

# 資料

## 目 次

X連鎖重症複合免疫不全症 .....	388
細網異形成症 (reticular dysgenesis: RD) .....	400
アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症.....	411
オーメン (Omenn) 症候群 .....	424
プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP) 欠損症 .....	434
CD8 欠損症.....	445
ZAP70 欠損症 .....	452
MHC クラス I 欠損症 .....	463
MHC クラス II 欠損症 .....	469
その他の複合免疫不全症 .....	478
ウィスコット・オルドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS) .....	503
毛細血管拡張性運動失調症 .....	517
ナイミーヘン染色体不安定症候群 .....	539
ブルーム (Bloom) 症候群 .....	552
その他の DNA 修復障害 .....	562
ICF (免疫不全-動原体不安定性-顔面奇形) 症候群.....	570
PMS2 異常症 .....	581
RIDDLE 症候群.....	588
シムケ症候群(シムケ免疫性骨形成不全; Schimke Immuno-Osseous dysplasia) .....	595
ネザートン症候群(Cornel-Netherton syndrome).....	606
胸腺低形成(DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群) .....	614
高 IgE 症候群.....	630
肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症.....	641
先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita; DC) .....	651
様々なカテゴリーに属する症候群 .....	671
X連鎖無ガンマグロブリン血症 .....	696
分類不能型免疫不全症 .....	711
高 IgM 症候群 (Hyper IgM syndrome: HIGM) .....	724
IgG サブクラス欠損症 .....	735
選択的 IgA 欠損症.....	747
特異抗体産生不全症 (specific antibody deficiency: SAD) .....	759
乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI) .....	765
Activated PI3K-delta syndrome (活性化 PI3K- $\delta$ 症候群, APDS).....	773
IKAROS 欠損症.....	784
NFKB1 欠損症 .....	796
NF $\kappa$ B2 欠損症 .....	803
X-linked agammaglobulinemia(XLA)を除く B 細胞欠損症 .....	811
チェディアック・東症候群 (Chédiak-Higashi syndrome: CHS).....	821
X連鎖リンパ増殖症候群.....	832
自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome) .....	846

そのほかの免疫調節障害 .....	860
重症先天性好中球減少症 .....	898
周期性好中球減少症.....	910
そのほかの慢性の経過をたどる好中球減少症 .....	921
白血球接着不全症 (leukocyte adhesion deficiency: LAD) .....	961
Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) .....	975
慢性肉芽腫症 .....	987
ミエロペルオキシダーゼ欠損症 (MPO 欠損症) .....	997
メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症.....	1005
そのほかの白血球機能異常.....	1017
免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 .....	1029
IRAK4 欠損症.....	1043
MyD88 欠損症.....	1043
慢性皮膚粘膜カンジダ症 .....	1054
ウイルス感染症に易感染性を示す免疫不全.....	1066
先天性補体欠損症 .....	1072
遺伝性血管性浮腫.....	1088
CD55 欠損症 (CHAPLE 病) .....	1107

## X連鎖重症複合免疫不全症

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

複合免疫不全症は T 細胞、B 細胞両者（複合）の機能低下による液性、細胞性免疫不全症であり、その最重症型が重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）である。新生児期～乳児期に致死的な重症・反復感染症（細菌、ウイルス、真菌、BCG、Pneumocystis など）をきたす。また慢性感染症による気道・消化器症状、低栄養のため発育・発達不全を呈す。扁桃の欠損、リンパ節の欠損も見られる。SCID のおよそ半数が X 連鎖 SCID（X-linked SCID; X-SCID）であり、その原因は X 染色体上の *IL2RG* 遺伝子異常による共通  $\gamma$  鎖（common gamma chain;  $\gamma$ c）の欠損である。

臨床的には、1966 年に Rosen ら<sup>1)</sup>が報告した 3 家系が最初の報告である。 $\gamma$ c の変異により、T リンパ球、NK 細胞数は欠損または著減し(<300/ul)、B 細胞数は正常である。

T 細胞欠如の結果、外来抗原への拒絶機能が喪失し、一部の SCID で母親の末梢血由来の T 細胞が経胎盤的に胎児に移行・生着する現象（maternal T cell engraftment）も見られる。生着した T 細胞は CD45RO+ のメモリー T 細胞であり、胸腺での教育を経ないため児に GVHD 様症状を呈す場合がある（Omenn-like 症候群）<sup>9)</sup>。

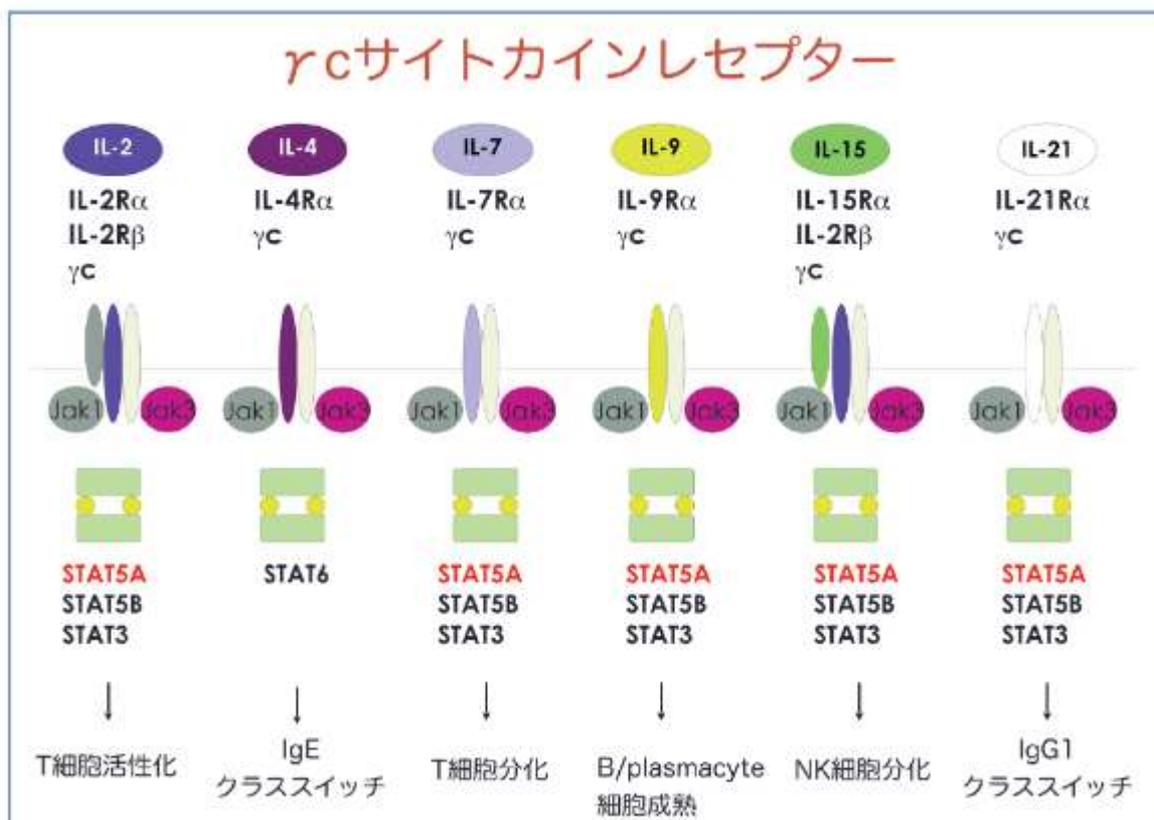
SCID の頻度は、米国での新生児スクリーニングの結果、5 万 8000 人に 1 人と判明した<sup>2)</sup>。全体で 300 万人を対象としたコホートで全 52 例の typical SCID が見付き（5.7 万出生に 1 人）、そのうち 10 例（19.2%）が X-SCID であった。日本においても X-SCID の頻度はほぼ同じであると想定され、約 30 万出生に 1 人と考えられる。

T 細胞の遺伝子再構成で産生される T-cell receptor excision circles（TRECs）と呼ばれる環状 DNA を出生時のガスリー血等を用いて定量することで、SCID の新生児マススクリーニングが原理的には可能である。米国を始め実施されている国も多い。わが国では一部の自治体でパイロット的に試行されているが、SCID 患者の早期診断、予後改善のためにはより広く行われることが望ましい。

#### 病因・病態

*IL2RG* は当初 IL-2 受容体の構成タンパクとして同定されたが、IL-2 以外にも IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 の受容体の一部として機能していることがわかり、後に  $\gamma$ c と命名された<sup>6)</sup>。*IL2RG* 異常による SCID の発症には、 $\gamma$ c を共通鎖として共有するそれら複数のサイトカイン受容体シグナルの異常が関与する（図 1）。ヒト IL-7 受容体  $\alpha$  鎖欠損症（OMIM146661）は T 細胞欠損症をきたし、IL-15 受容体  $\alpha$  鎖欠損マウスでは NK 細胞の欠損をきたす<sup>8)</sup>ことから、 $\gamma$ c 欠損症の T 細胞、NK 細胞欠損にはそれぞれ IL-7、IL-15 シグナル異常が中心的な役割を担っていると考えられる。ヒト IL-2 欠損症では T 細胞数が正常であるが<sup>7)</sup>、IL-2 は T 細胞、NK 細胞の活性化に重要なサイトカインであるため、 $\gamma$ c 欠損症では、T、NK 細胞の活性化障害も来す。また、IL-4 シグナ

ルは IgE などのクラススイッチに、IL-21 シグナルは IgG1 などのクラススイッチに、重要であり、IL-9 シグナルは B 細胞、形質細胞の成熟に重要である。



【図 1】 γC 受容体のサイトカインシグナルとその機能

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

1. 易感染性を示す。
  - a. 難治性下痢症
  - b. 間質性肺炎（ニューモシスチス、サイトメガロウイルス、RSV など）
  - c. 重症あるいは反復性細菌性感染症
  - d. BCG 感染症
  - e. その他の日和見感染症（真菌感染症、重症ウイルス感染症など）
2. 体重増加不良を示す。
3. 易感染性の家族歴を示す。
4. 新生児 TREC スクリーニングで陽性
5. 男児に発症

### 2) 身体所見

低栄養、発育・発達不全を呈す。  
胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

### 3) 検査所見

1. 本人由来 CD3<sup>+</sup> T リンパ球数減少（典型的には 300/mL 未満）
2. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満（典型的には 10%未満）
3. TREC s の低値(<100 copies/ $\mu$ gDNA 全血)
4. 低ガンマグロブリン血症（生後数ヶ月間は母体からの IgG 型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。）
5. 末梢血 B 細胞数が正常～増加
6. NK 細胞が欠損もしくは著減
7. 血中に母由来リンパ球が存在することがある
8. IL2RG 遺伝子解析で変異を認める

#### 4) 鑑別診断

JAK3 欠損症を含むその他の複合型免疫不全症との鑑別が必要である。

HIV 感染症でも本人由来 CD3<sup>+</sup> T リンパ球数減少を認めるため、否定する必要がある。

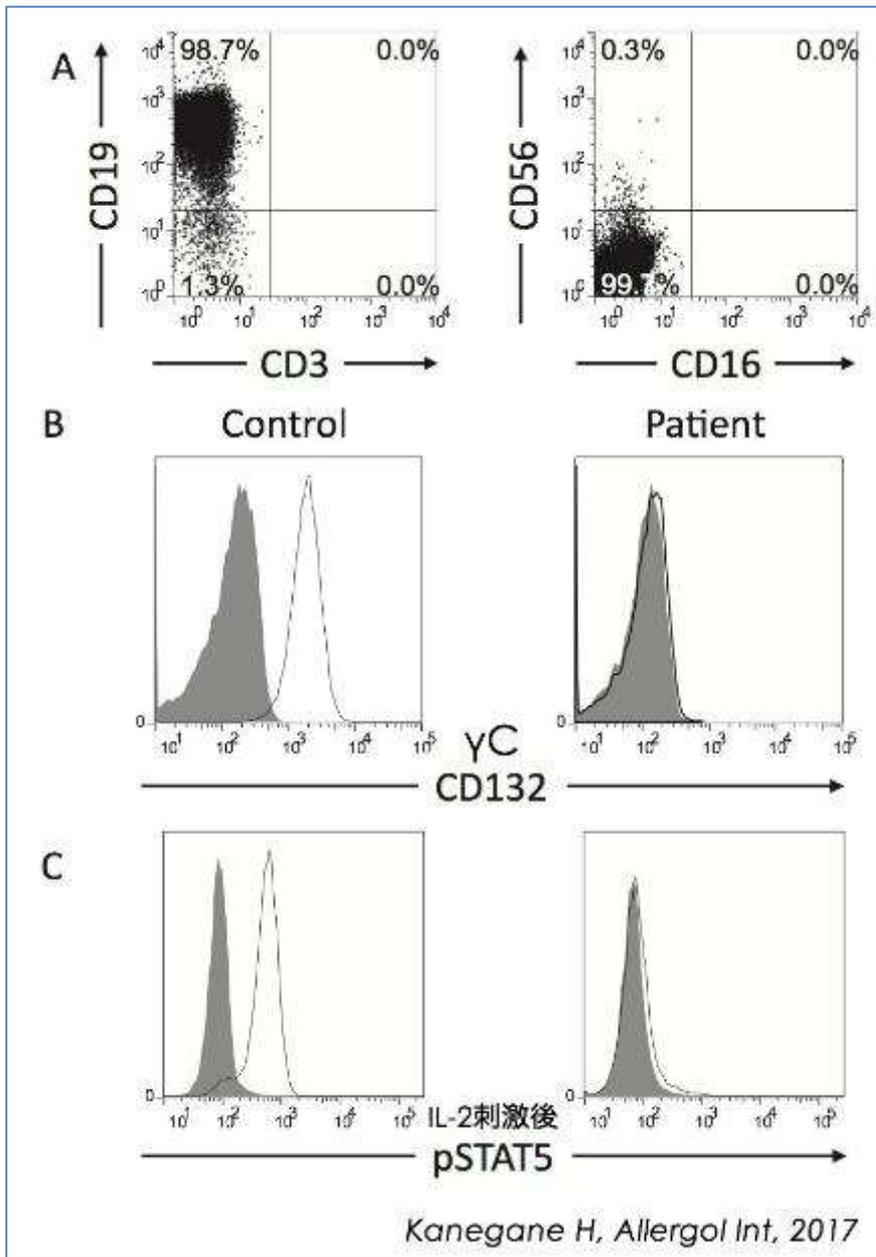
また *IL2RG* やその他 SCID 原因遺伝子の低機能性変異による leaky SCID（あるいは atypical SCID）と呼ばれる、年長で発症する軽症例 10) や、leaky な T 細胞が自己反応性を示し GVHD 症状をきたす Omenn 症候群 11) などの非典型例も少なからず存在する。

#### 5) 重症度分類

X-SCID は全例が最重症であり、感染症に対する速やかな治療と根治治療が必要である。例外的に極少数例において、*IL2RG* のミスセンス変異による低機能型変異や、maternal engraftment による年長発症例や非典型例 4,5) も存在する。

**X-SCID の診断基準**（診断フローチャート参照）

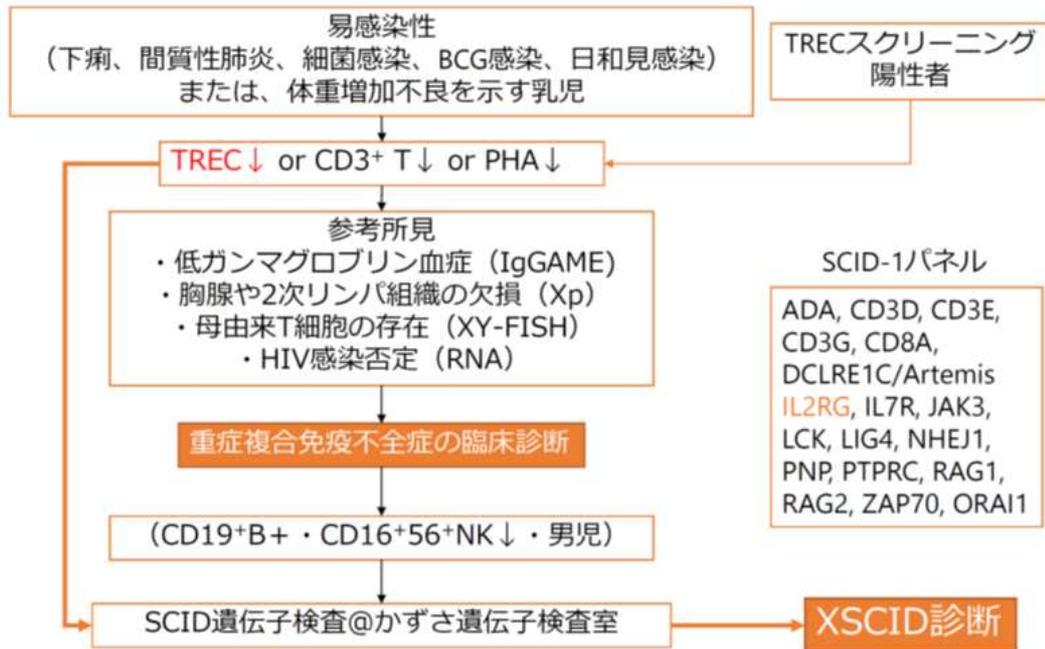
1. 重症複合免疫不全症(T-B+NK- SCID)と診断 (典型的には末梢血 T 細胞数、NK 細胞数は欠損または著減 (<300  $\mu$  l))
  2. *IL2RG* 遺伝子解析で、既知の変異を認める場合
  3. *IL2RG* 遺伝子解析で、未知の遺伝子異常の場合は次のいずれかの場合
    - ・  $\gamma$ C の発現異常
    - ・ IL-2, -4, -21 刺激後の STAT5b のリン酸化障害
- 1+2 あるいは 1+3 の場合, X-SCID と診断する



