常、精神遅滞などが共通の症候として挙げられる。Lowry-Wood syndrome では免疫異常合併の報告は現時点でみつからないが、Taibi-Linder syndrome においては特異抗体産生の低下、T細胞増殖の低下を伴う症例が報告されている^[25]。これらの疾患スペクトラムは免疫不全の合併に注意する。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

脊椎骨端異形成症、反復性の細菌感染症、低身長、精神発達遅滞、及び網膜萎縮を特徴し、胎児期より子宮内発育不全を指摘される症例が多い^[25]。小頭症と精神発達遅滞を伴う。甲状腺機能低下症を合併する症例の報告がある^[26]。

2) 身体所見

顔貌の特徴として狭い上向きの鼻、長い人中、薄い上唇、短指症などが報告される。皮膚乾燥やアトピー性湿疹の合併が多い。網膜萎縮を伴う。

3) 検査所見

免疫学的な評価では低ガンマグロブリン血症・特異抗体産生の低下があり、総B細胞数、メモリーB細胞数の減少など液性免疫不全が主である^[27]。NK細胞の減少などの細胞性免疫不全の所見も報告される。骨格異常の所見として脊椎骨盤異形成が特徴である。

4) 鑑別診断

骨格異常・免疫異常を合併する疾患が鑑別疾患となる。

5) 重症度分類

免疫不全症の重症度分類に従う。

診断

特に発達遅滞、低身長、免疫不全が本疾患の診断に際して重要な所見となる。脊椎骨盤異形成を画像上診断することは診断において有用である^[26]。
RNU4ATAC 遺伝子の病原性バリエントが診断確定の参考となる。

治療

免疫異常・易感染性の程度に応じてガンマグロブリンの定期補充、感染症に対する抗菌薬治療を行う。

フォローアップ指針

精神発達遅滞のフォロー、及び網膜異常について定期的な健診が望ましい。

予後、成人期の課題

適切な感染症の管理がなされれば予後は良好である。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
 - 10 免疫疾患 大分類 複合免疫不全症 細分類 10 その他、複合免疫不全症
 - 指定難病
- 原発性免疫不全症候群 告知番号 65

d) 神経発達障害を伴う免疫骨異形成症

疾患背景

2017年に *EXTL3* (Exostosin-like 3) 遺伝子を原因遺伝子とし、低身長、頸部脊柱管狭窄、神経発達遅滞、好酸球増多、T細胞減少などの免疫異常を特徴とする患者家系がはじめて報告された^[28, 29]。これまでに 10 家系、15 人の症例が報告されている。本邦の報告はまだない。

病因・病態

EXTL3 の病原性バリエントにより引き起こされる常染色体潜性（劣性）遺伝形式の疾患である。*EXTL3* はグリコシルトランスフェラーゼをコードし、ヘパラン硫酸（HS）生合成に関与する^[30]。HS は多様なタンパク質リガンドと相互

A(8)資料

作用することが知られ、EXTL3の異常はFGFやWntなどの様々な刺激因子のシグナル伝達に影響を及ぼす^[30,31]。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

低身長、頸部脊柱管狭窄、神経発達遅滞が特徴であり、乳幼児期の呼吸器感染が主な死因となる。一部の症例でSCIDやOmenn症候群を呈する。

2) 身体所見

特異顔貌（粗な顔、眼瞼裂斜上、前額部の突出、突出した鼻、広い鼻尖）があり、扁平椎、短指症、側彎などの骨格異常、体幹の筋緊張低下がみられる。

3) 検査所見

免疫異常はT細胞の減少が主であるが、その程度は症例によりさまざまである。最重症例はSCIDを呈する。肝嚢胞の合併は約半数にみられ、出生前から指摘されていることもある。

4) 鑑別診断

免疫骨異形成症の各疾患が鑑別疾患に挙がる。

5) 重症度分類

原発性免疫不全症の重症度分類に従う。

診断

低身長、特異顔貌、頸部脊柱管狭窄、神経発達遅滞、T細胞減少などの所見を認め、EXTL3の病原性バリエントを両アリルで検出されれば確定診断とする。

治療

個々の免疫異常の程度に応じて免疫グロブリン定期補充や抗菌薬の予防内服を行う。SCIDの症例では造血細胞移植を行われた症例がある。頸部脊柱管狭窄に対して手術介入を要することがある^[32]。

フォローアップ指針

頸部脊柱管狭窄に伴う神経学的合併症について定期的な健診、早期診断が重要である^[32]。

診療上注意すべき点

骨格異常により喉頭気管部での気道狭窄をきたす症例があり、個別に呼吸管理の必要性を検討する^[32]。

予後、成人期の課題

疾患概念の確立から日が浅く、また希少疾患であるため、長期予後については十分な情報がない。感染や骨格異常による呼吸不全の重症度が予後に大きく影響する。

社会保障

- 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 複合免疫不全症 細分類 10 その他、複合免疫不全症

- 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

f) MYSM1 欠損症

疾患背景

2013年に遺伝性骨髄不全症候群の新たな原因遺伝子として *MYSM1* が報告された^[33]。これまで報告された全例が新生児期から幼児期に指摘された身体奇形や発育障害、感染のエピソードを契機に診断されている^[34-36]。まだ本邦の報告例はない。

病因・病態

造血およびリンパ球分化に必須の *MYSM 1* 遺伝子の異常により発症する常染色体潜性（劣性）遺伝形式の疾患である。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

新生児期～乳児期に身体奇形や発育・発達障害、感染などの症状で発症する。精神運動発達遅滞を伴う症例がある^[35]。

2) 身体所見

四肢短縮や短指症、頭蓋骨低形成による特異顔貌が報告されている^[35]。

A(8)資料

3) 検査所見

重度の貧血、リンパ球減少を含む汎血球減少を認める。TREC screening を契機に診断される症例がある^[37]。

4) 鑑別診断

免疫骨異形成症の各疾患、および Fanconi 貧血、先天性角化不全症、Shwachman-Diamond syndrome、Pearson 症候群などが鑑別疾患に挙がる。

5) 重症度分類

原発性免疫不全症の重症度分類に従う。

診断

新生児期～乳児期から身体奇形や発育・発達障害、易感染を認め、*MYSM1* の病原性バリエントが両アリルで同定されたものを確定診断とする。

治療

新生児期から重度の貧血を伴う症例が多く、輸血が必要となる。易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充や予防的抗菌薬の投与が行われる。重度の骨髄不全に対して造血細胞移植が行われた症例報告があるが^[35]、成長に伴い血球が自然回復した例も報告されているため^[38]、その適応は慎重に検討する。

予後、成人期の課題

本疾患による死亡の報告はないが、報告が少なく本疾患の詳細な自然歴は不明である。

社会保障

● 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 複合免疫不全症 細分類 10 その他、複合免疫不全症

● 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

ビタミン B12・葉酸代謝異常

ビタミン B12・葉酸代謝異常には以下の疾患が該当する。

- a) トランスコバラミン 2 欠損症 (TCN2 欠損症)
- b) 先天性葉酸吸収不全 (SLC46A1 欠損症)
- c) メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ 1 欠損症 (MTHFD1 欠損症)

- a) トランスコバラミン 2 欠損症 (TCN2 欠損症)

疾患背景

TCN2 のホモ接合性変異で発症し、常染色体潜性（劣性）遺伝を示す稀な疾患である。生後数か月までに巨赤芽球性貧血、成長障害、嘔吐及び汎血球減少を発症する^[39, 40]。本邦では 1975 年に 1 例の報告がある^[41]。

病因・病態

TCN2 遺伝子の異常によりコバラミン(ビタミン B12)の輸送タンパクであるトランスコバラミンが欠乏し、コバラミンの血液から細胞内への輸送障害をきたす^[42]。血中コバラミンはハプトコリンと結合して存在するため、血中コバラミン値は低下しない。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

多くが 4 か月未満に貧血・汎血球減少を呈する。成長障害や嘔吐・下痢などの非特異的症状で発症する。

2) 身体所見

舌炎がみられることがある。血小板減少による紫斑や点状出血、また筋緊張低下やミオクローヌス様動作などの神経症状を認めることがある^[39]。

3) 検査所見

巨赤芽球性貧血を呈するが、血中ビタミン B12 (コバラミン) は正常である。血中ホモシステイン高値で、血中・尿中メチルマロン酸は増加する。免疫評価では T 細胞減少は少なく、B 細胞が種々の程度で低下する。免疫グロブリンは低値をとることがある。

C3 カルニチンの上昇により新生児マススクリーニングによって診断される可能性がある^[43]。

A(8)資料

4) 重症度分類

原発性免疫不全症の重症度分類または先天代謝異常症の重症度評価に従う。

診断

巨赤芽球性貧血、血中ホモシステイン高値、血中・尿中メチルマロン酸増加などの所見を認め、*TCN2* 遺伝子に病原性バリエーションが同定されたものを確定診断とする。

治療

治療はヒドロキシコバラミンの筋注である。経口コバラミン投与のみでは網膜症や知的障害をきたす可能性がある。

フォローアップ指針

臨床像、血液検査、血漿ホモシステイン、血漿/尿中メチルマロン酸を指標に治療を行う。成人期まで筋注療法を続けることが有用である。

診療上注意すべき点

新生児白血病や骨髄異形成症候群と診断される可能性があり注意する。

予後、成人期の課題

早期診断と治療の早期開始により、良好な予後が得られる可能性がある^[44]。

社会保障

● 小児慢性特定疾患

8 先天代謝異常 大分類 ビタミン代謝異常症 細分類 74 73 に掲げるもののほか、ビタミン代謝異常症

10 免疫疾患 大分類 複合免疫不全症 細分類 10 その他、複合免疫不全症

● 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

b) 先天性葉酸吸収不全 (SLC46A1 欠損症)

疾患背景

腸管からの葉酸吸収不全と中枢神経系への葉酸輸送障害により、生体内で葉酸欠乏を生じる常染色体潜性遺伝病である^[45]。腸管からの葉酸吸収に寄与する

proton-coupled folate transporter (PCFT)をコードする *SLC46A1* 遺伝子の病原性バリエーションにより発症する。葉酸の吸収不全により生後 1 か月頃から血清葉酸が低値となり、臨床症状が生後 2 か月頃から出現する^[46,47]。稀な疾患で正確な発症頻度は不明だが、血球減少と重度の免疫不全により、確定診断の前に死亡する例も少なくないと考えられている。新生児期から乳児期早期に体重増加不良・易感染を呈し、重症複合免疫不全 (SCID) が疑われる例では本疾患を鑑別にあげる必要がある^[46]。本疾患では早期の診断と治療介入により生命予後・神経予後の改善が期待できる^[46,47]。詳細は日本先天代謝異常学会策定の小児慢性特定疾患情報・指定難病の先天性葉酸吸収不全の項を参照されたい。

診断基準

乳児期早期からの巨赤芽球性貧血や汎血球減少症に、免疫不全（カリニ肺炎など日和見感染、低ガンマグロブリン血症）、遷延性下痢、体重増加不良、口腔粘膜病変、精神発達遅滞、けいれんなどの組み合わせがある場合に以下を検討する。

1. 血清葉酸値の測定：低値

ビタミン B12 欠乏症鑑別のため、血清 B12 値の測定もあわせて実施する。

2. 経口葉酸負荷試験：負荷後も血清葉酸値の有意な上昇が認められない。

3. 髄液葉酸値：低値

上記 1 および 2 が証明されれば診断する。

腸疾患による葉酸吸収量低下がある場合など、経口葉酸負荷試験の判定が困難な症例では *SLC46A1* の遺伝子解析で両アリルに病原性バリエーションを認めれば確定診断とする。

社会保障

● 小児慢性特定疾患

8 先天代謝異常 大分類 ビタミン代謝異常症 細分類 73 先天性葉酸吸収不全

10 免疫疾患 大分類 複合免疫不全症 細分類 10 その他、複合免疫不全症

● 指定難病

先天性葉酸吸収不全 告知番号 253

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

c) メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ 1 欠損症 (MTHFD1 欠損症)

疾患背景

MTHFD1 遺伝子異常による常染色体潜性（劣性）遺伝形式の疾患である。巨赤芽球性貧血、神経学的障害を伴う先天性葉酸代謝異常症として、2011年に最初に報告された^[48]。

病因・病態

MTHFD1 は葉酸代謝回路内の3つの酵素として作用する多機能蛋白である。この異常蛋白による葉酸代謝回路の機能低下から巨赤芽球性貧血、免疫不全症及び神経学的障害を呈する^[48-50]。THF 誘導体はT細胞の分化・成熟にも関与し、発症早期から重度の易感染性を示す^[49]。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

症状の顕在化は生後2か月頃からであり、重度の貧血、免疫不全による再発性・難治性の細菌感染症、日和見感染、成長障害、けいれんや精神発達遅滞などの神経症状を呈する^[49, 50]。

2) 検査所見

血清ビタミンB12・葉酸値は正常であり、血漿総ホモシステインの上昇を認める。血液学的には巨赤芽球性貧血を呈する。白血球減少をきたし、多くは汎血球減少となるが、血小板については減少が乏しい例もある。T・Bリンパ球の減少や増殖能低下、多糖抗原に対する抗体反応低下を認める。非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）合併例が報告されている^[48, 50]。

3) 鑑別診断

巨赤芽球性貧血と高ホモシステイン血症の合併は葉酸代謝障害を疑わせる。また、TREC screening を契機に診断された症例の報告があり、SCID の鑑別診断として重要である^[51, 52]。血栓症を呈する場合、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）欠損症との鑑別も問題となるが、MTHFR 欠損症では通常、造血障害はきたさない。

4) 重症度分類

原発性免疫不全症の重症度分類または先天代謝異常症の重症度評価に従う。

診断

再発性・難治性の細菌感染症、日和見感染、成長障害、けいれん、精神発達遅滞、巨赤芽球性貧血、リンパ球の減少・増殖能低下、多糖抗原に対する抗体

A(8)資料

反応低下などの所見を認め、*MTHFD1* 遺伝子に病原性バリエントが同定されれば確定診断とする。

治療

葉酸・フォリン酸の大量投与など代謝的補充療法により数週間程度で血液学的異常の改善が期待できる^[52]。合併する免疫不全に対し、感染予防および適切な抗菌薬治療・免疫グロブリンの補充を行う。

予後、成人期の課題

稀な疾患であり正確な長期予後に関する情報は少ないが、適切な補充療法により予後の改善が得られる可能性がある。

社会保障

- 小児慢性特定疾患

8 先天代謝異常 大分類 ビタミン代謝異常症 細分類 74 73 に掲げるもののほか、ビタミン代謝異常症

10 免疫疾患 大分類 複合免疫不全症 細分類 10 その他、複合免疫不全症

- 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

カルシウムチャネル異常症

疾患背景

カルシウム放出-活性化カルシウム (CRAC) チャネルを構成する ORAI1 の異常を原因とする複合免疫不全症の症例が 2006 年に初めて報告された^[53]。2009 年には CRAC チャネルの作動に重要なタンパクである STIM1 の異常を原因とする免疫不全の症例が報告された^[54]。また、2021 年には CRAC チャネルの調節タンパクである CRACR2A の異常による複合免疫不全症の症例が 1 例報告された^[55]。

病因・病態

CRAC チャネルは抗原刺激によるリンパ球の活性化に不可欠であり、この機能不全は抗原に対する免疫応答を損ない重篤な複合免疫不全を引き起こす^[56]。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

ORAI1 欠損症・STIM1 欠損症は生後早期から重度の易感染性を示し、感染のため多くが乳幼児期に死亡する^[56, 57]。STIM1 欠損症では免疫性血球減少などの自己免疫疾患合併の報告がある^[57]。CRACR2A 欠損症として報告された 1 症例は ORAI1・STIM1 欠損症に比べ発症は遅く、免疫不全の重症度も軽い^[55]。

2) 身体所見

ORAI1/STIM1 いずれの欠損も非進行性の筋緊張低下・歯牙エナメル質形成不全を引き起こし、易感染性を示す。STIM1 欠損症は部分的な虹彩形成不全が特徴であり、ORAI1 欠損症では無汗症が特徴的である^[58]。

3) 検査所見

ORAI1 欠損症・STIM1 欠損症では、リンパ球数は正常だが、T 細胞機能不全があり、PHA や ConA によるリンパ球幼若化試験では低反応を示す。免疫グロブリンは正常から軽度上昇までさまざまだが、特異抗体の上昇はない。

4) 鑑別診断

臨床症状は重症複合免疫不全症に似るが T 細胞数は正常である。免疫不全と外胚葉形成不全を合併する NEMO 異常症も鑑別に挙がる。

5) 重症度分類

原発性免疫不全症の重症度分類に従う

診断

易感染性、外胚葉異形成、特異抗体産生低下、PHA/ConA によるリンパ球幼弱化試験低反応などの所見に加え、*ORAI1/STIM1/CRACR2A* の遺伝子に両アリルで病原性バリエーションが検出されれば確定診断とする。

治療

免疫異常の程度に応じて、感染症に対する抗菌薬治療、免疫グロブリン定期補充療法などの治療が行われる。*ORAI1* 欠損症・*STIM1* 欠損症は乳幼児期の感染による早期死亡例が多く、細胞性免疫不全の強い症例では造血細胞移植が検討される^[53, 54, 56]。

診療上注意すべき点

T 細胞数が正常であるため、免疫不全の初期のスクリーニングでは見逃される可能性がある。同様に *TREC* による新生児スクリーニングでも検出は困難である。

予後、成人期の課題

希少疾患であり、長期予後に関する詳細な情報はない。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
- 10 免疫疾患 大分類 複合免疫不全症 細分類 10 その他、複合免疫不全症
- 指定難病
- 原発性免疫不全症候群 告知番号 65

その他の特徴的な症候を伴う複合免疫不全症

その他の複合免疫不全症およびそれらの原因遺伝子として、2022 年 11 月までに以下の疾患が報告されている。

- 複合免疫不全症合併多発腸閉塞症：*TTC7A*（常染色体潜性遺伝形式）^[59]
- Tricho-Hepato-Enteric 症候群：*TTC37, SKIV2L*（常染色体潜性遺伝形式）^[60]
- *BCL11B* 欠損症：*BCL11B*（常染色体顕性遺伝形式）^[61]
- *EPG5* 欠損症（Vici 症候群）：*EPG5*（常染色体潜性遺伝形式）^[62, 63]
- *HOIL1* 欠損症：*RBCK1*（常染色体潜性遺伝形式）^[64]

A(8)資料

- HOIP 欠損症：*RNF31*（常染色体潜性遺伝形式）^[65]
- Hennekam-lymphangiectasia-lymphedema 症候群：*CCBE1, FAT4*（常染色体潜性遺伝形式）^[66, 67]
- Activating *de novo* mutations in nuclear factor, erythroid 2-like2(NFE2L2)：*NFE2L2*（常染色体顕性遺伝形式）^[68]
- STAT5b 欠損症：*STAT5B*（常染色体潜性遺伝形式またはドミナントネガティブによる顕性遺伝形式）^[69-71]
- Kabuki 症候群：*KMT2D*（常染色体顕性遺伝形式）、*KDM6A*（X 染色体潜性遺伝形式）^[72]
- KMT2A 欠損症（Wiedemann-Steiner 症候群）：*KMT2A*（常染色体顕性遺伝形式）^[73]
- DIAPH1 欠損症：*DIAPH1*（常染色体潜性遺伝形式）^[74]
- AIOLOS 欠損症：*IKZF3*（常染色体顕性遺伝形式）^[75, 76]
- CD28 欠損症：*CD28*（常染色体潜性遺伝形式）^[77]

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

症状は一定しない。種々の程度の免疫異常を伴う。

5) 重症度分類

原発性免疫不全症の重症度分類に従う。

診断

それぞれの疾患に特徴的な症候の存在に加えて、原因遺伝子について病原性バリエントを適切に同定し、確定診断とする。

治療

免疫異常の程度に応じて、感染症の治療、適切な感染予防策、合併症に対する治療を個別に検討する。

社会保障

- 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 複合免疫不全症 細分類 10 その他、複合免疫不全症

- 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) McKusick, V.A., et al., DWARFISM IN THE AMISH. II. CARTILAGE-HAIR HYPOPLASIA. Bull Johns Hopkins Hosp. 1965; 116: 285-326.
- 2) Hirose, Y., et al., Identification of novel RMRP mutations and specific founder haplotypes in Japanese patients with cartilage-hair hypoplasia. J Hum Genet. 2006; 51: 706-10.
- 3) Rider, N.L., et al., Immunologic and clinical features of 25 Amish patients with RMRP 70 A-->G cartilage hair hypoplasia. Clin Immunol. 2009;131: 19-28.
- 4) Mäkitie, O. and I. Kaitila, Cartilage-hair hypoplasia--clinical manifestations in 108 Finnish patients. Eur J Pediatr. 1993; 152: 211-7.
- 5) Vakkilainen, S., M. Taskinen, and O. Mäkitie, Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: Pathogenesis, clinical course and management. Scand J Immunol. 2020; 92: e12913.
- 6) Mäkitie, O., E. Marttinen, and I. Kaitila, Skeletal growth in cartilage-hair hypoplasia. A radiological study of 82 patients. Pediatr Radiol. 1992; 22: 434-9.
- 7) Notarangelo, L.D., C.M. Roifman, and S. Giliani, Cartilage-hair hypoplasia: molecular basis and heterogeneity of the immunological phenotype. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008; 8: 534-9.
- 8) Lux, S.E., et al., Chronic neutropenia and abnormal cellular immunity in cartilage-hair hypoplasia. N Engl J Med. 1970; 282: 231-6.
- 9) Mäkitie, O., et al., Anemia in children with cartilage-hair hypoplasia is related to body growth and to the insulin-like growth factor system. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 563-8.
- 10) Aubert, G., et al., Defects in lymphocyte telomere homeostasis contribute to cellular immune phenotype in patients with cartilage-hair hypoplasia. J Allergy Clin Immunol. 2017;140: 1120-9.e1.
- 11) Kostjukovits, S., et al., Decreased telomere length in children with cartilage-hair hypoplasia. J Med Genet. 2017; 54: 365-70.
- 12) Mäkitie, O., J. Rajantie, and I. Kaitila, Anaemia and macrocytosis--unrecognized features in cartilage-hair hypoplasia. Acta Paediatr. 1992; 81: 1026-9.
- 13) Scott, E.M., et al., Abnormal Newborn Screening Follow-up for Severe Combined Immunodeficiency in an Amish Cohort with Cartilage-Hair Hypoplasia. J Clin Immunol. 2020;40:321-8.
- 14) Strand, J., et al., Second-Tier Next Generation Sequencing Integrated in Nationwide Newborn Screening Provides Rapid Molecular Diagnostics of Severe Combined Immunodeficiency. Front Immunol. 2020;11: 1417.
- 15) Kostjukovits, S., et al., Analysis of clinical and immunologic phenotype in a large cohort of children and adults with cartilage-hair hypoplasia. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140: 612-4.e5.

- 16) Toiviainen-Salo, S., et al., Patients with cartilage-hair hypoplasia have an increased risk for bronchiectasis. *J Pediatr.* 2008; 152: 422-8.
- 17) Vakkilainen, S., et al., The Safety and Efficacy of Live Viral Vaccines in Patients With Cartilage-Hair Hypoplasia. *Front Immunol.* 2020; 11: 2020.
- 18) Taskinen, M., et al., Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma. *Am J Med Genet A.* 2008; 146a:2370-5.
- 19) Roifman, C., Immunological aspects of a novel immunodeficiency syndrome that includes antibody deficiency with normal immunoglobulins, spondyloepiphyseal dysplasia, growth and developmental delay, and retinal dystrophy. *Can. J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 2: 94-8.
- 20) Roifman, C.M., Antibody deficiency, growth retardation, spondyloepiphyseal dysplasia and retinal dystrophy: a novel syndrome. *Clin Genet.* 1999; 55:103-9.
- 21) Merico, D., et al., Compound heterozygous mutations in the noncoding RNU4ATAC cause Roifman Syndrome by disrupting minor intron splicing. *Nat Commun.* 2015; 6: 8718.
- 22) Dinur Schejter, Y., et al., A homozygous mutation in the stem II domain of RNU4ATAC causes typical Roifman syndrome. *NPJ Genom Med.* 2017; 2:23.
- 23) Benoit-Pilven, C., et al., Clinical interpretation of variants identified in RNU4ATAC, a non-coding spliceosomal gene. *PLoS One.* 2020; 15: e0235655.
- 24) Cologne, A., et al., New insights into minor splicing-a transcriptomic analysis of cells derived from TALS patients. *RNA.* 2019; 25: 30-1149.
- 25) Hagiwara, H., et al., Immunodeficiency in a patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I as compared to Roifman syndrome. *Brain Dev.* 2021; 43:337-42.
- 26) Clifford, D., et al., Roifman syndrome: a description of further immunological and radiological features. *BMJ Case Rep.* 2022; 15.
- 27) Heremans, J., et al., Abnormal differentiation of B cells and megakaryocytes in patients with Roifman syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:630-646.
- 28) Oud, M.M., et al., Mutations in EXTL3 Cause Neuro-immuno-skeletal Dysplasia Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2017;00: 281-96.
- 29) Guo, L., et al., Identification of biallelic EXTL3 mutations in a novel type of spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. *J Hum Genet.* 2017; 62:797-801.
- 30) Volpi, S., et al., EXTL3 mutations cause skeletal dysplasia, immune deficiency, and developmental delay. *J Exp Med.* 2017;214:623-37.
- 31) Xie, M. and J.P. Li, Heparan sulfate proteoglycan - A common receptor for diverse cytokines. *Cell Signal.* 2019; 54:115-21.
- 32) Akalin, A., et al., Spondyloepimetaphyseal dysplasia EXTL3-deficient type: Long-term follow-up and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2021;185:3104-10.

- 33) Alsultan, A., et al., MYSM1 is mutated in a family with transient transfusion-dependent anemia, mild thrombocytopenia, and low NK- and B-cell counts. *Blood*. 2013;122:3844-5.
- 34) Li, N., et al., Further delineation of bone marrow failure syndrome caused by novel compound heterozygous variants of MYSM1. *Gene*. 2020;757:44938.
- 35) Bahrami, E., et al., Myb-like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) deficiency: Genotoxic stress-associated bone marrow failure and developmental aberrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;40: 1112-9.
- 36) Le Guen, T., et al., An in vivo genetic reversion highlights the crucial role of Myb-Like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) in human hematopoiesis and lymphocyte differentiation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136:1619-1626 e5.
- 37) Mantravadi, V., et al., Immunological Findings and Clinical Outcomes of Infants With Positive Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency From a Tertiary Care Center in the U.S. *Front Immunol*. 2021;12:734096.
- 38) Le Guen, T., et al., An in vivo genetic reversion highlights the crucial role of Myb-Like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) in human hematopoiesis and lymphocyte differentiation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1619-26.e5.
- 39) Trakadis, Y.J., et al., Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2014; 37:461-73.
- 40) Kose, E., et al., Transcobalamin II deficiency in twins with a novel variant in the TCN2 gene: case report and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33:1487-99.
- 41) Uchiyama, Y., Transcobalamin deficiency. *SEIBUTSU BUTSURI KAGAKU*. 1994;38:403-10.
- 42) Watkins, D. and D.S. Rosenblatt, Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C:33-44.
- 43) Prasad, C., et al., Transcobalamin (TC) deficiency and newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:727.
- 44) Nashabat, M., et al., Long-term Outcome of 4 Patients With Transcobalamin Deficiency Caused by 2 Novel TCN2 Mutations. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39:e430-6.
- 45) Zhao, R., et al., The spectrum of mutations in the PCFT gene, coding for an intestinal folate transporter, that are the basis for hereditary folate malabsorption. *Blood*. 2007;110:1147-52.
- 46) Borzutzky, A., et al., Reversible severe combined immunodeficiency phenotype secondary to a mutation of the proton-coupled folate transporter. *Clin Immunol*. 2009;133:287-94.
- 47) Kishimoto, K., et al., Impact of folate therapy on combined immunodeficiency secondary to hereditary folate malabsorption. *Clin Immunol*. 2014;153:17-22.

- 48) Watkins, D., et al., Novel inborn error of folate metabolism: identification by exome capture and sequencing of mutations in the MTHFD1 gene in a single proband. *J Med Genet.* 2011; 48:590-2.
- 49) Keller, M.D., et al., Severe combined immunodeficiency resulting from mutations in MTHFD1. *Pediatrics.* 2013;131:e629-34.
- 50) Burda, P., et al., Characterization and review of MTHFD1 deficiency: four new patients, cellular delineation and response to folic and folinic acid treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:863-72.
- 51) Al-Mousa, H., et al., High Incidence of Severe Combined Immunodeficiency Disease in Saudi Arabia Detected Through Combined T Cell Receptor Excision Circle and Next Generation Sequencing of Newborn Dried Blood Spots. *Front Immunol.* 2018;9:782.
- 52) Ramakrishnan, K.A., et al., Precision Molecular Diagnosis Defines Specific Therapy in Combined Immunodeficiency with Megaloblastic Anemia Secondary to MTHFD1 Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1160-6.e10.
- 53) Feske, S., et al., A mutation in *Orai1* causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature.* 2006;441:179-85.
- 54) Picard, C., et al., *STIM1* mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. *N Engl J Med.* 2009;360:1971-80.
- 55) Wu, B., et al., Biallelic mutations in calcium release activated channel regulator 2A (*CRACR2A*) cause a primary immunodeficiency disorder. *Elife.* 2021;10.
- 56) Feske, S., C. Picard, and A. Fischer, Immunodeficiency due to mutations in *ORAI1* and *STIM1*. *Clin Immunol.* 2010;135:169-82.
- 57) Lacruz, R.S. and S. Feske, Diseases caused by mutations in *ORAI1* and *STIM1*. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1356:45-79.
- 58) McCarl, C.A., et al., *ORAI1* deficiency and lack of store-operated Ca^{2+} entry cause immunodeficiency, myopathy, and ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1311-8.e7.
- 59) Fernandez, I., et al., Multiple intestinal atresia with combined immune deficiency related to *TTC7A* defect is a multiorgan pathology: study of a French-Canadian-based cohort. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e327.
- 60) Bourgeois, P., et al., Tricho-Hepato-Enteric Syndrome mutation update: Mutations spectrum of *TTC37* and *SKIV2L*, clinical analysis and future prospects. *Hum Mutat.* 2018;39:774-89.
- 61) Punwani, D., et al., Multisystem Anomalies in Severe Combined Immunodeficiency with Mutant *BCL11B*. *N Engl J Med* 2016;375:2165-76.
- 62) Chiyonobu, T., et al., Sister and brother with Vici syndrome: agenesis of the corpus callosum, albinism, and recurrent infections. *Am J Med Genet.* 2002;109:61-6.
- 63) Cullup, T., et al., Recessive mutations in *EPG5* cause Vici syndrome, a multisystem disorder with defective autophagy. *Nat Genet.* 2013; 45:83-7.

- 64) Boisson, B., et al., Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nat Immunol.* 2012;13:1178-86.
- 65) Boisson, B., et al., Human HOIP and LUBAC deficiency underlies autoinflammation, immunodeficiency, amylopectinosis, and lymphangiectasia. *J Exp Med.* 2015;212: 939-51.
- 66) Alders, M., et al., Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. *Nat Genet.* 2009;41:1272-4.
- 67) Alders, M., et al., Hennekam syndrome can be caused by FAT4 mutations and be allelic to Van Maldergem syndrome. *Hum Genet.* 2014;133:1161-7.
- 68) Huppke, P., et al., Activating de novo mutations in NFE2L2 encoding NRF2 cause a multisystem disorder. *Nat Commun.* 2017;8:818.
- 69) Bernasconi, A., et al., Characterization of immunodeficiency in a patient with growth hormone insensitivity secondary to a novel STAT5b gene mutation. *Pediatrics.* 2006;118:e1584-92.
- 70) Nadeau, K., V. Hwa, and R.G. Rosenfeld, STAT5b deficiency: an unsuspected cause of growth failure, immunodeficiency, and severe pulmonary disease. *J Pediatr.* 2011;158:701-8.
- 71) Ramírez, L., et al., A novel heterozygous STAT5B variant in a patient with short stature and partial growth hormone insensitivity (GHI). *Growth Horm IGF Res.* 2020;50: 61-70.
- 72) Adam, M.P., L. Hudgins, and M. Hannibal, Kabuki Syndrome, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
- 73) Sheppard, S.E. and F. Quintero-Rivera, Wiedemann-Steiner Syndrome, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
- 74) Kaustio, M., et al., Loss of DIAPH1 causes SCBMS, combined immunodeficiency, and mitochondrial dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:599-611.
- 75) Yamashita, M., et al., A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. *Nat Immunol.* 2021;22:893-903.
- 76) Kuehn, H.S., et al., T and B cell abnormalities, pneumocystis pneumonia, and chronic lymphocytic leukemia associated with an AIOLOS defect in patients. *J Exp Med.* 2021; 218.
- 77) Béziat, V., et al., Humans with inherited T cell CD28 deficiency are susceptible to skin papillomaviruses but are otherwise healthy. *Cell.* 2021; 184: 3812-28.e30.