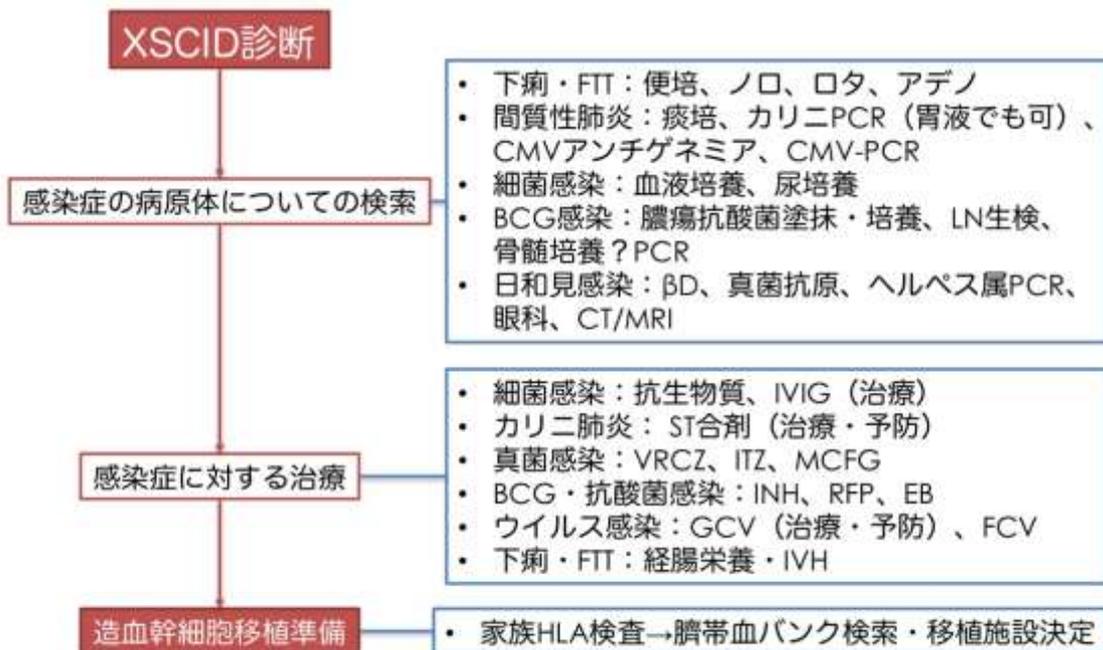
【図 2】 $\gamma$ C 異常症の FACS 診断<sup>12)</sup> (A. T-B+NK-, B.  $\gamma$ C/CD132 発現、C. IL-2 刺激後リン酸化特異的 STAT5 発現解析)

診療フローチャート

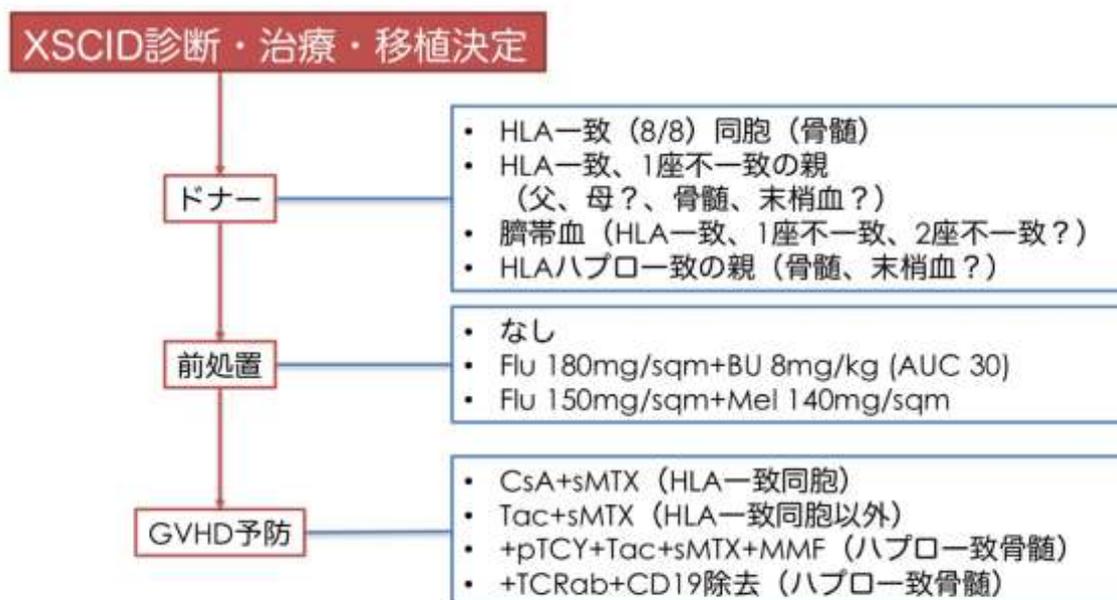
### XSCIDにおける診断フローチャート v2



### XSCIDにおける治療フローチャート v1



## XSCIDにおける移植フローチャート v1



## 治療

X-SCID は根治治療を行わなければ、乳児期にほとんどが致死性の感染症のため死亡する非常に予後不良な疾患である。診断後すぐに感染病原体の鑑別およびそれら感染症の予防・治療、クリーンルームへの隔離、可能な限り早期に根治治療として造血幹細胞移植を行うべきである。

T 細胞機能の完全な欠損のある本疾患では移植前処置が必ずしも必須でなく、歴史的には多くの症例に対して無前処置で HLA 一致～ハプロ一致血縁ドナーからの造血幹細胞移植が施行され、救命効果が示されている<sup>13,14)</sup>。一方、ドナーB細胞の生着不良のため長期に渡り免疫グロブリン補充療法が必要である点や、無前処置で HLA 一致血縁ドナーからの移植を受け一度良好な生着を得た症例であっても、長期的には T 細胞の枯渇をきたす可能性が示され<sup>15)</sup>、X-SCID においても適切な強度の移植前置の必要性が議論されてきた。このような背景から、本邦においても SCID に対して比較的強度を弱めた骨髄非破壊的前処置を選択される場合が増えてきており、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班が作成した移植ガイドラインでは、FLU 180mg/m<sup>2</sup>+BU 8mg/kg あるいは FLU 150 mg/m<sup>2</sup>+L-PAM 140 mg/m<sup>2</sup> の 2 つを例示している<sup>16)</sup>。

また、X-SCID は遺伝子治療の対象疾患として、特に欧米において臨床研究が進んでいる。当初は患者由来 CD34+ 造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて正常 *IL2RG* 遺伝子を導入する方法が選択され、長期的な T 細胞・NK 細胞の再構築と免疫グロブリン補充療法からの離脱が達成され、良好な治療効果が示された<sup>17)</sup>。一方、問題となったのが高頻度に発生した T 細胞性白血病である。レトロウイルスベクターが *LMO2* などの癌遺伝子のプロモーター領域に導入された結果とされ<sup>18)</sup>、現在では SIN レトロウイルスなどより安全性を考慮した方法での臨床研究が進行中である。2020 年時点で、本邦において X-SCID を対象とした遺伝子治療の臨床研究は存在しない。

### フォローアップ指針

根治的治療は造血幹細胞移植であり、フォローアップは一般的な造血幹細胞移植後に準じる。

- ① 造血細胞移植後も免疫グロブリン補充を継続し、血清 IgG 値が補充なしで 500mg/dL 以上を維持できるようであれば免疫グロブリン補充は中止可能であるが、より高い血清 IgG 値を維持する必要がある症例もある。
- ② リンパ球サブセット解析、リンパ球幼若化反応、免疫グロブリン産生能を含む免疫能の総合的評価、および細胞 Lineage ごとのキメリズム解析を定期的に行い長期的な評価を行う。
- ③ 造血細胞移植後の長期的合併症の評価、特にパピローマウイルスによる疣贅、他の感染症、発癌、自己免疫疾患の発症の有無をチェックしていく。この疾患ではパピローマウイルスによる疣贅を発症しやすいといわれている。移植後の免疫状態によっては、いろいろな感染症や発癌、自己免疫疾患などを発症する可能性があり、その評価が必要である。

### 診療上注意すべき点

感染症を合併していると移植成績は不良であり、いかに感染症罹患前に診断できるかが問題である。

速やかな診断的検査と並行して、適切な感染管理および根治治療の準備を進めることが救命上重要である。

SCID を疑った時点で、日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD, <http://jsiad.kenkyuukai.jp/>）の患者相談フォーム等から専門医へ相談し、連携する必要がある。

### 予後、成人期の課題

本邦における 1974 年から 2010 年の移植データベースを用いたレビューでは、X-SCID 患者のうち移植治療を施行された症例の移植後 10 年生存率は 70%程度であった。しかし、支持療法やドナーソースなどの改善により移植成績自体が年々改善傾向であり、現在の予後は更に改善していることが期待される。日本における前方視的検討とレジストリを用いたエビデンスの確立が必要である。

造血幹細胞移植で血液細胞を完全に入れ替えた後は血液細胞においては原病自体での問題は発生しない。一般的な移植後の合併症としての移植片対宿主病 (GVHD) や、生着・免疫系再構築不全などの評価・対処が必要となる。 $\gamma c$  は成長ホルモンシグナリングにも関与しており、反復感染や前処置の後期障害と相まって、一部の X-SCID 患者で移植後にも認める発育不全、低身長等の原因となっていると考えられる。また、移植後にもパピローマウイルスによる疣贅の発症率が高く、皮膚の角化細胞のシグナリングに異常があるためと考えられている。

## 社会保障

● 小児慢性特定疾患

細分類 1, 告示番号 30 X 連鎖重症複合免疫不全症

● 指定難病

65 番 原発性免疫不全症

## 検索式

Pubmed で 2021 年 1 月 20 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 18 件を参考文献とした。

"XSCID" 221 件

"XSCID" and "IL2RG" 58 件

"XSCID" and "diagnosis" 37 件

"SCID" and "Newborn Screening" 224 件

"XSCID" and "Treatment" 48 件

"XSCID" and "stem cell transplantation" 30 件

"XSCID" and "gene therapy" 97 件

"XSCID" and "genome editing" 3 件

"XSCID" and "long-term outcomes" 2 件

## 参考文献

1. Rosen, F. S., Gotoff, S. P., Craig, J. M., Ritchie, J., Janeway, C. A. Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia

- (alymphocytosis): the effect of syngeneic bone-marrow cells. *New Eng. J. Med.* 1996;274: 18-21.
2. Kwan A, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312: 729-38.
  3. Puck JM, et al: Refinement of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCIDX1) to polymorphic markers in Xq13. *Am J Hum Genet.* 1993;53:176-84.
  4. Takeshita T, et al; Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science.* 1992;257:379-82.
  5. Noguchi M, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell.* 1993;73: 147-57.
  6. Sugamura K, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Annu Rev Immunol.* 1996;14: 179-205.
  7. Weinberg K1, Parkman R. Severe combined immunodeficiency due to a specific defect in the production of interleukin-2. *N Engl J Med.* 1990;322:1718-23.
  8. Lodolce JP, Boone DL, Chai S, et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity.* 1998 Nov;9(5):669-76.
  9. Müller SM, Ege M, Pottharst A, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood.* 2001 Sep 15;98(6):1847-51.
  10. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011 Oct;141(1):73-82.
  11. Wada T, Yasui M, Toma T, et al. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1872-5.
  12. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):43-54.
  13. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell

- transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1999 Feb 18;340(7):508-16.
14. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):434-46.
  15. Fischer A, Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev*. 2005 Feb;203:98-109.
  16. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班 X-SCID および Jak3 欠損症に対する同種臍帯血移植療法ガイドライン
  17. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22;363(4):355-64.
  18. Hacein-Bey-Abina S, Kalle CV, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science*. 2003 Oct 17;302(5644):415-9.

## 2章 推奨

**CQ1.** X-SCID の予後改善に新生児期 TRECs 測定によるスクリーニングは有用か？

## 推奨

X-SCID を含む SCID の早期発見に、新生児期 TRECs 測定によるマススクリーニングは有用である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

## 要約

SCID に対しては、生後早期に造血細胞移植を行うことができれば、90%以上の患者は救命可能である一方、感染症合併例や生後 3.5 か月を超えた例への移植では予後は不十分である(1)(2)(3)(4)。可能な限り早期に診断して、重篤な感染症罹患前に移植を行うことが望ましい。

## 解説

感染症による臨床症状出現前に SCID を診断するためには、新生児期の TRECs 測定によるスクリーニングが有用である。ただし、SCID 以外の T 細胞数減少、T 細胞機能不全、リンパ球数減少等でもスクリーニングで陽性となる場合があり(3)、二次スクリーニングの検査体制も併せて確立する必要がある。

## 検索式

“XSCID”	221 件
“XSCID” and “IL2RG”	58 件
“XSCID” and “diagnosis”	37 件
“SCID” and “Newborn Screening”	224 件
“XSCID” and “Treatment”	48 件
“XSCID” and “stem cell transplantation”	30 件
“XSCID” and “gene therapy”	97 件
“XSCID” and “genome editing”	3 件
“XSCID” and “long-term outcomes”	2 件

## CQ2. X-SCID 患者にワクチン接種を検討するべきか？

### 推奨

X-SCID 患者にワクチン接種を行うべきではない。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 解説

生ワクチン接種は重篤な感染症を引き起こす可能性があり、SCID 患者に投与してはならない。SCID 患者において BCG ならびにロタウイルスワクチン接種による重篤な感染症が報告されている。不活化ワクチンは抗体を誘導できず、投与は不適である。

### 検索式

1. “XSCID” 221 件
2. “SCID” and “vaccination” 1106 件
3. “XSCID” and “vaccination” 24 件

### 参考文献

- 1) Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID) [Internet]. Vol. 7, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2019 [cited 2021 Feb 2]; 481. Available from: /pmc/articles/PMC6877719/?report=abstract
- 2) Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal guthrie cards. *J Pediatr* [Internet]. 2009 Dec [cited 2015 Jul 2];155(6):829–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628217>
- 3) Amatuni GS, Currier RJ, Church JA. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in california [Internet]. *Pediatrics*. 2019; 143 Available from: [www.aappublications.org/news](http://www.aappublications.org/news)
- 4) Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jul 31 [cited 2021 Feb 2];371(5):434–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075835/>

## 細網異形成症 (reticular dysgenesis: RD)

### 1章 疾患の解説

#### 【疾患背景】

細網異形成症 (Reticular Dysgenesis: RD) は、AK2 欠損により発症する常染色体劣性遺伝形式をとる、好中球減少と難聴を伴う複合免疫不全症である<sup>1,2</sup>。1959年に De Vaal らがリンパ球・顆粒球の分化が障害された双胎児として、始めて報告した<sup>3</sup>。骨髄においてリンパ球・顆粒球の分化が抑制されている一方、赤血球系・巨核球系造血細胞の分化・増殖はほぼ正常に保たれていることから、造血幹細胞自体の異常ではないと考えられている<sup>1</sup>。典型例では T リンパ球分化障害、骨髄系細胞分化障害、感音性難聴を呈する。非典型例では、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、先天性造血不全症候群との鑑別が困難である。重症複合免疫不全症 (SCID; severe combined immunodeficiency) で本疾患が占める割合は 2%以下であり、発症頻度は 300-500 万出生に 1 人と推定されている<sup>4</sup>。

#### 【病因・病態】

2009 年に Pannicke と Lagresle-Peyrou らによって AK2 遺伝子 (1 番染色体 p.35.1) が責任遺伝子であることが報告された。AK2 はミトコンドリアのエネルギー代謝酵素 adenylate kinase 2 (AK2) をコードする遺伝子である。AK2 はミトコンドリアの内膜と外膜の間に局在し、AMP 分子と ATP 分子を ADP 分子に変換している。AK2 遺伝子のノックアウトマウスは発生初期に胎生致死に至るため、AK2 遺伝子異常と本疾患の発症機序の関連は十分に解明されていないが、活性酸素 (ROS; reactive oxidative species) の増加と細胞アポトーシスの誘導が亢進することが患者由来の線維芽細胞で推察されており<sup>1</sup>、患者由来 iPS 細胞で見られる顆粒球分化障害は、抗酸化物質の投与により改善する<sup>5</sup>。AK2 は蝸牛管内にある血管条で発現しており AK2 欠損症に合併する感音性難聴の発症と関与していると考えられている<sup>2</sup>。

また、AK2 に変異を持たない細網異形成症患者が存在しており<sup>1</sup>、家系分析による新規原因遺伝子の同定が進行中である。

#### 【臨床像と重症度分類】

##### 1. 臨床症状

RD は通常生後数週間以内に重症感染症を発症する。他の SCID と異なり、細菌感染症で発症することが多い。根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後 1 年以内に死亡する。造血幹細胞移植により長期生存が得られた例では、感音性難聴が特徴的である。

##### 2. 検査所見

本疾患では末梢血 T 細胞は欠損または著減 (<300/ $\mu$ L) しており、PHA 幼若化試験が正常の 10%未満である。好中球も欠損または著減しており (<200/ $\mu$ L)、

骨髄では骨髄系細胞の分化障害を呈し、前骨髄球での **maturational arrest** が特徴的とされる<sup>4</sup>。

**RD** が疑われる場合は遺伝子検査を行い、**AK2** 遺伝子異常の検出によって確定診断する。

**RD** を疑うべき臨床症状と検査所見を **Table1** にまとめる。

### 3. 鑑別診断

他の **SCID**、先天性骨髄不全症が鑑別となる。他の **SCID** と異なる点はニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス感染などの日和見感染症よりも細菌感染症で発症することが多いということと、**G-CSF** 製剤に反応しない好中球減少を伴う点である。

### 4. 重症度分類

**AK2** 遺伝子異常を有する **RD** の典型例は好中球減少を伴う複合免疫不全症を発症し、重症であるが、抗体産生不全が中心で好中球減少症や **T** 細胞機能低下は伴わない症例も報告されている<sup>6</sup>。

#### 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、血液透析のうち、一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無い場合。

軽症 上記治療が不要な場合。

#### 【診断】

生後数週間以内の重症感染症（特に細菌感染症）、および好中球減少（骨髄球の分化障害）を認めた場合には **RD** を疑う。

##### 1. 診断基準

①の臨床症状かつ②の検査所見を満たし、③の **AK2** 遺伝子異常を認めたものを **RD** と確定診断する。病的意義の報告がある変異を片アレルのみ、あるいは変異は検出しないが臨床症状および検査所見から **RD** の疑いが強いものについては、専門家にコンサルトする。