2章 推奨

CQ1 免疫骨形成異常に対する根治治療として造血細胞移植は推奨されるか？

推奨

症例数が少ないため、血液免疫学的障害の程度、およびその他の症候や合併症を考慮して、個別に検討が必要である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

いずれも希少疾患であり症例数が少ないため、血液免疫学的障害の程度に応じて個別に適応が検討される。

解説

軟骨毛髪低形成症では重症複合免疫不全(SCID)、Omenn 症候群や重度の骨髄不全を伴う症例に対して造血細胞移植の報告がある^[1]。Schimke 症候群では重度の T 細胞減少症に対して造血細胞移植の報告があるが、移植後の生存率が低い^[2]。Roifman 症候群では免疫グロブリンの定期補充により易感染性の改善が得られるため^[3]、通常推奨されない。神経発達障害を伴う免疫骨異形成症では SCID を呈する症例に対して造血細胞移植が行われた報告がある^[4]。MYSM1 欠損症に対しても造血細胞移植の報告があるが^[5]、経過とともに血液異常が自然回復した例の報告もあり^[6]、その適応は慎重な検討が必要である。

検索式

PubMed で 2022 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。この他、重要と思われる 4 件を参考論文に追加した。

1. “cartilage hair hypoplasia” and “hematopoietic cell transplantation” 1 件
2. “cartilage hair hypoplasia” and “bone marrow transplantation” 2 件
3. “Schimke immuno-osseous dysplasia” and “hematopoietic cell transplantation”
0 件
4. “Schimke immuno-osseous dysplasia” and “bone marrow transplantation” 3 件
5. “Roifman syndrome” and “hematopoietic cell transplantation” 0 件
6. “Roifman syndrome” and “bone marrow transplantation” 0 件
7. "Immunoskeletal dysplasia with neurodevelopmental abnormalities " and
“hematopoietic cell transplantation” 0 件

8. "Immunoskeletal dysplasia with neurodevelopmental abnormalities " and "bone marrow transplantation" 0 件

9. “MYSM1 deficiency” and “hematopoietic cell transplantation” 1 件

10. “MYSM1 deficiency” and “bone marrow transplantation” 1 件

参考文献

- 1) Bordon V, Gennery AR, Slatter MA, et al. Clinical and immunologic outcome of patients with cartilage hair hypoplasia after hematopoietic stem cell transplantation [published correction appears in *Blood*. 2010;116:2402. Waseem, Qasim [corrected to Qasim, Waseem];Tayfun, Güngör [corrected to Güngör, Tayfun]] [published correction appears in *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):2077. Cavazanna-Calvo, Marina [corrected to Cavazzana-Calvo, Marina]]. *Blood*. 2010;116:27-35.
- 2) Baradaran-Heravi A, Lange J, Asakura Y, Cochat P, Massella L, Boerkoel CF. Bone marrow transplantation in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:2609-13.
- 3) Clifford D, Moloney F, Leahy TR, Murray DM. Roifman syndrome: a description of further immunological and radiological features. *BMJ Case Rep*. 2022;15:e249109.
- 4) Oud MM, Tuijnenburg P, Hempel M, et al. Mutations in EXTL3 Cause Neuro-immuno-skeletal Dysplasia Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2017;100:281-96.
- 5) Hashem H. Hematopoietic cell transplantation for MYSM1 deficiency: not so much an easy task. *Ann Hematol*. 2022;101:2543-4.
- 6) Le Guen T, Touzot F, André-Schmutz I, et al. An in vivo genetic reversion highlights the crucial role of Myb-Like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) in human hematopoiesis and lymphocyte differentiation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1619-26.e5.

CQ2 カルシウムチャネル異常症に対する根治治療として造血細胞移植は推奨されるか？

推奨

症例数が少ないため、血液免疫学的障害の程度、およびその他の症候や合併症を考慮して、個別に検討が必要である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

ORAI1 欠損症・STIM1 欠損症に対して造血細胞移植が有効であった報告がある。症例数が少なく、血液免疫学的障害の程度に応じて個別に適応が検討される。

解説

ORAI1 欠損症・STIM1 欠損症では乳幼児期の感染による早期死亡があるため^[1,2]、細胞性免疫不全の強い症例では造血細胞移植が検討される CRACR2A 欠損症として報告された 1 例は、ORAI1 欠損症や STIM1 欠損症と比べて発症時期は遅く免疫不全の程度も軽い^[3]、症例数が少ないため血液免疫学的障害の程度に応じて個別に検討が必要である。

検索式

PubMed で 2022 年 12 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 1 件を参考文献とした。この他、重要と思われる 2 件を参考論文に追加した。

1. “ORAI1 deficiency” and “hematopoietic cell transplantation” 0 件
2. “ORAI1 deficiency” and “bone marrow transplantation” 0 件
3. “ORAI1 deficiency” and “immunodeficiency” 7 件
4. “STIM1 deficiency” and “hematopoietic cell transplantation” 0 件
5. “STIM1 deficiency” and “bone marrow transplantation” 0 件
6. “STIM1 deficiency” and “immunodeficiency” 5 件
7. “CRACR2A deficiency” and “hematopoietic cell transplantation” 0 件
8. “CRACR2A deficiency” and “bone marrow transplantation” 0 件
9. “CRACR2A deficiency” and “immunodeficiency” 0 件

参考文献

- 1) Feske S, Picard C, Fischer A. Immunodeficiency due to mutations in ORAI1 and STIM1. *Clin Immunol.* 2010;135:169-82.
- 2) Picard C, McCarl CA, Papolos A, et al. STIM1 mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. *N Engl J Med.* 2009;360:1971-1980.
- 3) Wu B, Rice L, Shrimpton J, et al. Biallelic mutations in calcium release activated channel regulator 2A (CRACR2A) cause a primary immunodeficiency disorder. *Elife.* 2021;10:e72559. Published 2021 Dec 15.

特異抗体産生不全症

1章 疾患の解説

疾患背景

特異抗体産生不全症（specific antibody deficiency: SAD）は2歳以上の小児において多糖体抗原に対する免疫反応が特異的に欠如するB細胞性原発性免疫不全症である^[1]。血清IgG, IgA, IgMやIgGサブクラス、蛋白抗原に対する抗体反応はいずれも正常である。

病因・病態

病因は不明である。

典型的なSADは23価肺炎球菌多糖体ワクチン（pneumococcal polysaccharide vaccine: PPV; ニューモバックス®）に対して十分な免疫反応が得られないが、肺炎球菌多糖体結合型ワクチン（pneumococcal polysaccharide-conjugated vaccine: PCV; プレベナー®）には正常な反応を示す（PPV-SAD）。一部にはPCVに対する反応も不良な場合（PCV-SAD）がある。破傷風菌やジフテリアトキソイドなどの蛋白ワクチンに対する反応は正常である。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

臨床的には気管支炎や副鼻腔炎、中耳炎などの細菌性呼吸器感染症をしばしば反復するが、重症感染症はまれである。アトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアレルギー疾患や自己免疫疾患の合併率が高い。

2) 身体所見

特記すべき所見はない。

3) 検査所見

多糖体ワクチンに対する反応が低下し、かつ血清IgG、IgGサブクラス、IgA、IgM、IgEは正常である。

4) 鑑別診断

反復性細菌性感染症の患者をみた場合の診断フローチャートを図1に示す。血清IgG, IgA, IgMが正常であった場合には、IgGサブクラスな

らびに特異抗体反応を測定して、特異抗体産生不全症かどうかを鑑別する。

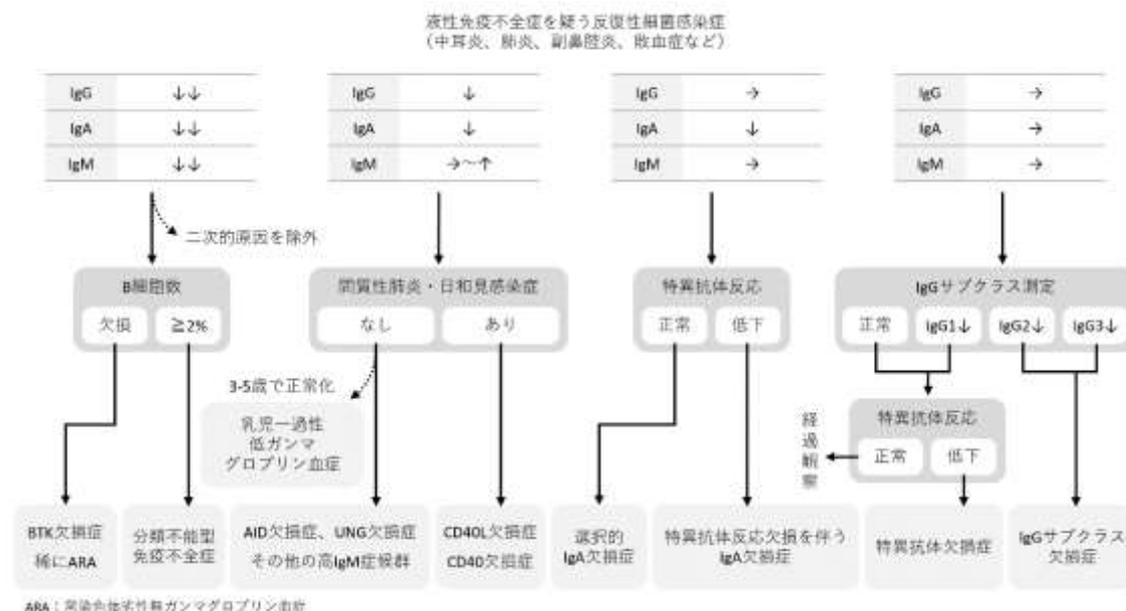


図1 液性免疫不全症における診断フローチャート
文献[2]から引用、一部改変。

5) 重症度分類

PPV 接種後の IgG 値によって重症度分類を行う。

	2-5 歳	6 歳以上
重症	抗体価の有意な上昇を認める血清型が 2 以下	抗体価の有意な上昇血清型が 2 以下
中等症	50%未満の血清型しか有意な上昇を示さない	70%未満の血清型しか有意な上昇を示さない
軽症	複数の血清型で有意な上昇がみられないか、50%の血清型で 2 倍の上昇がない	複数の血清型で有意な上昇がみられないか、70%の血清型で 2 倍の上昇がない
メモリー型	6 か月以内の反応欠如	6 か月以内の反応欠如

有意な IgG レベル $> 1.3 \mu\text{g/mL}$

文献[3, 4]から引用、一部改変。

診断

- ① 多糖体ワクチンに対する反応が低下
- ② IgG、IgG サブクラス、IgA、IgM、IgE が正常

A(8)資料

- ③ その他の原発性または二次性免疫不全症が除外されることで診断さる。ただし 2 歳以降に限る。多糖体は T 細胞非依存性抗原で B 細胞依存性に反応するが、B 細胞が未成熟な 2 歳未満では生理的にその反応が欠如するためである。

多糖体ワクチンへの反応を測定する確立した方法はないが、PPV23 接種後に各血清型の IgG を測定することで評価できる。SAD の診断には少なくとも 6 種以上（例：4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F）の血清型への不応を示すことが必要である。

治療

易感染性を示す場合には ST 合剤などの予防的抗菌薬投与で多くの症例が効果を示す。それでも十分な効果が得られない場合には免疫グロブリン補充療法を行う。易感染性が明らかでない場合には無治療経過観察でもよい。

フォローアップ指針

小児例は一過性で自然軽快することが多い。

診療上注意すべき点

PPV23 接種後の各血清型の IgG 値の測定は保険適用外であり、かつコマーシャルベースでの測定もできないので、わが国においては診断困難なことが多い。

予後・成人期の課題

予後はよい。成人例も治療反応性はよい。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 3 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 28
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 指定難病 65

参考文献

- 1) Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. N Engl J Med. 1987;316:790-3.
- 2) Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. A phenotypic approach for IUIS

PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2013;33:1078-87.

- 3) Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47:1225-52.
- 4) Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:S1-24.

2章 推奨

CQ1 SAD に対して免疫グロブリン補充療法を行うべきか？

推奨

重症例では免疫グロブリン補充療法が考慮される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

予防的抗菌薬投与の効果が認められず、頻回または重症感染症を認める場合には免疫グロブリン補充療法を行ってもよい。

解説

SAD 患者に対する基本的治療は抗菌薬の予防投与である。抗菌薬の予防投与を行っていても感染症が頻回あるいは重症な場合においては、免疫グロブリン補充療法を行ってもよい^[1,2]。重症細菌感染症を合併する成人 SAD 患者に免疫グロブリン補充療法は有効であったとする報告^[3,4]があるが、小児 SAD 患者では免疫グロブリン補充療法を行わなくても自然に回復することが多い^[5]。

検索式

PubMed で 2023 年 2 月 20 日までの文献に対して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. “specific antibody deficiency” AND “immunoglobulin replacement therapy”
282 件

参考文献

- 1) Joud Hajjar, Nguyen AL, Constantine G, et al. Prophylactic Antibiotics Versus Immunoglobulin Replacement in Specific Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 2020;40:158-164.
- 2) Perez E, Bonilla FA, Orange JS, et al. Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front Immunol*. 2017;8:586.
- 3) Lopez B, Boucher A, Bahuaud M, et al. Specific Polysaccharide Antibody Deficiency Revealed by Severe Bacterial Infections in Adulthood: A Report on 11 Cases. *Clin Infect Dis*. 2017;65:328-331.
- 4) Stabler S, Lamblin C, Gaillard S, et al. High frequency of Specific Polysaccharide Antibody Deficiency (SPAD) in adults with unexplained,

recurrent and/or severe infections with encapsulated bacteria. Clin Infect Dis. 2022 Oct 26:ciac842.

- 5) Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M, et al. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. Clin Exp Immunol. 2013;172:238-44.

CQ2 SAD に対して肺炎球菌ワクチンの追加接種を行うべきか？

推奨

十分な抗体価が得られない場合などには追加接種が推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

要約

PCV と PSV の特性を踏まえて、追加接種を行う。

解説

成人 SAD 患者には PCV13 (プレベナー) と PPV23 (ニューモバックス) を、2 歳以下の小児 SAD 患者には PCV13 の連続投与が薦められている^[2]。

PPV に反応しない患者には PCV13 を、PCV に反応しない患者には PPV の接種が薦められる^[1]。

検索式

PubMed で 2023 年 2 月 20 日までの文献に対して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

1. “specific antibody deficiency” AND “pneumococcal vaccine” 181 件

参考文献

- 1) Sorensen RU. A Critical View of Specific Antibody Deficiencies. Front Immunol. 2019;10:986.
- 2) Perez E, Bonilla FA, Orange JS, et al. Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. Front Immunol. 2017;8:586.

乳児一過性低ガンマグロブリン血症

1章 疾患の解説

疾患背景

乳児の血清 IgG は、胎盤を介して母体から移行し、出生後急激に低下する。児自身の IgG 産生は生後 3-4 か月過ぎから認められるようになり、生後 6 か月頃から徐々に上昇する^[1,2]。乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI) は、この生理的低ガンマグロブリン血症が異常に高度となり、かつ遷延する疾患である^[3]。

病因・病態

明らかな病因は明らかになっていないが、ヘルパーT細胞の機能低下、B細胞の未熟性^[4]、サイトカインバランスの異常^[5]、ミエロイド由来抑制細胞と制御性T細胞の増加^[6]、メモリーB細胞の低下^[7]などさまざまな病因が想定されている。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

- 細菌感染症を契機にみつかることがあるが、多くは無症状である^[3,8]。気道感染や中耳炎で見つかることが多いが、尿路感染症、リンパ節炎、髄膜炎で見つかることもある。
- 食物アレルギー、喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の合併が多い^[9-12]。

2) 身体所見

- 特記すべき身体所見はない。
-

3) 検査所見

- 血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満である。血清 IgA や IgM の値は問わない。

表 1 各年齢における血清免疫グロブリン値

年齢	IgG	IgM	IgA
新生児	631-1,431	1-21	0-8
1~3 か月	192-668	8-52	0-47

A(8)資料

4～6 か月	55-799	9-77	0-64
7～12 か月	223-1,057	8-100	1-73
13～24 か月	344-1,180	12-104	2-98
25～36 か月	526-1,258	23-99	0-145
3～5 歳	473-1,385	20-92	39-147
6～8 歳	411-1,435	15-115	34-214
9～11 歳	654-1,594	13-145	11-251
12～16 歳	698-1,194	19-99	22-274
成人	548-1,768	45-153	78-322

数字は-2SD から+2SD の範囲を表し、単位はすべて mg/dL。

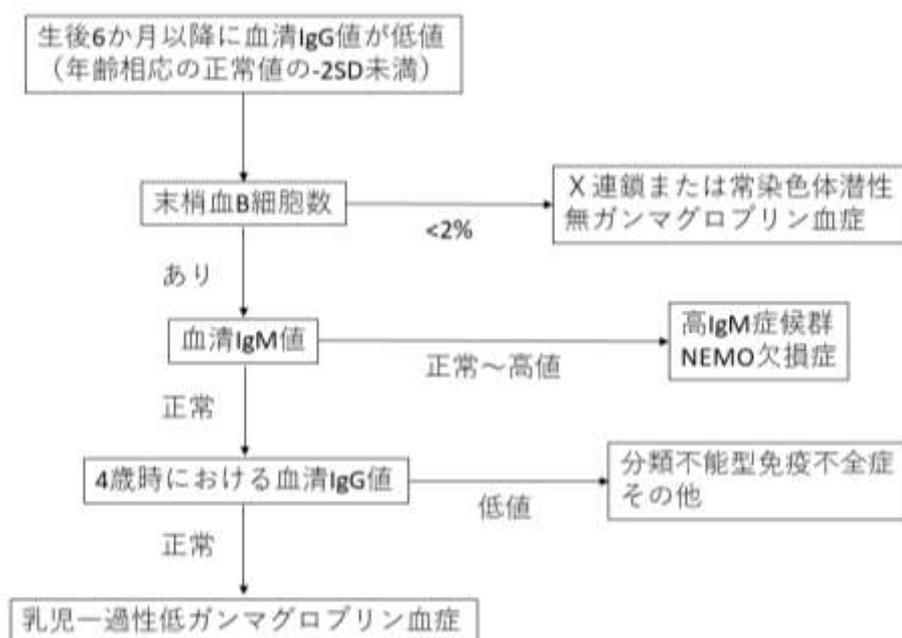
文献[13]より引用、一部改変。

- 好中球減少症や血小板減少症を合併することもある^[10]。
- 通常のリンパ球サブセットでは明らかな異常を認めない^[11, 12]。
-

4) 鑑別診断

- 生後 6 か月以降に血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満を示す場合、本症の可能性が高いが、X連鎖無ガンマグロブリン血症、重症複合免疫不全症、IgG サブクラス欠損症、高 IgM 症候群、NEMO 欠損症、IgA 欠損症などを鑑別する。

診断フローチャート



-
- 5) 重症度分類
 - ほとんどは自然回復する軽症例であるが、免疫グロブリン補充療法を必要とするものを重症とする。

診断

生後 6 か月以降で血清 IgG 値が上記の年齢別基準値（表 1）の-2SD 未満で、他の原発性免疫不全症が否定されたものを THI と診断する。ヨーロッパ免疫不全症会議（ESID）の診断基準によると、血清 IgG の低値が 2 回以上認められ、他の原発性免疫不全症が否定されたものを分類不能型免疫不全症とし、4 歳までに血清 IgG 値の回復が認められたもののみ THI と診断すると定義されている。確定診断は血清 IgG 値が回復してからとなる。

多くの症例は 9-15 か月から血清 IgG 値の増加が認められ、2-4 歳頃に正常範囲に回復する。ESID の定義からは外れるが、5-10 歳あるいは成人期に回復を認める症例も存在する^[14]。

治療

易感染性を認める場合には ST 合剤などの抗菌薬の予防投与を行う。予防的抗菌薬投与にも関わらず重症感染症に罹患する場合には、免疫グロブリン補充療法の適応とする。

フォローアップ指針

血清 IgG 値が回復するまで 3-6 か月毎に定期的なフォローを続ける。

診療上注意すべき点

鑑別疾患に挙げた重篤な疾患が含まれる場合があるので、慎重な診断が望まれる。

予後・成人期の課題

予後は良好であり、成人期における課題はない。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
 - 10. 免疫疾患 大分類 3. 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 29
- 指定難病
 - 原発性免疫不全症候群 指定難病 65

参考文献

- 1) Gitlin D, Janway CA. The gamma globulins. *Adv Pediatr.* 1957;9:65-136.
- 2) Rosen FS, Janeway CA. The gamma globulins. 3. The antibody deficiency syndromes. *N Engl J Med.* 1966;275:709-15.
- 3) Justiz Vaillant AA, Wilson AM. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. 2019 Nov 18. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544356/>
- 4) Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. (2). *N Engl J Med.* 1984;311:300-10.
- 5) Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M. Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:556-62.
- 6) Siemińska I, Rutkowska-Zapała M, Bukowska-Strakova K, et al. The level of myeloid-derived suppressor cells positively correlates with regulatory T cells in the blood of children with transient hypogammaglobulinaemia of infancy. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43:413-420.
- 7) Eroglu FK, Aerts Kaya F, Cagdas D, et al. B lymphocyte subsets and outcomes in patients with an initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Scand J Immunol.* 2018;88:e12709.
- 8) Tiller TL Jr, Buckley RH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr.* 1978;92:347-53.
- 9) Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al. Features of transient hypogammaglobulinaemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child.* 1994;70:183-6.
- 10) Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, et al. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr.* 1998;133:144-6.
- 11) Kiliç SS, Tezcan I, Sanal O, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int.* 2000;42:647-50.
- 12) Doğu F, İkinciogullari A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr.* 2004;46:120-4.

A(8)資料

- 13) Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulin in health and disease: a survey. *Pediatrics* 1966;37:715-27.
- 14) Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, et al. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. *Clin Exp Immunol.* 2019;198:224-232.

2章 推奨

CQ1 THI に対して免疫グロブリン補充療法は適応となるか？

推奨

重症感染症に罹患する場合は、免疫グロブリン補充療法の適応となる。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

重症感染症に罹患する場合には、免疫グロブリン補充療法を行ってもよい。

解説

ST合剤などの予防的抗菌薬内服にも関わらず、重症感染症に罹患する場合は、免疫グロブリン補充療法の適応となる^[1]。しかしほとんどの THI は免疫グロブリン補充療法の必要性はなく、この治療によって自己の IgG 産生能の回復を遅延させる可能性も示唆されているが、免疫グロブリン補充療法を行っても免疫能の回復の遅延は認められないとの報告もある^[2,3]。THI に対する免疫グロブリン補充治療の選択は重症度を鑑みて、慎重に行うべきである。

検索式

PubMed で 2023 年 2 月 20 日までの文献に対して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

1. “transient hypogammaglobulinemia of infancy” AND “immunoglobulin replacement therapy” 11 件

参考文献

- 1) Justiz Vaillant AA, Wilson AM. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. 2021 Oct 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- 2) Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, et al. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep.* 2013;5:e14.
- 3) Cano F, Mayo DR, Ballow M. Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85:510-3.

CQ2 THI に対して予防接種は行うべきか？

推奨

すべてのワクチンが推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

要約

抗体反応が弱い場合もあるが、SARS-CoV-2 ワクチンも含めて、すべてのワクチンが推奨される。

解説

THI 患者では Hib ワクチンを接種していても、侵襲性 Hib 感染症に罹患することがある^[1]。THI 患者では肺炎球菌ワクチンに対する IgM, IgA, IgG 抗体価の上昇が低い^[2]。

不活化ワクチンは効果が不十分でもすべての抗体産生不全症に対しては投与を考慮する^[3]。SARS-CoV-2 に対するワクチンについても同様に投与を考慮する。XLA, CVID, HIGM などの抗体産生不全症には生ワクチンは禁とされるが、SAD, THI などの抗体産生不全症に対するワクチンの禁忌はない。インフルエンザのように毎年接種が必要とされるワクチンは推奨される。抗体産生不全症における予防接種の推奨を表 1 に示す。

表 1 抗体産生不全症における予防接種の推奨

ワクチン	XLA	CVID	HIGM	Good 症候群	SAD	IgA 欠損症	IgG サブ クラス 欠損症	THI
DPT	○	○	○	○	○	○	○	○
HBV	○	○	○	○	○	○	○	○
IPV	○	○	○	○	○	○	○	○
Hib	○	○	○	○	○	○	○	○
ロタ	×	×	×	×	○	○	○	○
肺炎球菌	○	○	○	○	○	○	○	○
MMRV	×	×	×	×	○	○	○	○
インフル エンザ	○	○	○	○	○	○	○	○
BCG	×?	×	×	×	○	○	○	○

検索式

PubMed で 2023 年 2 月 20 日までの文献に対して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

1. “transient hypogammaglobulinemia of infancy” AND “vaccination” 14 件

参考文献

- 1) Otaki Y, Ogawa E, Higuchi T, et al. Invasive Haemophilus influenzae type b infection in a patient with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Infect Chemother*. 2021;27:1756-1759.
- 2) Milito C, Soccodato V, Collalti G, et al. Vaccination in PADs. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:626.
- 3) Moschese V, Cavaliere FM, Graziani S, et al. Decreased IgM, IgA, and IgG response to pneumococcal vaccine in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:617-9.

XLA を除く B 細胞欠損症

1 章 疾患の解説

疾患背景

B 細胞欠損症は、伴性無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia; XLA) を典型とする液性免疫不全症である。その本態は、骨髄中の B 細胞早期分化の障害である。XLA を含む B 細胞欠損症の患児は、生後早期より中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の細菌感染症に反復罹患する。感染症の反復罹患により B 細胞欠損症が疑われ、血清免疫グロブリンが定量されると IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM が 20mg/dl 以下であることが多い。さらに、B 細胞欠損症では末梢血中の B 細胞の割合が 2% 以下と著減している。この B 細胞欠損症の約 85% は X 染色体上に存在する Bruton's tyrosine kinase (BTK) の機能喪失型変異で発症することが明らかにされたが、BTK 以外の遺伝子異常が原因で発症する B 細胞欠損症が存在することが明らかになってきている。これが本診療ガイドラインの対象疾患である『XLA を除く B 細胞欠損症』である。この中には、プレ B 細胞レセプターの発現とその下流のシグナル伝達異常が原因で発症する疾患群とこれとは異なるメカニズムで発症する疾患群が存在する^[1]。

病因・病態

B 細胞は、骨髄において造血幹細胞からプロ B 細胞、プレ B 細胞と分化し、未熟 B 細胞となって末梢血中に移動、さらに成熟 B 細胞へと分化する。プロ B 細胞からプレ B 細胞に移行する段階において、その細胞表面に IGHM, CD79A, CD79B, IGLL1, VPREB の 5 個の遺伝子により構成されるプレ B 細胞レセプターを発現し、これを介するシグナルがプロ B 細胞からプレ B 細胞への分化に必須であることが明らかになった。この異常が XLA を含む B 細胞欠損症の主要な発症メカニズムである^[1]。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

本症の患児では、母親からの移行抗体の減少する生後 2 カ月頃より、通常は 5 才頃までに発症する。中耳炎、副鼻腔炎、肺炎など細菌感染症の反復罹患を特徴とする。エンテロウイルスの感染症が重症化、慢性化することも本症の特徴である。起炎菌としては、莢膜を有するインフルエンザ桿菌や肺炎球菌が多く、これは血清中の免疫グロブリンによるオプソニン化がこれらの感染症の防御に重要であるためと考えられている。その他の臨床的に重要な感染症の原因因子とし

A(8)資料

では、エンテロウイルス、カンピロバクター、ヘリコバクターなどがある。

2) 身体所見

身体所見では、リンパ節を触知しないこと、口蓋扁桃が著明に小さいことが特徴である。

3) 検査所見

典型的には、血清 IgG が 200mg/dl 以下、IgA と IgM は 20mg/dl 以下であるが、血清 IgG が 200mg/dl 以上の症例が一定数見られる。免疫学的には感染症罹患後やワクチン接種後の特異抗体の産生不全を認める。また、同種凝集素価の低値を認める。フローサイトメトリーによる解析で、末梢血単核球中の CD19 陽性 B 細胞は 2% 以下と減少している。T 細胞、好中球、補体等は正常である。約 20% の症例で好中球減少症を合併する。末梢血中の conventional dendritic cell (cDC) が減少する B 細胞欠損症が発見され、フローサイトメトリーによる検査が鑑別診断に有用である可能性がある。また、肥大型心筋症を合併する B 細胞欠損症が発見されたので、心臓超音波検査等によるその検索が必要である。

4) 鑑別診断

患児が男児の場合には、頻度の高い XLA の原因遺伝子 BTK の遺伝子異常を除外する必要がある。患児が女児の場合でも、まれに本来は保因者になるはずの BTK 片アレルの遺伝子異常を有する女児が X 染色体不活化の異常により B 細胞欠損症を発症することがある。XLA を除く B 細胞欠損症の疾患名、原因遺伝子-変異の機能的変化-遺伝子型は下記のとおりである。

Autosomal recessive; AR

1. Mu heavy chain deficiency (IGHM-LOF homo) [2,3]
2. Ig κ deficiency (CD79A-LOF homo) [4,5]
3. Ig λ deficiency (CD79B-LOF homo) [6,7]
4. BLNK deficiency (BLNK-LOF homo) [8,9]
5. κ 5 deficiency (IGLL1-LOF homo) [10,11]
6. TCF3/E2A deficiency (TCF3-LOF homo) [12,13]
7. p85 deficiency (PIK3R1-LOF* homo) [14,15]
8. p110d deficiency (PIK3CD-LOF homo) [16,17]
9. ZIP7 deficiency (SLC39A7-LOF/hypomorphic homo) [18]
10. FNIP1 deficiency (FNIP1-LOF homo) [19,20]

Autosomal dominant: AD

1. TCF3/E2A deficiency (TCF3-DN hetero) [21]
2. Hoffman syndrome (TOP2B-DN hetero) [22,23]
3. PU.1 deficiency (SPI1-LOF hetero) [24]

5) 重症度分類

軽症 免疫グロブリンの補充療法や抗菌薬の投与等の治療を必要としないもの。

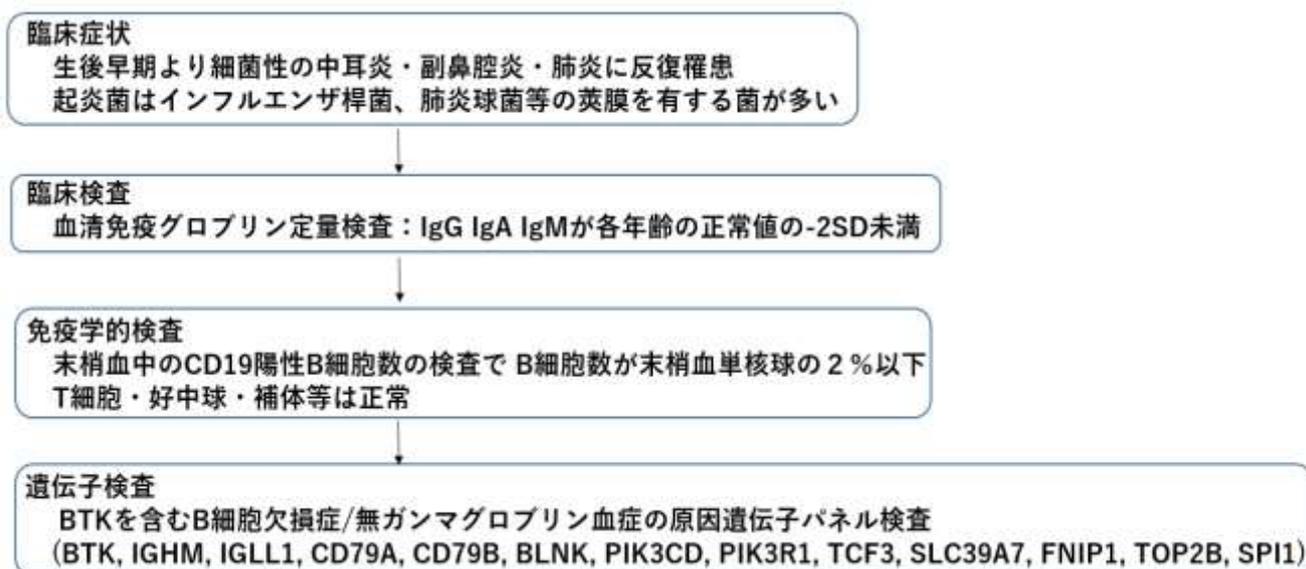
重症 上記以外のもの

診断

生後早期より、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎等の細菌感染症に反復罹患する患児の免疫グロブリン値が各年齢の正常値の-2SD未満の場合の本疾患を考慮する。末梢血単核球中のCD19陽性B細胞の割合が2%以下(ESID 2%, IUISには1%との記載あり)の場合無ガンマグロブリン血症が強く疑われる。T細胞、好中球、補体が正常であることを確認し、男児においてはBTKの遺伝子検査を実施する。BTKの遺伝子検査に異常の無い男児と女児全例に常染色体性無ガンマグロブリン血症の原因遺伝子パネル検査(IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, FNIP1, TOP2B, SPI1)を実施する。女児にはBTK遺伝子の検討を含める。

A(8)資料

診断フローチャート



治療

免疫グロブリン補充療法と感染症に対する抗菌薬投与が治療の中心である。静注用製剤に加えて皮下注用製剤も保険適応になったので、患児の QOL の向上が期待される。感染を予防する免疫グロブリン血清 IgG トラフ値には個人差があり、患児ごとに感染を予防できる十分な量の免疫グロブリンの補充が必要である。700-1000 mg/dl が標準的なトラフ値である

フォローアップ指針

気管支拡張症や慢性気管支炎等の慢性呼吸器感染症の頻度が高く、定期的な胸部 X 線、胸部 CT、呼吸機能検査によるフォローアップが必要である。

診療上注意すべき点

原因遺伝子が IGHM, CD79A, CD79B の B 細胞欠損症においては、XLA 等と比較してその発症が早く合併症の頻度も高い傾向が認められる。具体的には、30%以上の症例で、重症のエンテロウイルス感染症を合併しており、20%の症例の初発症状が敗血症であった。早期診断と早期の免疫グロブリンの補充療法開始が必要である。免疫グロブリンの補充療法開始後は、臨床経過に特に問題は認めない。

予後・成人期の課題

十分な免疫グロブリンの補充療法を実施して、気管支拡張症や慢性気管支炎

等の慢性呼吸器感染症とその後遺症による QOL の低下を予防することが重要である。十分な免疫グロブリンの補充療法を実施していても、エンテロウイルスによる慢性脳炎により患児の QOL が障害されることがあり、既存の治療法では十分に制御できないことがある。ヘリコバクター等の慢性感染症が無ガンマグロブリン血症患児における胃がん等の腫瘍性疾患の原因となっている可能性があり、その制御法の検討が必要である。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
第 10 群・30 その他の液性免疫不全を主とする疾患
- 指定難病
65 番 原発性免疫不全症候群

参考文献

- 1) Conley ME. Autosomal recessive agammaglobulinemia.: Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. New York: Oxford University Press 1999. 285-291
- 2) Yel L, Minegishi Y, Coustan-Smith E, Buckley RH, Trubel H, Pachman LM., Kitchingman GR, Campana D, Rohrer J, Conley ME. Mutations in the mu heavy-chain gene in patients with agammaglobulinemia. *New Eng. J. Med.* 335: 1486-1493, 1996.
- 3) Lopez Granados E, Porpiglia AS, Hogan MB, Matamoros N, Krasovec S, Pignata C, Smith CIE, Hammarstrom L, Bjorkander J, Belohradsky BH, Casariego GF, Garcia Rodriguez MC, Conley ME. Clinical and molecular analysis of patients with defects in mu heavy chain gene. *J. Clin. Invest.* 110: 1029-1035, 2002.
- 4) Minegishi Y, Coustan-Smith E, Rapalus L, Ersoy F, Campana D, Conley ME. Mutations in Ig-alpha (CD79a) result in a complete block in B-cell development. *J. Clin. Invest.* 104: 1115-1121, 1999.
- 5) Wang Y, Kanegane H, Sanal O, Tezcan I, Ersoy F, Futatani T, Miyawaki T. Novel Ig-alpha (CD79a) gene mutation in a Turkish patient with B cell-deficient agammaglobulinemia. *Am. J. Med. Genet.* 108: 333-336, 2002.
- 6) Ferrari S, Lougaris V, Caraffi S, Zuntini R, Yang J, Soresina A, Meini A, Cazzola G, Rossi C, Reth M, Plebani A. Mutations of the Ig-beta gene cause agammaglobulinemia in man. *J. Exp. Med.* 204: 2047-2051, 2007.
- 7) Dobbs AK, Yang T, Farmer D, Kager L, Parolini O, Conley ME. Cutting edge: a hypomorphic mutation in Ig-beta (CD79b) in a patient with immunodeficiency and a leaky defect in B cell development. *J. Immun.* 179: 2055-2059, 2007.
- 8) Minegishi Y, Rohrer J, Coustan-Smith E, Lederman HM, Pappu R, Campana D, Chan AC, Conley ME. An essential role for BLNK in human B cell development. *Science* 286: 1954-1957, 1999.
- 9) Pappu R, Cheng AM, Li B, Gong Q, Chiu C, Griffin N, White M, Sleckman BP, Chan AC. Requirement for B cell linker protein (BLNK) in B cell

development. *Science* 286: 1949-1954, 1999.

- 10) Minegishi Y, Coustan-Smith E, Wang Y-H, Cooper MD, Campana D, Conley ME Mutations in the human lambda-5/14.1 gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. *J. Exp. Med.* 187: 71-77, 1998.
- 11) Moens LN, Falk-Sorqvist E, Asplund AC, Bernatowska E, Smith CIE, Nilsson M. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach. *PLoS One* 9: e114901, 2014.
- 12) Ben-Ali M, Yang J, Chan KW, Ben-Mustapha I, Mekki N, Benabdeselem C, Mellouli F, Bejaoui M, Yang W, Aissaoui L, Lau YL, Barbouche MR. Homozygous transcription factor 3 gene (TCF3) mutation is associated with severe hypogammaglobulinemia and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1191-1194
- 13) Qureshi S, Sheikh MDA, Qamar FN. Autosomal Recessive Agammaglobulinemia - first case with a novel TCF3 mutation from Pakistan. *Clin Immunol.* 2019;198:100-101.
- 14) Conley M. E, Dobbs AK, Quintana AM, Bosompem A, Wang YD, Coustan-Smith E, Smith AM, Perez EE, Murray PJ. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85-alpha subunit of PI3K. *J. Exp. Med.* 209: 463-470, 2012.
- 15) de la Morena M, Haire RN, Ohta Y, Nelson RP, Litman RT, Day NK, Good RA, Litman G W. Predominance of sterile immunoglobulin transcripts in a female phenotypically resembling Bruton's agammaglobulinemia. *Euro. J. Immun.* 25: 809-815, 1995.
- 16) Sogkas G, Fedchenko M, Dhingra A, Jablonka A, Schmidt RE, Atschekzei F. Primary immunodeficiency disorder caused by phosphoinositide 3-kinase delta deficiency. *J. Allergy Clin. Immun.* 142: 1650-1653.e2, 2018.
- 17) Cohen SB, Bainter W, Johnson JL, Lin TY, Wong JCY, Wallace JG, Jones J, Qureshi S, Mir F, Qamar F, Cantley LC, Geha RS, Chou J. Human primary immunodeficiency caused by expression of a kinase-dead p110-delta mutant. *J. Allergy Clin. Immun.* 143: 797-799.e2, 2019.
- 18) Anzillotti C, Swan DJ, Boisson B, Deobagkar-Lele M, Oliveira C et al, An essential role for the Zn²⁺ transporter ZIP7 in B cell development. *Nat Immunol* 20: 350-361, 2019.
- 19) Niehues T, Ozgur TT, Bickes M, Waldmann R, Schoning J, Brasen ., Hagel C, Ballmaier M, Klusmann JH, Niedermayer A, Pannicke U, Enders A, Duckers G, Siepermann K., Hempel J, Schwarz K, Viemann D. Mutations of the gene FNIP1 associated with a syndromic autosomal recessive immunodeficiency with cardiomyopathy and pre-excitation syndrome. *Eur J Immunol.* 50: 1078-1080, 2020.
- 20) Saettini F, Poli C, Vengoechea J, Bonanomi S, Orellana JC, Fazio G, Rodriguez FH III, Noguera LP, Booth C, Jarur-Chamy V, Shams M, Iascone M, et al. Absent B cells, agammaglobulinemia, and hypertrophic cardiomyopathy in folliculin-interacting protein 1 deficiency. *Blood* 137: 493-499, 2021.
- 21) Boisson B, Wang YD, Bosompem A, Ma CS, Lim A, Kochetkov T, Tangye SG, Casanova JL, Conley M E. A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR- B cells. *J. Clin. Invest.* 123: 4781-4785,

A(8)資料

2013. Broderick L, Yost S, Li, D., McGeough, M. D., Booshehri, L. M. et al, Mutations in topoisomerase II-beta result in a B cell immunodeficiency. *Nature Commun.* 10: 3644, 2019.
- 22) Erdos, M., Lanyi, A., Balazs, G., Casanova, J.-L., Boisson, B., Marodi, L. Inherited TOP2B mutation: possible confirmation of mutational hotspots in the TOPRIM domain. *J. Clin. Immun.* 41: 817-819, 2021.
- 23) Le Coz, C, Nguyen DN, Su C, Nolan BE, Albrecht AV, Khani S, Sun D, Demaree B, Pillarisetti P, Khanna C, Wright F, Chen PA, et al. Constrained chromatin accessibility in PU.1-mutated agammaglobulinemia patients. *J. Exp. Med.* 218: e20201750, 2021.

2章 推奨

CQ1 XLAを除くB細胞欠損症の確定診断に必要な検査は何か？

推奨

XLAを除くB細胞欠損症の確定診断には遺伝子診断が必要である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

要約

XLAを除くB細胞欠損症は、通常2歳までに発症する細菌性の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎への罹患を特徴とする原発性免疫不全症で、その確定診断には遺伝子診断が必要である。

解説

XLAを除くB細胞欠損症の原因遺伝子には、IGHM, IGLL1, CD79A, D79B, BLNK, PIK3CD, PIK3R1, TCF3, SLC39A7, FNIP1, TOP2B、SPI1が報告されている。

CQ2 XLAを除くB細胞欠損症に免疫グロブリン補充療法は推奨されるか？

推奨

XLAを除くB細胞欠損症に対して免疫グロブリン補充療法は推奨される。XLAを除くB細胞欠損症において、無作為試験等の強いエビデンスは存在しないが、XLAにおけるデータを参考に、免疫グロブリン補充療法を推奨する。血清IgGトラフ値は700mg/dl以上が望ましいが、必要とされる血清IgGトラフ値には、個人差が存在するためそれに対応した免疫グロブリン補充量を投与する必要がある[1]。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

要約

一般的に血清IgGトラフ値は700mg/dl以上が望ましいと考えられている。肺炎発症のレベルを健常人と同等にするためには、血清IgGトラフ値は1000mg/dlが必要とのメタ解析の報告がある[2]。

解説

より頻度の高い XLA においても、免疫グロブリン補充療法の必要性・用量を検討する無作為試験は実施されていないが、XLA の場合と同様に、XLA を除く B 細胞欠損症に対してもその病態の同一性にに基づき、免疫グロブリン補充療法は必要と考える十分な根拠がある。

検索式

Pubmed で 2022 年 11 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

“agammaglobulinemia” AND “immunoglobulin replacement” 210 件

“B cell deficiency” AND “immunoglobulin replacement” 7 件

参考文献

- 1) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. J Allergy Clin Immunol 2008 ; 122, 210-212.
- 2) Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Clin Immunol 2010; 137, 21-30.

CQ3 XLA を除く B 細胞欠損症に予防的抗菌薬投与は必要か？

推奨

免疫グロブリン補充療法のみでは十分な感染症のコントロールができない場合には、予防的抗菌薬投与を考慮すべきである。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

要約

慢性の中耳炎による聴力障害等の合併症を予防するため、免疫グロブリン補充療法で十分に感染症をコントロールできない症例においては、予防的抗菌薬投与を考慮すべきである。

解説

免疫グロブリン補充療法下の B 細胞欠損症の約半分に耳鼻科的合併症が存在し、予防的抗菌薬投与により聴覚障害や滲出性中耳炎の発症率を低下できるとの報告がある^[1]。呼吸器感染症に対してはマクロライド系抗菌薬、その他の感染症に対しては ST 合剤が投与されることが多い。

検索式

Pubmed で 2022 年 11 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 1 件を参考文献とした。

“agammaglobulinemia” AND “prophylaxis” 77 件
“B cell deficiency” AND “prophylaxis” 4 件

参考文献

- 1) Tavakol M, Kouhi A, Abolhassan Fani H, et al, Iran J Allergy Asthma Immunol 2014;13, 166-173.

CQ4 XLA を除く B 細胞欠損症に予防接種を実施してよいか？

推奨

XLA を除く B 細胞欠損症に BCG を除く生ワクチンは禁忌である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

推奨

mRNA ワクチンを含む不活化ワクチンは接種しても良いが、その有効性は不明である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

XLA を含む B 細胞欠損症に BCG を除く生ワクチンは禁忌である。これまでに多くの B 細胞欠損症に BCG が接種されているが、副反応の報告はない。

解説

XLA を除く B 細胞欠損症に mRNA ワクチンを含む不活化ワクチンは接種しても良いが、患児に十分な発症予防効果、重症化予防効果があるかどうかは現時点では不明である。

検索式

Pubmed で 2022 年 11 月 30 日までの文献に関して以下の通り検索を行った。

“agammaglobulinemia” AND “vaccine” 161 件
“B cell deficiency” AND “vaccine” 11 件

32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害

1 章 疾患の解説

疾患背景

2022 年に IUIS (International Union of Immunological Societies) が発表した原発性免疫不全症の疾患分類では、免疫調節障害をきたす原発性免疫不全症 (PID) として 52 疾患が分類されている¹⁾。免疫調節障害をきたす PID はさらに、家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群 (perforin 欠損症 (FHL2)、UNC13D/Munc13-4 欠損症 (FHL3) など)、色素脱失を伴う FHL 症候群 (Chédiak-Higashi 症候群 (CHS)、Griscelli 症候群 2 型 (GS2) など)、制御性 T 細胞障害 (多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う X 連鎖免疫調節障害 (IPEX)、CTLA4 欠損症など)、必ずしもリンパ増殖を伴わない自己免疫疾患 (カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全 (APECED) など)、炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症 (IL-10 受容体異常症など)、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) (ALPS-FAS など)、EB ウイルス (EBV) 易感染性とリンパ増殖症 (SH2D1A 欠損症 (X 連鎖リンパ増殖症候群 1 型: XLP1)、XIAP 欠損症 (X 連鎖リンパ増殖症候群 2 型: XLP2) など) に細分類される (表 1)¹⁾。

この中で、色素脱失を伴う FHL 症候群、EBV 易感染性とリンパ増殖症、ALPS に関してはそれぞれ別項 (32 : CHS、33 : XLP、34 : ALPS) にて取り扱い、本項ではそれ以外の疾患 (FHL、制御性 T 細胞異常症、リンパ増殖を必ずしも伴わない自己免疫疾患、炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症) について概説する。

重症度

治療 (補充療法、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血細胞移植 (SCT)、腹膜透析または血液透析など) を要する例は基本的に重症である。

診断

表 1 にしめすような各疾患の臨床的特徴を参考に疾患を疑い、遺伝子検査にて確定診断を行う。FHL や XLP など一部の疾患ではフローサイトメトリーなどを用いたスクリーニング検査の有用性が報告されている。

治療

感染症、自己免疫疾患、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）、悪性腫瘍など、疾患ごとの多彩な臨床症状に対して、抗菌薬治療や免疫抑制療法などの個別の治療が必要となる。FHL や IPEX などの疾患では根治療法としての造血細胞移植（HCT）の有効性が示されている。また、本項で取り扱う疾患は、同一疾患であっても表現型に幅あり、症例数も非常に少ない疾患を多く含むため、その診療に際して PID 診療の経験が豊富な施設に相談することが望ましい。

診療上注意すべき点

FHL においては、細胞性免疫の低下を認め、かつ予防接種が HLH 発症のトリガーとなる可能性があり、生ワクチン、不活化ワクチンともに積極的に推奨されない。IPEX 症候群や APECED などの自己免疫疾患では不活化ワクチンの安全性は報告されているが、自己免疫疾患の発症への影響は不明である。生ワクチンに関しては報告が少なく、今のところ積極的には推奨されない。その他の疾患では症例も少なく、現時点での予防接種の影響は不明である。各症例における感染予防に対する利益と、細胞性免疫能、合併症発症のリスクを鑑み、適応について個別に判断する。

予後、成人期の課題

FHL のようにほとんどの症例が乳児期から発症し致死的となる疾患から、ALPS のように疾患関連遺伝子変異を認めても生涯発症しない例が存在する疾患まで、予後は疾患ごと、症例ごとに様々である。自己免疫疾患や悪性腫瘍を主要な表現型とする疾患については成人患者も多く、管理に難渋する症例や未診断例も多いと予想されるため、免疫膠原病や腫瘍を専門とする内科医と原発性免疫異常症の専門家との連携が重要である。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 4 免疫調節障害 細分類 34
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

A(8)資料

疾患名	遺伝子変異	遺伝形式	合併所見
家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群			
Perforin 欠損症 (FHL2) (OMIM: 170280)	<i>PRF1</i>	AR	発熱、肝脾腫、HLH、 好中球減少
UNC13D / Munc13-4 欠損症 (FHL3) (OMIM: 608897)	<i>UNC13D</i>	AR	発熱、肝脾腫、HLH、 好中球減少
Syntaxin 11 欠損症 (FHL4) (OMIM: 605014)	<i>STX11</i>	AR	発熱、肝脾腫、HLH、 好中球減少
STXBP2 / Munc18-2 欠損症 (FHL5) (OMIM: 601717)	<i>STXBP2</i>	AR or AD	発熱、肝脾腫、HLH、 好中球減少、腸疾患
FAAP24 欠損症 (OMIM: 610884)	<i>FAAP24</i>	AR	EBV によるリンパ増殖性疾患
SLC7A7 欠損症 (OMIM: 222700)	<i>SLC7A7</i>	AR	リジン尿性蛋白不耐症、 出血傾向、肺胞蛋白症
RHOG 欠損症 (OMIM: NA)	<i>RHOG</i>	AR	発熱、肝脾腫、HLH、 好中球減少
色素脱失を伴う FHL 症候群			
Chediak-Higashi 症候群 (OMIM: 606897)	<i>LYST</i>	AR	部分的白皮症、易感染性、発熱、 肝脾腫、HLH、巨大顆粒、好中 球減少、血球減少、出血傾向、 進行性神経障害
GrisCELLI 症候群、2 型 (OMIM: 603868)	<i>RAB27A</i>	AR	部分的白皮症、発熱、肝脾腫、 HLH、血球減少
Hermansky-Pudlak 症候群、2 型 (OMIM: 603401)	<i>AP3B1</i>	AR	部分的白皮症、易感染性、 肺線維症、出血傾向、 好中球減少、HLH
Hermansky-Pudlak 症候群、 10 型 (OMIM: 617050)	<i>AP3D1</i>	AR	眼皮膚白皮症、易感染性、 重症好中球減少、痙攣、難聴、 精神発達遅滞
CEBPE 新機能 (OMIM: 245480)	<i>CEBPE</i>	AR(GOF)	反復性腹痛、無菌性発熱、全身 性炎症、膿瘍、潰瘍、感染、軽 度の出血傾向

A(8)資料

制御性 T 細胞障害			
IPEX (多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う X 連鎖性免疫調節障害) (OMIM: 300292)	<i>FOXP3</i>	XL	自己免疫性腸疾患、甲状腺炎、早期発症糖尿病、溶結性貧血、血小板減少、湿疹、IgE・IgA 上昇
CD25 欠損症 (OMIM: 147730)	<i>IL2RA</i>	AR	リンパ増殖症、自己免疫疾患、T細胞増殖能低下
CD122 欠損症 (OMIM: 618495)	<i>IL2RB</i>	AR	リンパ増殖症、リンパ節腫大、肝脾腫、皮膚炎、腸症、自己免疫性溶血性貧血、
CTLA4 ハプロ不全症 (ALPS V) (OMIM: 123890)	<i>CTLA4</i>	AD	自己免疫性血球減少症、腸疾患、間質性肺炎、易感染性、節外性リンパ球浸潤
LRBA 欠損症 (OMIM: 606453)	<i>LRBA</i>	AR	易感染性、IBD、自己免疫疾患、EBV 感染症
DEF6 欠損症 (OMIM: 610094)	<i>DEF6</i>	AR	腸症、肝脾腫、心筋炎、易感染性
STAT3 機能獲得型変異 (OMIM: 102582)	<i>STAT3</i>	AD (GOF)	リンパ増殖症、易感染性、固形臓器の自己免疫疾患
BACH2 欠損症 (OMIM: 605394)	<i>BACH2</i>	AD	リンパ球性腸炎、洞肺感染
FERMT1 欠損症 (OMIM: 173650)	<i>FERMT1</i>	AR	皮膚疾患 (先天性水疱、皮膚萎縮、光線過敏、脆弱性、落屑)
IKAROS 機能獲得型変異 (OMIM: NA)	<i>IKZF1</i>	AD (GOF)	多彩な自己免疫特徴(糖尿病、大腸炎、甲状腺炎)、アレルギー、リンパ増殖症、形質細胞増殖(IgG4+)、Evans 症候群、再発性感染症
必ずしもリンパ増殖を伴わない自己免疫疾患			
カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症 (APECED) (OMIM: 607358)	<i>AIRE</i>	AR or AD	自己免疫性内分泌疾患(副甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎不全、糖尿病、性腺機能障害、その他の内分泌異常)、歯牙エナメル形成不全、円形脱毛症、腸疾患、悪性貧血、慢性皮膚粘膜カンジダ症

A(8)資料

ITCH 欠損症 (OMIM: 606409)	<i>ITCH</i>	AR	早発性慢性肺疾患（間質性肺炎）、自己免疫疾患（甲状腺炎、1型糖尿病、慢性下痢/腸疾患、肝炎）、体重増加不良、発達遅滞、顔面形態異常
Tripeptidyl-Peptidase II 欠損症 (OMIM: 190470)	<i>TPP2</i>	AR	幅のあるリンパ増殖症、重症自己免疫性血球減少症、高ガンマグロブリン血症、易感染性
JAK1 機能獲得型変異 (OMIM: 147795)	<i>JAK1</i>	AD GOF	肝脾腫、好酸球増多、好酸球性腸炎、甲状腺疾患、発育不良、ウイルス感染症
Prolidase 欠損症 (OMIM: 613230)	<i>PEPD</i>	AR	自己抗体陽性、慢性皮膚潰瘍、湿疹、皮膚感染症
SOCS1 ハプロ不全症 (OMIM: 619375)	<i>SOCS1</i>	AD	早発型重症多臓器性自己免疫疾患、好中球減少、リンパ球減少、ITP、AIHA、SLE、糸球体腎炎、肝脾腫、乾癬、関節炎、甲状腺炎、肝炎、細菌感染反復、不完全浸透
PD-1 欠損症 (OMIM: NA)	<i>PDCD1</i>	AR	結核、自己免疫疾患(1型糖尿病、甲状腺機能低下症、JIA)、致死的自己免疫性肺疾患、肝脾腫
炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症			
IL-10 欠損症 (OMIM: 124092)	<i>IL10</i>	AR	IBD、毛包炎、再発性呼吸器疾患、関節炎
IL-10Ra 欠損症 (OMIM: 146933)	<i>IL10RA</i>	AR	IBD、毛包炎、再発性呼吸器疾患、関節炎、リンパ腫
IL-10Rb 欠損症 (OMIM: 123889)	<i>IL10RB</i>	AR	IBD、毛包炎、再発性呼吸器疾患、関節炎、リンパ腫
NFAT5 ハプロ不全症 (OMIM: 604708)	<i>NFAT5</i>	AD	IBD、再発性洞肺感染
TGFB1 欠損症 (OMIM: 618213)	<i>TGFB1</i>	AR	IBD、免疫不全、ウイルスに対する易感染性、小頭症、脳症
RIPK1 欠損症 (OMIM: 618108)	<i>RIPK1</i>	AR	易感染性、早発型 IBD、進行性多発関節炎

A(8)資料

ELF4 欠損症 (OMIM: 301074)	<i>ELF4</i>	XL	早発型 IBD/粘膜自己免疫、発熱、潰瘍
自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)			
ALPS-FAS (OMIM: 134637)	<i>TNFRSF6</i>	AD or AR	脾腫、リンパ節腫脹、自己免疫性血球減少症、リンパ腫のリスク、IgG・IgA は正常～増加、可溶性 FasL、IL-10、ビタミン B12 の上昇
ALPS-FASLG (OMIM: 134638)	<i>FASLG</i>	AR	脾腫、リンパ節腫脹、自己免疫性血球減少症、SLE、可溶性 FasL は正常
ALPS-Caspase10 (OMIM: 601762)	<i>CASP10</i>	AD	リンパ節腫脹、脾腫、自己免疫性疾患
ALPS-Caspase 8 (OMIM: 601763)	<i>CASP8</i>	AR	リンパ節腫脹、脾腫、細菌およびウイルス感染症、低ガンマグロブリン血症
FADD 欠損症 (OMIM: 602457)	<i>FADD</i>	AR	機能性の脾機能低下、細菌およびウイルス感染症、反復する脳症および肝障害
EBV 易感染性とリンパ増殖症			
SH2D1A 欠損症 (XLP1) (OMIM: 300490)	<i>SH2D1A</i>	XL	EBV 感染による症状 (HLH、リンパ増殖症、再生不良性貧血、リンパ腫) 低ガンマグロブリン血症、iNKT 細胞の欠損
XIAP 欠損症 (XLP2) (OMIM: 300079)	<i>XIAP</i>	XL	EBV 感染症、脾腫、HLH、リンパ増殖症、腸炎、IBD、肝炎 iNKT 細胞の低下
CD27 欠損症 (OMIM: 615122)	<i>CD27</i>	AR	EBV 感染による症状、HLH、再生不良性貧血、iNKT 細胞の低下、B 細胞性リンパ腫
CD70 欠損症 (OMIM: 602840)	<i>CD70</i>	AR	EBV 易感染性、ホジキンリンパ腫、自己免疫疾患 (一部症例)

A(8)資料

CTPS1 欠損症 (OMIM: 615897)	<i>CTPS1</i>	AR	慢性再発性細菌感染症およびウイルス感染症 (EBV、VZV)、EBV リンパ増殖症、B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CD137 欠損症 (OMIM: 602250)	<i>TNFRSF7</i>	AR	EBV リンパ増殖症、B 細胞性リンパ腫、慢性活動性 EBV 感染症
RASGRP1 欠損症 (OMIM: 603962)	<i>RASGRP1</i>	AR	再発性肺炎、ヘルペスウイルス感染症、EBV 関連リンパ腫
RLTPR 欠損症 (OMIM: 610859)	<i>CARMIL2</i>	AR	再発性感染症 (細菌、真菌、抗酸菌、ウイルス性疣贅、伝染性軟属腫)、EBV によるリンパ増殖症と悪性腫瘍、アトピー
XMEN (X 連鎖性、マグネシウム、EBV、新生物) (OMIM: 300853)	<i>MAGT1</i>	XL	EBV 感染、リンパ腫、ウイルス感染症、呼吸器感染症、消化器感染症、糖鎖形成障害
PRKCD 欠損症 (OMIM: 176977)	<i>PRKCD</i>	AR	再発性感染症、EBV 持続感染、SLE 様の自己免疫疾患 (ネフローゼ、抗リン脂質症候群) IgG 低下
TET2 欠損症 (OMIM: 619126)	<i>TET2</i>	AR	ALPS 様症状、再発性ウイルス感染症、EBV 血症、リンパ節腫大、肝脾腫、自己免疫疾患、B 細胞性リンパ腫、発育不良、発達遅滞

表 1. 免疫調節障害に分類される原発性免疫不全症 (文献 1 から引用)
(HLH: 血球貪食性リンパ組織球症、IBD: 炎症性腸疾患、GOF 機能獲得型変異)

家族性血球貪食性リンパ組織球症候群

(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: FHL)

疾患背景

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) は、マクロファージと細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の異常活性化によるサイトカインの過剰産生を背景とした致死性炎症性疾患であり、遺伝的素因を背景に主要な表現型として HLH を発症する原発性 HLH と、感染症や膠原病・悪性腫瘍などに続発する二次性 HLH とに大別される。本邦からの報告では、1 歳未満に発症した HLH のうち 45% が原発性 HLH であったと報告されている²⁾。

FHL は細胞傷害機構の異常を原因とする原発性 HLH の代表的疾患であり、責任遺伝子によって FHL2～FHL5 に分類される。Perforin の異常による FHL2 が最も頻度が高く、本邦で原発性 HLH と診断された症例の内訳は、FHL2:55%、FHL3:32%、FHL5:6%であった³⁾。FHL4 症例は本邦では確認されていない。この他、CHS、XLP なども原発性 HLH に含まれる (表 2)⁴⁾。2022 年 IUIS 分類では、細胞傷害機構に異常を来す疾患として RhoG 欠損症が加えられた。尚、FAAP24 欠損症と SLC7A7 欠損症においては明確な細胞傷害活性の低下は確認されておらず、異なる炎症病態が想定される。

疾患名	遺伝形式	責任遺伝子	責任蛋白	機能
FHL2	AR	<i>PRF1</i>	perforin	標的細胞膜の孔形成
FHL3	AR	<i>UNC13D</i>	munc13-4	細胞傷害性顆粒の priming
FHL4	AR	<i>STX11</i>	syntaxin-11	細胞傷害性顆粒の fusion
FHL5	AR/AD	<i>STXBP2</i>	munc18-2	細胞傷害性顆粒の fusion
CHS	AR	<i>LYST</i>	LYST	細胞傷害性顆粒の trafficking
GS 2 型	AR	<i>RAB27A</i>	Rab27A	細胞傷害性顆粒の docking
HPS 2 型	AR	<i>AP3B1</i>	AP3B1	細胞傷害性顆粒の trafficking
XLP 1 型	XL	<i>SH2D1A</i>	SAP	T 細胞・NK 細胞の機能制御
XLP 2 型	XL	<i>XIAP</i>	XIAP	インフラマソームの制御

表 2. 原発性 HLH の代表的疾患 (文献 4 から抜粋、一部改変)

(FHL: 家族性血球貪食性リンパ組織球症候群、CHS: Chédiak-Higashi 症候群、GS: Griscelli 症候群、HPS: Hermansky-Pudlak 症候群、XLP: X 連鎖リンパ増殖症候群)

原因・病態

CTLやNK細胞はウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対して細胞傷害顆粒を放出してアポトーシスを誘導する役割を担っている。また、これらのメカニズムは抗原提示細胞やCTL自身にも作用し、免疫応答の制御にも関与している。FHLではこのメカニズムにかかわる分子の異常によって標的細胞や抗原提示細胞からの刺激が持続する事となり、かつ自身のアポトーシスも誘導されないためCTLが過剰活性化状態となる。これによりIFN- γ を中心とする大量のサイトカインが産生され、結果としてマクロファージが更に活性化して炎症性サイトカインの過剰産生状態（サイトカインストーム）となり、HLHを発症すると考えられている。

FHL1は、パキスタン人4家系の報告から9番染色体長腕への連鎖が報告されているが、いまだ責任遺伝子や蛋白は同定されておらず、細胞傷害活性の障害についても不明である。FHL2は本邦で最も頻度が高いFHLであり、perforinをコードするPRF1遺伝子変異によって引き起こされる。Perforinは細胞傷害性顆粒内に存在し、重合して標的細胞の細胞膜に孔を形成し、granzymeが放出されることで標的細胞のアポトーシスを誘導する。FHL2の患者では、perforinの異常によって、これらの細胞傷害活性経路に障害をきたすことでHLHを発症する。FHL3では、細胞傷害性顆粒の細胞膜へのdockingと膜癒合のprimingに関与するmunc13-4、FHL4では細胞傷害性顆粒の細胞膜とのfusionにかかわるsyntaxin11、FHL5では、syntaxin11と結合して安定化させるmunc18-2の異常を認め、RhoGはmunc13-4と相互作用する分子である。これらの疾患では、これらの細胞傷害性顆粒の放出にかかわる分子の異常によって細胞傷害活性経路に障害をきたす（図1）⁵⁾。

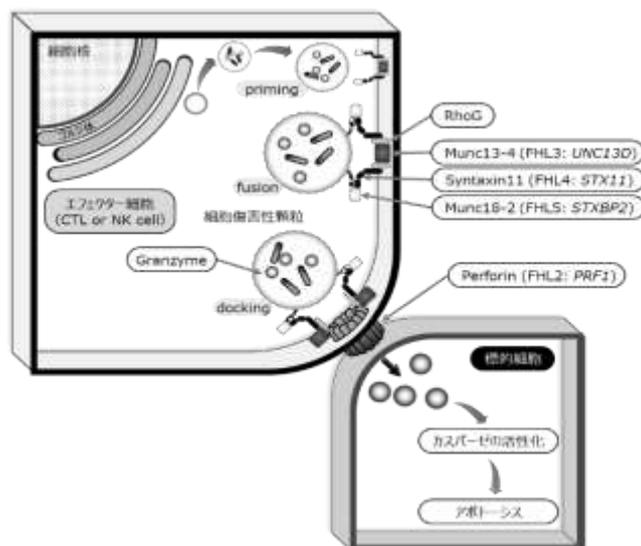


図1. FHLにかかわる細胞傷害機能のメカニズム

診断

実臨床の場合においては、まず **HLH** の診断が重要となる。臨床症状や検査所見から **HLH-2004** 診断基準 (表 3) ⁶⁾を用いて **HLH** の診断を行う。**HLH** と診断された場合、もしくは **HLH** が疑われる場合には、感染症や悪性腫瘍、自己炎症疾患、自己免疫疾患などによる二次性 **HLH** のスクリーニングを行うとともに **FHL** の検索をすすめる。**EBV** などの感染症の存在は必ずしも原発性 **HLH** を否定する根拠とはならず、特に **B** 細胞を感染細胞とする **EBV-HLH** においては背景疾患としての原発性 **HLH** の存在を念頭に置く必要がある。

FHL では病初期の一般検査所見に一定の傾向を認めるが ⁷⁾、そのみで原発性 **HLH** を的確に疑うことは困難である。原発性 **HLH** が疑われる場合には、遺伝学的検査 (蛋白発現解析、脱顆粒機能評価、遺伝子検査) を迅速に進める必要がある。

HLH-2004診断基準
以下の2項目のうちいずれかを満たせばHLHと診断する
1. HLHをきたす遺伝性疾患の分子学的診断
2. 以下の8項目のうち5項目以上を満たす
i) 発熱
ii) 脾腫
iii) 末梢血の2系統以上の血球減少 ① Hb<9g/dL、② 血小板 10万/ μ L、③ 好中球<1000/ μ L
iv) 高トリグリセリド (TG) 血症 (TG (空腹時)>265mg/dL)、 低フィブリノゲン (Fbg) 血症 (Fbg \leq 150mg/dL)
v) 血球貪食所見 (骨髓、脾臓、リンパ節)
vi) NK細胞活性の低下もしくは欠損
vii) 血清フェリチン高値 (フェリチン \geq 500ng/mL)
viii) 血清可溶性IL-2受容体 (sIL-2R) 高値 (sIL-2R \geq 2400U/mL)

表 3. HLH-2004 診断基準 (文献 6 から引用、一部改変)

臨床像と重症度分類

1. 臨床症状・身体所見

ほとんどの **FHL** 症例において **HLH** は唯一の初発症状であり、家族例を除いて発症前に診断することは困難である。ただし、**FHL5** では腸炎、出血傾向、難聴などの症状を認める場合がある ⁸⁾。**FHL** の臨床症状としては、**HLH** による発熱、肝脾腫、血球減少を認め、皮疹やリンパ節腫大を伴う場合もある。**FHL** 患者の 70-80%の患者が 1 歳までに **HLH** を発症し、とくに生後 1~6 か月の間に発症する例が多い ⁶⁾。罹患率に男女差はない。

全身性症状に加えて中枢神経症状も重要な症状であり、乳幼児では過敏性、大泉門膨隆、項部硬直、筋緊張の亢進・低下、痙攣など、年長児では脳神経麻痺 (VI-VII)、運動失調、片麻痺・四肢麻痺、失明、意識障害、頭蓋内圧亢進などの症状を伴う場合がある。まれではあるが、ミスセンス変異や機能が残存している症例

で思春期や成人期に発症する例も存在し、このような症例では中枢神経系症状のみで発症するなど非典型的な経過を辿るため注意が必要である。

2. 検査所見

a. 一般検査（血液検査、骨髄検査、髄液検査）

汎血球減少（血小板低下が中心）、高トリグリセリド血症、低フィブリノゲン血症、高フェリチン血症、可溶性 IL-2 受容体（sIL-2R）高値などの HLH に特徴的な検査所見を認める。FHL ではほとんどの症例で NK 細胞活性の低下を認めるが、NK 細胞数は多くの場合正常である。但し、NK 細胞活性は二次性 HLH でも低下する場合が多いため、鑑別には必ずしも有用ではない。

FHL 患者に対する骨髄検査では、初回検査では必ずしも血球貪食像を認めない場合があり、その解釈には注意が必要である。

髄液検査では、中枢神経症状の有無にかかわらず、約半数の症例で単核球優位の髄液細胞増多、髄液蛋白の上昇を認める。髄液検査を施行する際には、出血傾向や頭蓋内圧亢進に十分な注意が必要である。

b. 遺伝学的検査（蛋白発現解析、NK 細胞・CTL における脱顆粒機能評価、遺伝子検査）

FHL2 ではフローサイトメトリー(FCM)を用いた NK 細胞における Perforin 蛋白発現解析がスクリーニングに有用である⁹⁾。また、FHL3～FHL5 においても、FCM やウエスタンブロット法を用いた蛋白発現解析がスクリーニングに用いられている^{10), 11)}。脱顆粒機能スクリーニングとしては、顆粒膜抗原である CD107a (Lamp-1) の細胞膜への表出を FCM により評価する方法が用いられている。発現低下を認めた場合には、FHL3～FHL5、CHS、GS2 などの疾患による脱顆粒機能障害が示唆される¹²⁾。