##### ①臨床症状

・生後数週間以内に重症感染症（特に細菌感染症）または日和見感染症を発症する

##### ②臨床検査

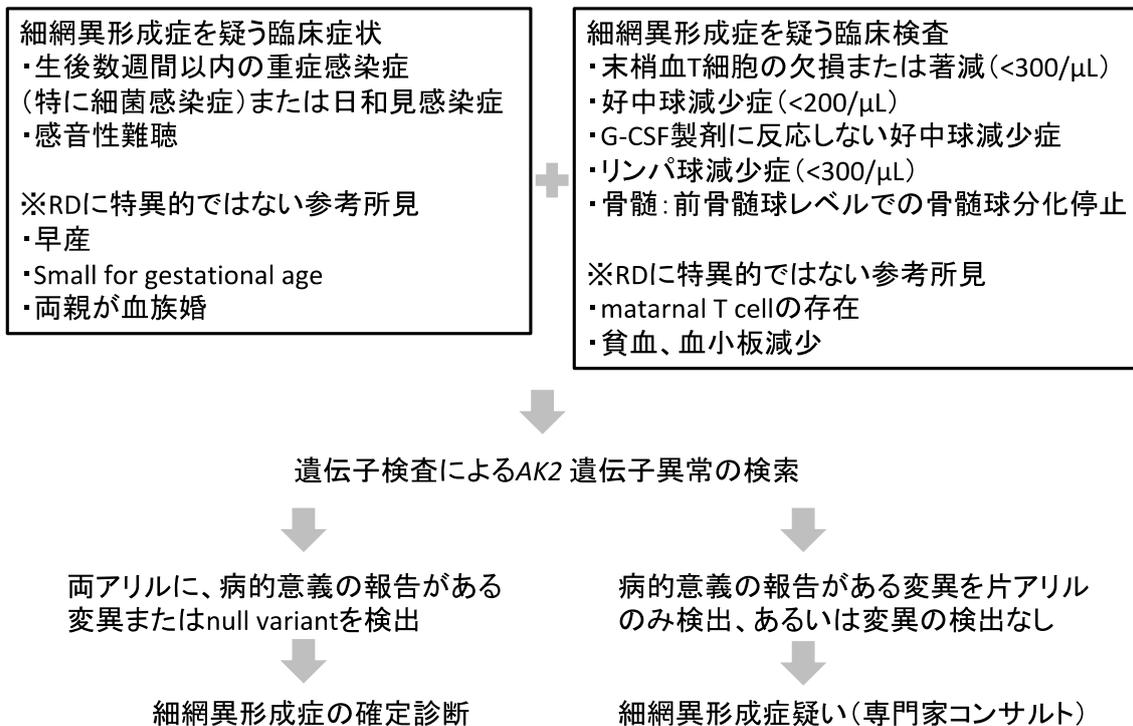
- ・末梢血 **T** 細胞の欠損または著減： $< 300/\mu\text{L}$
- ・好中球の欠損または著減： $< 200/\mu\text{L}$
- ・**PHA** 幼若化反応が正常の 10%未満

- ・骨髄所見において骨髄系細胞分化障害

③遺伝子検査

- ・AK2 遺伝子異常

2. 診断フローチャート



6. Hoenig M, et al. *Br J Haematol.* 2018から改変

【治療】

本疾患は出生後数週間以内に重症感染症（特に細菌感染症）で発症し、同種造血幹細胞移植により免疫能を再構築できなければ致命的となる疾患である。診断後、可及的速やかに造血幹細胞移植を施行することが望まれる。なお、G-CSF 製剤は、本疾患の好中球減少症に対して十分な効果が得られないと報告されている<sup>7</sup>が、本邦における本疾患患者への G-CSF 使用経験から、感染症のコントロールが困難な場合には造血幹細胞移植の準備期間にのみ短期投与を検討してもよいと考えられる。

【診療上注意すべき点】

感音性難聴を高率に合併する<sup>8</sup>。

Table1. RD が疑われる臨床症状と検査所見

---

RD を疑うべき兆候：

- ・ 生後数週間以内の細菌感染症
- ・ 好中球数低値
- ・ G-CSF 製剤不応性の好中球数低下
- ・ リンパ球数低値
- ・ 骨髄所見：前骨髄球レベルでの骨髄球分化

停止

- ・ 感音性難聴/聴力障害

付加的所見（RD に特異的ではない）：

- ・ 母由来の血球生着（maternal T cell の検出）
  - ・ 早期産児
  - ・ Small for gestational age
  - ・ 貧血、血小板減少
  - ・ 血族婚の両親
-

参考文献

1. Pannicke U, Hoenig M, Hess I, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet.*2009;41(1):101-5.
2. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet.*2009;41(1):106-11.
3. De Vaal O, Seynhaeve V. Reticular dysgenesis. *Lancet.*1959;2:1123-1125.
4. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood.* 2017;129(21):2928-2938.
5. Rissone A, Weinacht KG, la Marca G, et al. Reticular dysgenesis-associated AK2 protects hematopoietic stem and progenitor cell development from oxidative stress. *J Exp Med.*2015;212(8):1185-202.
6. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.*2016;137(6):1780-1787.
7. W Bujan, A Ferster, E Sariban, W Friedrich. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in reticular dysgenesis. *Blood.* 1993;Sep 1;82(5):1684.
8. Small TN, Wall DN, Kurtzberg J, et al. Association of reticular dysgenesis (thymic aplasia and congenital aleukocytosis) with bilateral sensorineural deafness. *J Pediatr.* 1999;135(3):387-9.

## 2章 推奨

### CQ1. ST 合剤は感染予防に使用すべきか？

#### 推奨

細菌およびニューモシスチス・イロベチイ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 1

#### 要約

この疾患では液性免疫、細胞性免疫に障害がみられ、細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染の予防は重要な課題である<sup>1</sup>。

#### 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ニューモシスチス・イロベチイ感染予防における ST 合剤の有効性は確立している<sup>2-5</sup>。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<sup>5</sup>。RD は、黄色ぶどう球菌などの菌血症や臍炎といった細菌感染症で発症することが多く<sup>6</sup>、細菌感染予防に ST 合剤を使用することは推奨される。

#### 検索式

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

1. “Reticular dysgenesis” AND “chemoprophylaxis” 0 件
2. “immunodeficiency” AND “chemoprophylaxis” 345 件
3. “Reticular dysgenesis “ AND “immunodeficiency” 58 件

#### 参考文献

- 1) Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(4):725-733.
- 2) Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med. 1977;297(26):1419-1426.

- 3) 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.
- 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 HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-15):1-112.
- 5) Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med*. 1983;99(5):657-674.
- 6) Hoenig H, Pannicke U, Gasper HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. *Br J Haematol*. 2018;180(5):644-653.

**CQ2.** 抗真菌薬は感染予防に使用すべきか？

**推奨**

この疾患では、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 1

**要約**

この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。

**解説**

この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、イトラコナゾール予防内服の効果が確認されている<sup>1</sup>。

好中球減少症や細胞性免疫不全症を呈する RD では、カンジダ血症を起した症例も報告されており<sup>2</sup>、真菌感染予防は推奨される。

**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 2 件を参考文献とした。

1. “Reticular dysgenesis” 68 件
2. (((((itraconazole) OR (fluconazole)) OR (Voriconazole)) OR (407osaconazole)) OR (“Amphotericin B”)) AND (((((((antifung\*) OR (fung\*)) OR (candidiasis)) OR (Candida)) OR (candidemia)) AND ((Reticular dysgenesis) OR (immunodeficiency)))) AND (prophylaxis)) 423 件

### 参考文献

- 1) Reinhard AS. Advances in the diagnosis and treatment of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Hematol*. 2011 Jan; 18(1):36-41.
- 2) Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood*. 2017; 129(21):2928-2938.

**CQ3.** 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、免疫グロブリン製剤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 1

### 要約

この疾患では液性免疫、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することが多く、易感染性に影響を与えている。

### 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<sup>1,2</sup>。以上のことから、低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン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 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 件を参考文献とした。

1. (((hypogammaglobulinemia) OR (Agammaglobulinemia)) AND (“primary immunodeficiency”)) AND ((immunoglobulin) OR (IVIG))
2. (“primary immunodeficiency”) AND ((immunoglobulin) OR (IVIG))) AND (review[Filter])

### 参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.

### CQ4. 造血細胞移植には骨髄破壊的前処置を用いるべきか？

#### 推奨

ドナー骨髄球の生着を確保し、移植後の好中球数減少を避けるためには骨髄破壊的前処置を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

重症複合免疫不全を呈する RD に対しては造血細胞移植が唯一の根治療法である。生後早期から細菌感染症で発症することが多く、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性がある。

#### 解説

RD では前処置なしでの造血細胞移植では生着が得られず、前処置を行っても一次生着不全・二次生着不全の発生頻度が高いことが報告されている<sup>1</sup>。32 例の RD に対する移植をまとめた報告によると、移植後 6 か月以降に死亡した 3 例は、移植後にリンパ球生着は得られていたが、骨髄球の生着が得られずに好中球数減少が遷延していた。また、強度減弱前処置で造血細胞移植を受けた 6 人のうち、1 人は一次生着不全、3 人は好中球減少再燃のため、いずれも 2 回目の造血細胞移植を受けていた<sup>2</sup>。以上のことから、リンパ球生着だけでなく、骨髄球の生着も確保するために、骨髄破壊的前処置が推奨される。とくにブスルファンを用いた移植前処置の有効性が期待されるが、移植症例数が極めて少ないため特

定の前処置レジメンを推奨することは困難であり、本疾患の移植は専門施設にて行うことが望ましい。

### 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 件を参考文献とした。

1. “Reticular dysgenesis” 68 件

### 参考文献

- 1) Hoenig H, Pannicke U, Gasper HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. Br J Haematol. 2018; 180(5):644-653.
- 2) Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. Blood. 2017; 129(21):2928-2938.

**CQ5.** RD の早期診断に TRECs オptionalスクリーニングは有用か？

### 推奨

TRECs スクリーニングと新生児聴力スクリーニングで異常を呈した場合に RD を鑑別にあげることが早期診断に有用である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

### 要約

RD は生後早期～数か月で致命的な重症細菌感染を起こすことが知られている<sup>1</sup>。可能な限り早期に診断し、適切な感染予防策をとったうえで造血細胞移植を行うことが生命予後の改善に寄与すると考えられる。

### 解説

RD の早期診断における TRECs スクリーニングの感度や特異度についてまとめた報告は現時点でなく、これについてのエビデンスは存在しない。一方で、TRECs スクリーニングで見つかった RD の報告や、スクリーニングのセッティングではないが TRECs 低値であった RD の報告もあり、早期診断に TRECs スクリーニングは一定の有用性があると考えられる<sup>2,3</sup>。本邦では新生児の聴力スクリーニングが普及していることから、TRECs スクリーニングと組み合わせることで RD の早期発見が可能となる可能性があり、実際に国内でも TRECs オプ

シヨナルスクリーニングで、1例のRDが早期診断されている<sup>4</sup>。本邦での新生児TRECsスクリーニングは公的マススクリーニングとして採用されておらず、実施状況については地域差がある。一方で、RDはしばしば早期産となるが、早産児では免疫学的に正常でもTRECs低値となることがあり解釈には注意が必要である。

### 検索式

PubMedで2022年11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. “Reticular dysgenesis” 68件
2. (“Reticular dysgenesis”) AND (((screening) OR (“T cell receptor Recombination Excision Circle”)) OR (TREC)) OR (newborn)) 35件

### 参考文献

- 1) Hoenig M, Pannicke U, Gaspar HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. *Br J Haematol.* 03 2018;180(5): 644-653. doi:10.1111/bjh.15045
- 2) Ichikawa S, Prockop S, Cunningham-Rundles C, et al. Reticular dysgenesis caused by an intronic pathogenic variant in. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 06 2020; 6(3)doi:10.1101/mcs.a005017
- 3) Aluri J, Desai M, Gupta M, et al. Clinical, Immunological, and Molecular findings in 57 patients with severe combined immunodeficiency (SCID) from India. *Front Immunol.* 2019; 10:23. doi:10.3389/fimmu.2019.00023
- 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.* Nov 2022;42(8):1696-1707. doi:10.1007/s10875-022-01335-0

## アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) は、おおよそ 4-7 万人に 1 人の割合で出生するとされ、その中でもアデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症は、全 SCID の 10-15% を占めるとされている<sup>1)</sup>。ADA は、細胞分裂の際に生じる核酸代謝物であるアデノシン、デオキシアデノシンを、イノシン、デオキシイノシンへ変換する。ADA の欠損によりアデノシン、デオキシアデノシンが蓄積し、これらがリンパ球毒性や、他の全身症状を引き起こす<sup>2)</sup>。

#### 病因・病態

アデノシン・デアミナーゼをコードする ADA 遺伝子は 20 番染色体上の q13.11 に存在する。発症は常染色体劣性形式をとり、ADA 遺伝子におけるホモ接合性変異もしくは複合ヘテロ接合性変異を認める。ADA は、プリンヌクレオシドホスホリラーゼとともにプリン・サルベージ経路における重要な構成要素であり、アデノシンやデオキシアデノシンの脱アミノ化によるイノシン、デオキシイノシンへの不可逆的な変換を触媒している。ADA は、さまざまな組織に発現しており、免疫システムの分化や成熟においても重要な役割を果たしている。発現レベルは各臓器や組織で異なるが、胸腺における ADA 活性は他の器官に比べて極めて高い。ADA の欠損・低下は、結果として細胞内、細胞外におけるアデノシンやデオキシアデノシンの蓄積につながり、これらが免疫系やそれ以外の症状を引き起こす<sup>2)</sup>。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 臨床症状

##### 1-1) 免疫

アデノシンとデオキシアデノシンの蓄積によるリンパ球毒性から、T 細胞、B 細胞、NK 細胞が欠損する<sup>2)</sup>。T 細胞の欠損から SCID の病態となり、T-B-NK-SCID の病型をとる。細胞性免疫と液性免疫の重度の欠損から、典型的な ADA 欠損症患者では、他の SCID と同様に出生後早期よりあらゆる病原体 (ウイルス、真菌、細菌) に対して易感染性を呈する。特にサイトメガロウイルスを含めたヘルペス感染症や、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染のほか、RS ウイルスや非定型抗酸菌などの重症化を認める。また、ワクチンへの反応性の低下に加え、BCG やロタウイルス、MMR などの生ワクチンでは、ウイルスの再活性化や播種

性感染を引き起こすことから禁忌とされる。その他、感染に伴う症状として、遷延する下痢、皮膚炎（真菌）、成長障害なども他の SCID と共通の所見である。

#### 1-2) それ以外の症状

ADA は、様々な組織においてユビキタスな発現パターンを示すことから、様々な臓器症状を引き起こす。脳神経（認知能力や行動）<sup>3)</sup>、聴力<sup>3)</sup>、肺（活性化マクロファージや好酸球の蓄積による非感染性病変）<sup>4)</sup>、骨格異常<sup>2)</sup>などの異常が起こることが分かっている。ADA 欠損症患者に対する治療において、免疫以外の症状を的確に把握・治療することは、長期的な生活の質の向上に重要である。

#### 2) 身体所見

他の SCID と同様、体重増加不良などの成長障害のほか、神経症状として発達遅滞、難聴の合併や、骨格異常を認めることがある。

#### 3) 検査所見（一般検査所見）

T-B-NK-SCID の病態から、リンパ球数の減少のほか、免疫グロブリン値の低下を認める。また、好中球減少を認めることもある。骨髄異形成を引き起こすことも報告されており、骨髄球系の過分葉や空胞変性を認めることもある<sup>5)</sup>。X 線検査や CT 検査では、胸腺欠損による縦隔陰影の狭小化や、サイトメガロウイルス肺炎やニューモシスチス肺炎を発症している場合にはスリガラス状陰影の所見を認める。また、骨の異常として肋軟骨接合部の肋骨念珠（rachitic rosary：肋骨の端がまるく膨らんで数珠状に見える）が認められる。その他、神経専門医による発達障害についての評価や、年齢に応じた聴覚検査による難聴の評価も必要である。

#### 4) 鑑別診断

他の SCID との違いとして、ADA の代謝性病変を反映して、脳神経障害、骨病変などの免疫以外の臓器病変に伴う所見を認める場合もあるが、乳児期の症状は進行性である免疫不全症状が中心であり、実際には他の SCID との鑑別は困難であることが多い。