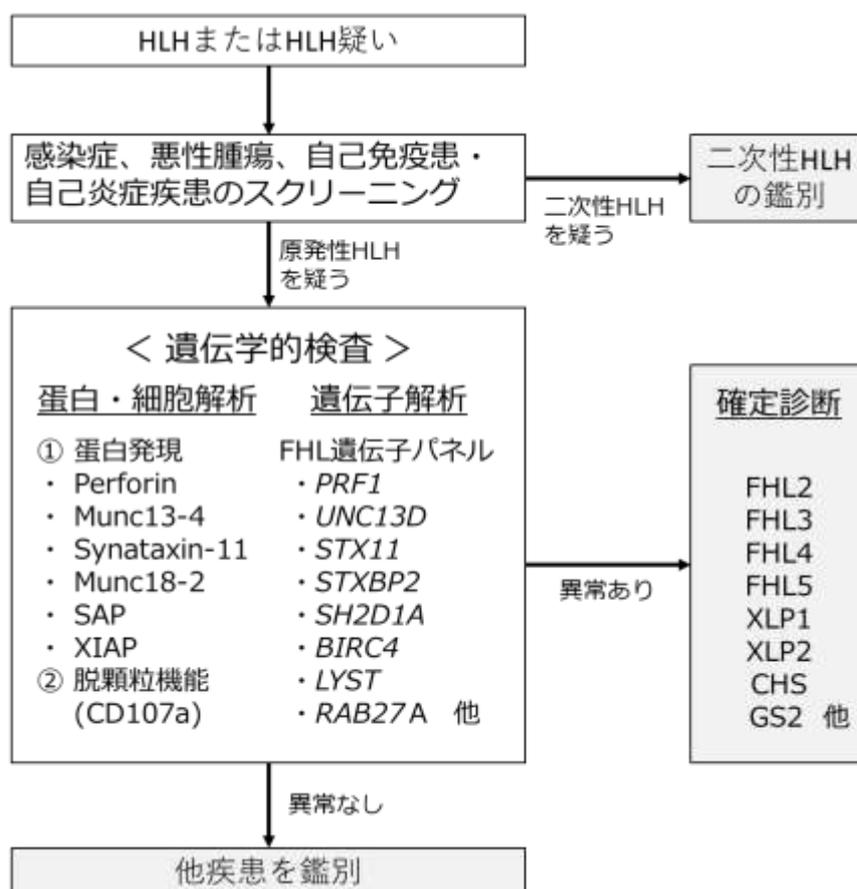
原発性 HLH は最終的に遺伝子検査によって確定診断される。保険診療で FHL 関連遺伝子パネル解析（対象遺伝子: *PRF1*、*UNC13D*、*STX11*、*STXBP2*、*FAAP24*、*SLC7A7*、*LYST*、*RAB27A*、*AP3B1*、*AP3D1*、*SH2D1A*、*XIAP (BIRC4)*）を施行することが可能である。

3. 鑑別診断

HLH と診断した場合、まずは感染症（EBV、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルスなど）、悪性腫瘍（悪性リンパ腫など）、自己免疫疾患・自己炎症疾患（全身型若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、川崎病など）、薬剤などによる二次性 HLH を鑑別する必要がある。明らかな背景疾患を認めない場合には、FHL をはじめとする原発性 HLH を呈す

るPIDを検索する。特に、患児が男児である場合はXLPを（33 XLPの項を参照）、白皮症を伴う場合はCHSやGS2などの色素脱失を伴うFHL症候群（32 CHSの項を参照）を念頭に置く必要がある。

HLH診断のフローチャート



4. 重症度分類

FHL患者ではそのほとんどがHLH発症を契機に診断されるため、診断された時点で化学療法、それに続く造血細胞移植（HCT）が必要な状態である。また、HLH未発症例においても、その後のHLH発症のリスクが高くHCTが考慮される場合もある。したがって、FHLと診断されれば基本的に重症である。

治療

HLH を発症した時点で FHL の確定診断を行うことは困難であり、遺伝学的検査の結果を待たずに HLH に対する化学療法を開始し、炎症の鎮静化をはかる必要がある。デキサメタゾンとエトポシドにより炎症を沈静化し、シクロスポリンを併用して寛解を維持する HLH-1994 プロトコールが推奨されている¹³⁾。近年、海外では IFN- γ に対するモノクローナル抗体製剤が難治性・再発性の FHL に対して承認され¹⁴⁾、JAK 阻害薬の使用も報告されているが、何れも HCT までの橋渡し治療である。

HLH の治療に並行して HCT の準備を行い、HLH が寛解にいたれば速やかに HCT を行うことが望ましい¹³⁾。FHL の移植では、肝中心静脈閉塞症 (VOD) の合併が多いことが知られているが、骨髄非破壊的前処置を用いた造血細胞移植 (RIST) が主流となり良好な成績をおさめている。一方で、混合キメラとなる症例が多いという問題点も抱えている¹⁵⁾。中枢神経症状に対する有効な治療法は今のところ存在しない。

フォローアップ指針

本疾患にはほぼ全ての症例に対して HCT が必要であるため、移植後フォローアップが基本となる。ドナーキメリズムが低下すると再燃するため (30%以下になると HLH 再燃の可能性があり、10%以下で危険性が高くなる)、長期間にわたるフォローが必要である。

診療上注意すべき点

本疾患では細胞傷害活性低下に伴う細胞性免疫障害を認め、診断後速やかに化学療法が必要となる場合も多く、生ワクチンは基本的に推奨されない。不活化ワクチンに関しても HLH 発症のトリガーとなる可能性があり、推奨されない。

予後、成人期の課題

長期予後は HCT の成否に委ねられる。本邦からの報告では、HLH-2004 のプロトコールで治療された患者で HLH 全体の 3 年生存率が 73.9%であったのに対し、FHL では 66.7%だった。一方で、HCT を施行した症例では HLH 全体で 3 年生存率が 64.7%であったの対し、FHL では 85.7%と良好だった¹⁶⁾。また、神経症状合併例の予後は不良とされている¹⁷⁾。ミスセンス変異や責任蛋白機能が残存している症例で思春期や成人期に発症する例も存在し、このような症例では中枢神経系症状のみで発症するなど非典型的な経過を辿るため注意が必要である。

制御性 T 細胞異常症

疾患背景

免疫系における恒常性維持において、免疫抑制機能に特化した制御性 T 細胞 (Treg) の働きは重要である。Treg による免疫抑制の中心的機序は、インターロイキン 2 (IL-2) の産生抑制、CD25 の発現による IL-2 の枯渇、CTLA4 発現による抗原提示細胞の機能抑制等がある。最近の研究から、Treg は腫瘍免疫や移植免疫を含む、生理的あるいは病的な免疫応答の制御に重要であることが明らかになってきた。FOXP3 遺伝子は Treg の発生および機能におけるマスター遺伝子であると考えられているが、その FOXP3 遺伝子の異常によって生じる IPEX 症候群を含め、Treg の機能異常によって引き起こされるさまざまな自己免疫疾患、炎症性疾患を背景とした疾患群が本分類に該当する (表 4)。代表的疾患として IPEX 症候群, CTLA4 ハプロ不全症に関して詳述する。

疾患名	遺伝形式	遺伝子	タンパク	機能
IPEX 症候群	XL	<i>FOXP3</i>	FOXP3	Treg 機能マスター分子
CD25 欠損症	AR	<i>IL2RA</i>	IL-2 receptor alpha	IL-2 受容体
CD122 欠損症	AR	<i>IL2RB</i>	IL-2 receptor beta	IL-2 受容体
CTLA4 ハプロ不全症	AD	<i>CTLA4</i>	CTLA4	T 細胞機能抑制受容体
LRBA 欠損症	AR	<i>LRBA</i>	LRBA	CTLA4 分解阻害
DEF6 欠損症	AR	<i>DEF6</i>	DEF6	Th2 分化・活性化
STAT3 機能獲得型変異	AD (GOF)	<i>STAT3</i>	STAT3	転写因子
BACH2 欠損症	AD	<i>BACH2</i>	BACH2	制御性 T 細胞 B 細胞機能維持
FERMT1 欠損症	AR	<i>FERMT1</i>	FERMT1	細胞接着
IKAROS 機能獲得型変異	AD (GOF)	<i>IKZF1</i>	IKAROS	B/T 細胞発生と分化の制御因子

表 4. 制御性 T 細胞異常症に分類される代表的な原発性免疫不全症

多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う X 連鎖免疫調節障害 (IPEX 症候群) (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: IPEX)

疾患背景

IPEX 症候群は 1982 年に初めて報告された難治性下痢症、慢性皮膚炎、1 型糖尿病や甲状腺機能低下症などの多腺性内分泌異常を特徴とする X 連鎖疾患である。自己免疫性血球減少症や、腎炎などの合併も報告されており、多彩な臨床症状を特徴とする¹⁸⁾。化学療法や SCT なしでは、生後 1、2 年で死亡する例が多い。制御性 T 細胞 (Treg) の分化にかかわる転写因子 *FOXP3* の遺伝子異常によって引き起こされ、国内からも 8 家系の報告がある。*FOXP3* 遺伝子の疾患関連遺伝子変異を認めるものの未発症の報告例もあり、潜在的にはさらに多くの症例が存在すると推測される。

また、以前より IPEX 類似の臨床症状を呈するものの *FOXP3* 遺伝子の変異をもたない IPEX 様症候群が報告されている。近年、その一部が CD25 欠損症、STAT5b 欠損症、LRBA 欠損症、CTLA4 ハプロ不全症、STAT1 機能獲得型変異 (GOF)、STAT3 GOF、DOCK8 欠損症などの PID であることが明らかとなっている¹⁹⁾。

病因・病態

Treg は CTLA-4 などの抑制性補助受容体や IL-10、TGF- β などの抑制性サイトカインを介して自己反応性 T 細胞や抗原提示細胞の抑制を行っている。*FOXP3* は Treg の発生や分化に関わる重要な転写因子であり、IPEX 症候群では *FOXP3* の異常によって Treg の数的あるいは機能的な欠損を生じる。自己反応性 T 細胞の抑制が困難となった結果、多彩な自己免疫疾患を発症する。

臨床像と重症度分類

生後数か月から発症し、難治性下痢を主体とする腸症 (97%)、湿疹などの皮膚病変 (89%)、内分泌異常 (65%) が古典的 3 徴として知られている。3 徴とも認める症例は 58% で、必ずしもすべての症状が揃うわけではない。内分泌異常としては、1 型糖尿病 (49%)、甲状腺疾患 (26%) が多い。その他の症状としては、自己免疫性血球減少症をはじめとする血液疾患 (42%)、腎疾患 (28%)、自己免疫性肝炎 (20%)、易感染性 (47%)、神経学的異常 (24%)、食物アレルギー (36%) などの多彩な症状を認める。症状から IPEX 症候群と IPEX 様症候群 (CD25 欠損症など) を鑑別することは困難である (図 2)¹⁹⁾。

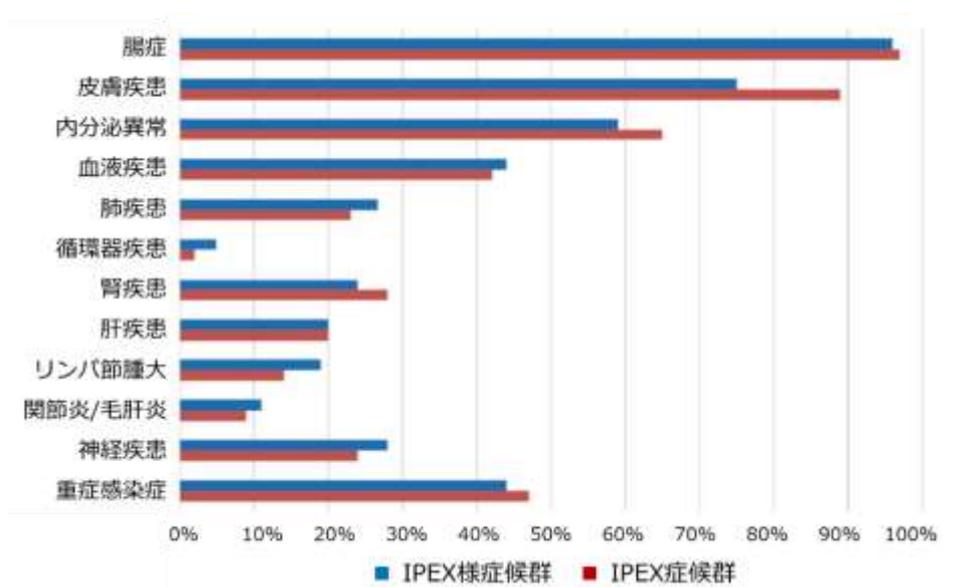


図 2. IPEX 様症候群と IPEX 症候群の臨床症状 (文献 19 より引用)

診断

1. 検査所見

IgG は一般的に正常であり、低ガンマグロブリン血症を認める場合は LRBA 欠損症、STAT3 GOF、CTLA4 ハプロ不全症などの IPEX 様症候群を考慮する。合併する自己免疫疾患に対応して、抗腸管上皮細胞抗体 (AIE-75 抗体²⁰、抗 Villin 抗体²¹)、抗 GAD 抗体、抗甲状腺抗体、クームス抗体、抗血小板抗体、抗好中球抗体などの自己抗体が検出される。IgE の上昇は 92% の症例 (IgE >1,000 IU/mL は 59%) に認め、IPEX 様症候群の 49% と比較して有意に頻度が高い¹⁹。

末梢血のリンパ球サブセットでは明らかな異常を認めず、リンパ球幼弱化試験も正常である。特殊検査としては、フローサイトメトリー (FCM) を用いた CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T 細胞解析がスクリーニングに有用である²²。古典的 3 徴を代表とする臨床症状やスクリーニング検査から IPEX 症候群を疑い、最終的に *FOXP3* 遺伝子解析にて確定診断する。同じ遺伝子変異であっても表現型には幅がある事に注意が必要である。

2. 鑑別診断

鑑別診断としては、同様な臨床症状を呈する IPEX 様症候群との鑑別が重要となる。男児で IgE 高値や食物アレルギーを認める症例では IPEX 症候群の可能性が高い。易感染性が重篤な場合は CD25 欠損症や STAT1 GOF を、易感染性に加えて低身長を認める場合は STAT5b 欠損症を疑う。低ガンマグロブリン

血症や B 細胞サブセットの異常を伴う場合は STAT3 GOF を、さらに自己免疫性血球減少症を伴う場合には CTLA4 ハプロ不全症や LRBA 欠損症を鑑別する。LRBA 欠損症ではリンパ増殖症も特徴的である。ただし、これの疾患を臨床症状のみで鑑別することは困難であり、IPEX 症候群を疑った場合には最終的に遺伝子解析が必要となる。

3. 診断フローチャート



4. 重症度分類

IPEX 症候群は、無治療では致死的となる場合が多く、補充療法、免疫抑制療法 (IS) などの治療が出生後早期から必要となるため、治療を要する例は重症である。IPEX 様症候群においても、疾患の幅は存在するものの治療を有する例は基本的に重症と考えてよい。

治療

IPEX 症候群のもつ多彩な症状に対して、経静脈栄養、インスリン投与、輸血などの治療が必要となる。自己免疫疾患に対しては、ステロイド、シクロスポリン A、タクロリムスなどの併用による IS が短期的には有効であるが、一部の症状は残存し、これのみで長期の寛解を維持することは困難である。また、長期に渡る免疫抑制による重症感染症のリスクも大きい。海外からの報告では、シロリムス (本邦では保険適用外) の有効性が示されており²³⁾、その効果が期待され

る。

現在のところ唯一の根治療法として造血細胞移植（HCT）の有効性が報告されている。HCT と IS で短期的な生存率に差はないが（15 年生存率: HCT 例 73.2% vs IS 例 86.8%）、長期的な予後は IS で低下傾向となり（IS 例 24 年生存率 65.1%）、無病生存率は HCT が優れていることが報告されている（15 年無病生存率: HCT 例 61.0% vs IS 例 37.1%）²³⁾。よいドナーが見つければ、臓器障害が少ないうちに HCT を行うことが長期的な予後を考える上で重要である。IPEX 様症候群についても同様に HCT の有効性が報告されている²³⁾。

診療上注意すべき点

不活化ワクチンは感染予防のために接種が推奨される。ただし、予防接種による自己免疫疾患発症への影響は明らかでない。生ワクチンに関しては症例報告が少なく、各症例の免疫能を評価した上で接種の可否を判断する。また、IPEX 症候群ではアレルギー症状を引き起こしやすく、ワクチン接種に際してもアレルギー症状の出現に注意が必要である。

予後、成人期の課題

10 年生存率は IPEX 様症候群（81.5%）と比較して IPEX 症候群（60%）で低いが、30 年生存率では、IPEX 症候群（52%）が IPEX 様症候群（27%）に比較してやや高い生存率であったと報告されている¹⁹⁾。IS のみでは長期的な寛解を維持することは困難であり、症状の再燃や重篤な感染症をはじめとする治療に伴う合併症によってその予後は徐々に低下する。このため、適合ドナーが見つからない症例や比較的軽症例に対する HCT の選択が長期的な課題となる。

CTLA4 ハプロ不全症

(CTLA4 haploinsufficiency)

疾患背景

Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) をコードする *CTLA4* 遺伝子のハプロ不全によって、低ガンマグロブリン血症、呼吸器感染症、腸症、自己免疫性血球減少症などの多彩な臨床症状をきたすことが 2014 年に初めて報告され^{24), 25)}、それ以降国内からの報告も散見される²⁶⁾。Evans 症候群に潜在している可能性が示唆されており、ダブルネガティブ T (DNT) 細胞増加などの ALPS に類似した臨床像を呈する場合もあることから ALPS-V とも呼称される。

原因・病態

CTLA4 は制御性 T 細胞 (Treg) の細胞膜に発現し、抗原提示細胞上の CD80/CD86 と強い親和性をもつことで、CD28 を介する副シグナルを阻害する。その結果、T 細胞の活性化を抑制し、免疫寛容の維持において重要な役割を担っている。CTLA4 蛋白が低下するとこれらの免疫調節メカニズムに影響を及ぼし、各種の自己免疫疾患を呈すると考えられる。また、CD28 を介するシグナルは、胚中心の形成や免疫グロブリンのクラススイッチ、Treg の恒常性に関与すると考えられており、CTLA4 欠損症では CD28 と CTLA4 のバランスが崩れた結果、これらの機能に影響を及ぼし、低ガンマグロブリン血症などの多彩な症状を呈している可能性が示唆されている。しかし、CTLA4 の詳細な機能についてはいまだ不明な点が多い²⁷⁾。

臨床像と重症度分類

1. 臨床症状

CTLA4 欠損症では免疫調節障害にともなう多彩な臨床像を呈する。低ガンマグロブリン血症 (84%)、リンパ増殖症 (73%)、呼吸器疾患 (68%)、消化器疾患 (59%)、自己免疫性血球減少症 (62%)、皮膚症状 (56%)、内分泌異常 (33%)、神経学的異常 (28%) などを認める。他、関節炎、成長障害、腎疾患、肝疾患なども認める場合がある²⁸⁾。悪性リンパ腫などの悪性腫瘍の合併 (12%) は生命予後に影響を及ぼすため重要である。

2. 検査所見

84%の症例に低ガンマグロブリン血症を認める。一部の症例では抗核抗体や ANCA が陽性となる。リンパ球サブセットでは、B 細胞の減少 (特にクラスス

イッチメモリーB細胞の減少)、CD4陽性ヘルパーT細胞の減少、CD4陽性FoxP3陽性Tregの増多、DNT細胞の増加を認める²⁸⁾。

自己免疫性血球減少症や低ガンマグロブリン血症などから本疾患を疑い、最終的にCTLA4蛋白発現解析およびCTLA4遺伝子解析を行い確定診断する。同一遺伝子変異でも表現型には幅があり、全体として浸透率は2/3程である。

3. 鑑別診断

CTLA4欠損症では、低ガンマグロブリン血症、易感染性を認める分類不能型免疫不全症(CVID)様症状、DNT細胞の増多や自己免疫性血球減少症を認めるALPS様症状、腸症や各種自己免疫疾患を認めるIPEX様症状を認めるため、それらの疾患を鑑別する必要がある(詳細については各項を参照)。FOXP3、LRBA、IL2RA、FAS-L、FAS、PI3K、NFKB1、NFKB2、STAT3、STAT5bなどの遺伝子変異を検索し、特にLRBA欠損症は臨床像が非常に類似しているため鑑別疾患として重要である²⁹⁾。

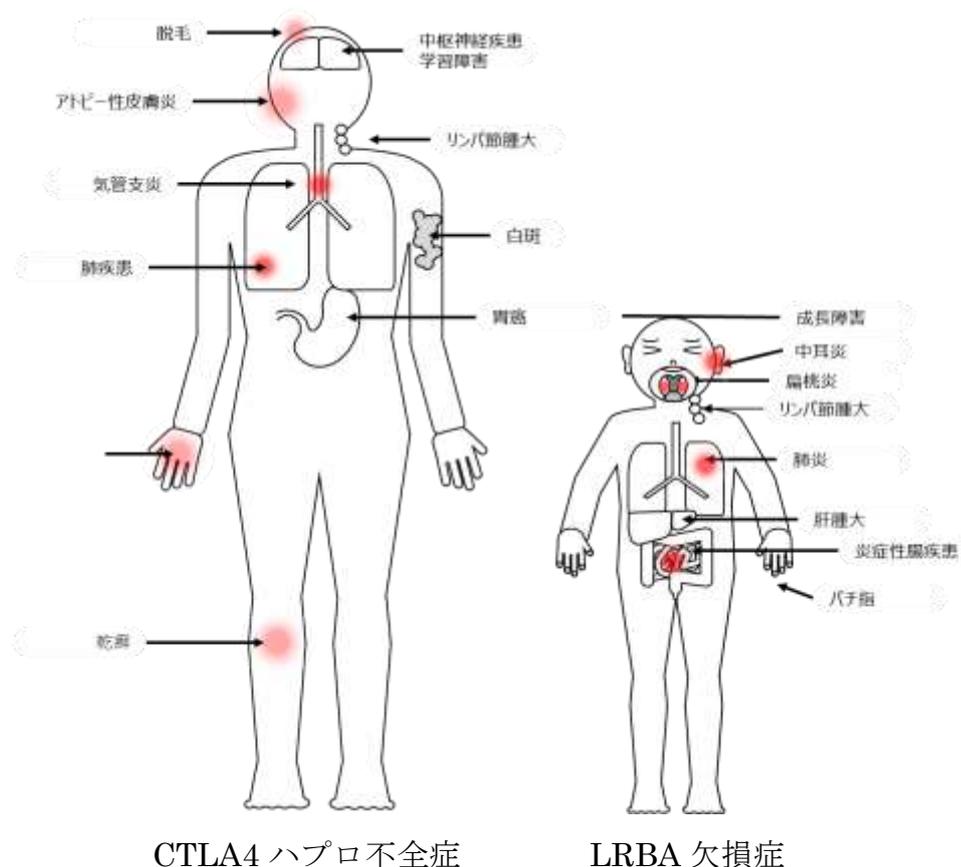


図3. CTLA4ハプロ不全症とLRBA欠損症の臨床像(文献29より引用改変)

4. 重症度分類

免疫グロブリン補充療法、G-CSF療法、ステロイドの投与、免疫抑制療法（IS）、抗腫瘍薬の投与、感染症予防療法、造血細胞移植（HCT）などの治療を要する例は重症である。

治療

多彩な症状に対して、免疫グロブリン補充療法、感染症治療、ISなどが必要となる。免疫抑制薬としては、ステロイド、シクロスポリンA、リツキシマブ、抗TNF- α 製剤などが報告されているが、いずれも効果は限定的である²⁷⁾。海外からの報告では、シロリムスやアバタセプト（本邦ではいずれも保険適応外）の有効性が報告されている^{28),30)}。根治療法として自己免疫疾患難治例や悪性腫瘍合併例に対してHCTが施行されており、良好な成績をおさめている^{28),31)}。

フォローアップ指針

易感染性がありながらも自己免疫疾患に対して積極的なISが必要となる場合が多く、常に感染症に留意する必要がある。又、HCTのタイミングを失わないように注意が必要である。

診療上注意すべき点

1/3程度存在する未発症例に対しても、自己免疫疾患や悪性腫瘍などについて慎重な経過観察が必要である。ワクチンの安全性や有効性に関しては不明であり、今後の症例の集積が必要である。

予後、成人期の課題

発症患者90例の報告では、16%の患者が疾患に伴う症状や合併症で死亡し、平均寿命は23歳だったと報告されている。死亡原因として、腸症に伴う敗血症、Evans症候群、CVIDによる感染症、非ホジキンリンパ腫などが多い²⁸⁾。

必ずしもリンパ増殖を伴わない自己免疫疾患

疾患背景

体内には非常に巧妙に自己に反応する T 細胞や B 細胞といった獲得免疫系を不活性化・除去する機構が備わっている。この機構が部分的にでも破綻し、自己のタンパク、核酸或いは細胞などを攻撃する反応が起こった結果生じる疾患がいわゆる自己免疫疾患であり、SLE や Sjögren 症候群などさまざまな疾患がこれに該当する。*AIRE* 遺伝子は、胸腺上皮細胞で発現する転写因子で、末梢組織で典型的に発現する器官特異的蛋白質の局所転写を生じ、自己反応性 T 細胞の負の選択を可能にしている。一方で免疫寛容には胸腺におけるそのような中枢性と呼ばれるものと、主に Treg による末梢性のものが存在する。本疾患群には、末梢性免疫寛容の主体である Treg 細胞の欠損を伴わない一方で、臨床型の主体として自己免疫疾患或いはリンパ組織増殖を来す免疫調節障害が含まれる(表 5)。代表的疾患として *AIRE* 遺伝子異常に伴う APECED に関して詳述する。

疾患名	遺伝形式	遺伝子	タンパク	機能
APECED	AR or AD	<i>AIRE</i>	AIRE	中枢性免疫寛容 形成
ITCH 欠損症	AR	<i>ITCH</i>	ITCH	E3 ユビキチンリ ガーゼ
Tripeptidyl- Peptidase II 欠損症	AR	<i>TPP2</i>	TPP II	ペプチド分解
JAK1 機能獲得型変異	AD (GOF)	<i>JAK1</i>	JAK1	非受容体型チロ シンキナーゼ
Prolidase 欠損症	AR	<i>PEPD</i>	Prolidase	ペプチド分解
SOCS1 ハプロ不全症	AD	<i>SOCS1</i>	SOCS1	サイトカインシ グナルの負の制 御(STAT 経路)
PD-1 欠損症	AR	<i>PDCD1</i>	PD-1	活性化 T 細胞抑 制

表 5. 自己免疫とリンパ組織増殖に分類される代表的な原発性免疫不全症

カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症

(Autoimmune polyendocrinopathy with Candidiasis and ectodermal dystrophy: APECED)

疾患背景

カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌症 (APECED) は、自己免疫性多腺性内分泌不全症 1 型 (APS-1) と呼ばれ、慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMC)、副甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症 (Addison 病) を古典的 3 徴とする常染色体潜性 (劣性) 遺伝疾患である。原因遺伝子として *AIRE* 遺伝子が同定されており³²、まれに常染色体顕性 (優性) 遺伝形式を示す家系も報告されている³³。人種差が大きい疾患であり、イラン系ユダヤ人 (1/9,000)、フィンランド人 (1/25,000)、サルデーニャ島イタリア人 (1/14,400) で頻度が高く、日本や北米をはじめとするその他の地域ではまれな疾患である。

原因・病態

AIRE 遺伝子は胸腺髄質細胞に強く発現しており、自己反応性 T 細胞のネガティブセレクションに関与し、自己抗原に対する免疫寛容において重要な役割を担っている。*AIRE* 遺伝子変異によって、その機能が障害されることで自己抗体や自己反応性の T 細胞が産生され、多彩な自己免疫疾患を発症すると推測されている。また、表在性真菌感染防御に重要な IL-17A、IL-17F、IL-22 などのサイトカインに対する自己抗体の産生が CMC 発症に関与している可能性が示唆されている³⁴。

臨床像と重症度分類

1. 臨床症状

CMC、副甲状腺機能低下症、Addison 病の古典的 3 徴をはじめ、1 型糖尿病、甲状腺疾患、脱毛症や白斑などの皮膚症状、悪性貧血などの多彩な症状を認める (表 6)³⁵。初発症状としては、副甲状腺機能低下症や CMC が多く、年齢を重ねるにしたがって合併症が増加し、25 歳までにおよそ 2/3 の症例が古典的 3 徴を満たす。B 細胞機能は保たれており、深在性真菌感染症を引き起こすことは非常にまれである。しかし、慢性的な粘膜カンジダ症によって口腔癌や食道癌などのリスクが高くなる。

2. 検査所見

1 型糖尿病にかかわる GAD 抗体や甲状腺疾患にかかわる抗サイログロブリン抗体などに加えて、副甲状腺機能低下に関与する NACHT 抗体、副腎不全に

A(8)資料

関与する 21-OH 抗体、CMC に関与する IL-22 抗体などの臓器特異性を持った様々な自己抗体が検出される³⁵⁾。発症前から抗体の出現を認める場合もあり、疾患発症の予測に有用である。

臨床症状	頻度	発症年齢 (中央値)
副甲状腺機能低下症	73%	9歳
副腎不全	63%	13歳
慢性皮膚粘膜カンジダ症	77%	7.5歳
上記の古典的 3 徴	40%	14歳
性腺機能低下症	33%	18歳
糖尿病	8%	33歳
甲状腺機能低下症	19%	22歳
脱毛症	31%	19歳
白斑	15%	20歳
角結膜炎	12%	22歳
悪性貧血	15%	38歳
自己免疫性肝炎	4%	5.5歳
悪性腫瘍	10%	N/A

表 6. APECED にみられる臨床症状 (文献 35 より抜粋、一部改変)
(N/A: not available)

3. 鑑別診断

初発症状として CMC を呈する例は多く、その鑑別疾患として CARD9 欠損症、IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症、STAT1 機能獲得型変異などのカンジダに対して易感染性を示す疾患の鑑別が必要である (詳細は慢性皮膚粘膜カンジダ症の項を参照)。特に STAT1 機能獲得型変異は甲状腺疾患や 1 型糖尿病などの自己免疫疾患の合併も多く、鑑別疾患として重要である。また、副甲状腺機能低下症を認める症例では、DiGeorge 症候群との鑑別が必要となる場合がある。

4. 診断フローチャート

慢性皮膚粘膜カンジダ症の項を参照。

5. 重症度分類

自己免疫疾患に対するホルモン補充療法や免疫抑制薬の投与が必要な症例は重症である。それ以外の症例でも CMC が完全に治癒することはなく、経過で自己免疫性疾患を発症するリスクも高いため慎重な経過観察が必要である。

治療

CMC に対して抗真菌薬の内服・外用を行う（詳細は慢性皮膚粘膜カンジダ症の項を参照）。自己免疫性内分泌疾患に対して、ホルモン補充療法やステロイド・免疫抑制薬による免疫抑制療法（IS）が必要となる。

フォローアップ指針

ベースに易感染性がありながらも自己免疫疾患に対して積極的な IS が必要となる場合が多く、常に感染症に留意する必要がある。未発症患者についても定期的なフォローが必要である。

診療上注意すべき点

B 細胞機能は保たれており、治療に免疫抑制薬を必要とする場合もあることから、不活化ワクチンは適切な時期に接種することが推奨される。生ワクチンに関しては症例数が少なく、その安全性は不明である。

予後、成人期の課題

APECED 52 例の報告では観察期間中に 15 例が死亡し、死亡時の年齢中央値は 34 歳だった。APECED が関連した死因としては急性副腎不全（3 例）、悪性腫瘍（2 例）、低 Ca 血症（1 例）が報告されている³⁵⁾。

炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症

疾患背景

炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease : IBD）とは免疫機構の異常により免疫細胞が腸管細胞を攻撃することにより腸管に炎症を引き起こす疾患で、潰瘍性大腸炎やクローン病が該当する。多くは 15 歳から 35 歳頃に診断されるが、乳幼児期を含む小児期に発症することも稀ではない。小児期に発症した場合は両者の区別がつかない分類不能型炎症性腸疾患の割合が成人と比較して高く、炎症のタイプや治療反応性も多彩なため不均一な集団であると考えられてきたが、特に幼年期以前に発症する超早期発症型炎症性腸疾患では遺伝的要因が大きく関与することが明らかになってきた。そのなかで、免疫応答に関与する遺伝子が単一遺伝性に IBD を生じる原因遺伝子として同定されてきた（表 7）。代表的疾患として IL10 受容体異常症（IL-10Ra 欠損症, IL-10Rb 欠損症）に関して詳述する。

疾患名	遺伝形式	遺伝子	タンパク	機能
IL-10 欠損症	AR	<i>IL10</i>	IL10	インターロイキン 10, 炎症抑制
IL-10Ra 欠損症	AR	<i>IL10RA</i>	IL10Ra	インターロイキン 10 受容体, 炎症抑制
IL-10Rb 欠損症	AR	<i>IL10RB</i>	IL10Rb	インターロイキン 10 受容体, 炎症抑制
NFAT5 ハプロ不全症	AD	<i>NFAT5</i>	NFAT5	インターフェロンシグナル制御
TGFB1 欠損症	AR	<i>TGFB1</i>	TGF- β 1	TGF- β シグナル, 免疫調節
RIPK1 欠損症	AR	<i>RIPK1</i>	RIPK1	アポトーシス制御
ELF4 欠損症	XL	<i>ELF4</i>	ELF4	NK 細胞、T 細胞、マクロファージの調節、炎症抑制

表 7. 炎症性腸疾患を伴う免疫調節異常症に分類される代表的な原発性免疫不全症

IL-10 受容体異常症 (IL-10Ra 欠損症, IL-10Rb 欠損症)

疾患背景

近年、小児期早期発症型炎症性腸疾患 (very early onset IBD: VEO-IBD) の一部に、原発性免疫不全症などの単一遺伝子疾患が多く含まれていることが報告され、monogenic IBD として認知されている。IL-10 受容体異常症 (IL-10Ra 欠損症、IL-10Rb 欠損症) は、IL-10 のシグナル異常によって VEO-IBD を発症する常染色体劣性疾患で、monogenic IBD の代表的疾患である。本邦からの報告では 15 歳未満の難治性 IBD 患児 35 例のうち 5 例が monogenic IBD と診断され、うち 2 例が IL-10Ra 欠損症であったと報告されており³⁶、IL-10 受容体異常症が VEO-IBD の中に潜在している可能性が示唆されている。東アジアでは IL-10Ra 欠損症の報告が多い。

原因・病態

IL-10 は Treg やそのほかの免疫担当細胞から分泌される抑制性サイトカインであり、過剰な免疫応答や炎症を調整する重要なサイトカインである。IL-10 受容体異常症では、IL-10 シグナルの異常によって、腸管の過剰炎症を引き起こし VEO-IBD を発症すると考えられている。

臨床像と重症度分類

1. 臨床症状

ほとんどの症例が新生児期～乳児期早期に、発熱、下痢、血便、腹痛、体重増加不良、口内炎などの IBD に伴う症状を認める³⁷。また、重篤な肛門病変、皮疹や毛嚢炎、易感染性を合併する場合もある。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 合併例の報告もあり³⁸、生命予後に関与する。