#### 5) 重症度分類

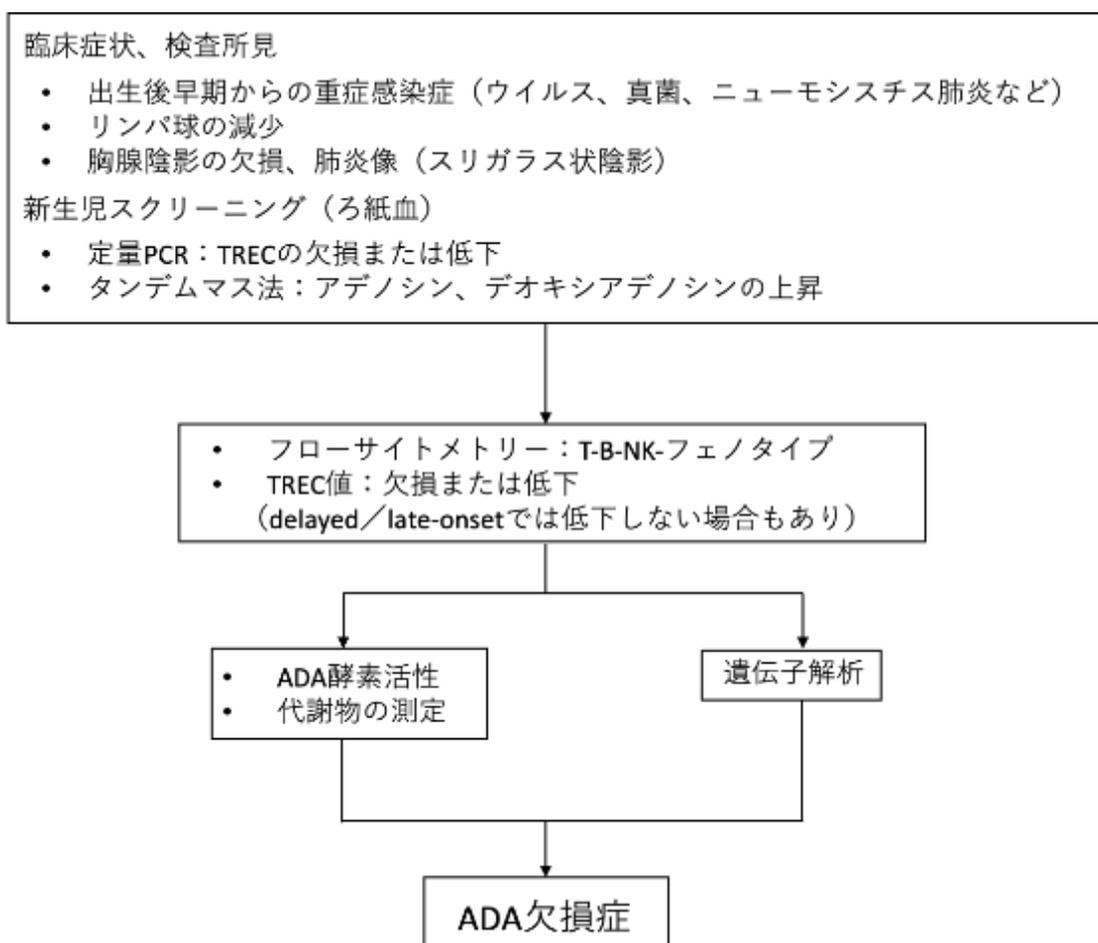
ADA 遺伝子の変異により残存する ADA 活性が異なり、重症度に相関する。ADA 欠損症患者の 15-20%は、ミスセンス変異などにより ADA 活性が一部残存しており、1 歳以降に症状が出現する<sup>6)</sup>。発症年齢から delayed-onset（幼児期：1-10 歳）、late-onset（10 歳以降）に分けられ、典型例（乳児期発症）に比べ、感染症は軽症であるが、進行性の病態をとり、一部の患者では成人期に発症する

こともある。**delayed-onset/late-onset** のグループでは、頻回の治療反応性の副鼻腔～呼吸器の感染症を繰り返し、成人期の発症ではパピローマウイルスの感染も認める。免疫グロブリンは、**IgG2** の重度の低下が中心となり、多糖抗原や肺炎球菌抗原に対する抗体産生不全を呈する。発症時期の遅れから、適切な診断と治療を逸した場合には不可逆的な後遺症が残ってしまうこともあり、年長児の発症を見逃さないことが重要である。

## 診断

生後早期のウイルスを中心とする感染症と、上記の検査所見を認めた場合には、**SCID** を疑い検査を進める。フローサイトメトリー (**FCM**) 解析では、**T** 細胞、**B** 細胞、**NK** 細胞の欠損を認める。時に **maternal T** 細胞の生着を認める場合や、自己応答クローンの増殖を認める場合があるが、ナイーブ **T** 細胞 (特に **thymic naïve T**) はほとんどの症例で欠損する。また、胸腺における **T** 細胞の新生の際に、**T** 細胞受容体遺伝子の再構成が起こり、血中に環状 **DNA** である **TREC** (**T cell receptor excision circle**) が出現するが、他の **SCID** と同様に **TREC** が欠損する。ただし、**delayed-onset** または **late-onset** の場合には低下しない場合もある。**FCM** 解析で **T<sup>B</sup>NK<sup>+</sup>SCID** のフェノタイプを認めた場合には、**ADA-SCID** の可能性を考え、**ADA** 酵素活性または代謝物の測定を実施する。**ADA** 酵素活性は、赤血球 (乾燥ろ紙血) を酵素源として、基質であるアデノシンまたはデオキシアデノシンのイノシンまたはデオキシイノシンへの変換を測定する。**ADA** 欠損症では、欠損もしくは著しい低下を認める。また、**ADA** 欠損症では、赤血球内のアデノシンまたはデオキシアデノシンの上昇を認め、タンデムマス法による測定が可能である。**FCM** により **SCID** が強く疑われた段階で、遺伝子解析を実施する。**ADA** 遺伝子におけるホモ接合性変異、複合ヘテロ接合性変異が認められる。従来のサンガーシーケンス法に加えて、近年では次世代シーケンスを用いたターゲットリシーケンスにより、複数の **SCID** 候補遺伝子の解析が可能である。なお、**SCID** 候補遺伝子の解析は保険診療にて実施が可能である。また、**ADA** 酵素活性は、国立成育医療研究センター研究所 (成育遺伝研究部) にて測定が可能である。

## 診断フローチャート



## 治療

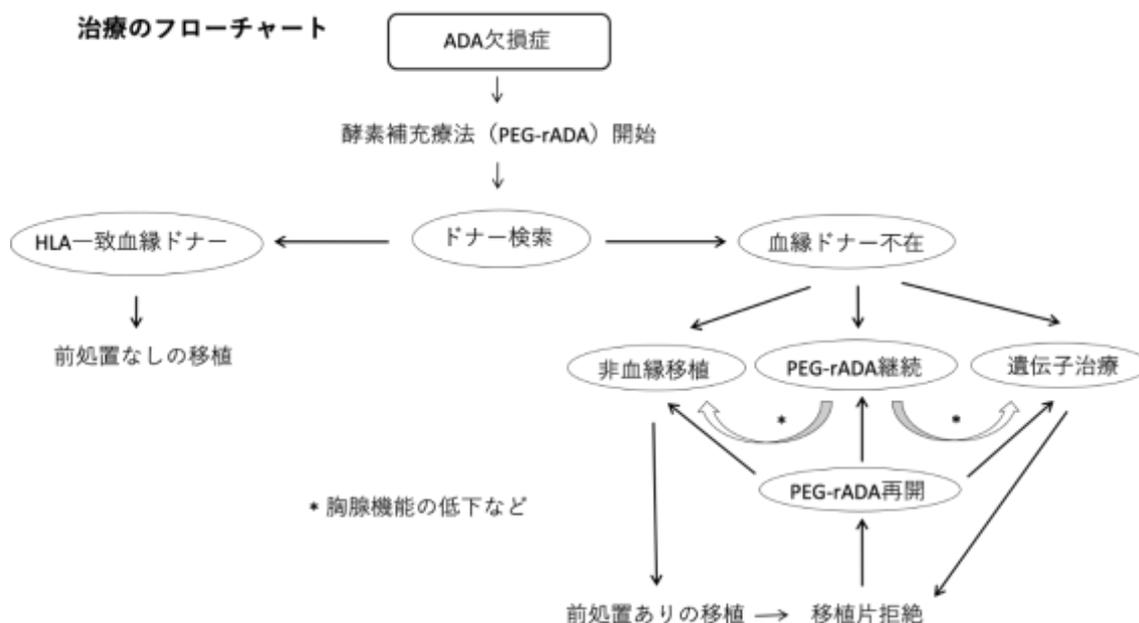
代謝性疾患でもある ADA 欠損症は、他の SCID と異なり、酵素補充療法 (ERT) が存在する。国内でも ADA 酵素をポリエチレングリコール処理 (PEG 化) した PEG-ADA 製剤 (レブコビ) が承認されている。1 週間に 1 回、0.2mg/kg を筋肉内注射を行うが、患者の状態に応じて、投与量 (最大投与量 0.3mg/kg) や、投与回数 (1 回 0.2mg/kg を 2 回/週) の調整を行う。ERT を開始することで、血漿中の ADA 活性は速やかに上昇し、4-8 週で赤血球における dAXP が検出できなくなる。多くの症例で B 細胞の回復に引き続き、T 細胞の新生が認められる。免疫以外の代謝毒性も低下し、肝機能障害、肺胞蛋白症、骨病変の改善が見込める。ERT は造血幹細胞移植などの根治的治療に向けた症状の改善に極めて有効であり、ADA 欠損症と診断された全ての患者に対して迅速に開始することが望まれる<sup>7)</sup>。

根治的治療は他の SCID と同様に造血幹細胞移植であり、免疫系の再構築と代謝異常の改善が期待できる<sup>7,8)</sup>。重症感染症および毒性代謝物の蓄積による症状が出現する前の実施が大切である。診断後速やかに本人及び家族の HLA を検索し、

HLA 一致同胞ドナー (matched sibling donor: MSD) 及び血縁ドナー (matched familial donor: MFD) が存在する場合には、造血幹細胞移植の準備を開始する。これまでの報告では、MSD/MFD からの移植では 80-90%の生存率に対して、治療に関連する死亡は 5%程度であった<sup>9)</sup>。全例でドナー細胞の生着を認め、細胞性免疫と液性免疫の再構築から、ワクチンに対する反応 (特異抗体の産生) の回復と、免疫グロブリン補充療法からの離脱を可能にしている。

MSD/MFD が存在しない場合、非血縁ドナーもしくはハプロ一致ドナーからの移植が検討されるが、背景の代謝異常などからその成績は低下する<sup>9)</sup>。欧米では、MSD/MFD が存在しない患者に対して、自己の造血幹細胞を用いる遺伝子治療の開発が行われ、有効性が認められている<sup>10,11)</sup>。欧州ではレトロウイルスベクターによる遺伝子治療が、Strimvelis の名称で 2016 年に遺伝子治療薬として承認を受けたが、日本では導入されておらず一般的ではない。

その他、支持療法として、血中トラフ値を 800-1000 mg/dL を目標に、ガンマグロブリン補充療法を実施する。また、ニューモシスチス肺炎や真菌感染の予防として Trimehoprim-sulfamethoxazole (ST 合剤)、抗真菌薬による予防を実施する。サイトメガロウイルス (CMV) 感染は、致命的な重症感染を起こすことから定期的なモニタリングが必須である。CMV IgG が陽性の母親からの母乳栄養は CMV への暴露になり、必要に応じて、抗ウイルス薬の予防投与も必要となる。治療や予防には主に、バルガンシクロビル (VGCV)、ガンシクロビル (GCV) が用いられるが、骨髄抑制などの副作用が顕著な場合にはフォスカルネットの使用も検討する。



### フォローアップ指針

他の SCID と同様に、造血幹細胞移植実施までの感染症（ウイルス、真菌、最近）の定期的な評価が必要である。また、酵素補充療法を長期間継続する場合には、上記の他に、発達障害や難聴などの神経症状、骨の異常に関してフォローアップが必要となる。

### 診療上注意すべき点

他の SCID 同様、BCG やロタウイルス、MMR などの生ワクチンでは、ウイルスの再活性化や播種性感染を引き起こすことから禁忌とされる。ERT は血漿中の ADA 活性は速やかに上昇し、症状の改善にも極めて有効であることから、遺伝子検査や ADA 酵素活性により可及的速やかに診断することが重要である。

### 予後・成人期の課題

他の SCID と同様に、進行性の重症感染症を発症し、適切な治療を行わない場合には出生後 1 年以内に死亡する。一方で、ADA はさまざまな組織においてユビキタな発現パターンを示すことから、造血幹細胞移植を実施した場合においても、注意欠損や過活動などの神経症状や両側の感音性難聴を呈することが分かっている。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患

細分類 3 告示番号 29 アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症

● 指定難病

65 番 原発性免疫不全症

## 2章 推奨

**CQ1.** 酵素補充療法は、移植ドナーの有無に限らず実施すべきか？

### 推奨

酵素補充療法は、診断後にはすべての症例で推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

酵素補充療法（enzyme replacement therapy: ERT）により速やかに dAXP レベルの低下と全身状態の改善が期待できる。また、造血細胞移植に向けて、患者の状態を良好に保つことができる。

### 解説

ERT は造血細胞移植などの根治的治療に向けた症状の改善に極めて有効であり、ADA 欠損症と診断されたすべての患者に対して迅速に開始することが望まれる。ERT を開始することで、血漿中の ADA 活性は速やかに上昇する。一般的に、4～8 週で赤血球における dAXP が検出できなくなる。免疫能に関しては、ERT 開始後 1 か月ほどで B 細胞の回復が認められ、その後 2～4 か月の経過で T 細胞の新生が認められる<sup>7)</sup>。新生児スクリーニングの導入によって全身症状の出現前に ERT を開始できた場合、良好な状態での管理が可能である。現在 ERT は根治的治療までの橋渡しの治療（数か月から数年）として実施されることが一般である<sup>12)</sup>。

**CQ2.** 酵素補充療法は既存の重症感染症に有効か？

### 推奨

重症感染症には効果は部分的である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

ERT は、感染症の発症予防には優れているが、既存の重症感染症に対して効果は部分的である。

### 解説

ERT を実施した 180 名ほどの報告では、20 年間の生存率は約 8 割（78%）であり、また ERT 開始後 6 か月の時点における生存例に限定した場合、その後の 12 年間の生存率は 90%であった<sup>12)</sup>。死亡例の多くが ERT 開始後 6 か月以内であり、診断時に重症感染症を発症していることから、ERT は感染症の発症予防には極めて有効である一方で、既存の重症感染症に対しては効果が部分的であると考えられる。

### CQ3. 造血細胞移植を行わず、酵素補充療法を長期に使用することは有効か？

#### 推奨

5～8 年を超えての酵素補充療法は推奨されない。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 要約

酵素補充療法は、長期の免疫再構築に対する効果が不十分であり、長期予後のためには造血細胞移植などの根治的治療が必要である。

#### 解説

現在 ERT は、根治的治療までの橋渡しの治療（数か月から数年）として実施されることが一般である<sup>12)</sup>。ウシ由来 ADA の PEG 化製剤であるアダジェンの販売より 30 年が経過するが、造血細胞移植や遺伝子治療などの根治的治療法の発展から、ERT のみの治療を受ける患者は極めて少ない。長期使用を行う患者では、リンパ球数の減少や機能の低下から、ウイルスなどに対する感染症や抗腫瘍免疫の低下による EB ウイルス関連悪性リンパ腫などのリスクが上昇するとされる<sup>13)</sup>。また、ERT を長期間受けている患者では限られたレパトアを持つ T 細胞や B 細胞の増殖により免疫寛容の破綻が生じ、自己応答性の細胞により症状が発症する<sup>12)</sup>。これらに関連して、IgE の上昇とともに湿疹や喘息などのアレルギーの合併を認めることもある<sup>14)</sup>。このような理由から、根治的治療ができない患者や、早期の造血幹細胞移植の適応が定まらない delayed onset/late-onset の患者を除いては、5～8 年を超えての ERT は推奨されない。

### CQ4. HLA 一致ドナーが不在の場合の治療法は？

#### 推奨

HLA 一致ドナー以外のドナーからの移植を検討する必要がある。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

## 要約

HLA 一致同胞または家族ドナー (MSD/MFD) 以外のドナーからの移植では、成績が低下することが報告されているが、長期の ERT の使用は推奨されないことから、MSD/MFD 以外のドナーからの移植を検討する必要がある。

## 解説

MSD/MFD が存在しない場合、非血縁ドナーもしくはハプロ一致ドナーからの移植が検討されるが、前処置が必要であることや、代謝異常としての背景から、MSD/MFD に比較して成績は低下するとされる<sup>9)</sup>。多くの場合 ERT を継続することになるが、前述のように長期の ERT はリンパ球数低下による感染症の悪化や、悪性疾患の発症につながることから、無期限の使用は避けたほうがよい。一般的に MSD/MFD が存在する患者は 25% 以下であり、ADA 欠損症を診断した場合には、常に MSD/MFD 以外のドナーからの移植の可能性を検討する必要がある。HLA 一致非血縁ドナーが存在する場合には、ハプロ一致血縁ドナーに比べて良好な成績が報告されている<sup>15)</sup>。基本的に骨髄非破壊的前処置が適用されるが、患者の免疫状態を合わせた前処置化学療法の設定が必要である。細胞数などから、生着に関しては臍帯血に比べて骨髄や末梢血幹細胞が優れている。

過去の報告では、ハプロ一致移植の生存率は 5 割以下と極めて低い数値であるが<sup>9)</sup>、合併症の観点から欧米ではハプロ一致移植は実施されない傾向であるため、成績に関するデータが 1980 年まで遡ったものであることも影響している。近年の同種造血細胞移植技術の向上は目覚ましく、ハプロ一致移植の成績も著しく向上している。特に、ドナー細胞からの免疫磁気ビーズによる TCR $\alpha\beta$ /CD19 または CD45RA<sup>+</sup>T (ナイーブ T) 細胞の除去<sup>16, 17)</sup>や、post-transplantation cyclophosphamide (PT-CY) による *in vivo* でのアロ抗原反応性 T 細胞の除去は、ハプロ一致移植における重症 GVHD の抑制に対して極めて優れた効果を示している<sup>18)</sup>。このような移植技術の向上は、ADA 欠損症に対する造血細胞移植の指針に大きな影響を与えると考えられ、今後の大規模な臨床試験における検討が望まれる。

## CQ5. 造血幹細胞遺伝子治療の選択順位は？

## 推奨

HLA 一致ドナーが不在の場合は検討する。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

## 要約

造血幹細胞遺伝子治療が実施可能である場合には、適応を検討する。

## 解説

MSD/MFD が存在しない場合、上記の理由から積極的に移植は推奨されず、rPEG-ADA による ERT が行われ、造血幹細胞遺伝子治療が選択できる地域であれば検討する<sup>7)</sup>。なお、ADA 欠損症に対する造血幹細胞遺伝子治療は、レトロウイルスベクターに関しては欧州においてのみ承認され、レンチウイルスベクターに関しては、現在、英国企業が治験を実施しており、きわめて高い有効性を認めているが<sup>19)</sup>、必ずしも国内で実施できるとは限らないことは留意する必要がある。

## 検索式

PubMed で 2022 年 8 月 31 日までの文献に関して、以下の通りに検索を行い、重要と思われる 18 件を参考にした。

1. “adenosine deaminase” 11,582 件
2. “adenosine deaminase “ AND “deficiency” 1,819 件
3. “adenosine deaminase deficiency” AND “severe combined immunodeficiency” 634 件
4. “adenosine deaminase deficiency” AND “hematopoietic stem cell transplantation” 154 件
5. “primary immunodeficiency” AND “haploidentical hematopoietic stem cell transplantation” 142 件

## 参考文献

- 1) Hershfield MS: Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr Opin Immunol.* 2003; 15: 571-577.
- 2) Bradford KL, et al: Adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID): Molecular pathogenesis and clinical manifestations. *J Clin Immunol.* 2017; 37: 626-637.
- 3) Whitmore KV, et al: Adenosine deaminase deficiency-more than just a immunodeficiency. *Front Immunol.*2016; 314.
- 4) Blackburn MR, et al. Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol.* 2005; 86: 1041.