2. 検査所見

一般的なリンパ球サブセットや免疫グロブリンには異常を認めない。フローサイトメトリーを用いた IL-10 受容体発現解析³⁹、末梢血単核球の IL-10 刺激後の STAT3 チロシンリン酸化の有無やサイトカイン産生能の評価が診断に有用である⁴⁰。最終的に遺伝子解析にて確定診断する。東アジアでは IL-10Ra 欠損症の複合ヘテロ変異の報告が多い⁴¹。

3. 鑑別診断

VEO-IBD を呈するほかの PID が鑑別となる。特に XIAP 欠損症、慢性肉芽腫症、IPEX 症候群、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症などが重要である。

臨床所見からこれらを鑑別することは困難であり、遺伝子解析が必要となる。

4. 重症度分類

IBD 発症例は乳児期早期から発症し治療抵抗性を認めるため、基本的に診断例は重症である。

診断

早期発症型炎症性腸疾患の背景には一定の割合で原発性免疫不全症が存在するが、臨床所見から原因を類推することは困難である。疑った場合には遺伝子検査（責任遺伝子のパネルシーケンス）を施行する必要がある。

治療

ステロイド、アザチオプリン、TNF 阻害薬などの免疫抑制療法（IS）を行うが、治療抵抗性をしめし腸切除などの外科的処置が必要となる場合もある。根治療法として造血細胞移植（HCT）の有効性が報告されており³⁸⁾、コントロールが困難な症例では HCT が推奨される。一方で、HCT 例で死亡率がやや高いという報告も存在し⁴¹⁾、その時期や方法に関しては今後の検討課題である。

フォローアップ指針

栄養不良と IS による感染症などに留意しつつ、適切な時期に外科的処置の介入と HCT の施行を検討する必要がある。

診療上注意すべき点

ワクチンに対する抗体産生に問題は認めなかったとの報告があるが⁴²⁾、安全性や有効性に関する最終的な結論はでていない。ただし、乳児期早期より免疫抑制療法が必要となる症例が多く、感染予防のために適切な時期にワクチン接種を行うことが望ましいと考えられる。

予後、成人期の課題

免疫抑制治療のみで緩解を維持することは困難であり、栄養不良や重症感染症によって死に至る例もある。長期予後改善のためには HCT が推奨される³⁸⁾。DLBCL の合併も生命予後にとって重要である。

参考文献

- 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; 42:1473-1507.
- 2) Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 2007;86:58-65.
- 3) Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H, et al. Subtypes of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan Based on Genetic and Functional Analyses of Cytotoxic T Lymphocytes. *PLoS One*. 2010;5:e14173.
- 4) Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int*. 2016;58:817-25.
- 5) Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118:4041-52.
- 6) Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol*. 2011;163:271-83.
- 7) Yasumi T, Hori M, Hiejima E, et al. Laboratory parameters identify familial haemophagocytic lymphohistiocytosis from other forms of paediatric haemophagocytosis. *Br J Haematol*. 2015;170:532-8.
- 8) Pagel J, Beutel K, Lehmborg K, et al. Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood*. 2012;119:6016-24.
- 9) Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood*. 2002;99:61-6.
- 10) Murata Y, Yasumi T, Shirakawa R, et al. Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein. *Blood*. 2011;118:1225-30.
- 11) Shibata H, Yasumi T, Shimodera S et al. Human CTL-based functional analysis shows the reliability of a munc13-4 protein expression assay for FHL3 diagnosis. *Blood*. 2018;131:2016-25.
- 12) Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood*. 2012;119:2754-63.
- 13) Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1508-1517.
- 14) Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in Children with

- Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2020;382:1811-22.
- 15) Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2006;107:1233-6.
 - 16) Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol.* 2019;109:206-213.
 - 17) Horne A, Trottestam H, Aricò M et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2008;140:327-35.
 - 18) Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr.* 1982;100:731-7.
 - 19) Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D et al. Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients With the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2411.
 - 20) Kobayashi I, Imamura K, Yamada M, et al. A 75-kD autoantigen recognized by sera from patients with X-linked autoimmune enteropathy associated with nephropathy. *Clin Exp Immunol.* 1998;111:527-31.
 - 21) Kobayashi I, Kubota M, Yamada M, et al. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clin Immunol.* 2011;141:83-9.
 - 22) Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, et al. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)CD25(+)CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin Immunol.* 2011;141:111-20.
 - 23) Barzagli F, Amaya Hernandez LC, Neven B et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1036-49.
 - 24) Schubert D, Bode C, Kenefeck R et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014;20:1410-16.
 - 25) Kuehn HS, Ouyang W, Lo B et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014;345:1623-27.
 - 26) Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, et al. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. *J Clin Immunol.* 2016;36:28-32.
 - 27) Verma N, Burns SO, Walker LSK, et al. Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations. *Clin Exp*

- Immunol.* 2017;190:1-7.
- 28) Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1932-46.
 - 29) Jamee M, Hosseinzadeh S, Sharifinejad N, et al. Comprehensive comparison between 222 CTLA-4 haploinsufficiency and 212 LRBA deficiency patients: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2021;205:28-43.
 - 30) Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science.* 2015;349:436-40.
 - 31) Slatter MA, Engelhardt KR, Burroughs LM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA4 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:615-19.
 - 32) Nagamine K, Peterson P, Scott HS et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet.* 1997;17:393-8.
 - 33) Buzi F, Badolato R, Mazza CC, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3146-8.
 - 34) Humbert L, Cornu M, Proust-Lemoine E, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *Front Immunol.* 2018;9:2570.
 - 35) Bruslerud Ø, Oftedal BE, Landegren N, et al. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2975-83.
 - 36) Suzuki T, Sasahara Y, Kikuchi A et al. Targeted Sequencing and Immunological Analysis Reveal the Involvement of Primary Immunodeficiency Genes in Pediatric IBD: a Japanese Multicenter Study. *J Clin Immunol.* 2017;37:67-79.
 - 37) Huang Z, Peng K, Li X, et al. Mutations in Interleukin-10 Receptor and Clinical Phenotypes in Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Chinese VEO-IBD Collaboration Group Survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:578-90.
 - 38) Neven B, Mamessier E, Bruneau J, et al. A Mendelian predisposition to B-cell lymphoma caused by IL-10R deficiency. *Blood.* 2013;122:3713-22.
 - 39) Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361:2033-45.
 - 40) Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology.* 2012;143:347-55.
 - 41) Zheng C, Huang Y, Hu W et al. Phenotypic Characterization of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease with Interleukin-10 Signaling

Deficiency: Based on a Large Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:756-766.

- 42) Yazdani R, Moazzami B, Madani SP et al. Candidiasis associated with very early onset inflammatory bowel disease: First IL10RB deficient case from the National Iranian Registry and review of the literature. *Clin Immunol.* 2019;205:35-42.

第2章 推奨

CQ1. 臨床症状や一般検査所見から原発性 HLH と二次性 HLH を鑑別できるか？

推奨

臨床症状から原発性 HLH と二次性 HLH を鑑別することは困難である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

背景

HLH は原発性 HLH と二次性 HLH に大別される。HLH を診断した際には、二次性 HLH の原因となる感染症や悪性腫瘍、自己免疫疾患、自己炎症疾患などの基礎疾患の検索が必要である。しかし、感染症の存在は必ずしも原発性 HLH を否定するものではなく、基礎疾患が同定されない症例も多いため、その鑑別に難渋する。しかし、原発性 HLH と二次性 HLH では造血細胞移植の必要性などその治療方針が異なることから、速やかに鑑別を行うことが望まれる。

科学的根拠

白皮症を伴う FHL 症候群（CHS や GS2 など）を除き、FHL をはじめとする原発性 HLH では、HLH が唯一の症状であり、その臨床症状から疾患を推測することは困難である。1 歳未満に発症した HLH の中では FHL の頻度が多いが、幼児期～学童期では本邦では EBV-HLH の頻度が多い¹⁾。

また、血液検査所見では、他の HLH と比較して FHL では、リンパ球比率高値、血清 sIL-2R/フェリチン比高値²⁾、血清ビリルビン高値³⁾などの特徴を認めることが報告されており、その鑑別に有用である。ただし、これらのバイオマーカーは病状によって変化するため、その解釈には注意が必要である。NK 活性については、原発性 HLH のほとんどの症例で低下するが、二次性 HLH でも低下を認める場合があり、それのみで鑑別を行うことは困難である。HLH 症例の中から FHL を鑑別する際には NK 活性（AUC 0.690）よりも perforin 発現解析と脱顆粒機能解析（CD107a）を組み合わせた評価（AUC 0.838）の方が有用であると報告されている⁴⁾。

解説

原発性 HLH では、今のところ臨床症状から原発性 HLH と二次性 HLH を鑑別することは困難である。近年、鑑別に有用とされるバイオマーカー（リンパ球比率高値、血清 sIL-2R/フェリチン比高値など）が報告されており、これらの所

A(8)資料

見を参考に FHL が疑われる場合には造血細胞移植にむけて速やかに準備を進める必要があり、躊躇せず蛋白発現解析や脱顆粒機能解析などの特殊検査や遺伝子検査に進むべきである。

検索式：(hemophagocytic lymphohistiocytosis) AND (primary OR familial) AND (differentiation OR diagnosis)

参考文献

- 1) Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007;86:58-65.
- 2) Yasumi T, Hori M1, Hiejima E, et al. Laboratory parameters identify familial haemophagocytic lymphohistiocytosis from other forms of paediatric haemophagocytosis. *Br J Haematol.* 2015;170:532-8..
- 3) Ozen S, Dai A, Coskun E, et al. Importance of hyperbilirubinemia in differentiation of primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6:e2014067
- 4) Rubin TS, Zhang K, Gifford C et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. *Blood.* 2017 ;129:2993-9.

CQ2. 造血細胞移植は FHL の治療として適応となるか？

推奨

FHL と確定診断した場合、HLH の炎症鎮静後速やかに造血細胞移植を施行すべきである。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

背景

古典的 FHL では、未治療で経過観察した場合の生命予後は 2 か月といわれている。今のところ造血細胞移植 (HCT) は本疾患における唯一の根治療法であり、HCT の成否が生命予後に直結する。HLH 未発症例や成人発症例に対する移植の適応は明らかでない。

科学的根拠

海外からの報告では、HLH-2004 のプロトコールにて治療された FHL 患者の 5 年生存率は 59% (FHL 以外の HLH 患者 64%) であったのに対し、79% の FHL 患者に HCT が施行され、その後の 5 年生存率は 70% (FHL 以外の HLH

患者 54%) と移植施行例で予後の改善を認めていた¹⁾。本邦からの報告でも同様に、3年生存率が FHL で 66.7% (EBV-HLH 85.3%) であったのに対し、FHL9 例中 7 例に HCT が施行され、その後の 3 年生存率は FHL 例で 85.7% (EBV-HLH 66.7%) であったと報告されており²⁾、HCT の有無は FHL の長期予後に大きく影響していた。また、造血細胞移植未施行の HLH 死亡例の解析では治療開始 120 日以降に死亡した 16 例のうち 8 例が FHL 症例で、すべての症例で原疾患の再燃が原因と考えられており、FHL 症例に対する早期の HCT の必要性が示唆されている¹⁾。また、HCT 前の炎症の鎮静化が移植の成否に影響し、寛解例の移植後 3 年生存率が 83.3%であったのに対し、非寛解例は 54.5% と報告されている²⁾。

未発症例に対する HCT の有効性に関してはいまだエビデンスは少ないものの、HLH 発症前に HCT を施行した症例の生存率が 93%であったのに対し、HLH 発症後に HCT を施行した症例の生存率は 64%と発症前の HCT の有効性を示唆する報告がある³⁾。

解説

FHL に対する治療は、HLH-2004 のプロトコルを参考にまずは HLH の炎症を鎮静化し、鎮静後早期に HCT を施行することが重要である。未発症例においても、よいドナーがいれば HLH 発症前に HCT を施行することも考慮される。

検索式：(hemophagocytic lymphohistiocytosis) AND (primary OR familial) AND (hematopoietic cell transplantation)

参考文献

- 1) Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130:2728-38.
- 2) Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol*. 2019;109:206-213.
- 3) Lucchini G, Marsh R, Gilmour K et al. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2018 ;132:2088-96

CQ3. 造血細胞移植は IPEX 症候群の治療として適応となるか？

推奨

IPEX 症候群では造血細胞移植は唯一の根治療法であり、難治性腸症やコントロール不良な自己免疫疾患を合併している場合に、ドナーや臓器障害の有無などを考慮し、適切な時期に造血細胞移植を施行することが推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

背景

IPEX 症候群では免疫抑制療法 (IS) の有効性が報告されているが、その効果は短期的であり、徐々に感染症や臓器障害などの治療に伴う合併症や自己免疫疾患の再燃により長期的な効果は期待できない。造血細胞移植 (HCT) は IPEX 症候群の唯一の根治療法であり、その有効性が報告されている。

科学的根拠

骨髄非破壊的前処置を用いた HCT の導入によって IPEX 症候群に対する HCT の成績は大幅に改善した¹⁾。HCT の有無によって生存率を比較した海外の報告では、10 年生存率は HCT 施行群が 72.8%であったのに対し、未施行群は 57.3%であり、有意にその生命予後が改善されたと報告されている ($p = 0.02$)²⁾。また、IS と比較した別の報告でも、10 年生存率では差はなかったものの (HCT 群 73.2% vs IS 群 86.8%)、30 年生存率では IS 群が 65.1%と低下しているのに対し、HCT 群では移植施行 2.5 年後以降は死亡例を認めず、長期的な予後が改善される可能性が示唆された³⁾。また、HCT 群では新たな自己免疫疾患の発症が 17%と IS 群 51%と比較して有意に少なく ($p = 0.01$)、寛解維持に有効であると考えられる³⁾。移植時期としては、移植時点での臓器障害が少ないほうがその成績は良好であり³⁾、自己免疫疾患や免疫抑制剤によって臓器障害が進む前の適切な時期に HCT を考慮すべきである。

解説

IPEX 症候群では、短期的な予後は HCT 施行例と IS 施行例で明らかな差を認めないものの、難治例においては自己免疫疾患をコントロールし長期的予後を改善するために、適切な時期に HCT を施行することが検討される。

検索式：(IPEX syndrome) AND (treatment OR hematopoietic cell transplantation)

参考文献

- 1) Rao A, Kamani N, Filipovich A, et al. Successful bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Blood*. 2007;109:383-5
- 2) Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D et al. Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients with the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:2411.
- 3) Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1036-49.

CQ4. 造血細胞移植は IL-10 受容体欠損症の治療として適応となるか？

推奨

IL10 受容体欠損症に対する造血細胞移植は根治が見込める治療法であり、腸炎のコントロールが困難な症例に対して適切な時期に施行することが推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

背景

IL10 受容体欠損症では、ステロイドやその他の免疫抑制療法に対して治療抵抗性を示すことが多い。根治療法として造血細胞移植（HCT）の有効性が報告されている。

科学的根拠

IL10 受容体欠損症に対する HCT は 2009 年に初めて症例報告され、移植に関連した大きな有害事象はなく移植後は寛解を維持したとしている¹⁾。その後、9 名の IL10/IL10 受容体異常症患者を対象とした観察研究では、移植群（3 名）においては全例で寛解を得たが、非移植群（6 名）では死亡を含め全例で寛解に至らなかったとしている²⁾。IL10 受容体異常症患者 20 名に対して臍帯血移植を行った中国からの報告では、5 名が移植後 2 か月以内に死亡（3 名が敗血症、2 名が生着不全）、1 名が移植後半年以内に死亡（特発性間質性肺炎）、フォローアップ可能であった 7 名で移植後半年以上寛解を維持できたとしている³⁾。なお、長期的な生存率等のデータがなく、概ね 1 年程度という短期間での評価のみとなっている。

解説

希少疾患のため報告数が限られており、移植レジメンや最適な移植時期などについて今後の検討が必要である。

検索式：(IL10) AND (deficiency OR deficient) AND (hematopoietic cell transplantation)

参考文献

- 1) Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361:2033-45.
- 2) 2. Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, et al. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:825-30.
- 3) 3. Zheng C, Huang Y, Hu W et al. Phenotypic Characterization of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease with Interleukin-10 Signaling Deficiency: Based on a Large Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:756-766.

白血球接着不全症

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 $\beta 2$ 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: セレクトイ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、血管内皮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する (Inside out pathway) こと

A(8)資料

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チンに、白血球表面のセレクチンリガンド（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（leukocyte adhesion deficiency: LAD）の分類：

1) LAD-I

B2 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

セレクチ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、B2 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

B 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/ μ 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
(ア)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）

A(8)資料

- 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

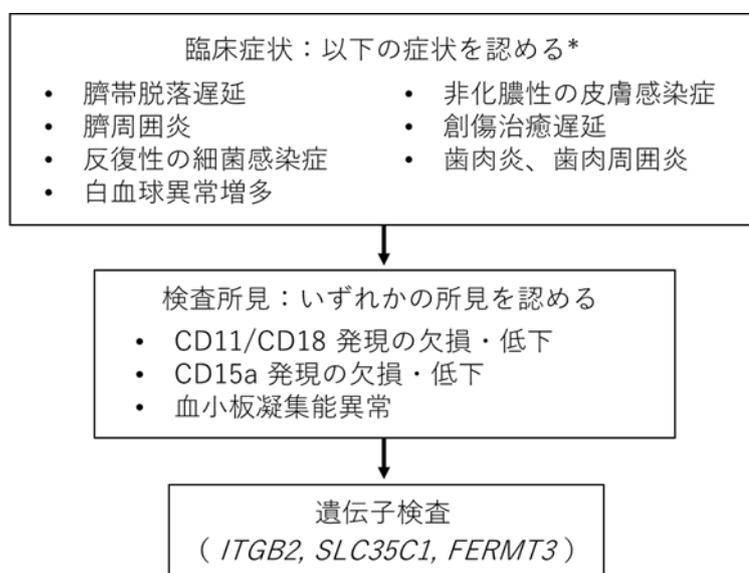
好中球のシアリルルイス X (CD15a) 発現が低下し、*SLC35C1* の遺伝子変異

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/ μ 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、痙攣、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. Should all infants with delayed umbilical cord separation be investigated for leucocyte 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. Complementation 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* **2009**; 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 EG, 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, 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.
- 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。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 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、骨髓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。

1. “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, Salzmann-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, Sepp N, Jabkowski J. An adult with severe leukocyte adhesion deficiency type 1. *JAAD 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. Leucocyte 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.

CQ2. 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。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 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。

1. “leukocyte adhesion deficiency” AND “antimicrobial 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-Grospierre 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. Leucocyte 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。

エビデンスレベル D 推奨の強さ 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。保険適用外であるが、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。

1. “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。

エビデンスレベル D 推奨の強さ 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。

1. “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.

Shwachman-Diamond 症候群

1 章 疾患の解説

疾患背景

Shwachman-Diamond 症候群 (Shwachman-Diamond syndrome : SDS) は、造血不全症、膵外分泌不全および骨格異常を特徴とし、常染色体潜性 (劣性) の遺伝形式をとる疾患で、1964 年に Shwachman ら^[1]により初めて報告された。骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome : MDS) や急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) の発症リスクが高く、15~30%の患者にみられるとされ、これらが予後を左右する。発症頻度は、欧米では 76,000 人に 1 人と推定され、男女比は 1.6 : 1 と報告されている^[2]。本邦では稀とされてきたが、本疾患に対する認知度の高まりとともに診断例が増加し、難治性下痢の全国調査では 24 名が報告されている^[3]。

病因・病態

リボソーム合成異常を病態とし、約 90%の症例で *SBDS* 遺伝子に病的バリエーションを認める^[4]。その他、*DNAJC21* 遺伝子および *EFL1* 遺伝子も原因遺伝子として報告されている。^[5-8] *SBDS* 遺伝子 exon2 における 183-184TA>CT、258+2T>C が高頻度に認められる変異である^[4]。*SBDS*、*DNAJC21* および *EFL1* はリボソームの 60S サブユニットと 40S サブユニットが結合し、80S リボソームが形成される過程に必要な蛋白である。60S サブユニットが 40S サブユニットと結合するためには、eIF6 が 60S サブユニットから放出される必要があり、SDS ではその過程の障害により 80S リボソームの生成が阻害されると考えられている^[7,9]。*SBDS* 遺伝子変異の種類と臨床症状、重症度および予後の関係は明らかではない^[10]。また、*SRP54* 遺伝子も膵外分泌不全を伴う先天性好中球減少症の原因遺伝子として報告され、常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとる^[8,11]。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

乳幼児期から膵外分泌不全による慢性下痢、体重増加不良を認め、好中球減少を契機に診断されることが多い。骨格異常としては、低身長、胸郭異常、骨幹端異形成などがみられる。肝障害、行動異常および歯牙異常も頻度が高い。約半数の SDS 患者では膵外分泌機能が年長になるにつれ改善する^[12]。

2) 身体所見

A(8)資料

古典的な症状は、成長障害、低身長、摂食困難、脂肪便、好中球減少に関連した再発性感染症だが、**SDS**の臨床症状はさまざまで、**SBDS**遺伝子異常によって診断が確定した患者の約半数にはこれらの症状がそろわなかった^[13]。低身長や胸郭異常などの骨格異常、歯のエナメル質欠損などの歯牙異常の頻度も高い^[14, 15]。

3) 検査所見

本疾患では好中球減少はほぼ全例に認められるが、程度はさまざまで、間欠的な場合もある。B細胞などのリンパ球減少を伴うことがある^[16]。貧血は80%で認められ、大球性が多く、ヘモグロビンF (HbF)が高値である。骨髄は通常低形成で、しばしば軽度の異形成を伴う。染色体異常としてi(7q)およびdel(20q)がよく認められ^[17, 18]、これらはむしろMDS/AMLの発症リスクの低下に関連する可能性が指摘されている^[19-21]。

膵外分泌機能評価は容易ではないが、膵型アミラーゼおよび血清リパーゼの低下、便中脂肪の存在および超音波検査、CT、MRIにおける脂肪膵の有無を評価する。血中の脂溶性ビタミン濃度低下も参考所見となる。

SDSが疑われる場合は遺伝子検査を行い、**SBDS**遺伝子、**DNAJC21**遺伝子または**EFL1**遺伝子の病的バリエーションが両アリルに同定されれば確定診断となる。可能であれば**SRP54**遺伝子など病態からの鑑別が困難な疾患の原因遺伝子についても検討されることが望ましい。

4) 鑑別診断

Fanconi貧血、先天性角化不全症など他の先天性骨髄不全症や重症先天性好中球減少症が鑑別となる。また、膵外分泌不全症をきたしうる疾患としてPearson症候群および嚢胞性線維症も重要な鑑別疾患である。

5) 重症度分類

骨髄不全症の重症度に関しては、再生不良性貧血の重症度分類に準じる。MDSおよびAMLへの進展例は最重症と位置付ける。

再生不良性貧血の重症度基準（平成29年度修正）

stage1 軽症 下記以外で輸血を必要としない

stage2 中等症 以下の2項目以上を満たし、

a 赤血球輸血を必要としない

b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月2単位未

満である

A(8)資料

		網赤血球	60,000 / μ L 未満
		好中球	1,000 / μ L 未満
		血小板	50,000 / μ L 未満
stage3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、毎月2単位以上の赤血球輸血が必要とする	
		網赤血球	60,000 / μ L 未満
		好中球	1,000 / μ L 未満
		血小板	50,000 / μ L 未満
stage4	重症	以下の2項目以上を満たす	
		網赤血球	40,000 / μ L 未満
		好中球	500 / μ L 未満
		血小板	20,000 / μ L 未満
stage5	最重症	好中球 200 / μ L 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす	
		網赤血球	20,000 / μ L 未満
		血小板	20,000 / μ L 未満

診断

診断基準

下記Iの臨床症状および検査所見を満たし、IIの遺伝子検査で病的バリエントが同定されたものを SDS と確定診断する[2]。遺伝子検査で *SBDS*、*DNAJC21*、*EFL1* 遺伝子の病的バリエントを片アレルのみ、あるいは病的バリエントは認めないが臨床症状および検査所見から SDS の疑いが強いものについては、専門医にコンサルトする。

I. 臨床診断：血球減少（いずれか1系統）および膵外分泌機能不全のいずれも認める。

1. 血球減少

- 好中球減少（1500 / μ L 未満）（3 か月間に少なくとも2回）
- 産生能低下による血球減少（3 か月間に少なくとも2回）
（参考所見）

a. HbF の持続高値

- 赤血球の MCV 上昇（ただし溶血や栄養障害など他の原因を除外）

2. 膵外分泌機能不全

- 年齢別基準値からの膵酵素低下（便中エラスターゼ、血清トリプシノーゲン、血清アミラーゼ、血清リパーゼ）

A(8)資料

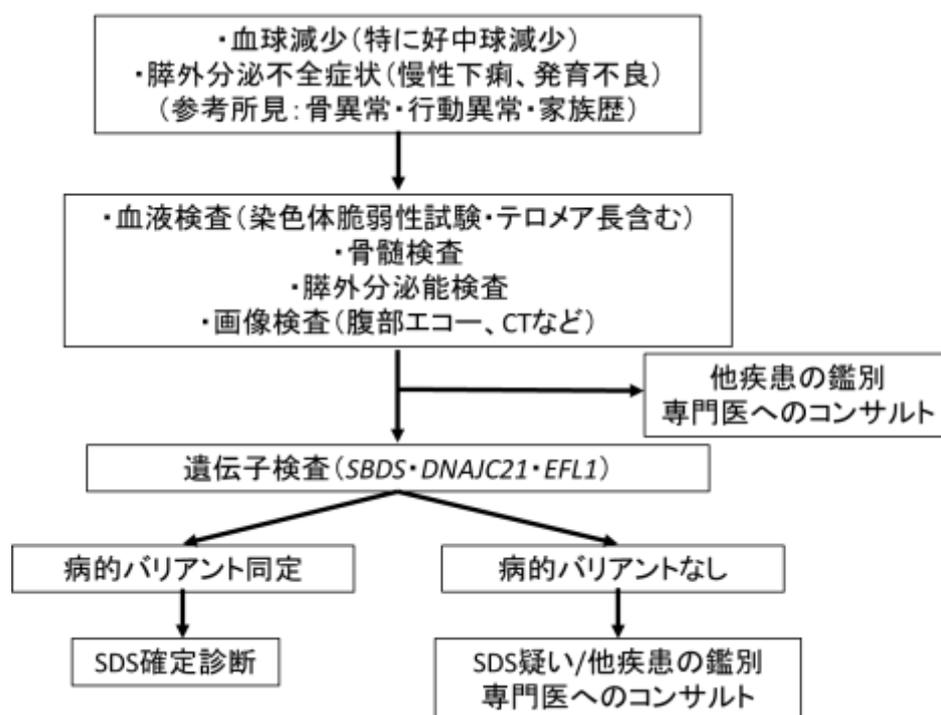
(参考所見)

- a. 便中脂質異常 (72 時間)
 - b. 少なくとも 2 つ以上の脂溶性ビタミンの低下 (ビタミン A, D, E, K)
 - c. 膵臓の脂肪化 (超音波、CT、MRI もしくは剖検による病理所見)
3. その他 SDS を示唆する所見：
- a. 骨異常：骨幹端軟骨異形成による骨変形など
 - b. 発達遅滞・学習障害・行動異常
 - c. 家族歴 (1 親等内または同胞に SDS と診断された家族がいる)

4. その他の膵外分泌不全と骨髄不全の原因を除外

II. 遺伝子診断：SBDS、DNAJC21、EFL1 遺伝子の病的バリエントを両アリルに認める。

診断フローチャート



治療

(1) 血液学的異常

貧血、血小板減少に対しては適宜輸血を行う。重症細菌および真菌感染をきたす、もしくは反復する場合は G-CSF 投与を考慮する。感染管理に難渋する例、重度の骨髄不全および MDS/AML への進展例は造血細胞移植の適応となる。MDS/AML に進展してからの造血細胞移植成績は不良であり、MDS/AML

A(8)資料

の発症前に移植を行うことが望ましい^[13, 22, 23]。

(2) 膵外分泌不全

パンクレアチン、パンクレリパーゼなどを用いた膵酵素補充療法が主体となる。SDS では年齢とともに膵機能の改善が得られ、治療を中止できることも多い。脂溶性ビタミンが低値である場合はビタミン製剤の補充も行う。

フォローアップ指針

MDS/AML への進展が予後に大きく影響する。過去の報告では SDS 患者の 40%が血球数の変動を伴わずに MDS を発症しており (6 人/15 人)、定期的な骨髄検査で細胞形態、細胞密度、および核型を評価することが血液悪性腫瘍への進展を早期に検出するために有用である可能性がある^[22, 23]。染色体異常として i(7q)および del(20q)がよく認められるが、これらはむしろ MDS/AML の発症リスク低下に関連する可能性が指摘されている^[19-21]。また、これまで固形腫瘍の合併は少ないと報告されていたが、近年成人例に報告されている^[24]。血液悪性腫瘍に比較してその頻度は少ないものの、SDS 症例における長期予後の改善や新規診断例の増加に伴い、今後は注意が必要となる可能性がある。

診療上注意すべき点

特に重症かつ持続的な好中球減少症を伴う症例で、歯肉炎および歯周感染症が問題となる^[15]。低成熟、低石灰化、低形成など、歯のエナメル質欠損 (歯の異形成) の発生率も高く、SDS 患者の診療において歯科との連携は必須である。

予後、成人期の課題

SDS は希少疾患であり自然歴についての情報は十分でない。SDS の症状や合併症は年齢とともに変化することを念頭においてフォローする必要がある。重度の骨髄不全は主に幼児期に発生し、MDS/AML 発症リスクは年齢とともに上昇する^[13, 25]。MDS/AML 合併例は予後不良である^[26]。多臓器にわたる症候および合併症が多いため、これに応じて多職種と連携をとりながら診療を継続することが重要である。

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 39
- 指定難病

原發性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Shwachman, H., et al., THE SYNDROME OF PANCREATIC INSUFFICIENCY AND BONE MARROW DYSFUNCTION. *J Pediatr*, 1964. **65**: p. 645-63.
- 2) Dror, Y., et al., Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 2011. **1242**: p. 40-55.
- 3) Ikuse, T., et al., Shwachman-Diamond syndrome: Nationwide survey and systematic review in Japan. *Pediatr Int*, 2018. **60**(8): p. 719-26.
- 4) Boocock, G.R., et al., Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet*, 2003. **33**(1): p. 97-101.
- 5) Dhanraj, S., et al., Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood*, 2017. **129**(11): p. 1557-62.
- 6) Stepensky, P., et al., Mutations in EFL1, an SBDS partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome. *J Med Genet*, 2017. **54**(8): p. 558-66.
- 7) Tan, S., et al., EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood*, 2019. **134**(3): p. 277-90.
- 8) Bousfiha, A., et al., Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*, 2020. **40**(1): p. 66-81.
- 9) Warren, A.J., Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. *Adv Biol Regul*, 2018. **67**: p. 109-27.
- 10) Hashmi, S.K., et al., Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clin Genet*, 2011. **79**(5): p. 448-58.
- 11) Bellanné-Chantelot, C., et al., Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. *Blood*, 2018. **132**(12): p. 1318-31.
- 12) Hill, R.E., et al., Steatorrhea and pancreatic insufficiency in Shwachman syndrome. *Gastroenterology*, 1982. **83**(1 Pt 1): p. 22-7.
- 13) Myers, K.C., et al., Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. *J Pediatr*, 2014. **164**(4): p. 866-70.
- 14) Ginzberg, H., et al., Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr*, 1999. **135**(1): p. 81-8.

- 15) Hall, G.W., P. Dale, and J.A. Dodge, Shwachman-Diamond syndrome: UK perspective. *Arch Dis Child*, 2006. **91**(6): p. 521-4.
- 16) Bezzetti, V., et al., Peripheral blood immunophenotyping in a large cohort of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer*, 2019. **66**(5): p. e27597.
- 17) Dror, Y., et al., Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp Hematol*, 2002. **30**(7): p. 659-69.
- 18) Smith, A., et al., Intermittent 20q- and consistent i(7q) in a patient with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*, 2002. **19**(7): p. 525-8.
- 19) Valli, R., et al., Shwachman-Diamond syndrome with clonal interstitial deletion of the long arm of chromosome 20 in bone marrow: haematological features, prognosis and genomic instability. *Br J Haematol*, 2019. **184**(6): p. 974-81.
- 20) Cesaro, S., et al., A Prospective Study of Hematologic Complications and Long-Term Survival of Italian Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome. *J Pediatr*, 2020. **219**: p. 196-201 e1.
- 21) Minelli, A., et al., The isochromosome i(7)(q10) carrying c.258+2t>c mutation of the SBDS gene does not promote development of myeloid malignancies in patients with Shwachman syndrome. *Leukemia*, 2009. **23**(4): p. 708-11.
- 22) Myers, K., et al., Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Shwachman-Diamond Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020. **26**(8): p. 1446-51.
- 23) Myers, K.C., et al., Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Haematology*, 2020. **7**(3): p. e238-46.
- 24) Bou Mitri, F., et al., Shwachman-Diamond syndrome and solid tumors: Three new patients from the French Registry for Severe Chronic Neutropenia and literature review. *Pediatr Blood Cancer*, 2021. **68**(7): p. e29071.
- 25) Furutani, E., et al., Hematologic complications with age in Shwachman-Diamond syndrome. *Blood Advances*, 2022. **6**(1): p. 297-306.
- 26) Cesaro, S., et al., Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: a retrospective analysis and a review of the literature by the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (SAAWP-EBMT). *Bone Marrow Transplant*, 2020. **55**(9): p. 1796-809.

2章 推奨

CQ1. アンドロゲン製剤は骨髄不全症の治療選択肢となるか？

推奨

アンドロゲン製剤は骨髄不全症に対して第一選択薬として使用することを推奨できるエビデンスはない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ なし

要約

本疾患へのアンドロゲンの効果に関してはデータが乏しく、第一選択薬として使用することを推奨できるエビデンスはない^[1]。

解説

本疾患と同様の先天性骨髄不全症である先天性角化不全症を中心に骨髄不全症に対して蛋白同化ホルモンが造血能回復に対して有効であることが示されている^[2,3]。本疾患においても蛋白同化ホルモン投与で反応があったとする報告があるが、報告はわずかで一般的に推奨されていない^[1]。また、もともと肝障害の合併が多い疾患であるため、他の先天性骨髄不全症に比較して肝障害が高度に出る可能性があり、第一選択薬として使用することは積極的には推奨されない。

検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 3 件を参考文献とした。

1. “Shwachman-Diamond syndrome” AND “treatment” 79 件
2. “Bone marrow failure” AND "androgen" 32 件

参考文献

- 1) Dror, Y., et al., Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1242:40-55.
- 2) Townsley, D.M., et al., Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med.* 2016; 374(20):1922-31.
- 3) Catala, A., et al., Androgen therapy in inherited bone marrow failure syndromes: analysis from the Canadian Inherited Marrow Failure Registry. *Br J Haematol.* 2020; 189(5):976-81.