- 5) Sokolic R, et al: Myeloid dysplasia and bone marrow hypocellularity in adenosine deaminase -deficient severe combined immune deficiency. *Blood*. 2011; 118:2688-2694.
- 6) Speckmann C, et al. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 130:991-994.
- 7) Kohn DB, et al: Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143:852-863.
- 8) Pai SY, et al: Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014; 371:434-446.
- 9) Hassan A, et al: Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2012; 120:3615-3624.
- 10) Aiuti A, et al: Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360: 447-458.
- 11) Fischer A, et al. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. *J Exp Med*. 217:e20190607.
- 12) Gaspar HB, et al: How I treat ADA deficiency. *Blood*. 2009; 114:3524-3532.
- 13) Scott O, et al: Long-term outcome of adenosine deaminase-deficient patients -a single-center experience. *J Clin Immunol*. 2017; 37: 582-591.
- 14) Sauer AV, et al: Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol*. 2012; 3:2655.
- 15) Ghimenton E, et al: Hematopoietic cell transplantation for adenosine deaminase severe combined immunodeficiency-Improved outcomes in the modern era. *J Clin Immunol*. 2022; 41:819-826.
- 16) Shah RM, et al. T-cell receptor ab (+) and CD19 (+) cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 141:1417-1726e1.
- 17) Tsilifis C, et al: TCRab-depleted haploidentical grafts are a safe alternative to HLA-matched unrelated donor stem cell transplants for infants with severe combined immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2022; 42: 851-858.
- 18) Dimitrova D, et al: Prospective study of a novel, radiation-free, reduced-intensity bone marrow transplantation platform for primary immunodeficiency diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26: 94-106.

- 19) Kohn DB, et al: Autologous ex vivo lentiviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med.* 2022; 384:2002-2013.

## オーメン (Omenn) 症候群

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

オーメン (Omenn) 症候群は、新生児・乳児期に網内系および皮膚の細胞浸潤と好酸球増多を呈する複合免疫不全症であり、*RAG1* あるいは *RAG2* 遺伝子異常を含む重症複合型免疫不全症 (SCID) を来すいくつかの疾患責任遺伝子産物の活性が残存している (hypomorphic) 変異によって発症する疾患である。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式あるいは X 連鎖遺伝形式をとる。

#### 病因・病態

本症候群の原因は、*RAG1* あるいは *RAG2* 遺伝子異常を含む重症複合型免疫不全症 (SCID) を来すいくつかの疾患責任遺伝子産物の活性が残存している (hypomorphic) 変異として発症する疾患である [1-3]。*RAG1*、*RAG2* の他に、*Artemis*、*IL2RG*、*IL7RA*、*ADA*、*DNA ligase IV*、*RMRP*、*AK2* の hypomorphic 変異によるが、DiGeorge 症候群に関連して発症する症例や、原因の特定できない症例も存在する [4-9]。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式あるいは X 連鎖遺伝形式をとる。

本症候群の病態は、T 細胞機能不全にともなう SCID 様の病態と、残存する T 細胞のオリゴクローナルな増殖・浸潤による病態を示す。T 細胞分化ないし機能不全は制御性 T 細胞の分化障害も含み、また胸腺髄質上皮細胞の発育障害をもたらす。その結果免疫寛容破をともなう自己反応性 T 細胞の増殖・活性化を来し、種々の自己免疫疾患を生じる。また Th2 細胞分化への偏位により残存 B 細胞による IgE 産生増加と好酸球増加がみられる [10-14]。

重症複合免疫不全症に母親由来 T 細胞が児に生着し、移植片対宿主病 (GVHD) 様症状をともなう場合は、いわゆるオーメン様 (Omenn-like) 症候群の臨床像を呈する。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 臨床症状

###### 1. 皮膚症状

生後間もなくからみられる湿疹様皮膚病変で、重症アトピー性皮膚炎に類似する。紅皮症を呈する。脱毛を伴うことが多い。細胞浸潤に伴う症状である。

###### 2. リンパ節腫大

著明なリンパ節腫大がみられる。細胞浸潤に伴う症状である。

3. 肝脾腫

細胞浸潤に伴う症状である。

4. 易感染性

通常生後数か月以内に T 細胞機能不全の症状として、日和見感染を含むさまざまな重症感染症を発症する。慢性下痢、肺炎、体重増加不良などを呈する。

2) 身体所見

上記臨床症状に伴い、重症アトピー性皮膚炎や紅皮症を呈する皮膚所見、リンパ節腫脹、肝脾腫を呈することが多い。

3) 検査所見

1. 末梢血 T 細胞は存在し(300/ $\mu$ L 以上)、T 細胞はオリゴクローナルな分化・増殖を呈する。
2. 末梢血 B 細胞数は低下する。血清 IgG、IgA、IgM 値は低下する。
3. 末梢血好酸球数は増加し、総 IgE 値は高値を示す。
4. *RAG1*、*RAG2* を含む重症複合型免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic 変異による。

補助条項

1. T 細胞クローナリティーの検討には、T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析が有用であり、その多様性が限局的となる。
2. TREC 定量検査にて有意な低下を認める。

4) 鑑別診断

臨床所見に多様性を認めるため、本症候群が疑われる場合、後天性要因の除外を行った後、臨床所見と免疫学的所見の検討を行い、最終的に複数の重症複合型免疫不全症の hypomorphic な遺伝子変異を同定する。残存活性がない場合は、母由来 T 細胞の有無を検討し、オーメン様症候群あるいは重症複合型免疫不全症の鑑別診断を行う。

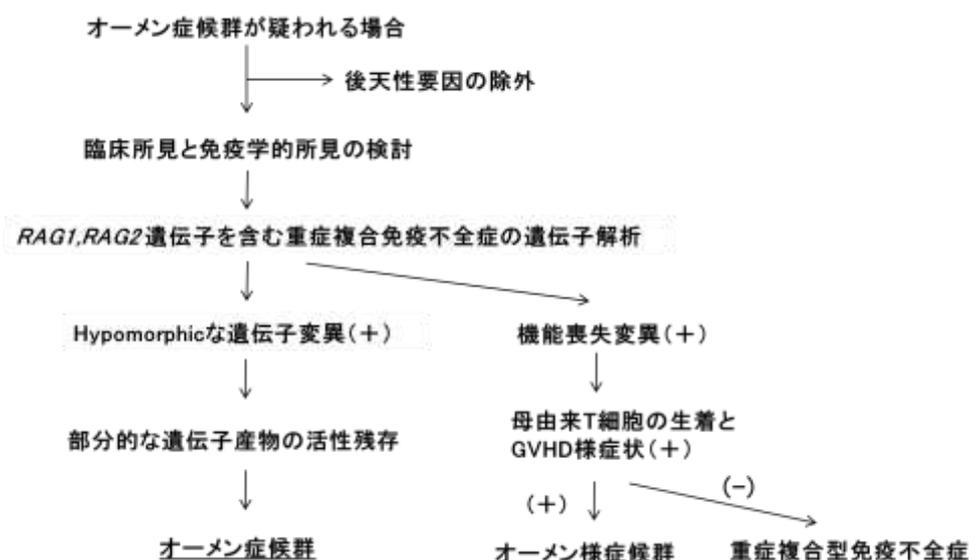


図1 オーメン症候群(Omenn 症候群)における診断のフローチャート

## 5) 重症度分類

### 重症

通常生後数か月以内に日和見感染を含むさまざまな重症感染症を発症するため、継続的な感染症および合併症に対する予防と治療が必要である。自己免疫疾患合併に対する副腎皮質ステロイド剤やシクロスポリンAなどの免疫抑制剤の効果は一時的である。

唯一の根治療法としては同種造血幹細胞移植があり、早期に施行されなかった場合の予後は不良である。

### 診断

臨床症状と免疫学的検査所見を満たし、*RAG1* あるいは *RAG2* 遺伝子を含む上記重症複合免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic な遺伝子変異と残存活性を認める場合にオーメン症候群と診断する。

### 治療

日和見感染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静注抗菌薬による治療を開始すること必須である。易感染性が強い場合、抗真菌剤や ST 合剤および免疫グロブリン補充療法による感染予防が必要になる。

免疫寛容破綻にともなう種々の自己免疫疾患に対して、副腎皮質ステロイド剤やシクロスポリンAなどの免疫抑制剤の効果は一時的である。

唯一の根治療法としては同種造血幹細胞移植があり、臨床経過により時期を逸

せず適切な時期に施行することが重要である。

### フォローアップ指針

診断後から同種造血幹細胞移植前までは、さまざまな感染症や皮膚症状を合併しやすいため、十分な感染予防策と対症療法を行うことが重要である。臨床経過は変異を伴う原因遺伝子の種類や残存活性によって異なってくるため、個々の症例の病態に応じて定期的なフォローアップを行うことが必須である。

同種造血幹細胞移植後は、免疫学的再構築のモニタリングを行い、再構築が完成するまでは十分な感染対策が必要である。移植後合併症の有無を評価し、移植後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

T細胞機能不全にともなう SCID 様の病態と特徴的な皮膚所見から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。

造血幹細胞移植前は、生ワクチンの接種は禁忌である。

### 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。

同種造血幹細胞移植後は長期的フォローアップを行い、移植後合併症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 1 複合免疫不全症 細分類 4
- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 文献

1. Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. N Engl J Med 1965; 273: 427-432.
2. Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. Cell 1998; 93: 885-896.
3. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. Blood 2001; 97: 81-88.
4. de Villartay JP, Lim A, Al-Mousa H, et al. A novel immunodeficiency associated with hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection. J Clin

- Invest 2005; 115: 3291-3299.
5. Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126: e1248-1252.
  6. Markert ML, Alexieff MJ, Li J, et al. Complete DiGeorge syndrome: Development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 734-741.
  7. Giliani S, Bonfim C, de Saint Basile G, et al. Omenn syndrome in an infant with IL7RA gene mutation. *J Pediatr* 2006; 148: 272-274.
  8. Shibata F, Toma T, Wada T, et al. Skin infiltration of CD56bright CD16- natural killer cells in a case of X-SCID with Omenn syndrome-like manifestations. *Eur J Haematol* 2007; 79: 81-85.
  9. Roifman CM, Zhang J, Atkinson A, et al. Adenosine deaminase deficiency can present with features of Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1056-1058.
  10. Wada T, Toma T, Okamoto H, et al. Oligoclonal expansion of T lymphocytes with multiple second-site mutations leads to Omenn syndrome in a patient with RAG1-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood* 2005; 106: 2099-2101.
  11. Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 148-155.
  12. Schandene L, Ferster A, Mascart-Lemone F, et al. T helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon-gamma in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome). *Eur J Immunol* 1993; 23: 56-60.
  13. Wong SY, Roth DB. Murine models of Omenn syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 1213-1216.
  14. Cassani B, Poliani PL, Marrella V, et al. Homeostatic expansion of autoreactive immunoglobulin-secreting cells in the Rag2 mouse model of Omenn syndrome. *J Exp Med* 2010; 207:1525-1540.

## 2章 推奨

### CQ1. ST合剤は感染予防に使用するべきか？

#### 推奨

重症細菌感染およびニューモシスチス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 B 推奨の強さ 1

#### 要約

この疾患では複合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の予防は重要である。

#### 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<sup>1-3)</sup>、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合剤の有効性は確立しており<sup>4,5)</sup>、オーメン症候群でも重症細菌感染やニューモシスチス感染予防として有効であると考えられる。

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、重症感染症の予防に有用である。また、ニューモシスチス感染の感染予防のためにも推奨される。

#### 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5件を参考文献とした。

1. “Omenn syndrome” AND “chemoprophylaxis” 18件
2. “immunodeficiency” AND “chemoprophylaxis” 1,629件
3. “RAG” AND “immunodeficiency” 445件

#### 参考文献

- 1) Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood* 2001; 97:81-88.
- 2) Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126:e1248-1252.

- 3) Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. Clin Exp Immunol 2000; 119:148-155.
- 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.

**CQ2.** 抗真菌薬は感染予防に使用するべきか？

**推奨**

易感染性が強い場合には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 B 推奨の強さ 1

**要約**

この疾患では免疫不全状態はさまざまであるが、一般的に細胞性免疫不全のため真菌感染症を起こしやすく、かつ重症化しやすいため、真菌感染予防は重要である。

**解説**

この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、易感染性の強い場合にはフルコナゾールやイトラコナゾールの投与が推奨される<sup>1,2)</sup>。

本疾患におけるフルコナゾールやイトラコナゾールなどの抗真菌薬予防内服の効果は確認されていないが、同様に真菌感染症を起こしやすい慢性肉芽腫症では、イトラコナゾールの予防内服の効果を確認されている<sup>3)</sup>。

**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. “Omenn syndrome” AND “chemoprophylaxis” 18 件
2. “immunodeficiency” AND “chemoprophylaxis” 1,629 件
3. “RAG” AND “immunodeficiency” 445 件

**参考文献**

- 1) Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood* 2001; 97:81-88.
- 2) Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126:e1248-1252.
- 3) 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.

**CQ3.** 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**

易感染性が強い場合には、定期的免疫グロブリン製剤投与が推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

**要約**

この疾患では、細胞性免疫と液性免疫のいずれも障害が見られる。液性免疫不全により、低ガンマグロブリン血症および特異抗体産生不全が高頻度で見られる。液性免疫不全は易感染性に大きな影響を与えるため、定期的免疫グロブリン製剤投与による感染予防は重要である。

**解説**

低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン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<sup>1-3)</sup>。

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<sup>4,5)</sup>。

**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. “Omenn syndrome” AND “chemoprophylaxis” 18 件
2. “immunodeficiency” AND “immunoglobulin replacement” 1,478 件
3. “RAG” AND “immunoglobulin replacement” 53 件

### 参考文献

- 1) Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood* 2001; 97:81-88.
- 2) Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics* 2010; 126:e1248-1252.
- 3) Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. *Clin Exp Immunol* 2000; 119:48-155.
- 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; 122(1):210-212.
- 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; 139(3):S1-S46.

### CQ4. 造血細胞移植は根治療法として適応となるか？

#### 推奨

この疾患では、重症の易感染性により感染症のコントロールが困難な場合や、あるいは合併する自己免疫疾患のコントロールが困難な場合が多く、同種造血細胞移植が適応となる。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 要約

この疾患では、易感染性が強く、種々の感染予防を行っても、感染症のコントロールが困難な場合がある。また、合併する自己免疫疾患に対しては免疫抑制療法が施行されるが、コントロールが困難な場合が多く、根治療法として同種造血細胞移植が必要となる症例が多い。

#### 解説

同種造血細胞移植による免疫能の回復が報告されている<sup>1-4)</sup>。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<sup>2-5)</sup>。

易感染性あるいは自己免疫疾患の合併がコントロール困難な場合には同種造血細胞移植の適応である。同種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。

### 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. “Omenn syndrome” AND “transplantation” 3,374 件
2. “RAG” AND “transplantation” 775 件

### 参考文献

- 1) Schönberger S, Ott H, Gudowius S, et al. Saving the red baby: successful allogeneic cord blood transplantation in Omenn syndrome. *Clin Immunol* 2009; 130(3):259-263.
- 2) Gozdzik J, Czogala W, Skoczen S, et al. Rapid full engraftment and successful immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in Omenn syndrome. *Pediatr Transplant* 2009; 13(6):760-765.
- 3) Nahum A, Reid B, Grunebaum E, Roifman CM. Matched unrelated bone marrow transplantation for Omenn syndrome. *Immunol Res* 2009; 44(1-3):25-34.
- 4) Mellouli F, Torjmen L, Ksouri H, et al. Bone marrow transplantation without conditioning regimen in Omenn syndrome: a case report. *Pediatr Transplant* 2007; 11(8):922-966.
- 5) Fernades JF, Rocha V, Labopin M, et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood* 2012; 119(12):2949-2955.

## プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP) 欠損症

### 1 章 疾患の解説

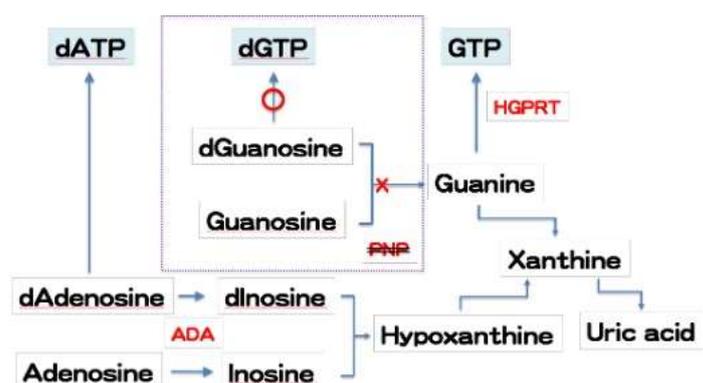
#### 疾患背景

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) の約 4% を占める<sup>1-3</sup>。PNP が欠損することで細胞内に deoxy-guanosine triphosphate (dGTP) が蓄積しリンパ球に障害をもたらす。臨床症状の程度は様々であり、乳児期より典型的な SCID の様相を示す患者の他、年長児から成人にかけて複合免疫不全や自己免疫、好中球減少、pure red cell aplasia など発症する症例も多い。患者は消化器障害や呼吸器障害を伴う感染症を繰り返し、また、運動障害や精神遅滞を伴う神経障害も伴う。2014 年の段階で 80 名の登録があり<sup>1,4-8</sup>、国内ではこれまで数例のみ報告されるにすぎない<sup>9</sup>。

#### 病因・病態

PNP はプリン代謝・サルベージ経路に重要な酵素であり、inosine, deoxy inosine から hypoxanthine へ、guanosine, deoxy guanosine から guanine への変換を触媒する<sup>10,11</sup>。これらの代謝物は、さらに尿酸まで分解されるか、またはヌクレオチドの合成に再利用される。PNP が欠損することで、これらの PNP の基質が毒性代謝産物へと変換される。Deoxyguanosine は deoxyguanosine triphosphate (dGTP) へと変換され、その蓄積はリンパ球の成熟や、T 細胞の機能を強く障害する。dGTP による ribonucleotide reductase の抑制は DNA の合成を阻害し<sup>12,13</sup>、また T 細胞のミトコンドリアにおける dGTP の蓄積は、ミトコンドリア膜電位の破壊を引き起こし、ミトコンドリア DNA の複製に障害を与える。これらの機序によって、胸腺内のダブルポジティブ (DP) 胸腺細胞に活性化誘導アポトーシスを引き起こす<sup>14,15</sup>。中枢神経系においては、細胞質内の一定量の GTP 濃度が高分子の合成や神経伝達に重要と考えられており、患者で見られる神経障害は、毒性代謝物の蓄積のほか、GTP の濃度低下が原因と考えられている<sup>16</sup>。PNP の完全欠損 (または重度の欠損) 症例では、DNA の合成障害から骨髄およびリンパ球の高い放射線感受性を示す<sup>17</sup>。

図：プリン代謝酵素系と PNP 欠損症



ADA: adenosine deaminase, PNP: purine nucleoside phosphorylase, HGPRT: hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase

## 臨床症状と重症度分類

### 1) 臨床症状

#### ① 免疫

遺伝子型と表現型の関係は明確にはなっていないが、残存する酵素量により、臨床症状や発症時期が異なるとされる。酵素活性が欠損（または重度の低下）する場合には、SCID および CID の病型となり、一方で、酵素活性が残存する変異では、軽症の病型をとる。T 細胞の低下により、日和見感染による反復性の上気道、下気道感染症や、肝膿瘍、リンパ節炎を伴う<sup>1-3</sup>。また、ワクチンによる播種性 BCG 感染症や水痘の重症化、JC ウイルスによる多発性白質脳症が報告されている<sup>5,18</sup>。

#### ② 神経症状

約 2 / 3 の患者で神経症状を発症し、これらは感染症や自己免疫などの免疫系の異常に先行する場合もある<sup>19</sup>。神経症状は進行性であり、運動神経障害、脳性麻痺、筋緊張・低下、痙攣性麻痺、錐体路兆候を伴う不均衡症候群などのほか、知的障害として知能低下、発達遅滞、行動異常が認められることがある。また、脳血管障害や感音性難聴も認める<sup>20</sup>。

#### ③ 自己免疫疾患その他

約 1 / 3 の患者で、自己免疫による症状（溶血性貧血、血小板減少、好中球減少、pure red cell aplasia、甲状腺炎、SLE、脳血管炎、硬化性胆管炎等）を呈する<sup>1,21</sup>。また EB ウイルスに関連したリンパ増殖症やリンパ腫の発症も報告される<sup>22</sup>。

### 2) 検査所見

赤血球や白血球、線維芽細胞における PNP 活性の低下 (<5%) が認められる<sup>23</sup>。また、血漿および尿における尿酸値は低下する<sup>11,24</sup>。T 細胞 (CD3, CD4, CD8) は減少する一方で、B 細胞 (CD19) は数、機能とも正常である場合が多い<sup>23,25,26</sup>。PHA や ConA などのマイトジェンに対する反応は、早期には正常である場合も経過とともに低下する。ガンマグロブリンの値は上昇から低下まで様々である<sup>2,27</sup>。

### 3) 鑑別診断

リンパ球系以外の血球系の減少や、代謝性病変を反映し、脳神経障害などが特徴的である。鑑別疾患としては、再生不良性貧血、アデノシン・デアミナーゼ欠損症、その他の SCID、Ataxia-telangiectasia がある。また神経症状が血球系の異常に先行する場合には、無菌性髄膜炎なども候補に挙がる。

### 5) 重症度分類

残存する酵素活性の違いにより様々な病型をとる。酵素活性が欠損および重度の低下の場合、免疫系では T 細胞の欠損から SCID の病型をとり、また神経症状も重度となる。酵素活性が残存する場合には、その程度により重症度は大きく異なり、リンパ球の軽度の低下から異常がない症例、また神経症状を呈さない症例もある。

## 診断

易感染性や成長障害、神経症状や自己免疫性疾患、尿酸値の低値 (<2mg/dl) より PNP 欠損症を考える。重症例では、重度のリンパ球減少およびフローサイトメトリーによる T 細胞 (CD3, CD4, CD8) の減少を認める。その他、好中球減少なども認める。遅発型や軽症例では、T 細胞の低下を認めず、TREC 測定では検出できない場合がある<sup>28</sup>。タンデムマススペクトロメーター (TMS) によるろ紙血中の purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides 測定が有用である<sup>11</sup>。確定診断は、赤血球や白血球などにおける PNP 酵素活性および PNP 遺伝子解析によって行う。

#### <診断フローチャート>

1. 易感染性、成長障害より T 細胞不全症 (SCID) を疑う
  - ・リンパ球数、免疫グロブリン値、リンパ球機能解析、フローサイトメトリ、TREC/KREC
2. 神経症状、自己免疫性疾患、血漿・尿中の尿酸値低値より PNP 欠損症を疑う
  - ・TMS による purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides、PNP 活性の測定

### 3. PNP 欠損症の確定診断

#### ・PNP 遺伝子解析

#### 治療

アデノシン・デアミナーゼ欠損症とは異なり、酵素補充療法は開発されていない。赤血球に多量の PNP が存在することから、頻回の赤血球輸血が一時的な効果を発揮する<sup>25,29,30</sup>。唯一の根治的治療は造血幹細胞移植であり、免疫系の再構築により感染症の消失が期待できる。移植後の患者における神経症状に関しては不明である。一般的に神経症状に対する有効性はないとされているが、何らかの症状の改善も報告されている<sup>4,22,31,32</sup>。

その他、支持療法として、血中トラフ値を 800–1000 mg/dL を目標に、ガンマグロブリン補充療法を実施する。また、ニューモシスチス肺炎および真菌感染の予防として Trimehoprim-sulfamethoxazole (ST 合剤)、抗真菌薬の投与を行う。T 細胞の機能不全から、生ワクチンおよび BCG の接種は避ける。

#### フォローアップ指針

ほぼ全ての患者が症状を呈するが、その発症時期は乳児期から 7 歳までの幅広く、また、年齢とともに自己免疫疾患の頻度が上昇する。PNP の部分欠損では、late-onset (成人期) の症例もあり、加齢と共に臨床症状が大きく変化することから、症状の変化に合わせたフォローが必要である。また、神経および筋症状に対する理学療法、作業療法なども適宜実施することも推奨される。

#### 診療上注意すべき点

臨床症状が多彩であり、またその重症度も様々である。T 細胞の減少は進行性であり、また神経症状が感染症の発症に先行する場合もある。リンパ球の減少以外に、自己免疫疾患や神経症状を合併した場合には本症例の可能性も検討する。また血中および尿における尿酸値の低下は診断の一助になる。

#### 予後、成人期の課題

根治的治療である造血幹細胞移植を実施しない場合、ウイルス、真菌、細菌感染により 10 歳までに死亡する症例が多い<sup>1</sup>。部分欠損症例に関しては、成人期まで発症しない症例もあり、その予後ははっきりしていない。

#### 社会保障

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 細分類5 プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症
- 指定難病  
65番 原発性免疫不全症

文献

1. Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodeficiency Rev.* 1991;3(1):45-81.
2. Somech R, Lev A, Grisaru-Soen G, Shiran SI, Simon AJ, Grunebaum E. Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting as severe combined immune deficiency. *Immunol Res.* 2013;56(1):150-154.
3. Al-Saud B, Alsmadi O, Al-Muhsen S, et al. A novel mutation in purine nucleoside phosphorylase in a child with normal uric acid levels. *Clin Biochem.* 2009;42(16-17):1725-1727.
4. Brodzki N, Svensson M, van Kuilenburg AB, et al. Novel Genetic Mutations in the First Swedish Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency and Clinical Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation with HLA-Matched Unrelated Donor. *JIMD Rep.* 2015;24:83-89.
5. Aytakin C, Dogu F, Tanir G, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency with fatal course in two sisters. *Eur J Pediatr.* 2010;169(3):311-314.
6. Parvaneh N, Teimourian S, Jacomelli G, et al. Novel mutations of NP in two patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Clin Biochem.* 2008;41(4-5):350-352.
7. Ozkinay F, Pehlivan S, Onay H, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency in a patient with spastic paraplegia and recurrent infections. *J Child Neurol.* 2007;22(6):741-743.
8. Markert ML, Finkel BD, McLaughlin TM, et al. Mutations in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Hum Mutat.* 1997;9(2):118-121.
9. Sasaki Y, Iseki M, Yamaguchi S, et al. Direct evidence of autosomal recessive inheritance of Arg24 to termination codon in purine nucleoside phosphorylase gene in a family with a severe combined immunodeficiency patient. *Hum Genet.* 1998;103(1):81-85.
10. Martin-Nalda A, Riviere JG, Catala-Besa M, et al. Early Diagnosis and Treatment of Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP) Deficiency through

TREC-Based Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen*. 2021;7(4).

11. la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, et al. Diagnosis of immunodeficiency caused by a purine nucleoside phosphorylase defect by using tandem mass spectrometry on dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):155-159.

12. Carson DA, Lakow E, Wasson DB, Kamatani N. Lymphocyte dysfunction caused by deficiencies in purine metabolism. *Immunol Today*. 1981;2(12):234-238.

13. Ullman B, Gudas LJ, Clift SM, Martin DW, Jr. Isolation and characterization of purine-nucleoside phosphorylase-deficient T-lymphoma cells and secondary mutants with altered ribonucleotide reductase: genetic model for immunodeficiency disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(3):1074-1078.

14. Arpaia E, Benveniste P, Di Cristofano A, et al. Mitochondrial basis for immune deficiency. Evidence from purine nucleoside phosphorylase-deficient mice. *J Exp Med*. 2000;191(12):2197-2208.

15. Papinazath T, Min W, Sujiththa S, et al. Effects of purine nucleoside phosphorylase deficiency on thymocyte development. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):854-863 e851.

16. Simmonds HA, Fairbanks LD, Morris GS, et al. Central nervous system dysfunction and erythrocyte guanosine triphosphate depletion in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Arch Dis Child*. 1987;62(4):385-391.

17. Grunebaum E, Campbell N, Leon-Ponte M, Xu X, Chapdelaine H. Partial Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Helps Determine Minimal Activity Required for Immune and Neurological Development. *Front Immunol*. 2020;11:1257.

18. Parvaneh N, Ashrafi MR, Yeganeh M, Pouladi N, Sayarifar F, Parvaneh L. Progressive multifocal leukoencephalopathy in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Brain Dev*. 2007;29(2):124-126.

19. Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations. *J Clin Immunol*. 2012;32(1):1-24.

20. Tabarki B, Yacoub M, Tlili K, Trabelsi A, Dogui M, Essoussi AS. Familial spastic paraplegia as the presenting manifestation in patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *J Child Neurol*. 2003;18(2):140-

141.

21. Al-Saud B, Al Alawi Z, Hussain FB, Hershfield M, Alkuraya FS, Al-Mayouf SM. A Case with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Suffering from Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus and Lymphoma. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):833-839.

22. Schejter YD, Even-Or E, Shadur B, NaserEddin A, Stepensky P, Zaidman I. The Broad Clinical Spectrum and Transplant Results of PNP Deficiency. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):123-130.

23. Moallem HJ, Tanningo G, Jiang CK, Hirschhorn R, Fikrig S. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: a new case report and identification of two novel mutations (Gly156A1a and Val217Ile), only one of which (Gly156A1a) is deleterious. *Clin Immunol.* 2002;105(1):75-80.

24. Wilcox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. *J Pediatr.* 1996;128(6):731-741.

25. Dror Y, Grunebaum E, Hitzler J, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a dysplastic marrow morphology. *Pediatr Res.* 2004;55(3):472-477.

26. Dalal I, Grunebaum E, Cohen A, Roifman CM. Two novel mutations in a purine nucleoside phosphorylase (PNP)-deficient patient. *Clin Genet.* 2001;59(6):430-437.

27. Fekrvand S, Yazdani R, Abolhassani H, Ghaffari J, Aghamohammadi A. The First Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Patient Resembling IgA Deficiency and a Review of the Literature. *Immunol Invest.* 2019;48(4):410-430.

28. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312(7):729-738.

29. Rich KC, Majias E, Fox IH. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: improved metabolic and immunologic function with erythrocyte transfusions. *N Engl J Med.* 1980;303(17):973-977.

30. Mansouri A, Min W, Cole CJ, et al. Cerebellar abnormalities in purine nucleoside phosphorylase deficient mice. *Neurobiol Dis.* 2012;47(2):201-209.

31. Delicou S, Kitra-Roussou V, Peristeri J, et al. Successful HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation in a patient with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Pediatr Transplant.* 2007;11(7):799-803.

32. Yeates L, Slatter MA, Gennery AR. Infusion of Sibling Marrow in a

資 料

Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Leads to Split Mixed Donor Chimerism and Normal Immunity. *Front Pediatr.* 2017;5:143.

## 2章 推奨

### CQ1. 造血細胞移植は行うべきか？

#### 推奨

重症型を呈する症例には、造血細胞移植が推奨される。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

#### 要約

PNP 欠損症の唯一の根治的治療法は造血細胞移植であり、HLA 一致の骨髄や臍帯血移植によって、免疫系の再構築が期待できる。

#### 解説

典型的な SCID の病型を示す患者は、造血細胞移植を実施しない場合、多くの患者が感染症により 10 歳までに死亡することがわかっている。HLA 一致または一座不一致の造血細胞移植が多く、90%以上の患者でドナーT細胞に入れ替わることがわかっている。また、HLA 一致同胞からの移植では、前処置なしでの移植が行われ、split mixed donor chimerism となった報告があるが、T細胞はほぼドナータイプとなり、免疫に関する症状は完全に消失している。過去の報告では、ハプロ一致移植による成績は不良である。前処置化学療法に関しては、骨髄破壊的および非破壊的とさまざまであるが、移植合併症の多くは感染症によるものであり、前処置に起因するものはこれまでのところ報告は少ない。

#### 検索様式

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. “purine nucleoside phosphorylase deficiency” AND “hematopoietic stem cell transplantation” 13 件

#### 参考文献

- 1) Brodzki N, Svensson M, van Kuilenburg AB, et al. Novel genetic mutations in the first swedish patient with purine nucleoside phosphorylase deficiency and clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation with HLA-Matched unrelated donor. JIMD Rep. 2015; 24:83-89.

- 2) Yeates L, Slatter MA, Gennery AR. Infusion of sibling marrow in a patient with purine nucleoside phosphorylase deficiency leads to split mixed donor chimerism and normal immunity. *Front Pediatr.* 2017;v5:143.
- 3) Schejter YD, Even-Or E, Shadur B, NaserEddin A, Stepensky P, Zaidman I. The broad clinical spectrum and transplant results of PNP deficiency. *J Clin Immunol.* 2020; 40(1):123-130.

**CQ2.** SCID の病型を来さない症例に造血細胞移植は行うべきか？

**推奨**

至適ドナーが存在する場合には造血細胞移植は推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

**要約**

重症例以外の PNP 欠損症患者では、HLA 一致ドナーの有無の他、臨床症状（免疫、神経）症状などから移植の適応を検討する。

**要約**

乳児期に発症の重症型ではない患者においても、加齢に伴い、進行性のリンパ球減少による感染症の頻度の増加や、自己免疫疾患、悪性リンパ腫などのリスクがある。造血細胞移植による免疫系の再構築により、これらの改善が期待できる。一方で、酵素活性の部分欠損などの症例では、成人期まで感染症の発症がない症例や神経症状を呈さない症例も存在する。そのため、患者の年齢、臨床症状、移植に関連する合併症などを踏まえて、移植の適応を決定する。

**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。

1. “purine nucleoside phosphorylase deficiency” AND “hematopoietic stem cell transplantation” 11 件
2. “Partial purine nucleoside phosphorylase deficiency “ 16 件
3. “late-onset purine nucleoside phosphorylase deficiency “ 5 件

**参考文献**

- 1) Schejter YD, Even-Or E, Shadur B, NaserEddin A, Stepensky P, Zaidman I. The broad clinical spectrum and transplant results of PNP deficiency. *J Clin Immunol.* 2020; 40(1):123-130.
- 2) Celmeri F, Turkkahraman D, Uygun V, et al. A successful unrelated peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity-conditioning regimen in a patient with late-onset purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Pediatr Transplant.* 2015; 19(2):E47-50.
- 3) Al-Saud B, Al Alawi Z, Hussain FB, Hershfield M, Alkuraya FS, Al-Mayouf SM. A case with purine nucleoside phosphorylase deficiency suffering from late-onset systemic lupus erythematosus and lymphoma. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):833-839.