CQ2. 造血細胞移植は根治療法として適応となるか？

推奨

重度の骨髄不全症例および MDS/AML 進展例に対して造血細胞移植は推奨される。ただし、その時期と方法については慎重に検討する。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

要約

SDS における血液学的異常に対する唯一の根治療法は造血細胞移植である。感染コントロール不良例や MDS/AML 進展例では予後不良であり、根治療法として造血細胞移植が必要である。

解説

造血細胞移植後の生存率は、重度骨髄不全症で約 70～80%、MDS/AML で 30～40%と移植時の病態により異なる^[1,2]。SDS においては、生着不全、臓器障害などの合併症により移植成績は不良であったが、近年、強度減弱前処置を用いた移植法による成功例の報告がされている^[3]。MDS/AML 発症例では移植後の全生存率が大きく低下するため、定期的な骨髄検査が MDS 進展の早期検出に有用である可能性がある^[4,5]。至適前処置、GVHD 予防法、MDS/AML 発症リスクの予測および適切な移植時期については今後の課題である^[6]。TP53 遺伝子の体細胞変異が MDS/AML の発症リスクの程度と関連している可能性がある^[7,8]。

検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 8 件を参考文献とした。

1. “Shwachman-Diamond syndrome” AND “transplantation” 103 件
2. “Shwachman-Diamond syndrome” AND “leukemia” 126 件

参考文献

- 1) Cesaro, S., et al., Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: a retrospective analysis and a review of the literature by the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (SAAWP-EBMT). Bone Marrow Transplant. 2020; 55(9): 1796-809.

- 2) Myers, K., et al., Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Shwachman-Diamond Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(8):1446-51.
- 3) Bhatla, D., et al., Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42(3):159-65.
- 4) Myers, K.C., et al., Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. *J Pediatr.* 2014; 164(4):866-70.
- 5) Myers, K.C., et al., Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Haematology.* 2020; 7(3):e238-46.
- 6) Cesaro, S., et al., Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: a retrospective analysis and a review of the literature by the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (SAAWP-EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(9):1796-1809.
- 7) Link DC. Mechanisms of leukemic transformation in congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol.* Jan 2019; 26(1):34-40. doi:10.1097/MOH.0000000000000479
- 8) Kennedy, A.L., et al., Distinct genetic pathways define pre-malignant versus compensatory clonal hematopoiesis in Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Commun.* 2021; 12(1):1334.

CQ3. G-CSF は MDS/AML の発症リスクに影響するか？

推奨

G-CSF 投与による MDS/AML の発症リスクへの影響は明確でないが、投与に際しては慎重な経過観察を行う。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

SDS 患者に対する G-CSF 投与が MDS/AML の発症リスクに影響するかは十分なデータがないが、長期投与が MDS/AML の進展に関与する可能性があり、G-CSF 投与を行う例では慎重なフォローアップが望ましい。

解説

SDS において G-CSF 投与は多くの場合必要ないが、細菌や真菌の感染に難渋する場合には使用が考慮される^[1]。フランスの 102 名の SDS 患者レジストリでは 17 名の患者に G-CSF が投与され、その多くが感染時のみの投与であった^[2]。長期の G-CSF 投与が MDS/AML の発症リスクを上昇させるかについては、SDS が希少疾患であることに加え、G-CSF 投与による予後の改善が発症リスク期間の長期化に寄与する可能性、疾患の重篤度が悪性疾患の発症リスクと相関する可能性などの交絡から明確には示されていない^[3]。しかしながら、同様に先天性好中球減少症の一つである重先天性好中球減少症では、長期間の G-CSF 投与により MDS/AML に進展する症例の増加が報告されており、SDS でも同様である可能性がある^[4]。G-CSF を長期に使用する場合は、好中球数の正常化ではなく感染の予防を目的とする。また、定期的な骨髄検査が MDS 進展の早期検出に有用である可能性があり^[1,3]、G-CSF 投与を要する症例では特に慎重なフォローアップを行う。

検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 4 件を参考文献とした。

1. “Shwachman-Diamond syndrome” AND “G-CSF” 14 件
2. “Shwachman-Diamond syndrome” AND “myelodysplastic syndrome” 62 件

参考文献

- 1) Nelson A, Myers K. Shwachman-Diamond Syndrome. 2008 Jul 17 [updated 2018 Oct 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301722.
- 2) Donadieu, J., et al., Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica*. 2012; 97(9):1312-9.
- 3) Myers, K.C., et al., Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Haematology*. 2020; 7(3):e238-46.
- 4) Rosenberg, P.S., et al., The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006; 107(12):4628-35.

ミエロペルオキシダーゼ欠損症 (MPO 欠損症)

1 章 疾患の解説

疾患背景

ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase: MPO) は、好中球のアズール顆粒ならびに単球のライソゾーム顆粒に含まれる酵素群の一つであり、過酸化水素 (H₂O₂) と塩素イオン (Cl⁻) から殺菌能のある次亜塩素酸 (HOCl) を産生するという独特の機能を持つ^[1]。1969年にMPO欠損によって播種性カンジダ症を呈した症例が初めて報告され^[2]、以降、ペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類機の普及により、報告が増加した。完全欠損例ならびに部分欠損例が報告されているが、完全欠損例であっても、慢性肉芽腫症 (CGD) などの他の食細胞機能異常を呈する疾患と異なり、重篤な感染症を呈する例はまれである。そのため、現在の原発性免疫不全症の国際分類に本疾患は含まれていない。疾患の頻度は高く、欧米では2,000-4,000人に1人、本邦では57,000人に1人の頻度でMPO完全欠損を認めるとされる^[3]。MPO欠損症では、17番染色体長腕上に存在するMPO遺伝子の両アリルに変異を認め、常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式を示す。国内では、R569W、Y173C、M251T、G501S、R499Cなどの変異が報告されている。^[4]

病因・病態

MPO欠損症では、MPOの酵素活性低下または消失により細胞内殺菌能が低下する。MPOは*in vitro*で強力な抗菌特性を示すことが知られており、ノックアウトマウスを用いた解析においてカンジダの接種菌量によって生存率が異なることが報告されている^[5]。しかし、ほとんどのMPO欠損症例は、無症状、もしくはごく軽度の免疫不全状態であることが多く、糖尿病などの病態が併存する場合を除き、重篤な感染症を認めることは稀である^[2, 6, 7]。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

MPO欠損症はカンジダに対する易感染性を特徴とするが、重症化に至る頻度は5%未満とされており、多くの症例では感染症が重篤化することなく経過する。一部の症例で侵襲性真菌感染症を認めた報告があるが、糖尿病の合併例が多いとされている。また、ペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類装置によって、無症状の症例が偶発的に発見・診断されることもある^[8, 9]。

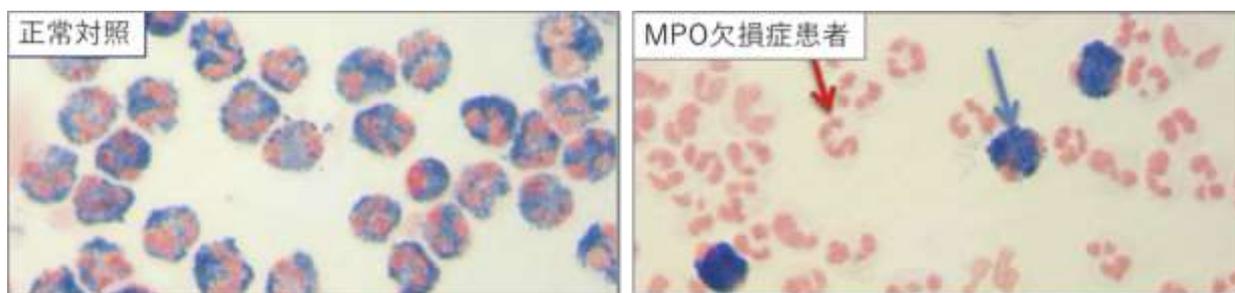
2) 身体所見

MPO 欠損症は多くの症例で無症状であり、特徴的な身体所見は乏しい。

3) 検査所見

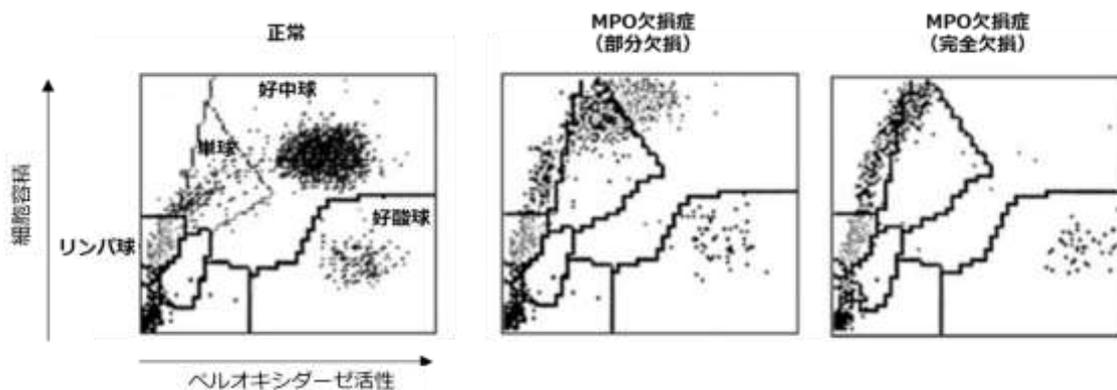
MPO 欠損症患者では、好中球のペルオキシダーゼ染色が陰性であり、診断に有用である (図 1) [10]。一部の医療機関に導入されているペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類装置では、患者の好中球が MPO 活性のない、異常な顆粒球分画として認識される (図 2) [11]。また、食細胞機能異常症遺伝子検査 (検索遺伝子: *RAC2*, *ACTB*, *FPR1*, *CTSC*, *WDR1*, *MKL1*, *SLC11A1*, *CEBPE*, *G6PD*, *MPO*) が保険適用となっており、診断に有用である。

図 1 MPO 欠損症患者における末梢血液像 [文献 10 より引用]



MPO 欠損症患者では、ペルオキシダーゼ染色にて、好酸球 (青矢印) の EPO (好酸球ペルオキシダーゼ) が青く染色されるが、好中球 (赤矢印) の MPO は染色されない。

図 2 ペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類機を用いた MPO 欠損症患者の白血球サイトグラム [文献 10 より一部改変]

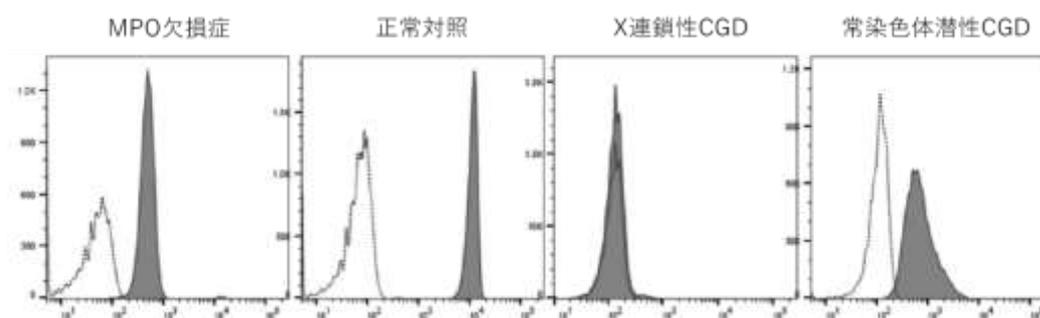


MPO 欠損症患者では、ペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類機で白血球分画を測定した際に、ペルオキシダーゼ活性の低下により、見かけ上の好中球減少を認める。

4) 鑑別診断

侵襲性真菌感染症を認める場合には、CGD などの食細胞機能異常症をはじめとする原発性免疫不全症が鑑別となる。特に、DHR-123 法で活性酸素産生能を評価した際に、MPO 欠損症でも DHR-123 の発現低下を認めるとされる (図 3) [10]。ただし、MPO 欠損症では好酸球における DHR-123 発現は正常であり、CGD との鑑別に用いることができる [12]。また、急性骨髄性白血病や骨髄線維症、妊娠などによる後天性 MPO 欠損症を認める例もある。

図 3 MPO 欠損症と CGD 患者の活性酸素産生能 (DHR-123 法) の比較 [文献 10 より引用]



MPO 欠損症患者では、DHR-123 の発現低下を認める。

5) 重症度分類

本疾患は、多くの症例が無症状のまま経過するため軽症と考えられるが、一部の症例では重篤な感染症を認める場合があり、そのような症例はすべて重症である。

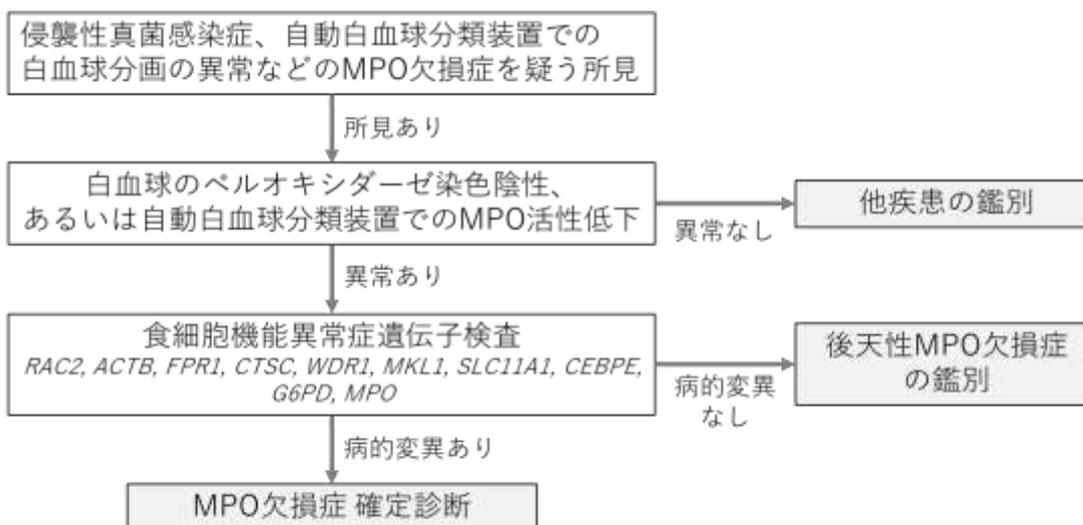
合併症

MPO は炎症の制御への関与も示唆されており、膿疱性乾癬や膿疱性皮膚病変を合併した MPO 欠損症例が報告されている [13, 14]。

診断

侵襲性真菌感染症や、ペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類装置にて検出された好中球分画の異常が診断の契機となる。末梢血のペルオキシダーゼ染色や食細胞機能異常症遺伝子検査を行い確定診断する。

MPO 欠損症の診断フローチャート



治療

侵襲性真菌感染症を合併した場合には適切な抗真菌薬による治療が必要となる。多くの症例は無症状もしくは軽症であり、診断例全例に抗真菌薬の予防投与を行うことは推奨されない。ただし MPO 欠損症に糖尿病を伴う場合は、重症化のリスクがあるため慎重な管理が必要である⁶⁾。

フォローアップ指針

重症感染症の既往がない MPO 欠損症患者では、糖尿病などの合併がないか長期的にフォローアップしていく必要がある。予防接種について、生ワクチンを含めて重篤な有害事象の報告はなく、積極的なワクチン接種が望ましい。

診療上注意すべき点

DHR-123 法での活性酸素産生能低下を認める症例では、CGD だけでなく、MPO 欠損症も鑑別となる。

予後、成人期の課題

MPO 欠損症では重篤な感染症を呈することが少なく、予後は良好とされるが、糖尿病などの合併症がある場合には侵襲性真菌感染症などの重症感染症のリスクが高まるため注意が必要である。

社会保障

1. 小児慢性特定疾患
細分類 41, 告示番号 15 ミエロペルオキシダーゼ欠損症

指定難病

65 番 原発性免疫不全症候群

参考文献

- 1) Nauseef W.M. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cell Microbiol.*2014; 16:1146-1155.
- 2) Lehrer R.I., M.J. Cline. Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to *Candida* infection. *J Clin Invest* .1969; 48: 1478-88.
- 3) Nunoi H., et al. Prevalence of inherited myeloperoxidase deficiency in Japan. *Microbiol Immunol.* 2003; 47: 527-531.
- 4) Persad SA, Kameoka Y, Kanda S, et al. Arginine to cysteine mutation (R499C) found in a Japanese patient with complete myeloperoxidase deficiency. *Gene Expr.* 2006; 13: 67-71.
- 5) 荒谷康昭. 真菌感染と好中球ミエロペルオキシダーゼ. *日本医真菌学会雑誌* 2006; 47: 195-199.
- 6) Lanza F. Clinical manifestation of myeloperoxidase deficiency. *J Mol Med (Berl).* 1998; 76: 676-681.
- 7) Cech P, Stalder H, Widmann JJ, et al. Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with *Candida albicans* liver abscess. *Am J Med.* 1979; 66: 149-153.
- 8) Marchetti C, Patriarca P, Solero GP, et al. Genetic characterization of myeloperoxidase deficiency in Italy. *Hum Mutat.* 2004; 23: 496-505.
- 9) Gleghorn DM, Thomas W. Prevalence of myeloperoxidase deficiency determined using an ADVIA 2120i. *Int J Lab Hematol.* 2020; 42 :220-223.
- 10) Milligan K.L, Mann D, Rump A, et al. Complete Myeloperoxidase Deficiency: Beware the "False-Positive" Dihydrorhodamine Oxidation. *J Pediatr.* 2016; 176: 204-206.
- 11) Marchetti C, Patriarca P, Solero GP, et al. Genetic characterization of myeloperoxidase deficiency in Italy. *Hum Mutat.* 2004; 23: 496-505.
- 12) Mauch L, Lun A, Maurice R, et al. Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. *Clin Chem* 2007; 53: 890-896.
- 13) Haskamp S, Bruns H, Hahn M, et al. Myeloperoxidase Modulates Inflammation in Generalized Pustular Psoriasis and Additional Rare Pustular Skin Diseases. *Am J Hum Genet.* 2020; 107: 527-538.

- 14) Vergnano M, Mockenhaupt M, Benzian-Olsson N, et al. Loss-of-Function Myeloperoxidase Mutations Are Associated with Increased Neutrophil Counts and Pustular Skin Disease. *Am J Hum Genet.* 2020; 107: 539-543.

2章 推奨

CQ1. MPO 欠損症と診断した場合、抗真菌薬・抗菌薬の予防投与は必要か？

推奨

MPO 欠損症に対する抗真菌薬・抗菌薬の予防投与は、一般的には推奨されない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

MPO 欠損症では好中球の細胞内殺菌能が低下し、カンジダに対する易感染性を示す^[1]。一方で、MPO 欠損症は免疫不全症としては臨床像がごく軽症であることが多く、感染症が重症化に至る頻度は5%未満とされている^[2]。カンジダ症を合併した場合は適切な抗真菌薬による治療が必要となるが、それ以外の場合には特別の治療を要さず、診断例全例に対する抗真菌薬・抗菌薬の予防投与は推奨されない。

解説

MPO は *in vitro* において強力な抗菌特性が知られている^[1]。また、ノックアウトマウスを用いた *in vivo* における実験では、病原菌量が多い際の生体防御における MPO の重要性が示唆されている^[3]。これらのデータとは対照的に、MPO 欠損症における臨床像のほとんどが軽症であることは、MPO 欠損による免疫能低下がその他の免疫システムにより補完されやすいからだと考えられている^[4]。一部の MPO 欠損症では、播種性カンジダ症などの重症感染症を認めるものの大半の症例が無症状で経過することから、診断例への一般的な抗真菌薬・抗菌薬の予防投与の有効性は乏しいと考えられる^[2]。また、糖尿病合併の MPO 欠損症では感染の重症化が危惧されるものの、抗真菌薬・抗菌薬の予防投与の有効性は明らかでない。

検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 2 件を参考論文にした。さらに、重要論文と考えられる 2 件を参考文献として追加した。

A(8)資料

1. "Myeloperoxidase deficiency " 200 件
2. "MPO deficiency " 271 件

参考文献

- 1) Klebanoff S.J, Kettle AJ, Rosen H, et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 185-198.
- 2) Lanza F. Clinical manifestation of myeloperoxidase deficiency. *J Mol Med (Berl)* 1998; 76:676-681.
- 3) 荒谷康昭. 真菌感染と好中球ミエロペルオキシダーゼ. *日本医真菌学会雑誌*, 3. 2006. 47(3):195-199.
- 4) Nauseef W.M. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cell Microbiol* 2014; 16:1146-1155.

TLR7 欠損症

1 章 疾患の解説

疾患背景

自然免疫機構は細菌やウイルスなどの病原微生物に対する防御機構の一つであり、I 型膜貫通蛋白質である Toll like receptor(TLR)はこの自然免疫機構において病原微生物の検出を担っている。Toll like receptor 7(TLR7)は TLR の一つであり、ウイルスの一本鎖 RNA を認識し I 型インターフェロン等を誘導する。

2019 年末、中国武漢で原因不明の肺炎が報告複数あり、原因微生物として severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)が同定された。この新興感染症は COVID-19 と命名され 2020 年に全世界へ感染が拡大し、高齢者や糖尿病、高血圧、慢性腎不全等の基礎疾患を有する患者において重症化を来す事が明らかになった。しかしながら、何の基礎疾患も有さない若年者においても重症化する症例が存在する。病態解明を含む原因検索として COVID-19 の 60 歳未満における重症患者の免疫異常を含めた様々な解析が行われ、死亡症例の中に TLR7 欠損症の症例が複数同定された[1、2、3]。現時点では TLR7 欠損症の症例で SARS-CoV-2 以外の一本鎖 RNA ウイルスが原因となる感染症において重症化を来すという報告はない(2022 年 11 月現在)。

病態・病因

1. *TLR7* の機能喪失型変異(loss of function: LOF)より起こり、遺伝形式は X 連鎖潜性遺伝形式である。TLR7 の LOF では形質細胞様樹状細胞からの I 型インターフェロンの産生が低下する。COVID-19 は I 型インターフェロンが重症化抑制において重要な役割を担っており、しかも SARS-CoV-2 に対しては主に TLR7 を介し I 型インターフェロン産生が行われる。そのため TLR7 欠損症では、他のウイルス感染症と比較して COVID-19 の重症化が顕著になると考えられている。基礎疾患がない若年者で COVID-19 が重症化した場合は本疾患を考える必要がある。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

COVID-19 が重症化する。他のウイルス感染症での重症化の報告はない。

2) 身体所見

A(8)資料

特徴的な身体所見はない。

3) 検査所見

特徴的な検査所見はない。

4) 鑑別診断

ウイルス感染症が重症化する他の免疫不全の鑑別が必要である。液性免疫不全、細胞性免疫不全、複合型免疫不全の鑑別が必要である。

5) 重症度分類

COVID-19 罹患時に重症化するため、中等症以上の管理が必要となる。その他感染症に対しては易感染性を示さず、また重症化の報告はない。

診断

責任遺伝子(*TLR7*)の解析にて行う。

治療

事前に本疾患の診断が確定している場合は、COVID-19 の罹患時に抗ウイルス薬、抗 SARS-CoV-2 抗体製剤の投与を行う。抗 SARS-CoV-2 抗体製剤の種類に関しては流行しているウイルス株の状況をふまえて検討する。抗 SARS-CoV-2 抗体製剤の入手が困難な場合は、海外で製造されている免疫グロブリン製剤に抗 SARS-CoV-2 抗体を含んでいる薬剤もあるため投与を検討する。

フォローアップ指針

明確なフォローアップ指針はない。COVID-19 に対する感染予防の指導を行い、COVID-19 の流行時には抗 SARS-CoV-2 抗体製剤の予防投与を検討する。患者および患者家族に対して遺伝カウンセリングを行う必要がある。

診療上注意すべき点

SARS-CoV-2 ワクチンの接種を推奨する。

予後、成人期の課題

現時点では明確なものは無い。

社会保障

- 小児慢性特定疾患

A(8)資料

10 免疫疾患 大分類 6 自然免疫異常 細分類 48.44 から 47 までに掲げるもののほか、自然免疫異常

- 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Asano T, Boisson B, Onodi F et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Science Immunology* 2021;(6): 4348
- 2) Abolhassani H, Vosughimotlagh A, Asano T et al. X-Linked TLR7 Deficiency Underlies Critical COVID-19 Pneumonia in a Male Patient with Ataxia-Telangiectasia. *Journal of Clinical Immunology* 2022;(42):1-9
- 3) Van der Made C, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* 2020; 324(7):663-673

TLR8 異常症

1 章 疾患の解説

疾患背景

自然免疫機構は細菌やウイルスなどの病原微生物に対する防御機構の一つであり、I 型膜貫通蛋白質である Toll like receptor (TLR)はこの自然免疫機構において病原微生物の検出を担っている。Toll like receptor 8 (TLR8)は TLR の一つであり、ウイルスや細菌の一本鎖 RNA を認識し炎症性サイトカインや I 型インターフェロン等を誘導することで、抗ウイルス応答や炎症応答を誘導する。

この TLR8 の異常を起因とする、好中球減少症、易感染性、リンパ増殖症、低 IgG 血症、骨髄不全症を呈し自己炎症性疾患を合併する症例が近年報告された^[1, 2]。液性免疫不全、好中球減少症に伴い様々な重症感染症を発症し、かつ自己炎症が惹起される病態を併発することが本疾患の特徴である。2022 年 11 月時点において世界で 8 例報告されている。

病態・病因

TLR8 の機能獲得型変異(gain of function: GOF)により発症し遺伝形式は X 連鎖遺伝形式である。体細胞モザイクでも発症する。TLR8 の GOF に伴いリガンド刺激に対して T 細胞の活性化や B 細胞分化の異常などが起こる。それに伴い NF- κ B 活性化やサイトカイン産生量の増加などが起こり、血球貪食症候群や炎症性腸疾患を含む自己炎症性疾患が惹起されやすい病態を引き起こす。また好中球減少症や B 細胞分化の異常による低 IgG 血症を呈し、それに伴い様々な感染症に易感染性を示し、重症化する。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

発症年齢は乳児期から思春期まで幅広い。様々なウイルス、細菌、真菌、放線菌の感染症を発症し、肺炎や中耳炎等の呼吸器感染症や下痢を繰り返す。感染症に伴い血球貪食症候群を呈することがある。貧血や紫斑を認める症例もあり感染症罹患時に増悪することがある。下痢に関しては細菌やウイルスによる感染性胃腸炎が原因となる場合と、炎症性腸疾患に伴う慢性下痢を認める場合がある。その他に自己炎症に伴う結節性紅斑、多関節炎、中枢神経系の血管炎を認めることがある。

2) 身体所見

A(8)資料

肝脾腫をほとんどの症例で呈し、リンパ節腫脹を伴うこともある。血小板減少を伴う症例においては紫斑を認め、貧血を伴う症例は黄疸や褐色尿を呈することもある。その他前述の通り結節性紅斑や複数箇所の関節腫脹を認めることがある。

3) 検査所見

好中球減少症と IgG 低下はほとんどの症例で認め、血小板減少症や汎血球減少を伴うこともある。自己免疫性溶血性貧血と IgG 低下のみを呈する症例があるので注意が必要である^[1]。また血清サイトカインにおいて IL-18、IFN- γ 、sIL2Ra、BAFF、IL12/23p40 が高値を示す^[2]。

4) 鑑別診断

ウイルス、細菌感染症を繰り返すため、好中球減少症と液性免疫不全の鑑別を行う必要がある。また、汎血球減少や貧血、血小板減少を呈する症例は血液疾患の鑑別が必要となる。また自己免疫性リンパ増殖症や ADA2 欠損症とも症状がオーバーラップするため鑑別が必要である。

5) 重症度分類

様々な病原体による致死的な感染症が生じ、感染症発症時に血球貪食症候群や自己免疫性溶血性貧血を合併するため全て重症である。

診断

責任遺伝子(*TLR8*)の解析にて行う。

治療

G-CSF と免疫グロブリン補充療法のみで感染症のコントロールが可能な症例から、血球貪食症候群や自己炎症性疾患、炎症性腸疾患を呈する症例ではステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤の併用が必要となる場合もある。造血幹細胞移植は施行された症例数は少ないが有効性が示唆されている。感染症発症時は病原微生物の検査を速やかに提出すると同時に、経験的治療を開始する必要がある。

フォローアップ指針

明確なフォローアップ指針はない。感染対策指導と患者および患者家族に対して遺伝カウンセリングを行う必要がある。

診療上注意すべき点

本疾患患者において不活化ワクチン接種は問題ない可能性が高いが、難治性、反復性の帯状疱疹の報告があるため水痘ワクチン接種に関しては注意が必要な可能性がある。

予後、成人期の課題

長期予後に関する報告が少ないため、現時点では明確なものは無い。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 6 自然免疫異常 細分類 48.44 から 47 までに掲げるもののほか、自然免疫異常
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Fejtkova M, Sukova M, Hlozkova K, et al. TLR8/TLR7 dysregulation due to a novel *TLR8* mutation causes severe autoimmune hemolytic anemia and autoinflammation in identical twins. *AM J Hematol.* 2022; 97: 338-351
- 2) Aluri J, Bach A, Kaviany M, et al. Immunodeficiency and bone marrow failure with mosaic and germline TLR8 gain of function. *Blood* 2021;137(8):2450-2462

T-bet 欠損症

1章 疾患の解説

疾患背景

IFN- γ は抗酸菌に対する免疫系として必須のサイトカインである。モロッコ人の近親婚家系で出生した BCG ワクチン後全身性 BCG 感染症を発症した男児の遺伝子解析にて、T_H1 細胞分化に重要である TBX21 遺伝子欠損が同定された。表現型として抗酸菌に対する IFN- γ 産生が低下し、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) を来す常染色体潜性遺伝形式の原発性免疫不全症である 1) 2)。

病因・病態

これまで一例のみの報告である。末梢血中の成熟した NK 細胞, iNKT 細胞, MAIT 細胞, Vd2+ gd T リンパ球, および CXCR3+CCR6-クラシック CD4+T_H1 リンパ球数が極端に少なく、これらの細胞は IFN-g 産生低下を示した 1)。一方、CD8+ ab T 細胞および非クラシック CD4+ ab T_H1 リンパ球の末梢血での細胞数は正常で、抗酸菌抗原に応答して正常に IFN-g を産生する。したがって、ヒト T-bet 欠損症は、自然免疫系 (NK 細胞) および自然免疫系様適応リンパ球 (iNKT、MAIT、および Vd2+ gd T 細胞) の発達とそれらによる IFN-g 産生が抑制され、抗酸菌特異的 IFN-g 産生の獲得免疫系 CD8+ ab T、および非クラシック CD4+ ab T_H1 細胞がこの欠損を補うことができないことによって抗酸菌感染症に対して易感染性を示す。また、患者は持続的に上気道炎を繰り返し、血中の T_H2 サイトカインである IL-5、IL-13 高値、好酸球増多が同定された 2)。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

BCG ワクチン接種後、持続性の BCG 感染症に罹患した。また、繰り返す呼吸器感染症を認め、吸入ステロイド、 β 2 刺激薬吸入、副腎ステロイド全身投与を要した。

2) 身体所見

特に記載なし。

3) 検査所見

末梢血で好酸球増多がみとめられた。IgA、IgM、IgG に異常なく、ワクチン

A(8)資料

にたいする特異抗体も認められた。末梢血細胞サブセット解析では NK 細胞、iNKT 細胞, MAIT 細胞、Vd2+ gd T リンパ球の低下を認めた。また、CXCR3⁺CCR6⁻CD4⁺ ab T_H1 細胞の低下を認めた。一方、CXCR3⁺CCR6⁺CD4⁺ ab T_H1 細胞及び CD8⁺ T 細胞は正常であった。

4) 鑑別診断

MSMD を来す疾患群が鑑別対象となる (CYBB, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, IRF8, ISG15, JAK1, RORC, SPPL2A, STAT1, TYK2, IKBKG)

5) 重症度分類

一生涯にわたり抗酸菌に対して易感染性をしめし全例重症とする。

診断

確定診断は *TBX21* 遺伝子解析による。

治療

BCG 感染症に対しては 4 剤併用の抗菌薬治療により軽快した。抗酸菌感染症時の抗菌薬治療が中心となる。気道感染症にともなう気道炎症にたいして吸入ステロイド、B2 吸入薬、全身性副腎皮質ステロイド投与を要することがある。

フォローアップ指針

抗酸菌感染症に注意する。BCG 接種をさける。気道感染症にともなう気道炎症にたいして、アレルギー炎症時に使用する吸入ステロイド、B2 吸入薬、全身性副腎皮質ステロイド投与を要する。

診療上注意すべき点

上記感染症ならびに気道症状に注意する。

予後、成人期の課題

現時点での予後は症例が少なく不明である。

社会保障

● 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 6 自然免疫異常 細分類 48.44 から 47 までに掲げ

A(8)資料

るもののほか、自然免疫異常

- 指定難病
免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Yang R, Mele F, Worley L, et al. Human T-bet Governs Innate and Innate-like Adaptive IFN-gamma Immunity against Mycobacteria. *Cell*. 2020;183(7):1826-47 e31.
- 2) Yang R, Weisshaar M, Mele F, et al. High Th2 cytokine levels and upper airway inflammation in human inherited T-bet deficiency. *J Exp Med*. 2021;218(8).