## CD8 欠損症

### 1 章 疾患の解説

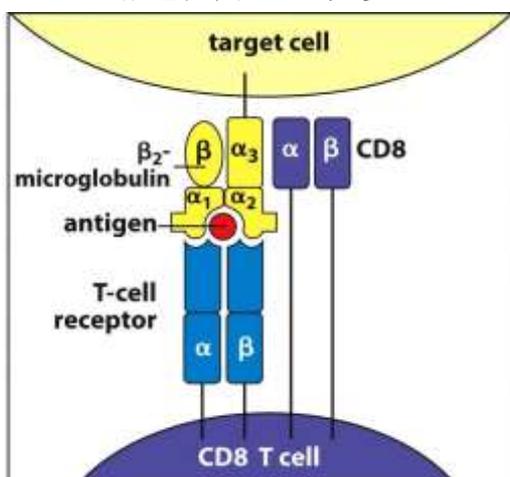
#### 疾患背景

- 2019年の IUIS 免疫不全症分類では複合免疫不全症の中の *generally less profound than SCID* に分類されている<sup>1)</sup>。
- 2001年に初めて Spanish Gypsy の 1 家系が報告され<sup>2)</sup>、その後 Spanish Gypsy 1 家系<sup>3)</sup>、ポルトガル 1 家系<sup>4)</sup>の計 3 家系のみ報告されており、本邦からの報告はない。
- いずれの家系も、同一変異 p. Gly111Ser を有する。
- CD8A 欠損マウスでは、アロ抗原やウイルス抗原に対する細胞障害活性が著明に低下していることが報告されている<sup>5)</sup>。
- CD8B 欠損症は報告されていない。

#### 原因・病態

- CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$  をコードする *CD8A*、*CD8B* 遺伝子は 2p11.2 に位置し、CD8 欠損症は *CD8A* 遺伝子変異により生じる常染色体劣性遺伝形式の疾患である。
- CD8 は $\alpha$ サブユニット 2 つまたは $\alpha \cdot \beta$ サブユニット各 1 つずつから構成され、細胞表面に発現する。CD8 $\beta$ サブユニットの発現は CD8 $\alpha$ サブユニットの発現に依存しており、CD8 $\alpha$ サブユニットの異常により、細胞表面の CD8 発現は欠損する。
- *CD8A* 遺伝子欠損マウスの解析から、細胞障害性 T 細胞の機能障害をきたすと考えられるが、CD8 欠損症患者解析では機能障害は証明されていない。

細胞表面 CD8 発現<sup>6)</sup>



### 臨床像と重症度分類

#### 臨床像

- 乳児期から小児期発症で、中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎などを繰り返し、気管支拡張症の合併がみられる。
- 気管支拡張症のある例で呼吸器感染が加わり、33歳で呼吸不全が原因で死亡した例がある一方で、同変異をホモで有するその妹2人は発症していない。
- 免疫学的には CD8 陽性細胞の完全欠損と CD4 及び CD8 の double-negative (DN)  $\alpha\beta$  T 細胞増多が特徴である。

#### 既報3家系のまとめ

	1. De la Calle-Martinら	2. Manceboら	3. Dumontetら
患者性別 年齢人種	25歳Spanish Gypsy近親婚 男性	16歳Spanish Gypsy 女性	14歳ポルトガル近親婚 男性
発症時期	5歳	1-2ヶ月	3ヶ月
症状	気管支炎、中耳炎 気管支拡張症	細気管支炎、肺炎、 中耳炎、一部無気肺	細気管支炎、肺炎、COPD 鼻咽頭炎、気管支拡張症、
合併症	体重減少	体重増加不良	成長障害無し
検査所見	CD4陽性細胞数正常 CD8陽性細胞欠損(0/ $\mu$ L) DN $\alpha$ $\beta$ T細胞増多	CD4陽性細胞数正常 CD8陽性細胞欠損 DN $\alpha$ $\beta$ T細胞増多	CD4陽性細胞数正常 CD8陽性細胞欠損(0/ $\mu$ L) DN $\alpha$ $\beta$ T細胞増多
NK活性	正常	記載なし	
CD8Aの変異部位	Homozygous c.331G>A, p.Gly111Ser		
リスク	ヘピースモーカー	特記なし	
転帰	呼吸不全で33歳時に死亡	生存	
家族歴	同変異をホモで持つ2人の 妹はCD8+細胞欠損、 DN $\alpha$ $\beta$ T細胞増多はあるが 症状なし。	ヘテロ変異を持つ家族がいるが、症状はなし。	

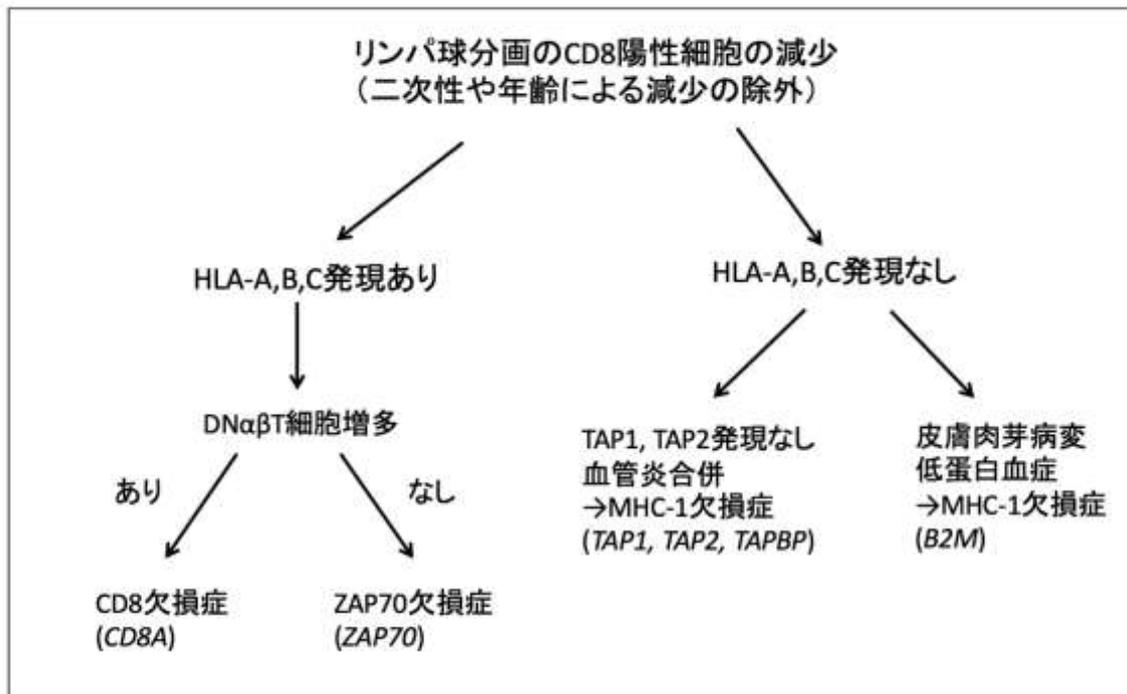
### 重症度分類

同一変異 p. Gly111Ser をホモで有する 3 症例の報告しかないこと、33 歳で呼吸不全が原因で死亡した 1 例が存在する一方で、同変異をホモで有するものの無症状の同胞が 2 例存在することから、CD8 欠損症例の中での重症度分類は困難である。

### 診断

中耳炎や気管支炎、細気管支炎、肺炎の反復、気管支拡張症の合併がみられる疾患であるが、非特異的なために症状から疑うことは困難である。リンパ球分画で CD8 陽性細胞が完全欠損し、DN $\alpha$  $\beta$ T 細胞増多がみられる場合に強く疑うが、CD8 陽性細胞が完全欠損しない hypomorphic 変異や体細胞モザイクを有する症例も想定し、2019 IUIS 鑑別診断フローチャート<sup>7)</sup>をもとに改変したものを下記に示す。

診断手順フローチャート



CD8A の variant が未報告の場合、疾患との関連性を評価する必要がある。

CD8 欠損症の治療

- 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、生ワクチン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 合剤による細菌感染予防
  - ガンマ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、ガンマ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。
- 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、抗菌剤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
- 根治治療：造血細胞移植(HCT)
  - 重症感染を繰り返す例や肺病変の進行がコントロール困難な場合に

は、考慮されるべきである。至適な前処置やドナーについては HCT の報告がないため不明である。

#### フォローアップ指針

- 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
- 呼吸機能検査
- 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。
- 胸部 CT などによる肺病変の評価
- 体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
- 喫煙が増悪因子になっている可能性があり、禁煙指導も行う。
- HCT 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 6 CD8 欠損症  
厚生労働省告示 34

## 2章 推奨

### CQ1. ST合剤は感染予防に使用するべきか？

#### 推奨

細菌感染を反復している例においては、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

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。しかし、この疾患における細菌感染症にどの程度有効かは不明である。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

報告例では抗体産生障害はなく必要とはいえない。しかし、抗体産生障害を合併する場合には予防効果が期待できる。

エビデンスレベル D 推奨の強さ なし

#### 背景

報告された 3 例では、血清 IgG, IgA, IgM はいずれも正常で、そのうち 1 例は肺炎球菌、Hib 特異抗体産生も陽性であった。このような例では、免疫グロブリン定期補充の効果は期待できないが、症例数が限られており、抗体産生障害を合併する場合には期待できる。

### CQ3. 造血細胞移植の適応について。

#### 推奨

重症の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

本疾患は稀少疾患であり、造血細胞移植(HCT)の報告がなく症例の集積が必要であるが、気管支拡張症に反復感染が重なり、呼吸機能が低下し肺移植前に死亡した症例があることから、このような症例では HCT の適応について検討する必要がある。

#### 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; 24:1–35.
- 2) de la Calle-Martin O, Hernandez M, Ordi J, et al. Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. *J Clin Invest.* 2001; 108:117-123.
- 3) Mancebo E, Moreno-Pelayo MA, Mencía A. Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. *Mol Immunol.* 2008; 45:479-484.
- 4) Dumontet E, Osman J, Guillemont-Lambert N. Recurrent respiratory infections revealing CD8 $\alpha$  deficiency. *J Clin Immunol.* 2015; 35:692-695.
- 5) Fung-Leung WP, Schilham MW, Rahemtulla A, et al. CD8 is needed for development of cytotoxic T cells but not helper T cells. *Cell.* 1991; 65:443-449.
- 6) Gao GF, Jakobsen BK. Molecular interactions of coreceptor CD8 and MHC class I: the molecular basis for functional coordination with the T-cell receptor. *Immunol Today.* 2000; 21:630-636.
- 7) Bousfiha A, Jeddane L, Picard C. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020; 40:66-81.

## ZAP70 欠損症

### 1 章 疾患の解説

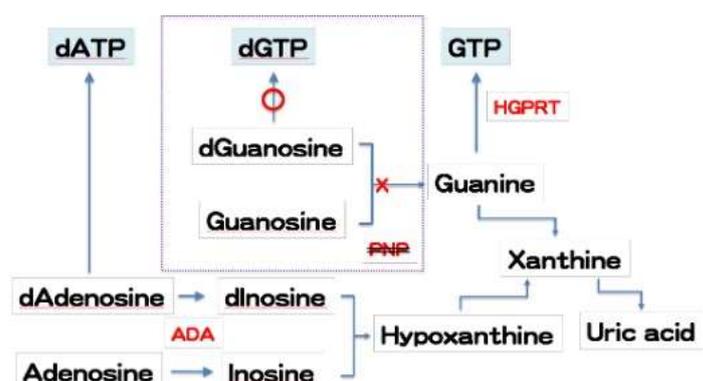
#### 疾患背景

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症であり、重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) の約 4% を占める<sup>1-3</sup>。PNP が欠損することで細胞内に deoxy-guanosine triphosphate (dGTP) が蓄積しリンパ球に障害をもたらす。臨床症状の程度は様々であり、乳児期より典型的な SCID の様相を示す患者の他、年長児から成人にかけて複合免疫不全や自己免疫、好中球減少、pure red cell aplasia などで発症する症例も多い。患者は消化器障害や呼吸器障害を伴う感染症を繰り返し、また、運動障害や精神遅滞を伴う神経障害も伴う。2014 年の段階で 80 名の登録があり<sup>1,4-8</sup>、国内ではこれまで数例のみ報告されるにすぎない<sup>9</sup>。

#### 病因・病態

PNP はプリン代謝・サルベージ経路に重要な酵素であり、inosine, deoxy inosine から hypoxanthine へ、guanosine, deoxy guanosine から guanine への変換を触媒する<sup>10,11</sup>。これらの代謝物は、さらに尿酸まで分解されるか、またはヌクレオチドの合成に再利用される。PNP が欠損することで、これらの PNP の基質が毒性代謝産物へと変換される。Deoxyguanosine は deoxyguanosine triphosphate (dGTP) へと変換され、その蓄積はリンパ球の成熟や、T 細胞の機能を強く障害する。dGTP による ribonucleotide reductase の抑制は DNA の合成を阻害し<sup>12,13</sup>、また T 細胞のミトコンドリアにおける dGTP の蓄積は、ミトコンドリア膜電位の破壊を引き起こし、ミトコンドリア DNA の複製に障害を与える。これらの機序によって、胸腺内のダブルポジティブ (DP) 胸腺細胞に活性化誘導アポトーシスを引き起こす<sup>14,15</sup>。中枢神経系においては、細胞質内の一定量の GTP 濃度が高分子の合成や神経伝達に重要と考えられており、患者で見られる神経障害は、毒性代謝物の蓄積のほか、GTP の濃度低下が原因と考えられている<sup>16</sup>。PNP の完全欠損 (または重度の欠損) 症例では、DNA の合成障害から骨髄およびリンパ球の高い放射線感受性を示す<sup>17</sup>。

図：プリン代謝酵素系と PNP 欠損症



ADA: adenosine deaminase, PNP: purine nucleoside phosphorylase, HGPRT: hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase

## 臨床症状と重症度分類

### 1) 臨床症状

#### ① 免疫

遺伝子型と表現型の関係は明確にはなっていないが、残存する酵素量により、臨床症状や発症時期が異なるとされる。酵素活性が欠損（または重度の低下）する場合には、SCID および CID の病型となり、一方で、酵素活性が残存する変異では、軽症の病型をとる。T 細胞の低下により、日和見感染による反復性の上気道、下気道感染症や、肝膿瘍、リンパ節炎を伴う<sup>1-3</sup>。また、ワクチンによる播種性 BCG 感染症や水痘の重症化、JC ウイルスによる多発性白質脳症が報告されている<sup>5,18</sup>。

#### ② 神経症状

約 2 / 3 の患者で神経症状を発症し、これらは感染症や自己免疫などの免疫系の異常に先行する場合もある<sup>19</sup>。神経症状は進行性であり、運動神経障害、脳性麻痺、筋緊張・低下、痙性麻痺、錐体路兆候を伴う不均衡症候群などのほか、知的障害として知能低下、発達遅滞、行動異常が認められることがある。また、脳血管障害や感音性難聴も認める<sup>20</sup>。

#### ③ 自己免疫疾患その他

約 1 / 3 の患者で、自己免疫による症状（溶血性貧血、血小板減少、好中球減少、pure red cell aplasia、甲状腺炎、SLE、脳血管炎、硬化性胆管炎等）を呈する<sup>1,21</sup>。また EB ウイルスに関連したリンパ増殖症やリンパ腫の発症も報告される<sup>22</sup>。

### 2) 検査所見

赤血球や白血球、線維芽細胞における PNP 活性の低下 (<5%) が認められる<sup>23</sup>。また、血漿および尿における尿酸値は低下する<sup>11,24</sup>。T 細胞 (CD3, CD4, CD8) は減少する一方で、B 細胞 (CD19) は数、機能とも正常である場合が多い<sup>23,25,26</sup>。PHA や ConA などのマイトジェンに対する反応は、早期には正常である場合も経過とともに低下する。ガンマグロブリンの値は上昇から低下まで様々である<sup>2,27</sup>。

### 3) 鑑別診断

リンパ球系以外の血球系の減少や、代謝性病変を反映し、脳神経障害などが特徴的である。鑑別疾患としては、再生不良性貧血、アデノシン・デアミナーゼ欠損症、その他の SCID、Ataxia-telangiectasia がある。また神経症状が血球系の異常に先行する場合には、無菌性髄膜脳炎なども候補に挙がる。

### 5) 重症度分類

残存する酵素活性の違いにより様々な病型をとる。酵素活性が欠損および重度の低下の場合、免疫系では T 細胞の欠損から SCID の病型をとり、また神経症状も重度となる。酵素活性が残存する場合には、その程度により重症度は大きく異なり、リンパ球の軽度の低下から異常がない症例、また神経症状を呈さない症例もある。

## 診断

易感染性や成長障害、神経症状や自己免疫性疾患、尿酸値の低値 (<2mg/dl) より PNP 欠損症を考える。重症例では、重度のリンパ球減少およびフローサイトメトリーによる T 細胞 (CD3, CD4, CD8) の減少を認める。その他、好中球減少なども認める。遅発型や軽症例では、T 細胞の低下を認めず、TREC 測定では検出できない場合がある<sup>28</sup>。タンデムマススペクトロメーター (TMS) によるろ紙血中の purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides 測定が有用である<sup>11</sup>。確定診断は、赤血球や白血球などにおける PNP 酵素活性および PNP 遺伝子解析によって行う。

### <診断フローチャート>

4. 易感染性、成長障害より T 細胞不全症 (SCID) を疑う
  - ・リンパ球数、免疫グロブリン値、リンパ球機能解析、フローサイトメトリー、TREC/KREC
5. 神経症状、自己免疫性疾患、血漿・尿中の尿酸値低値より PNP 欠損症を疑う
  - ・TMS による purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides、PNP 活性の測定
6. PNP 欠損症の確定診断

・PNP遺伝子解析

## 治療

アデノシン・デアミナーゼ欠損症とは異なり、酵素補充療法は開発されていない。赤血球に多量の PNP が存在することから、頻回の赤血球輸血が一時的な効果を発揮する<sup>25,29,30</sup>。唯一の根治的治療は造血幹細胞移植であり、免疫系の再構築により感染症の消失が期待できる。移植後の患者における神経症状に関しては不明である。一般的に神経症状に対する有効性はないとされているが、何らかの症状の改善も報告されている<sup>4,22,31,32</sup>。

その他、支持療法として、血中トラフ値を 800–1000 mg/dL を目標に、ガンマグロブリン補充療法を実施する。また、ニューモシスチス肺炎および真菌感染の予防として Trimehoprim-sulfamethoxazole (ST 合剤)、抗真菌薬の投与を行う。T 細胞の機能不全から、生ワクチンおよび BCG の接種は避ける。

## フォローアップ指針

ほぼ全ての患者が症状を呈するが、その発症時期は乳児期から 7 歳までの幅広く、また、年齢とともに自己免疫疾患の頻度が上昇する。PNP の部分欠損では、late-onset (成人期) の症例もあり、加齢と共に臨床症状が大きく変化することから、症状の変化に合わせたフォローが必要である。また、神経および筋症状に対する理学療法、作業療法なども適宜実施することも推奨される。

## 診療上注意すべき点

臨床症状が多彩であり、またその重症度も様々である。T 細胞の減少は進行性であり、また神経症状が感染症の発症に先行する場合もある。リンパ球の減少以外に、自己免疫疾患や神経症状を合併した場合には本症例の可能性も検討する。また血中および尿における尿酸値の低下は診断の一助になる。

## 予後、成人期の課題

根治的治療である造血幹細胞移植を実施しない場合、ウイルス、真菌、細菌感染により 10 歳までに死亡する症例が多い<sup>1</sup>。部分欠損症例に関しては、成人期まで発症しない症例もあり、その予後ははっきりしていない。

## 社会保障

社会保障

- 小児慢性特定疾患

1 0 免疫疾患 大分類 1 複合免疫不全 細分類 5 プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

● 指定難病

6 5 番 原発性免疫不全症

文献

1. Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodeficiency Rev.* 1991;3(1):45-81.
2. Somech R, Lev A, Grisaru-Soen G, Shiran SI, Simon AJ, Grunebaum E. Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting as severe combined immune deficiency. *Immunol Res.* 2013;56(1):150-154.
3. Al-Saud B, Alsmadi O, Al-Muhsen S, et al. A novel mutation in purine nucleoside phosphorylase in a child with normal uric acid levels. *Clin Biochem.* 2009;42(16-17):1725-1727.
4. Brodzki N, Svensson M, van Kuilenburg AB, et al. Novel Genetic Mutations in the First Swedish Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency and Clinical Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation with HLA-Matched Unrelated Donor. *JIMD Rep.* 2015;24:83-89.
5. Aytakin C, Dogu F, Tanir G, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency with fatal course in two sisters. *Eur J Pediatr.* 2010;169(3):311-314.
6. Parvaneh N, Teimourian S, Jacomelli G, et al. Novel mutations of NP in two patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Clin Biochem.* 2008;41(4-5):350-352.
7. Ozkinay F, Pehlivan S, Onay H, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency in a patient with spastic paraplegia and recurrent infections. *J Child Neurol.* 2007;22(6):741-743.
8. Markert ML, Finkel BD, McLaughlin TM, et al. Mutations in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Hum Mutat.* 1997;9(2):118-121.
9. Sasaki Y, Iseki M, Yamaguchi S, et al. Direct evidence of autosomal recessive inheritance of Arg24 to termination codon in purine nucleoside phosphorylase gene in a family with a severe combined immunodeficiency patient. *Hum Genet.* 1998;103(1):81-85.
10. Martin-Nalda A, Riviere JG, Catala-Besa M, et al. Early Diagnosis and Treatment of Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP) Deficiency through TREC-Based Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(4).