ZNFX1 欠損症

1章 疾患の解説

疾患背景

Zinc Finger NFX1-Type Containing 1 (ZNFX1) 欠損症はウイルス感染を契機とした血球貪食症候群、早期発症のてんかん発作、腎疾患、肺疾患などの多臓器障害、あるいはメンデル遺伝性マイコバクテリウム易感染症 (MSMD) など抗酸菌に対する易感染性を特徴とする先天性免疫異常症 (Inborn Error of Immunity: IED) である。常染色体潜性遺伝形式である。

病因・病態

ZNFX1 はウイルス感染時に自然免疫応答を惹起する RNA センサーの一種である。これまで ZNFX1 の機能に関してマウスや細胞株での研究において、二本鎖 RNA (dsRNA) を感知し MAVS を経由してインターフェロン刺激遺伝子 (ISG) の発現を促進すること、この経路は RIG-I や MDA5 などの RNA センサーと独立した経路であること、などが明らかにされていたがヒトの免疫反応における役割は未解明であった。Vavassori らは血球貪食症候群 (HLH) 様の臨床像を呈する 8 家系 15 人の患者に対して WES を行い、13 症例に 11 種類の ZNFX1 遺伝子の両アレル変異を認めた。患者細胞を用いた機能解析ではインターフェロン刺激遺伝子 (ISG) の制御不全を認め、ウイルス感染への脆弱性が示唆された。また Le Voyer らはメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) 関連の臨床像を呈する 2 家系 4 症例の患者を解析し 2 種類の ZNFX1 遺伝子変異を報告している。いずれの報告でも発症者の両親が保因者であり、常染色体潜性遺伝の遺伝形式をとる。2 つの文献を合わせて 13 種の変異が報告されており、7 種がストップやフレームシフトなどでタンパク切断を伴う truncating variant、6 種はアミノ酸置換となるミスセンス変異であった。臨床像や重症度は様々であり遺伝型と表現型の関連は不明であった。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

Vavassori らの報告では 15 症例中、HLH エピソード 14 症例 (HLH 確定診断 6 例、基準は満たさない HLH 様エピソード 8 例)、神経学的異常 11 症例 (けいれん 7 例、頭蓋内石灰化 3 例、自閉症スペクトラム症 2 例)、呼吸器疾患 13 症例 (ARDS 7 例、肺出血 6 例、間質性肺炎 3 例)、腎疾患 11 症例 (腎不全 4 例、血栓性微小血管炎 3 例、ネフローゼ 3 例、MPGN 1 例) となっている。死亡率

A(8)資料

は非常に高く、15 例中 11 例が小児期に死亡し、うち 7 例は生後 3 か月までに死亡していた(死亡時の平均年齢 3.6 歳、中央値 1.1 歳、範囲 3 か月から 15 歳)。一方、Le Voyer らの報告では 4 症例中 2 症例がメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) と診断されている。同じ ZNFX1 欠損症に関する報告で臨床像が異なる印象を受けるが、Varassori らの報告でウイルス感染に伴う HLH と診断された症例の中に抗酸菌感染の治療歴を有する症例が存在する一方、Le Voyer らの報告で MSMD と診断されている症例は CMV 感染症の治療歴を有していた。ZNFX1 欠損症ではウイルス、抗酸菌のいずれかあるいは双方に感受性を示すと言えるが、臨床像を明らかにするにはさらなる症例の集積を必要とする。

2) 身体所見

通常特異的な身体所見を認めない。

3) 検査所見

Vavassori らの報告で示されている通りウイルス感染時に HLH 発症の有無を評価する必要があり血小板数、フェリチン、フィブリノゲン、D ダイマー、中性脂肪、総コレステロール、可溶性 IL2 レセプター等の確認が重要となる。また、Le Voyer らの報告によれば変異を有する患者は無症状でも単球増多を含む白血球上昇が確認されている。確定診断には遺伝子検査が必要である。

4) 鑑別診断

乳児期早期に重症ウイルス感染症や抗酸菌感染症を発症しうる IEI を広く鑑別する必要がある。特に遺伝性血球貪食症候群をきたしうる責任遺伝子である PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、FAAP24、SLC7A7、LYST、RAB27A、AP3B1、AP3D1、SH2D1A、JKZF1、PIK3D、PIK3R1、PRKCD、TNFAIP3 や、MSMD の責任遺伝子である CYBB、IFNG、IFNGR1、IFNGR2、IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IL23R、IRF8、ISG15、JAK1、RORC、SPPL2A、STAT1、TYK2、IKBKG については異常の有無を確認する必要がある。

5) 重症度分類

ウイルス感染に伴い重症 HLH を合併、もしくは抗酸菌に対して易感染性をしめすため全例重症とする。

診断

上記の通り遺伝子診断が必須である。

治療

現時点で ZNFX1 欠損症に対する確立した治療法は存在しない。JAK 阻害薬を使用した報告では一過性の効果しか得られなかったとされている。造血細胞移植を行った症例報告では HLH 様の発作が停止、神経学的発達が得られたと報告されており、一定の効果を示すことが期待されている。

フォローアップ指針

他の原発性免疫不全症と同様に感染に細心の注意を払う必要がある。BCG 接種をさける。

診療上注意すべき点

早期乳児期に重症ウイルス感染症に罹患した症例や HLH や MSMD を発症した症例においてゲノム解析を行う際に ZNFX1 の評価が推奨される。

予後、成人期の課題

原因遺伝子が特定されてから間もないため、予後含め成人期の臨床的知見が乏しい。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
10 免疫疾患 大分類 6 自然免疫異常 細分類 48.44 から 47 までに掲げるもののほか、自然免疫異常
- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Vavassori S, Chou J, Faletti LE, Haunerding V, Opitz L, Joset P, et al. Multisystem inflammation and susceptibility to viral infections in human ZNFX1 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):381–93.
- 2) Le Voyer T, Neehus AL, Yang R, Ogishi M, Rosain J, Alroqi F, et al. Inherited deficiency of stress granule ZNFX1 in patients with monocytosis and mycobacterial disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(15).

NOS2 欠損症

1章 疾患の解説

疾患背景

NOS2 欠損症は 2020 年に Drutman らによって報告された。生来健康なイラン人の男性が 51 歳時に、急性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症に罹患後、進行性の CMV 疾患を発症し、29 ヶ月後に死亡した。この患者において一酸化窒素合成酵素 2 をコードする NOS2 遺伝子にホモ接合型フレームシフト変異が発見され、NOS2 欠損症と診断された。常染色体潜性遺伝形式疾患である。この疾患は非常にまれで、100 万人に 1 人未満であると推定される^[1]。

病因・病態

報告された患者のホモ接合型 NOS2 (I391fs) 変異 (図 1) は、早期停止コドンを引き起こし、変異 NOS2 蛋白質は、一酸化窒素の形成に必要な C 末端レダクターゼドメインを欠き、一酸化窒素を生成できなくなる。

マウスでは、炎症状態のマクロファージで NOS2 が強く誘導され、防御免疫において重要な役割を果たす。NOS2 欠損マウスは、マクロファージ内の細菌、真菌、または寄生虫などに脆弱性を示し、CMV 感染の影響を特に受けやすく、CMV ウイルス血症の所見が高く、野生型マウスよりも死亡のリスクが高くなる。

しかし、感染性疾患や炎症性疾患の患者のマクロファージで NOS2 が明確に検出されているにもかかわらず、*in vitro* 由来のヒトマクロファージの研究では、NOS2 の確実かつ再現可能な誘導条件は見つかっていない。同様に、ヒト肝細胞、腸上皮、肺上皮細胞、T 細胞における NOS2 の潜在的な役割はほとんどわかっていない。報告された患者の感染歴から、ヒト NOS2 は CMV に対する防御免疫にとって重要と考えられるが、それ以外の点では生涯にわたって患者に感染した多くの一般的な病原体に対する防御には影響しないことが考えられる。

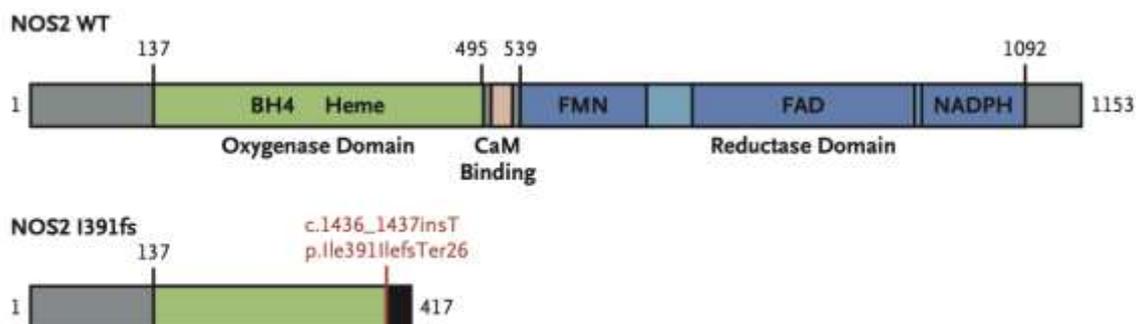


図 1 WT (野生型) および変異型 NOS2 の機能領域

一酸化窒素合成酵素 2 (NOS2) 蛋白質の機能領域と、変異型から生じると予測される NOS2 蛋白質の切断型蛋白質。BH4: テトラヒドロbiopterin、CaM: カルモジュリン、FAD: フラビンアデニンジヌクレオチド、FMN: フラビンモノヌクレオチド。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

報告された患者は、EB ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、および単純ヘルペスウイルスに対して既感染であったことが確認されている。また、CMV については初感染であった。この際にリンパ球減少症および続発性ニューモシスチス肺炎を引き起こした。その後は治療抵抗性の CMV による網膜炎、口内炎を発症し、最終的に CMV 感染後 29 ヶ月、54 歳時に CMV 肺炎、CMV 脳炎、および血球貪食性リンパ組織球症による呼吸不全で死亡した。しかし、経過中に他の重篤な感染症は認めなかった。

2) 身体所見

急性 CMV 感染症発症まで明らかな身体所見の異常は認めなかった。

3) 検査所見

報告された患者はリンパ球減少症を認めていた。CD8+ T 細胞は正常だったが、CD4+ T 細胞は低下し、B 細胞数と NK 細胞数の減少を認めた。免疫グロブリンは正常値だった。また、進行性の CMV 疾患を起こしており、著明な CMV のコピー数の増加を認めた。

4) 鑑別診断

原発性 T 細胞免疫不全症、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染、骨髄または固形臓器移植に関連する免疫抑制などの後天性 T 細胞免疫不全症。しかしこれらの疾患は複数の感染症に罹患しやすいが、本疾患は CMV に特異的な症状を示す。

5) 重症度分類

CMV 感染症では致死的な経過をとり全例重症とする。

診断

報告された患者は全エクソーム解析を行われ、4.22%の推定ホモ接合率が明

A(8)資料

らかとなり、両親の血族関係が強く示唆された。5つの遺伝子で5つのホモ接合バリエーションが特定されたが、これらのうち4つはヒトの免疫とは無関係な遺伝子のミスセンス変異であった。残りの1つに *NOS2*(c.1436_1437insT)のホモ接合が認められた。これはオキシゲナーゼドメイン p.Ile391IlefsTer26 の早期停止コドンにつながると予測される。ヘテロ接合体の家族のいずれも、明らかな免疫異常を示唆する病歴を認めず、これらの所見より、常染色体潜性遺伝形式による *NOS2* 欠損症と診断された^[1]。確定診断は *NOS2* 欠損を遺伝子検査で確認する必要がある。

治療

根本的な治療方法は存在しない。進行性の CMV 感染に対する対症療法が中心となる。

フォローアップ指針

報告されている患者は、進行性の CMV 疾患を発症した1例のみであり、不明である^[1]。

診療上注意すべき点

生来健康であっても進行性の CMV 疾患を発症した場合は遺伝性 *NOS2* 欠損症を考慮する必要がある。

予後、成人期の課題

報告されている患者は、進行性の CMV 疾患を発症した1例のみであり、不明である^[1]。

社会保障

● 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 6 自然免疫異常 細分類 48. 44 から 47 までに掲げるもののほか、自然免疫異常

● 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Scott B Drutman, et al. Fatal Cytomegalovirus Infection in an Adult with Inherited *NOS2* Deficiency. N Engl J Med. 2020 Jan 30;382(5):437-445.

IFN- γ 欠損症

1章 疾患の解説

疾患背景

IFN- γ 欠損症はメンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症を発症した 2 家族 2 名の患者に対して、Gaspard Kerner らによって 2020 年に報告された。同患者は、アラブ出身の血縁関係のある両親 (2 親等) から生まれた第 3 子と左記患者の従兄弟であった。各々 BCG 接種後に播種性マイコバクテリウム症を発症し、*IFNG* 遺伝子にフレームシフトを伴う欠失変異のホモ接合体を同定した。常染色体潜性遺伝形式疾患である [1]。

病因・病態

本症例の遺伝子変異は 12 番染色体上に位置する IFN- γ タンパク質をコードする *IFNG* 遺伝子エクソン 3 のフレームシフトを引き起こす c.354_357del、ホモ接合体であった。同変異を他の家族はヘテロ接合で有しており、完全な浸透度を持つ常染色体潜性遺伝性疾患と考えられた。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

報告された患者 1 は、アラブ出身の血縁関係のある両親 (2 親等) から生まれた第 3 子であり、周産期異常はなかった。生後 3 か月で BCG 接種を受け、その後発赤と圧痛を伴う左腋窩腫瘍と発熱を呈し、肝脾腫と斑点状皮疹、下痢と発育不全を認めた。臨床検査では白血球増加、貧血、血小板増加、肝酵素上昇を認め、リンパ節生検から播種性マイコバクテリウム症と診断された。イソニアジド、リファンピシン、エタンブトールで加療された。発症 18 か月後よりヒト型遺伝子組み換え IFN- γ 治療を開始された。その後も発熱が持続し、脾腫、汎血球減少、高フェリチン血症、高 TG 血症を呈したため、血球貪食性リンパ組織球症が疑われたが、骨髄に血球貪食所見は認めなかった。HLH-04 プロトコールに沿って加療を受け一旦は寛解した。その後、再発熱し、頭痛、けいれんを呈した。脳脊髄液検査は正常で、脳 MRI では白質病変を認めた。HLH-04 プロトコールに沿って加療を受けたが、HLH を再発したため 3 歳時に HLA 一致同胞をドナーとする同種造血細胞移植を行った。移植 9 日後にけいれんを発症し、死亡した。患者 2 は血縁関係のある両親のもとに生まれた。患者 1 の従兄弟である。生後 3 か月で BCG 接種を受け、その後左腋窩腫脹と注射接種部の潰瘍性病変を伴う発熱を呈し、肝脾腫も認めた。成長発達は問題なく、臨床検査では白血球増加、貧血、

A(8)資料

血小板減少、赤血球沈降速度低下、肝酵素上昇を認めた。胸部 CT で左肺中葉に浸潤影を認めた^[1]。

2) 身体所見

播種性マイコバクテリウム症発症まで明らかな身体所見の異常は認めなかった。

3) 検査所見

報告された患者は、播種性マイコバクテリウム症発症までに明らかな検査値異常は認めなかった。免疫に関する検査で、患者②において生後 5 か月時に RS ウイルス抗体が陽性であった。播種性マイコバクテリウム症発症後は、上述した白血球増加、貧血、血小板増加、肝酵素上昇を認めた。その後患者①では脾腫、汎血球減少、高フェリチン血症、高 TG 血症を呈し、症状増悪後に頭部 MRI で白質病変を認めた。患者②では左肺中葉に浸潤影を認めた^[1]。

4) 鑑別診断

メンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症を来す疾患が鑑別となる。各遺伝子変異を有する疾患を鑑別する (CYBB, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, IRF8, ISG15, JAK1, RORC, SPPL2A, STAT1, TYK2, IKBKG)

5) 重症度分類

一生涯にわたり抗酸菌に対して易感染性を示し全例重症とする。

診断

IFNG 遺伝子の遺伝子検査を行う ^[1]。

治療

本疾患で欠損しているヒト IFN- γ を補充する目的で、ヒト型遺伝子組換え IFN- γ (IMUKIN) は治療薬として期待される ^[1]。

フォローアップ指針

報告されている患者は、上記 2 例のみであり、不明である ^[1]。BCG 接種を避ける。

診療上注意すべき点

A(8)資料

播種性マイコバクテリウム症を発症した患者では IFN- γ 欠損症を考慮する必要がある。MSMD を来す遺伝子検査パネルでの検査にて早期診断する (CYBB, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, IRF8, ISG15, JAK1, RORC, SPPL2A, STAT1, TYK2, IKBKG など)。

予後、成人期の課題

報告されている患者は、上記 2 例のみであり、不明である [1]。

社会保障

- 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 6 自然免疫異常 細分類 48. 44 から 47 までに掲げるもののほか、自然免疫異常

- 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Kerner G, et al. Inherited human IFN- γ deficiency underlies mycobacterial disease. J Clin Invest. 2020:3158-3171.

ATG4A 欠損症、MAP1LC3B2 欠損症:再発性 HSV-2 髄膜炎 (Mollaret 髄膜炎)

1 章 疾患の解説

疾患背景

再発性リンパ球性髄膜炎は 1944 年 Mollaret により報告され、Mollaret 髄膜炎とも呼ばれる。同疾患は再発性ではあるが自然治癒傾向のある、発熱、単核球優位の細胞増多を伴う髄膜炎である。しかし、患者は長期にわたる神経合併症や認知機能低下に陥る可能性を有する。再発性リンパ球性髄膜炎の病因として HSV-2 ウイルスが最も頻度が高く 95%を占め、その他 HSV-1、VZV ウイルスが原因として報告されている。再発性リンパ球性髄膜炎コホートの 2 症例の遺伝子解析でオートファジー関連遺伝子 ATG4A, MAP1LC3B2 が再発性リンパ球性髄膜炎の原因遺伝子としてそれぞれ同定された¹⁾。ATG4A 欠損症、MAP1LC3B2 欠損症、いずれも常染色体顕性遺伝形式疾患である。

病因・病態

再発性リンパ球性髄膜炎症例のコホートでそれぞれ 1 例、ATG4A, MAP1LC3B2 遺伝子変異をヘテロ接合型で同定された。正常コントロールの線維芽細胞に HSV-2 ウイルスを感染させるとオートファジーが誘導されるが、患者線維芽細胞ではオートファジーが誘導されず、HSV-2 ウイルス量は増加し、同細胞の細胞死が増加した。HSV-2 ウイルスに対するオートファジーは宿主にとって保護的に働くが、患者では ATG4A, MAP1LC3B2 遺伝子のハプロ不全症により、オートファジーの誘導が低下、ウイルスによる細胞破壊が惹起されることが推定されている。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

再発性髄膜炎を発症し、髄膜炎時には頭痛、発熱、意識障害を示す。2 症例を記載すると、1) 50 歳女性、6 回の再発性リンパ球性髄膜炎の既往があり、軽度の認知機能低下を認めた (ATG4A ヘテロ接合型変異)。2) 78 歳女性、12 回の再発性リンパ球性髄膜炎の既往があり、長期にわたる認知機能低下を認めた (MAP1LC3B2 ヘテロ接合型変異)。

2) 身体所見

髄膜炎時は項部硬直を認める。合併症として認知機能低下を認める。

A(8)資料

3) 検査所見

免疫学的な検査では末梢血免疫グロブリン値、T細胞、B細胞数に異常を認めない。髄膜炎時には髄液 PCR にて HSV-2 が同定される。その他の病原体による易感染性は認めない。

4) 鑑別診断

HSV-1 ウイルスによる HSV 脳炎を合併する IEI として、TLR3 シグナルに関連する TLR3, UNC93B1, TRIF, TRAF3, TBK1, IRF3 の異常症が知られている。また近年、DBR1 欠損症におけるウイルス性脳幹脳炎、SNORA31 によるヘルペス脳炎が知られている。

5) 重症度分類

一生涯にわたり HSV-2 による髄膜炎を繰り返すため全例重症とする。

診断

再発性 HSV-2 髄膜炎を来す症例において遺伝子検査にて ATG4A、MAP1LC3B2 遺伝子変異を同定する。

治療

再発性 HSV-2 髄膜炎発症時にはアシクロビル静脈投与が適応となる。また同薬剤の予防投与も考慮される。

フォローアップ指針

発熱、頭痛、身体所見で項部硬直など髄膜刺激症状を認めたら髄液検査で髄膜炎を確定して、アシクロビル静脈投与を考慮する。

診療上注意すべき点

再発性 HSV-2 髄膜炎の早期発見、治療を心がける。Valacyclovir による予防投与の有効性は再発性 HSV-2 髄膜炎に対しては確立していない²⁾。

予後、成人期の課題

現時点での予後は症例が少なく不明である。中枢神経合併症、認知能低下が問題となる。

社会保障

- 小児慢性特定疾患

A(8)資料

B. 10 免疫疾患 大分類 6 自然免疫異常 細分類 48. 44 から 47 までに掲げるもののほか、自然免疫異常

● 指定難病

C. 原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Hait AS, Olganier D, Sancho-Shimizu V, et al. Defects in LC3B2 and ATG4A underlie HSV2 meningitis and reveal a critical role for autophagy in antiviral defense in humans. *Sci Immunol.* 2020;5(54).
- 2) Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1304-13.

SNORA31 欠損症

1章 疾患の解説

疾患背景

SNORA31 欠損症は、遺伝子異常を背景として単純ヘルペスウイルス-1 (HSV-1) 脳炎 (Herpes Simplex Encephalopathy: HSE) を起こす先天性免疫異常症 (Inborn Error of Immunity: IEI) である。HSE は基本的に散発性に発生するが、家族集積性や再発を繰り返す症例を認めることから宿主側の遺伝的要因が発症に寄与すると考えられ、これまでに HSE 発症に関連する遺伝子として 8 種の遺伝子異常が報告されている。TLR3, UNC93B1, TRIF, TRAF3, TBK1, IRF3 の異常は TLR3 依存性に I 型インターフェロンや III 型インターフェロンの産生経路に異常を来し、HSE のみの疾患感受性を示す。さらに NEMO や STAT1 の異常では同じく I 型/III 型インターフェロンの産生経路の異常に伴い、HSV-1 を含めた様々な病原微生物へ易感染性を示すため、HSE の疾患感受性を持つ遺伝子異常と認識されている。2022 年に Lafaille らは 9 種類目の遺伝子として SNORA31 異常に伴う HSE を初めて報告した。常染色体顕性遺伝形式である。

病因・病態

SNORA31 は、核小体に存在する核小体低分子 RNA (small nucleolar RNA: snoRNA) をコードする遺伝子であり、ribosomal RNA の化学修飾に関与するとされている。Lafaille らは報告の中で、非血縁関係の前脳 HSE 患者の遺伝子検査を行い 5 人に SNORA31 遺伝子に未報告のレアバリエントを発見した。そして患者細胞の初期化および iPS 細胞への当該遺伝子導入などの *in vitro* 実験系により、バリエントに関する機能解析を行い、当該変異を持つ SNORA31 欠損の脳皮質ニューロンを作成し、HSV-1 に感受性を持つことを示した。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

非感染時には特異的な臨床症状は示さない。HSV-1 に感染した際は発熱、意識障害、痙攣、高次脳機能障害など一般的な HSE の臨床像を示す。

2) 身体所見

非感染時には特異的な身体所見は示さない。HSV-1 に感染した際は、頸部硬直やケルニッヒ徴候などの髄膜刺激徴候を認める。また複雑部分発作や強直間代発作を呈する。

3) 検査所見

非感染時には特異的検査所見を認めない。HSV-1 に感染した際は、髄液検査で髄液細胞数増多、髄液蛋白増加、髄糖の低下や髄液 HSV-DNA 高感度 PCR が陽性となる。遺伝子検査で SNORA31 に変異を認める。

4) 鑑別診断

SNORA31 異常症以外の IEI を鑑別する必要がある。特に現時点で HSE の疾患感受性が判明している UNC93B, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1, IRF3, NEMO, STAT1 の遺伝子異常の有無を確認する。

5) 重症度分類

一生涯にわたり HSV-1 に対して易感染性を示し全例重症とする。

診断

HSE 患者のうち宿主側の遺伝子異常が疑われる場合に、上記遺伝子群と合わせて SNORA31 遺伝子検査を実施する。

治療

現時点で特異的な治療は存在しない。HSV-1 に感染した際は HSE の治療に準じてアシクロビル投与を行う。

フォローアップ指針

現時点で明確な診療方針は存在しない。

診療上注意すべき点

HSV-1 以外の病原微生物への易感染性については明確に評価されていないが、他の IEI に準じて慎重に経過を診る必要があると考えられる。

予後、成人期の課題

新規に特定された疾患であり長期予後を含めた臨床像が明らかとなっていない。

社会保障

● 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 6 自然免疫異常 細分類 48.44 から 47 までに掲げ

A(8)資料

るもののほか、自然免疫異常

- 指定難病
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Lafaille FG, Harschnitz O, Lee YS, Zhang P, Hasek ML, Kerner G, et al. Human SNORA31 variations impair cortical neuronintrinsic immunity to HSV-1 and underlie herpes simplex encephalitis. *Nat Med.* 2019;25(12):1873–84.
- 2) 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017, 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン作成委員会 編集, 日本神経感染症学会・日本精神神経学会・日本神経治療学会 監修, 南江堂, 2017

JNK1 ハプロ不全症

1 章 疾患の解説

疾患背景

JNK1 (c-Jun N-terminal kinase 1) ハプロ不全症は、慢性皮膚粘膜カンジダ症 (chronic mucocutaneous candidiasis, CMC) に臨床的に Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) を合併する常染色体顕性疾患である。3 世代 1 家系から報告された (1)。MAPK8 が JNK1 をコードする遺伝子である。同家系の JNK1 ハプロ不全症患者で同定された MAPK8 のスプライシング変異は JNK1 機能喪失型変異であり、ヘテロ接合型によるハプロ不全症で、IL-17A および IL-17F に対する反応が低下していた。JNK1 が TGF- β 応答経路に関与しているため、JNK1 ハプロ不全症患者の Th17 細胞の発達が損なわれており、CMC を呈する一因と考えられる。

病因・病態

JNK1 ハプロ不全症患者では MAPK8 の機能喪失型変異を認める。JNK1 ハプロ不全症患者の家系では c.311+1G>A の変異が同定された (図 1)。この変異により患者細胞における MAPK8 mRNA と JNK1 タンパク質の発現レベルは、対照の正常細胞の約半分に低下した。

JNK1 ハプロ不全症患者の線維芽細胞は、TGF- β に対して JNK1 および c-Jun/ATF2 による主要な細胞外マトリックス成分および調節因子の誘導に障害を示すが、EDS 原因遺伝子産物の誘導には障害を示さない。JNK1 ハプロ不全症患者の線維芽細胞は EDS 患者とは異なり fibronectin(FN)細胞外マトリックスの異常を示さず、 α 5 β 1 インテグリンや α 2 β 1 インテグリンは正常で、皮膚所見は EDS と重複するが、JNK1 ハプロ不全症患者の線維芽細胞の表現型は、EDS 全般、特に関節過可動性 EDS とは明らかに異なる。TGF- β は JNK1 依存的に fibronectin(FN)の発現を誘導するが、JNK1 ハプロ不全症患者の線維芽細胞では、TGF- β による FN 産生の誘導が mRNA およびタンパク質レベルの両方で損なわれていた。しかし、様々な SMAD2/3 依存性の TGF- β 標的遺伝子 (COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL5A1、COL5A2) は、患者の細胞では TGF- β により正常に誘導されている。

IL-17A,IL-17F,IL-17A/F は、受容体である IL-17RA/IL-17RC に結合することで JNK1 を含む MAPK 経路を活性化する (2)。JNK1 ハプロ不全症患者では、IL-17A/F と TGF- β 以外のサイトカインに対する反応・応答異常は認めていない。この患者では、Th1(CXCR5-CXCR3+CCR6-)細胞の割合が正常より高く、

Th17 (CXCR5-CXCR3-CCR6+CCR4+) の細胞の割合は低かった。B 細胞や抗体産生能は正常で、Treg の異常は認めず明らかな自己免疫性疾患が認められない。また、T 細胞の IL-17A および IL-17F 産生能が低下している。Th17 細胞の割合の低下と IL-17A/F に対する細胞応答障害の複合的な結果、CMC を呈すると考えられる。

IL-17RA/IL-17RC 受容体からのシグナル伝達異常に伴い線維芽細胞の反応が低下する経路と、TH17 細胞の TGF-β 依存性の発達・成熟が損なわれるという二つの経路で IL-17A/F の反応が障害され、JNK1 ハプロ不全症患者における *C. albicans* に対する粘膜・皮膚免疫障害、CMC 発症につながる。IL-17RA/IL-17RC 依存的な *C. albicans* に対する防衛的粘膜皮膚免疫が JNK1 依存性であることを示す。JNK1 が ACT1 の下流で作用するこの抗真菌経路の重要な構成要素であり、JNK1 が TGF-β 経路に関与するため JNK1 遺伝子座のハプロ不全は TH17 細胞の発生に影響を与える。

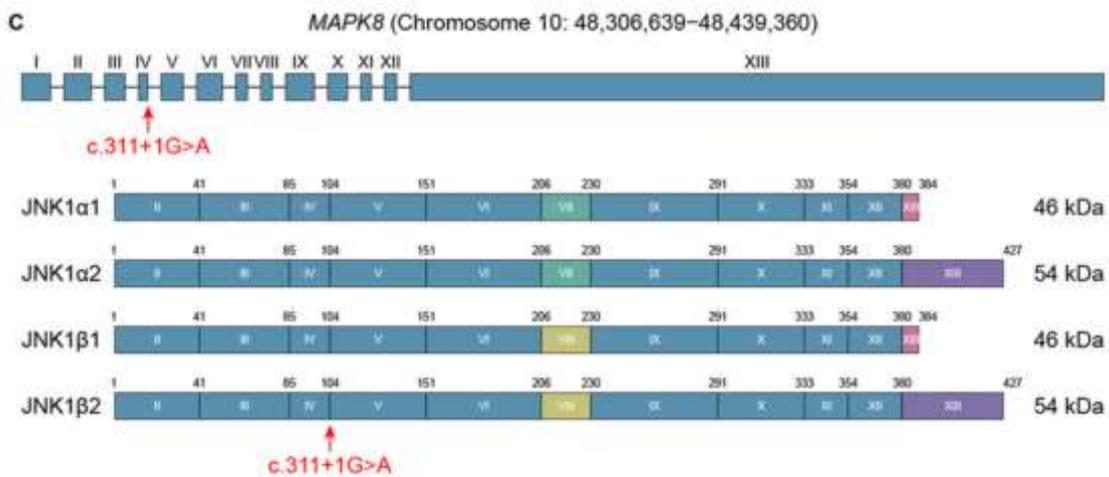


Fig. 1. Identification of a heterozygous *MAPK8* mutation in a kindred with AD CMC and CTD.

図1 MAPK8 遺伝子のゲノム遺伝子座とそのコードするタンパク質 (文献1)

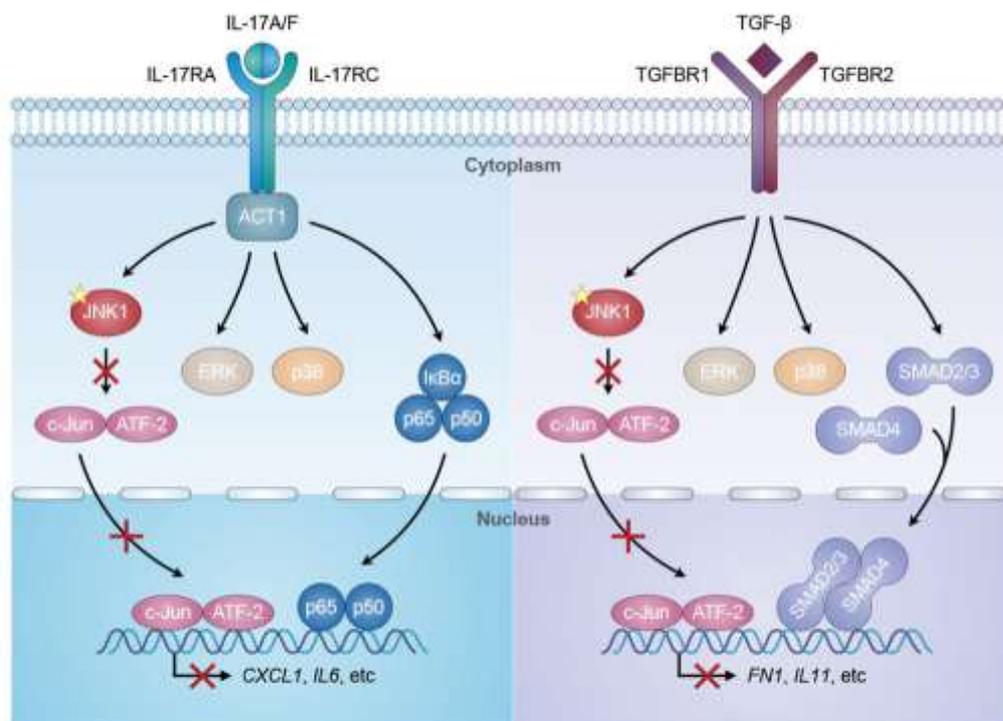


Fig. 6. JNK1-dependent IL-17 and TGF- β signaling.

図2 JNK-1に依存したIL-17とTGF- β のシグナル経路とその障害部位(文献1)

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

小児期からのCMCがみられ、外陰炎、爪白癬、口腔鷲口瘡、細菌性耳鼻咽喉疾患、皮膚感染症、尿路感染症などを繰り返し再発する。抗菌薬投与により速やかに改善がみられるが、予防投与中止後に再発がみられることから、免疫グロブリン製剤の予防投与が行われる。

創傷治癒が遅れた複数の小さな萎縮性瘢痕(例:皮膚生検でできた病変が治癒するのに1年以上かかる)を来す。また、消化管通過障害、胃食道逆流症、小児期からの片頭痛、振戦、むずむず脚症候群、うつ、嚥下障害、食欲不振、掌蹠発汗症、自律神経失調症、不眠症、呼吸困難、易疲労性、レイノー現象、尿路感染症、排尿障害、尿閉、骨粗鬆症、再発・多発する病的骨折など様々な症状を呈する。僧帽弁逸脱、大動脈基部拡張、両側踵部圧痛性丘疹、再発または多発性腹部ヘルニア、直腸脱、子宮脱、腕足長/身長差 ≥ 1.05 が認められない。

2) 身体所見

全身の関節の過可動・過伸展

A(8)資料

滑らかでベルベット様の皮膚、軽度の過伸展性皮膚
思春期前の皮膚線条
乳歯脱落遅延と歯列不正



図3 JNK1 ハプロ不全症の皮膚、関節所見 (文献1)

3) 検査所見

採血：血球数は正常であり、T細胞増殖やワクチン接種後の抗体産生能はすべて正常。

頭部MRI：異常所見なし

心エコー：僧帽弁逸脱、大動脈基部拡張などの所見はなし

4) 鑑別診断

IL-17RA 異常症、IL-17RC 異常症、ACT1 異常症、IL-17F 異常症、高IgE 症候群 (AD-HIES)、IL-12Rβ1 異常症、IL-12p40 異常症、CARD9 異常症、APECED (Autoimmune polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy)、機能獲得型変異による STAT1 異常症など(3)

Ehlers-Danlos 症候群 (とくに関節型)、Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群など

5) 重症度分類

特になし

関節可動性亢進の評価に Beighton による関節可動性亢進判定基準が用いられる⁴⁾。

診断

CMC や感染を繰り返す臨床経過と、EDS を疑う関節可動性亢進所見や家族歴などから当疾患を疑う。遺伝子検査による JNK1 ハプロ不全の確認と、CMC を呈する免疫不全症、Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群の既知の遺伝子変異は認めない。

治療

CMC や感染については、想定される感染源に対する抗菌薬治療に対する反応性は良好である。しかし、抗菌薬予防投与期間終了後に感染が再発・再燃することがあるため、免疫グロブリン製剤の予防投与が行われている。感染源となる細菌の特定が不能な場合も多い。

骨粗しょう症や病的骨折などの予防のため、カルシウム製剤やビタミン D 製剤、ビスホスホネート製剤などの投与が検討される。

フォローアップ指針

患者が少数で不明である。

診療上注意すべき点

関節型 EDS に類似した身体所見、臨床症状、CMC や易感染性を呈する臨床経過から当疾患を考慮する。

予後、成人期の課題

骨粗しょう症や病的骨折などがみられ、ADL が低下する可能性がある。免疫グロブリン製剤の予防投与は、報告されている患者家系では最長 13 歳まで投与されていた。

社会保障

- 小児慢性特定疾患
D. 10 免疫疾患 大分類 6 自然免疫異常 細分類 48. 44 から 47 までに掲げるもののほか、自然免疫異常
- 指定難病
E. 原発性免疫不全症候群 告知番号 65

参考文献

- 1) Li J, Ritelli M, Ma CS, Rao G, Habib T, Corvilain E, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis and connective tissue disorder in humans with impaired JNK1-dependent responses to IL-17A/F and TGF-beta. *Sci Immunol.* 2019;4(41).
- 2) Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nature Reviews Immunology.* 2014;14(9):585-600.
- 3) 岡田 賢. 慢性皮膚粘膜カンジダ症. *日本臨床免疫学会会誌.* 2017;40(2):109-

17.

- 4) Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017;175(1):8-26.

CD55 欠損症 (CHAPLE 病)

1 章 疾患の解説

疾患背景

CD55 は補体制御因子 Decay-accelerating factor (DAF)とも呼ばれる。CD55 は CD59 とともに補体活性化を抑制する。CD55 と CD59 はフォスファチジルイノシトールを含む糖脂質 (GPI) によって細胞膜につなが留められている GPI アンカー型タンパク質である。GPI アンカー型タンパク形成の最初のステップに働く *PIG-A* 遺伝子の後天的変異が起きると CD55、CD59 が細胞表面に存在できない。その結果、CD55 や CD59 が欠損した赤血球が補体の攻撃を受けて溶血する。この病態は、補体による血管内容血、骨髄不全および血栓症を呈する後天的かつ進行性の疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症

(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) と呼ばれる 1)。令和 2 年 3 月、厚労省難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班 (班長 三谷絹子) の研究者を中心に構成されたワーキンググループによって「発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド令和 1 年改訂版」(責任者 金倉譲

(<http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/06v2.pdf>) が発表された。令和 1 年改訂版ではリサイクリング抗体技術を用いた次世代抗補体 C5 抗体といえるラブリズマブの臨床導入を中心として、さらに進歩した治療と病態の理解に基づいた記載がなされている。

本稿でとりあげる先天性 CD55 欠損症は CD55 そのものの遺伝子異常であり CD59 は正常であるため PNH とは異なる病態を示す。たとえば溶血は認めない。その代わりに常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式をとる極めてまれな CHAPLE 病 (MIM226300) を発症する。CHAPLE は CD55/DAF deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy から命名された 2)。2017 年に初めて報告された 2)3)。世界で少なくとも 14 家系 32 名の患者がいると考えられる。トルコ人が多く、ほかにシリア人、モロッコ人がおり、すべて近親婚である。わが国からの報告はまだない。

病因・病態

原因は、CD55 の機能喪失 (loss of function: LOF) 型の遺伝子変異である。CD55 はほとんどの組織、細胞の表面に広く存在し、同じ細胞膜上に存在する C3 転換酵素、C5 転換酵素に結合し、崩壊を促進し、これらの酵素活性を失活させる 4)。すなわち CD55 は補体活性化のもっとも重要なステップを抑制する分子である。CD55 欠損症 (CHAPLE 病) は CD55 遺伝子の先天的異常による常染

色体潜性（劣性）疾患である。

中心となる症状はタンパク漏出性腸症と血栓症であり、それらを引き起こす基本病態は、**CD55** 遺伝子異常による補体の過剰な活性化、サイトカイン産生異常の二つがあると考えられている²⁾⁵⁾。

1. 補体の過剰な活性化

正常な**CD55**は補体活性化に最も重要な二つの酵素、**C3**転換酵素ならびに**C5**転換酵素の崩壊を促進させて補体系を抑制している。**CD55**のLOF変異がある**CD55**欠損症（**CHAPLE**病）では、**CD55**による制御が機能しないため補体の異常な活性化がさまざまな部位で生じる。とくに腸管粘膜は**CD55**による保護を強く受けている部分と考えられている。**CD55**の機能喪失は患者において腸管粘膜下のリンパ管内皮障害、リンパ管拡張、リンパ球浸潤や細動脈への膜侵襲複合体（**membrane attack complex: MAC**）沈着を惹起する²⁾。これらの所見は補体の過剰な活性化が病態に関連していることを強く示唆する。生命予後を左右する血栓症についても補体と凝固系の深い関連を考えるとあり得ると思われる。たとえば補体分解産物の代表ともいえる**C5a**は、**tissue factor**を血管内皮細胞から発現させて凝固系を活性化することを我々は報告している⁶⁾。

2. サイトカイン産生異常

患者 **CD4**⁺**T** 細胞の **T** 細胞受容体を刺激すると炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（**tumor necrosis factor: TNF**）の産生が亢進し、一方炎症抑制作用のあるインターロイキン 10（**IL-10**）の産生は低下していた²⁾。**CD55**は**CD4**⁺**T**細胞上の**CD97**のリガンドとしての作用があり、正常な状態では**IL-10**産生に寄与していることが知られている⁷⁾。

上記の2つがどのように**CD55**欠損症（**CHAPLE**病）の病態に関与しているかについての詳細は不明である。しかしながら抗ヒト**C5**モノクローナル抗体（**エクリズマブ**）が患者1家系3名においてタンパク漏出を著明に改善したという報告³⁾を見ると、補体の過剰な活性化とその結果形成された**MAC**による組織障害が**CD55**欠損症（**CHAPLE**病）の病態の中心を占めていると推測される。最近、**Ozen**ら⁸⁾はその研究を**CD55**欠損症（**CHAPLE**病）患者14家系16名に展開し、**エクリズマブ**投与が**CD55**遺伝子異常の種類に関わらず有効であり、消化器症状、免疫グロブリンの喪失、感染症などの症状を改善させたことを示した。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

Ozenら⁸⁾は**CD55**欠損症（**CHAPLE**病）の重要な特徴として以下の5点を挙げている。

A(8)資料

- ① 低タンパク血症（低アルブミン、低ガンマグロブリン）：その結果としての顔面や四肢の浮腫、反復する感染症
- ② 吸収不良症候群：慢性の下痢、成長障害、貧血、微量元素欠乏
- ③ 補体の過剰な活性化
- ④ 腸管のリンパ管拡張症と炎症
- ⑤ 内臓の血栓症を起こしやすい

ほかにも、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、腸閉塞、食思不振、体重減少、関節痛などの症状を呈する。ただ注意したいのは、症状は患者ごとに同一ではないこと、また一人の患者でも時期によって寛解、悪化があることであり、症状や病歴だけでは診断は困難である。2歳以下で生じることがほとんどである²⁾。

とくに肺炎などの呼吸器感染症を反復し、免疫グロブリン製剤や抗菌薬で治療されている。すなわちCD55欠損症（CHAPLE病）は原発性免疫不全症の側面を持っているとも言える。補体C5を標的とするエクリズマブが患者の諸症状に対して有効である⁷⁾⁸⁾。

2) 身体所見

顔面・四肢の浮腫、成長障害、貧血、関節炎、血栓症

3) 検査所見

① 低アルブミン血症

F. 著明に低下しており、1g/dL以下になることもありうる⁵⁾⁸⁾。

② 低ガンマグロブリン血症

G. 著明に低下しており、100mg/dL以下になることもある⁸⁾。

③ 血小板増多

④ ビタミン、微量元素欠乏

H. 血清中のビタミンB12、葉酸、鉄、亜鉛などの低下

⑤ 補体検査

I. 血清中のC3a、C5aの上昇を認める⁸⁾。

4) 鑑別診断

タンパク漏出性腸症を呈する疾患が診断の鑑別に上がる。タンパク漏出性腸症とは、消化管内腔へタンパク質が異常に漏出し、低タンパク血症や浮腫をきたす疾患である。原因となる疾患は多岐にわたり、リンパ系の異常、毛細血管の透過性亢進、腸管粘膜上皮の異常などがある。原因となりうる基礎疾患（うつ血性心不全や収縮性心外膜炎などの心疾患、炎症性腸疾患、アミロイドーシ

A(8)資料

ス、悪性腫瘍、SLE などの膠原病、結核など)を問診、診察、各種検査で除外する。

5) 重症度分類

重症である。すべての患者は重症のタンパク漏出性腸症を呈し、致命的な状態となる。25%は小児期に死亡しており、命を永らえたものも重症であり頻回の入院による治療が必要である⁸⁾。

診断

幼少時からタンパク漏出性腸症を発症しており、消化管粘膜生検にてリンパ管拡張症が認められれば、**CD55** 欠損症 (**CHAPLE** 病)を含めた何らかの遺伝子異常をとみなす疾患を疑う。**CD55** 欠損症 (**CHAPLE** 病) 報告例はすべて近親婚であることも参考になる。症状は低アルブミン血症と顔面や四肢の浮腫、低ガンマグロブリン血症、呼吸器などの反復性感染症である。吸収不良症候群としての慢性下痢、成長障害、貧血、微量元素欠乏がある。血栓症も生じることがある。

CD55 欠損症 (**CHAPLE** 病) 患者では末梢血の赤血球や顆粒球、**CD19+B** 細胞の **CD55** 発現が著しく低下していることがフローサイトメトリーで確認されておりスクリーニング検査として有用である²⁾³⁾⁵⁾。確定診断は **CD55** 遺伝子変異の証明による。

従って診断基準となりうるフローは次の3段階になる。1)病歴、所見より **CD55** 欠損症 (**CHAPLE** 病)を疑う、2)フローサイトメトリーにより末梢血細胞の **CD55** 発現を確認する(発端者では著減、両親で中等度低下)、3)遺伝子解析で **CD55** 遺伝子のホモあるいは複合ヘテロの変異を確認する。

治療

根治療法はない。一般的なタンパク漏出性腸症の治療に準じて、栄養治療、アルブミンやガンマグロブリンの補充療法、利尿剤投与などの保存的療法を行う。

抗ヒト **C5** モノクローナル抗体 (エクリズマブ) が著効する³⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。18-20 か月程度の長期投与でも副作用なく安全に投与できている⁸⁾⁹⁾。

フォローアップ指針

疑い例では早急に **CD55** 遺伝子検査を行う。

診療上注意すべき点

腸管からのタンパク漏出に伴う栄養不良、感染症に注意する。

予後、成人期の課題

患者間で症状に幅があるため一概には言えない。しかしながら、発症した例はほとんどが5歳未満であること、患者の25%が小児期に死亡していること、先天性遺伝性疾患で根本的治療法はないことなどを鑑みれば予後は不良といえる。

社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つであるが、わが国での報告はない。

参考文献

- 1) Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17028.
- 2) Ozen A, Comrie WA, Ardy RD, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy and thrombosis. *N Engl J Med*. 2017; 377:52-61.
- 3) Kurolap RN, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Me*.2017; 377:87-89.
- 4) Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the role of CD55 as a complement component. *Immune Netw*. 2018; 18:e11.
- 5) Ozen A. CHAPLE syndrome uncovers the primary role of complement in a familial form of Waldmann's disease. *Immunol Rev*. 2019; 287:20-32.
- 6) Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, et al. C5a induces tissue factor on endothelial cells. *Thromb Haemost*. 1997; 77:394-398.
- 7) Capasso M, Durrant LG, Stacey M, Gordon S, Ramage J, Spendlove I. Costimulation via CD55 on human CD4+ T cells mediated by CD97. *J Immunol*. 2006; 177:1070-1077.
- 8) Ozen A, Kasap N, Vujkovic-Cvijin I, et al. Broadly effective metabolic and immune recovery with C5 inhibition in CHAPLE disease. *Nat Immunol*. 2021; 22:128-139.
- 9) Kurolap A, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Eculizumab is safe and effective as a long-term treatment for protein-losing enteropathy due to CD55 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68: 325-333.
- 10) Hagin D, Lahav D, Freund T, et al. Eculizumab-responsive adult onset protein losing enteropathy, caused by germline CD55-deficiency and

complicated by aggressive angiosarcoma. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 477-481.

- 11) Rondeau E, Cataland SR, Al-Dakkak I, et al. Eculizumab safety: five-year experience from the global atypical hemolytic uremic syndrome registry. *Kidney Int Rep.* 2019; 4:1568-1576.
- 12) Socie G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol.* 2019; 185:297-310.

2章 推奨

CQ1. CD55 欠損症 (CHAPLE 病) に抗ヒト C5 モノクローナル抗体エクリズマブは有効か？

推奨

エクリズマブは有効と思われる。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

要約

CD55 欠損症 (CHAPLE 病) に対してエクリズマブ投与を行いタンパク漏出性腸症の症状、検査値の迅速かつ大幅な改善を認めたとする報告がある³⁾⁸⁾。2週間に1回のエクリズマブ維持療法で18-22か月の長期にわたって有効性、安全性は保たれている⁸⁾⁹⁾。

解説

エクリズマブ (商品名: ソリリス®) はヒト補体 C5 に対するモノクローナル抗体であり、補体 C5 に結合して選択的に補体活性化を抑制するファースト・イン・クラスの抗補体薬である。エクリズマブのわが国における適応疾患は2022年11月現在、夜間発作性ヘモグロビン尿症 (PNH)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、全身性重症筋無力症 (gMG) および視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) (NMOSD) の再発予防である。

CD55 欠損症 (CHAPLE 病) の主たる病態であるタンパク漏出性腸症や血栓症には CD55 機能喪失変異によって抑制がはずれて過剰に活性化した補体が中心的な役割を果たしている可能性が高い。エクリズマブを CD55 欠損症 (CHAPLE 病) に投与した研究は2つ報告されている。Kurolap ら³⁾⁹⁾が報告した3例、Ozen ら⁸⁾が報告した16例いずれにおいても、エクリズマブは投与開始後すみやかに CD55 欠損症 (CHAPLE 病) の諸症状を改善し、18-22か月の長期投与でも有効性、安全性を示した。その一方で、25歳で発症した一人の CD55 欠損症 (CHAPLE 病) 患者では、エクリズマブは有効であったが、エクリズマブ投与開始後4か月後に肝の悪性の血管肉腫を発症したと報告されている¹⁰⁾。ただし PNH 患者、aHUS 患者では、エクリズマブが固形がんの発症リスクを上昇させるというデータはない¹¹⁾¹²⁾。

エクリズマブは CD55 欠損症 (CHAPLE 病) に対する適応は認められていないが、現時点では唯一の有効な治療薬と考えられる。

参考文献

- 1) Kurolap RN, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med.* 2017; 377:87-89.
- 2) Ozen A, Kasap N, Vujkovic-Cvijin I, et al. Broadly effective metabolic and immune recovery with C5 inhibition in CHAPLE disease. *Nat Immunol.* 2021; 22: 128-139.
- 3) Kurolap A, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Eculizumab is safe and effective as a long-term treatment for protein-losing enteropathy due to CD55 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68(3): 325-333.

移行期ガイドライン

同種造血細胞移植後の複合免疫不全症における移行期ガイドライン

小児期における一般的な診療（概略）

重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiencies: SCID）は、T細胞系、B細胞系の両者の機能不全を有する疾患の総称である。発生頻度は5.8万人あたり約1人と推定される⁽¹⁾。臨床症状としては、サイトメガロウイルス、水痘ウイルス、RSウイルスなどのウイルス感染が重篤化しやすく、ロタウイルスワクチンによる下痢症もみられる⁽²⁾。細菌、真菌感染症の反復感染、持続感染、重症化なども起こり、BCGによる播種性感染も生じうる⁽³⁾。日和見感染症として、ニューモシスチス肺炎なども問題となる。また、参考所見として慢性的な下痢や体重増加不良、肋骨、肩甲骨、椎体、腸骨稜などの骨の異常、発達の遅れや難聴、けいれんなどの神経症状を伴う場合がある。特に遅発例で溶血性貧血、血小板減少症、自己免疫性甲状腺炎を発症する場合がある。さらに好酸球増多、高IgE血症、糖尿病などの合併も参考となる⁽⁴⁾。

2022年のPrimary Immune Deficiency Treatment Consortiumの新基準では、典型的なSCIDは、1. 本人由来CD3⁺Tリンパ球数が<50/μL、2. 病的バリエーションの存在、3. TREC低値もしくはナイーブCD4⁺Tリンパ球/CD4⁺Tリンパ球割合<20%、4. 血中に母由来リンパ球が存在、の4項目により診断される⁽⁵⁾。診断後は、感染症を予防するために、ST合剤の予防的投与やRSウイルス感染予防のパピリズマブの投与が行われるが、生ワクチンの接種は禁忌である。免疫グロブリン製剤の補充療法が感染予防として行われる。根治療法は同種造血細胞移植であり、Paiら⁽⁶⁾は、3.5か月未満に移植を施行すれば5年生存率は94%に上り、それより月齢が進んでいても、感染症に罹患する前に移植することが重要だと報告している。また、Miyamotoら⁽⁷⁾は、造血細胞移植時の年齢4か月以上、造血細胞移植時の細菌または真菌感染、造血細胞移植前のサイトメガロウイルス感染が生存率の低下と関連し、感染症罹患前の早期移植が予後改善に重要だと報告している。TRECs/KRECsによる新生児スクリーニングの導入が行われれば、早期に造血細胞移植を行うことが可能となり、より良い移植成績が望まれる。

成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等を含む）

臨床免疫学の専門医と造血幹細胞移植専門医の協力のもと、免疫再構築を生涯にわたって、成人期以降も継続的に評価する必要がある⁽⁸⁾。

A(8)資料

・最低限 5 年に 1 回は、T、B、NK 細胞数、ナイーブ (CD4+CD45RA+) T 細胞数、TRECs、T 細胞機能、B 細胞機能、そして系統特異的なキメリズムの評価を行うことが理想的である。国内の日常診療において測定可能である項目としては、末梢血 CD3+T 細胞数、CD20+B 細胞数、CD16+CD56+NK 細胞数、CD4+CD45RA+ナイーブ T 細胞数、血清 IgG/IgA/IgM、リンパ球刺激試験 (PHA/ConA) などがあげられる。

・ニューモシスチス肺炎予防は、免疫抑制療法を中止し、T 細胞の回復 (CD4+T 細胞 >200 / μ L、PHA リンパ球刺激試験が正常下限の 50%以上など) が確認されるまで継続することが望ましい。

・B 細胞機能が回復しない患者には、IgG トラフ値で 800~1,000 mg/dL を目安に、免疫グロブリン製剤の補充を継続する必要がある。

・免疫グロブリン補充を中止できた場合、結合型/不活化ワクチンから予防接種を開始する。一次予防接種終了後に十分な抗体価が認められたら、生ワクチンの接種を検討することができる。予防接種が成功したすべての SCID 患者に対して、抗体価の定期的なスクリーニングを行うべきである。B 型肝炎ウイルス不活化ワクチンに対する HBs 抗体は、施設を問わず測定が可能であり、有用である。

・慢性 GVHD を有する患者、免疫グロブリン補充を継続中の患者、T 細胞の回復が不十分である患者には、生ワクチンを投与してはならない。

・アルキル化剤 (シクロフォスファミド、ブスルファン、メルファランなど) を含む前処置で移植を行った場合には、free T4 / TSH を年 1 回は計測し、必要に応じて内分泌内科に紹介することが推奨される。

・肺機能障害のスクリーニングとして、年 1 回のスパイロメトリーが推奨される。臨床症状に応じて、拡散能を含む完全な肺機能検査や胸部 CT/MRI の実施を検討する。ただし、放射線感受性 SCID の患者では、同種造血細胞移植後においても生涯にわたって放射線検査は最小限に留めなければならないことに注意を払う必要がある。

・アミノグリコシド系抗菌薬の長期投与を受けた患者、ADA-SCID ・ 細網異

A(8)資料

形成症の患者では、小児期は年1回以上の聴覚検査が推奨される。

・ **Artemis-SCID** の患者は、アルキル化剤による歯牙異常のリスクが高く、永久歯が萌出しないこともあることから、乳歯を保護するため、歯科医による綿密なモニタリングが推奨される。同様に、他の放射線感受性 **SCID** 患者についても、アルキル化剤による歯牙異常のリスクがあることが推定され、歯科医師による注意深いフォローアップが推奨される。

・ **IL2RG/JAK3/ IL7R-SCID** の患者は、疣贅ができた場合、皮膚科医による診察を受けるべきである。

・ 造血細胞移植を受け、生殖可能年齢に近づいている **SCID** 患者、および挙児希望の血縁者は、遺伝学的検査とカウンセリングを受けるべきである。

・ 造血細胞移植を受けた **SCID** 患者のフォローアップのための推奨事項をまとめたロードマップ・テンプレートに基づいて、患者をケアする医療者は、造血細胞移植後の急性期から、成人医療に至るまで、包括的なケアを行うことが推奨される⁽⁸⁾。

主な診療科と診療内容 (成人期における主な診療科については、地域・病院によって事情が異なるため、個々に検討が必要)

	小児期	成人期	主な診療内容
主要な診療科	小児科 (血液科、感染症科、 総合診療科)	感染症科	感染予防(抗生剤、免疫グロブリン補充療法)、 感染症の対症療法
		免疫内科、 膠原病内科	免疫再構築の評価、免疫グロブリン補充など
		血液内科	根治療法(造血細胞移植)、 移植後の晩期合併症のフォローアップ
		呼吸器内科	呼吸器感染症、呼吸機能障害の治療
		総合診療科	全般的な管理
診療連携	神経内科	中枢神経病変	
	消化器内科	炎症性腸疾患	
	内分泌代謝内科	糖尿病、甲状腺機能フォロー	
	耳鼻咽喉科	聴力検査	
	皮膚科	疣贅、蜂窩織炎、皮膚炎	
	産婦人科	妊娠、出産	
	遺伝診療科	遺伝カウンセリング	
	歯科	齲歯、歯牙異常	

成人期の課題

SCID は希少疾患であり、診療経験のある成人診療科は非常に少ない。そのため、多くの医療機関の成人診療科において、本疾患の理解は十分とは言い難い。また、医療機関によっては上表に挙げたような各診療科が揃っていないことも多い。現状、疾患の認知向上や成人診療科の受け入れ体制の整備など、解決すべき課題は多い。

社会的な問題として、重症感染症などによって入院が長期化することがあるため、進学や進級、就労に支障をきたすことがある。難病は障害者総合支援法の対象に追加されたが、現行の制度では、原発性免疫不全症の診断だけでは障害者手帳を取得できない。

社会支援（小児期、成人期）

本疾患は、小児慢性特定疾患に認定されており、18歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。

また、本疾患は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

進学や就職した後も、感染症など長期治療を必要とする疾患を発症し、生活が制限されることがある。そのため、日常の生活指導や精神的サポートなど、コメディカルと連携した自立支援が求められる。今後、社会的な支援制度の拡充が期待される。

参考文献

- 1) Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729-38.
- 2) Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsui N, Tomoda T, Inoue K, et al. Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *Front Immunol*. 2022;13:786375.
- 3) Barkai G, Somech R, Stauber T, Barziali A, Greenberger S. Bacille Calmette-Guerin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(8):585-92.
- 4) Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol*. 2012;3:265.
- 5) Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, Dunn E, Buckley RH, Kohn DB, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):1-11.

Immunol. 2023;151:539-546

- 6) Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014;371(5):434-46.
- 7) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. *J Clin Immunol.* 2021;41(8):1865-77.
- 8) Heimall J, Buckley RH, Puck J, Fleisher TA, Gennery AR, Haddad E, et al. Recommendations for Screening and Management of Late Effects in Patients with Severe Combined Immunodeficiency after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(8):1229-40.
- 9) Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood.* 2009;113(17):4114-24.

病態

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (Chronic mucocutaneous candidiasis disease, CMCD)は、*Candida albicans* による反復性及び持続性の皮膚、爪、口腔、膣粘膜などの感染を特徴とする原発性免疫不全症である。カンジダに対する全身性の感染防御においては T 細胞と食細胞の活性化が重要である。一方、皮膚粘膜局所のカンジダ排除には Th17 細胞と、それが産生する IL-17 が重要な役割を果たしている。CMC の病態として、Th17 細胞の分化増殖障害、Th17 細胞が産生する IL-17 サイトカインの障害、IL-17 シグナル伝達障害の 3 つの病態が想定されている¹⁾。Th17 細胞を含む広範な T 細胞障害を示す重症複合型免疫不全症 (SCID) などの患者でも、症状の一部として CMC が認められる。そのため、CMC は様々な先天性免疫異常によってもたらされる heterogenous な疾患と言える。従って、CMC を主要な感染症状とする場合は古典的 CMC (CMCD は古典的 CMC に相当)、主要な症状である CMC に加えて他の病原体に対する易感染性や臓器症状の合併を認める場合は症候性 CMC に分類される。責任遺伝子として古典的 CMC においては *IL17RA*, *IL17RC*, *IL17F*, *TRAF3IP2* が、症候性 CMC においては *STAT1*, *STAT3*, *AIRE*, *TYK2*, *CARD9*, *RORC* などが挙げられる。2019 年の IUIS 分類では、predisposition to mucocutaneous candidiasis として IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症、IL-17F 欠損症、STAT1 機能獲得型変異、ACT1 欠損症が記載されており²⁾、さらに 2021 年に発表された中間報告(Interim)³⁾に追加された JNK1 欠損症の計 6 疾患が含まれる。

1. 小児期における一般的な診療(概略)

診断

口腔粘膜、消化管、外性器、皮膚や爪に、慢性、非侵襲性のカンジダ症が認められる場合、CMC を疑う。CMC は 1 歳までに発症することが多いとされるが、遅発例の報告もあり、成人まで診断されていない場合もある。最終的な診断には遺伝子検査が必要である。約半数以上の症例で *STAT1* の機能獲得型変異 (GOF) が同定される⁴⁾。その他の免疫学的な評価として、リンパ球及び各サブセットの細胞数や T 細胞機能解析が診断の一助となる。低ガンマグロブリン血症、低 IgG2 及び IgG4 血症やワクチンへの抗体産生不応が認められる場合もある。自己免疫異常を合併する場合も多く、内分泌的な評価も重要である。CMC に加えて侵襲性カンジダ症を呈する場合は、症候性 CMC のみならず、SCID などのより広範囲の T 細胞機能異常を呈する疾患の鑑別も必要となる。

CMCのうち最も頻度が高いGOF変異によるSTAT1異常症(STAT1-GOF)では、約10%の患者が侵襲性真菌感染症を合併する⁴⁾。3割以上の本症患者が自己免疫性疾患を合併し、甲状腺機能低下(22%)、1型糖尿病(4%)、血球減少(4%)、自己免疫性肝炎(2%)などを認め、それらの多くで自己抗体が検出される⁴⁾。他に気管支拡張症(14-21%)、長期の胃食道カンジダ症により嚥下障害(6.9%)、頭蓋内動脈瘤(6%)や扁平上皮癌の合併(4%)も認める⁴⁾。

CMCのうち最も頻度が高いGOF変異によるSTAT1異常症(STAT1-GOF)では、約10%の患者が侵襲性真菌感染症を合併する⁴⁾。3割以上の本症患者が自己免疫性疾患を合併し、甲状腺機能低下(22%)、1型糖尿病(4%)、血球減少(4%)、自己免疫性肝炎(2%)などを認め、それらの多くで自己抗体が検出される⁴⁾。他に気管支拡張症(14-21%)、長期の胃食道カンジダ症により嚥下障害(6.9%)、頭蓋内動脈瘤(6%)や扁平上皮癌の合併(4%)も認める⁴⁾。

治療

基本的に責任遺伝子毎の病態に合わせた治療を行う必要がある。古典的CMCでは、CMCに対してはフルコナゾール内服と抗真菌薬の塗布が、皮膚感染症や上下気道炎に対してはST合剤などの抗菌薬が有効であるが、感染症を完全にコントロールすることは難しい。反復性及び持続性の上部消化管粘膜、皮膚、爪の*Candida albicans*感染症は抗真菌薬に反応が乏しく、治療の中断により再発する。

症候性CMCでは、カンジダだけでなく、マイコバクテリウムを含む細菌感染症や他の真菌感染症にも易感染性を示すため、病原菌の同定と抗菌剤の選択が重要となる。STAT1-GOFの一部の患者においてはカンジダと脳動脈瘤との関連が報告されている⁵⁾。STAT1-GOFの最新のreview文献によると、74%の患者で長期の抗真菌薬投与が行われている⁴⁾。フルコナゾールの使用頻度は最も高く、イトラコナゾールが続き、効果不十分な症例に対してはボリコナゾール、リポ化アンホテリシンBなどが使用される。約24%の症例が抗菌薬の予防投与を受けており、約14%の症例で免疫グロブリン補充療法が行われている。STAT1-GOFでは、上記のように3割以上の患者が自己免疫性疾患を合併するため、自己免疫疾患に対する治療も必要である。造血細胞移植が唯一の根治的治療であるが、二次性生着不全の頻度が高く、移植例の予後は不良である⁴⁾。近年海外では新たなCMCの治療薬としてJAK阻害薬の有効性が報告されており、国内での承認が期待されている⁴⁾。

2. 成人期以降も継続すべき診療(長期フォローアップ計画等を含む)

STAT1-GOF の予後不良因子として重篤な感染症、癌、大動脈瘤による脳出血が報告されている⁶⁾。そのためこれらの合併症を管理していくことが重要である。合併する自己免疫疾患の管理も同時に行うことが成人期以降の診療の中核となる(表1)。

小児期と同様に、成人期にも非侵襲性、侵襲性カンジダ症に罹患する他、黄色ブドウ球菌による皮膚、上下気道感染を発症しやすい。抗真菌薬の長期予防投与に加えて ST 合剤の予防投与を検討する必要がある。

STAT1-GOF では内分泌系を主体とした自己免疫疾患の合併頻度が高い。定期的に甲状腺ホルモン、血糖測定を行い、異常を認めた場合は内分泌内科、糖尿病内科と連携して診療を行う。副甲状腺機能低下症を認めることもあり血清 Ca の確認も行うことが望ましい。

溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症については膠原病内科、血液内科と適宜相談して加療を行っていく。全身性エリテマトーデス、全身性強皮症合併例の報告もあり、疑わしい場合には抗核抗体の測定も行いつつ膠原病内科と連携して診療を行う。炎症性腸疾患合併の可能性についても念頭に置き、有症状時は上下部消化管内視鏡の実施も検討する。

STAT1-GOF については脳動脈瘤の合併頻度が健常者と比較して高いことが知られている。脳動脈瘤破裂による脳出血は予後不良因子であり、頭部 MRI での脳動脈瘤フォローアップが必要である。

粘膜におけるカンジダ持続感染症のため、皮膚、消化管、咽頭の扁平上皮癌の頻度が高いことが知られており、定期的な悪性腫瘍スクリーニングを行う必要がある。

A(8)資料

表1 成人期の慢性皮膚粘膜カンジダ症診療において注意すべき症状

注意すべき症状・兆候	想定すべき疾患・病態	追加すべき検査項目
全身倦怠感、非圧痕性浮腫、徐脈、食欲低下	甲状腺機能低下症	TSH, FT3, FT4
口周囲や手足の痺れ、テタニー、全身痙攣	副甲状腺機能低下症	血清Ca, intact PTH
易出血性、動悸、息切れ	溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症	血算
蝶形紅斑、脱毛、日光過敏、発熱・倦怠感、息切れ、浮腫、口腔内潰瘍、手指皮疹	全身性エリテマトーデス	抗核抗体、補体(C3, C4, CH50)
手指腫脹、皮膚硬化、レイノー現象、息切れ	全身性強皮症	抗核抗体
下痢、血便、腹痛、発熱、体重減少	炎症性腸疾患	上部下部消化管内視鏡
頭痛(無症状のことも多い)	脳動脈瘤	頭部MRI、CT

3. 成人期の課題

疾患の認知と進歩により、小児期に診断後に成人期に移行する症例が増加しつつあり、小児医療から成人医療への移行をスムーズに行うことは重要である。CMCDに限らず原発性免疫不全症候群患者の移行プロセスにおいては、下記の事項を検討することが望ましい^{7),8)}。

- (1) 質の高い移行ケアを通じて患者ごとのニーズを満たすこと
- (2) 成人診療への以降プロセスを早い時期から開始すること
- (3) 移行の過程で、主要な関係者の間で（患者本人、親などの家族、および小児および成人の専門医チームのメンバーを含む）対面などでの密接なコミュニケーションをとること
- (4) 日常の生活指導に加えて、進学・就職・結婚・妊娠の際のサポート、遺伝についての十分な説明および遺伝診療科と連携すること
- (5) 免疫不全症の多くは報告数が少なく、長期予後は不明であることから、その専門知識を持つ小児科医との連携をとること

CMCDにおいては罹患臓器が多岐に渡るため複数の専門医がケアに関わることが多い。成人期の主治医は小児科主治医、患者本人、家族と連携をとるとともに、複数の診療科を受診する必要性についても説明を行い、十分な理解を得

る必要がある。また、特に妊娠・出産計画については遺伝専門医、産婦人科医とも密接な連携をとって検討していく必要がある。

4. 社会支援(小児期、成人期)

慢性皮膚粘膜カンジダ症は小児慢性特定疾患として認定されているため、18歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20歳未満）の児童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、原発性免疫不全症は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

参考文献

- 1) 岡田賢. 慢性皮膚粘膜カンジダ症. 日本臨床免疫学会会誌. 2017;40: 109-117
- 2) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity:2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2020; 40(1):24-64.
- 3) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. J Clin Immunol 2021; 41(3):666-679.
- 4) Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, Puel A. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy, J Clin Immunol. 2020; 40(8):1065-1081.
- 5) Marazzi MG, Bondi E, Giannattasio A, Strozzi M, Savioli C. Intracranial aneurysm associated with chronic mucocutaneous candidiasis. Eur J Pediatr. 2008; 167(4):461-463.
- 6) Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. Blood. 2016; 127(25):3154–3164.

- 7) Nizar M, Klaus W, Alison J, Sarita W, Andrew C. Advances in the care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol* (2017) 37:452–460.
- 8) Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:639–646.