11. la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, et al. Diagnosis of immunodeficiency caused by a purine nucleoside phosphorylase defect by using tandem mass spectrometry on dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):155-159.
12. Carson DA, Lakow E, Wasson DB, Kamatani N. Lymphocyte dysfunction caused by deficiencies in purine metabolism. *Immunol Today.* 1981;2(12):234-238.
13. Ullman B, Gudas LJ, Clift SM, Martin DW, Jr. Isolation and characterization of purine-nucleoside phosphorylase-deficient T-lymphoma cells and secondary mutants with altered ribonucleotide reductase: genetic model for immunodeficiency disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979;76(3):1074-1078.
14. Arpaia E, Benveniste P, Di Cristofano A, et al. Mitochondrial basis for immune deficiency. Evidence from purine nucleoside phosphorylase-deficient mice. *J Exp Med.* 2000;191(12):2197-2208.
15. Papinazath T, Min W, Sujiththa S, et al. Effects of purine nucleoside phosphorylase deficiency on thymocyte development. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(4):854-863 e851.
16. Simmonds HA, Fairbanks LD, Morris GS, et al. Central nervous system dysfunction and erythrocyte guanosine triphosphate depletion in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Arch Dis Child.* 1987;62(4):385-391.
17. Grunebaum E, Campbell N, Leon-Ponte M, Xu X, Chapdelaine H. Partial Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Helps Determine Minimal Activity Required for Immune and Neurological Development. *Front Immunol.* 2020;11:1257.
18. Parvaneh N, Ashrafi MR, Yeganeh M, Pouladi N, Sayarifar F, Parvaneh L. Progressive multifocal leukoencephalopathy in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Brain Dev.* 2007;29(2):124-126.
19. Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):1-24.
20. Tabarki B, Yacoub M, Tlili K, Trabelsi A, Dogui M, Essoussi AS. Familial spastic paraplegia as the presenting manifestation in patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *J Child Neurol.* 2003;18(2):140-141.

21. Al-Saud B, Al Alawi Z, Hussain FB, Hershfield M, Alkuraya FS, Al-Mayouf SM. A Case with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Suffering from Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus and Lymphoma. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):833-839.
22. Schejter YD, Even-Or E, Shadur B, NaserEddin A, Stepensky P, Zaidman I. The Broad Clinical Spectrum and Transplant Results of PNP Deficiency. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):123-130.
23. Moallem HJ, Tanningo G, Jiang CK, Hirschhorn R, Fikrig S. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: a new case report and identification of two novel mutations (Gly156A1a and Val217Ile), only one of which (Gly156A1a) is deleterious. *Clin Immunol.* 2002;105(1):75-80.
24. Wilcox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. *J Pediatr.* 1996;128(6):731-741.
25. Dror Y, Grunebaum E, Hitzler J, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a dysplastic marrow morphology. *Pediatr Res.* 2004;55(3):472-477.
26. Dalal I, Grunebaum E, Cohen A, Roifman CM. Two novel mutations in a purine nucleoside phosphorylase (PNP)-deficient patient. *Clin Genet.* 2001;59(6):430-437.
27. Fekrvand S, Yazdani R, Abolhassani H, Ghaffari J, Aghamohammadi A. The First Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Patient Resembling IgA Deficiency and a Review of the Literature. *Immunol Invest.* 2019;48(4):410-430.
28. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312(7):729-738.
29. Rich KC, Majias E, Fox IH. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: improved metabolic and immunologic function with erythrocyte transfusions. *N Engl J Med.* 1980;303(17):973-977.
30. Mansouri A, Min W, Cole CJ, et al. Cerebellar abnormalities in purine nucleoside phosphorylase deficient mice. *Neurobiol Dis.* 2012;47(2):201-209.
31. Delicou S, Kitra-Roussou V, Peristeri J, et al. Successful HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation in a patient with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Pediatr Transplant.* 2007;11(7):799-803.
32. Yeates L, Slatter MA, Gennery AR. Infusion of Sibling Marrow in a Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Leads to Split Mixed

資 料

Donor Chimerism and Normal Immunity. *Front Pediatr.* 2017;5:143.

## 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 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

### 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>では、「SCID ほど重篤でない CID」(combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency) に分類されている。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*<sup>4)</sup> または *TAP2*<sup>3)</sup> 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*) バリエーション例は日本から報告されているが人種は不明である<sup>5)</sup>。*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<sup>6),7)</sup>。

#### 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*<sup>4)</sup> または *TAP2*<sup>3)</sup> 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

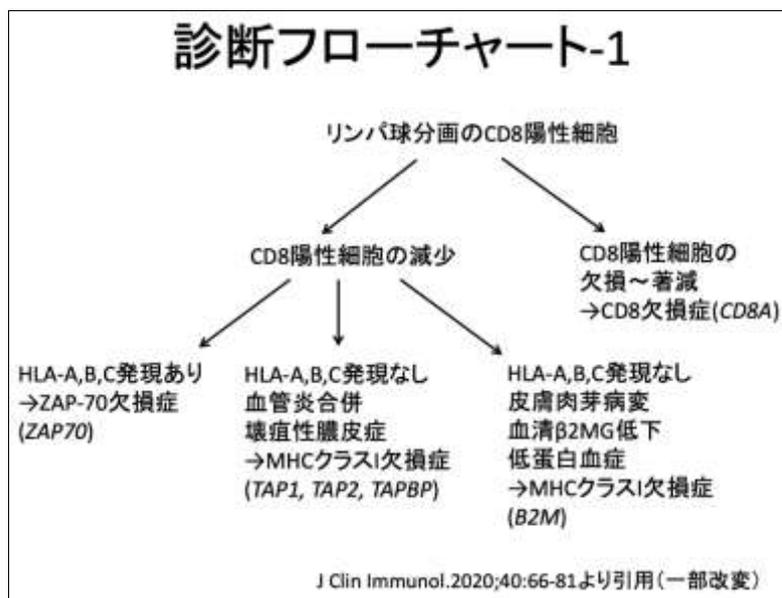
皮症 (pyoderma gangrenosum)や壊死性肉芽腫様の皮膚病変がみられる場合があり、血管炎の関与が示唆されている。 *TAP1*, *TAP2* 遺伝子異常に起因するものでは、無症状で経過している例がある。 *TAPBP* (*tapasin*)遺伝子異常に起因するのは1例のみであり、遅発性の糸球体腎炎を発症しているが、*TAP* 遺伝子異常でみられる症状はみられていない<sup>5)</sup>。 *B2M* 遺伝子異常の2家系では、いずれも低蛋白血症がみられている<sup>6),7)</sup>。

### 検査所見

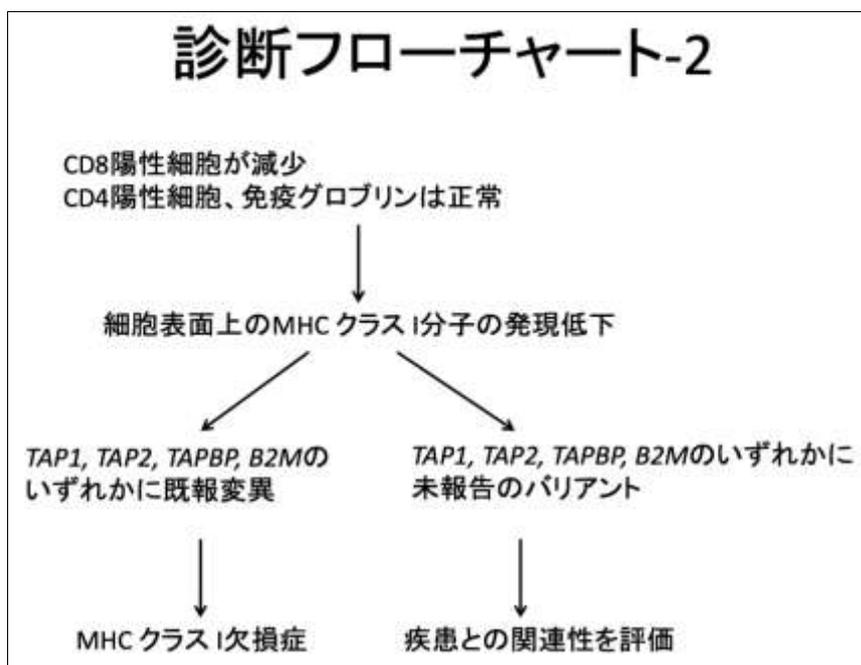
1. CD8 陽性細胞の欠損または著減
2. CD4 陽性細胞や免疫グロブリン値は正常
3. 細胞膜表面上の MHC クラス I 分子の低下
4. *B2M* 遺伝子異常では、血清  $\beta$ 2-microglobulin( $\beta$ 2m)低値

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<sup>7),8)</sup>。

### 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バリエーションがみられる場合に 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。

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に、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？

#### 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

### 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、 $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖からなる。MHC クラス II 欠損症はこの分子の発現が低下する疾患で、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<sup>2)</sup>では、「SCID ほど重篤でない CID」(combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency)に分類されているが、乳児期から感染が重症化する例が多い。Bare lymphocyte syndrome type II と呼ばれ、病因としては MHC クラス II 遺伝子の転写調節因子の異常によって MHC クラス II が欠損する。プロモーター領域の X box に結合する転写調節因子複合体 regulatory factor X(RFX)の構成タンパク RFXANK, RFX5, RFXAP の異常<sup>2)</sup>と、転写に重要な役割を果たすトランスアクチベーターである CIITA の異常<sup>3)</sup>が報告されている。CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP 遺伝子の異常が報告されており、いずれも常染色体潜性 (劣性) 遺伝を示す。

#### 疫学

200 名以上の MHC クラス II 欠損症が報告されている。その多くは血族婚の多い北アフリカや地中海沿岸諸国からで、70%以上は RFXANK バリエーション例である<sup>4,5)</sup>。日本においては、CIITA 遺伝子バリエーションによる MHC クラス II 欠損症患者が 2 名存在し、いずれも重症例で造血細胞移植が行われている。世界からは 200 例程度の報告しかないまれな疾患であったが<sup>4)</sup>、2022 年にアルジェリアから 99 例の MHC クラス II 欠損症 (22 例の RFXANK ホモバリエーションと 5 例の RFXAP ホモバリエーション<sup>6)</sup>を含む) が報告されている<sup>7)</sup>。

#### 臨床症状

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

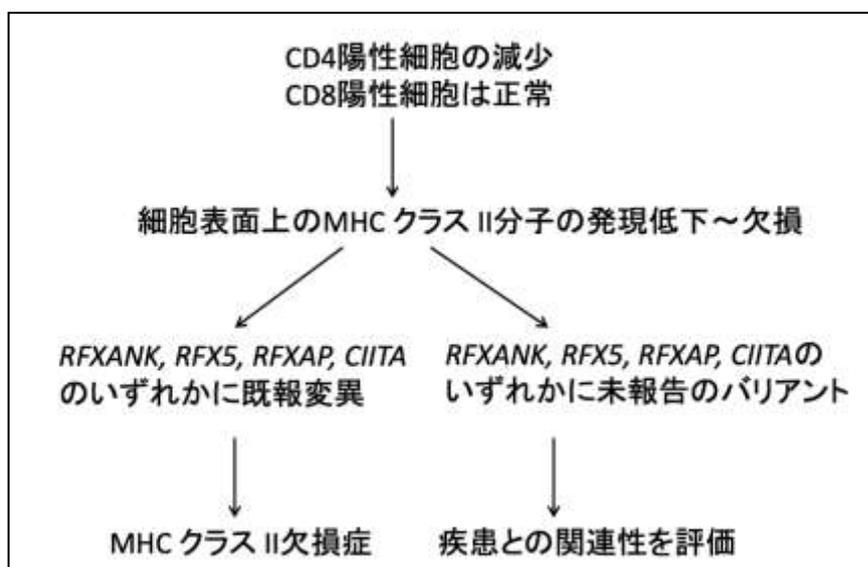
ウイルス、細菌、真菌、原虫に対して易感染性を示す。重篤な経過をたどることが多く、造血細胞移植を行わないと平均 4 歳で死亡し、その主な原因は重篤なウイルス感染であったと報告されている<sup>6)</sup>。まれに軽症な患者が存在する。種々の細菌感染、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎、皮膚粘膜カンジダ感染、*Cryptosporidium* による難治性下痢症などをしばしば認める。*Cryptosporidium*

による胆道炎、サイトメガロウイルスなどによる肝炎、ウイルス性脳炎の報告がある。血液検査では CD4 陽性 T 細胞数の減少を示し、ほとんどの患者で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<sup>7)</sup>が、北アフリカの大規模なスタディでは、*RFXANK* 遺伝子の 26-bp 欠損を含む患者が造血細胞移植を受けずに長期生存していることを報告している<sup>8)</sup>。このことから、MHC クラス II 分子を介さない系による感染防御機構が働いていることが示唆されており、単なる genotype からの重症度の予測は困難と考えられる。

### 合併症

好中球減少症や、自己免疫性血球減少症を認めることがある。

### 治療

抗菌薬の予防投与、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<sup>11),12)</sup>。

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

2020 年の Lum らの 1 施設における造血細胞移植に関する報告では、1995 年から 2008 年までに造血細胞移植が行われた 6 例の 3 年全生存率は 33%であったのに対し、2009 年から 2018 年までに造血細胞移植が行われた 19 例では 94%と著明に改善がみられており、非血縁者や半合致の親をドナーとした場合でも、HLA 一致血縁ドナーと同等の成績であった<sup>12)</sup>。2009 年以降に行われた造血細胞移植では、HLA 一致血縁ドナーと、HLA 一致または 1 座不一致非血縁ドナーの場合には、fludarabine, treosulfan, alemtuzumab による RIC が行われ、一方、半合致の親をドナーとして末梢血幹細胞を用いる場合には、fludarabine, treosulfan, thiotepa, ATG, rituximab による RIC に加えて、GVHD 予防のためにドナー血の TCRαβ/CD19 除去が行われており、いずれも良好な 3 年全生存率が得られた。大きな改善がみられた原因としては、ドナー選択の際の HLA 一致度の評価技術やドナー細胞の T 細胞除去技術、支持療法や感染症のサーベイランス技術など多くの要因が考えられるとしている。以前の報告でみられた高頻度の急性 GVHD については、不十分な T 細胞除去が原因だった可能性が考察されている。

### フォローアップ指針

- a. 白血球数, リンパ球数, リンパ球分画, 血清 IgG, IgA, IgM, IgE, KL-6, 喀痰培養など
- b. 呼吸機能検査
- c. 耳鼻咽喉科や呼吸器科などの定期的な受診：  
感染の反復、気管支拡張症の合併がみられる疾患であり、耳鼻咽喉科や呼吸器科との併診が重要である。特に、呼吸不全で死亡している例があり、不可逆的な肺病変への進展に留意する必要がある。
- d. 胸部 CT などによる肺病変の評価
- e. 体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
- f. 造血細胞移植例では各血球系でのキメラ解析, 前処置による短期的・長期的な副作用評価も行う。

### 予後、成人期の課題

気管支拡張症の合併の頻度が高いことが予想され、進行性の呼吸機能低下を生じる可能性がある。

**社会保障**

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 1 複合免疫不全症 細分類 9 MHC クラス II 欠損症  
厚生労働省告示 37

## 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

#### 解説

### 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

#### 解説

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。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

### 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。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

### 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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。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 (γC、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 ( $\gamma$ C, JAK3, IL7R $\alpha$ , CD45, CD38, CD3 $\gamma$ , CD3 $\epsilon$  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 が見付き、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<sup>3)</sup>。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 $\alpha$  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<sup>4)</sup>。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

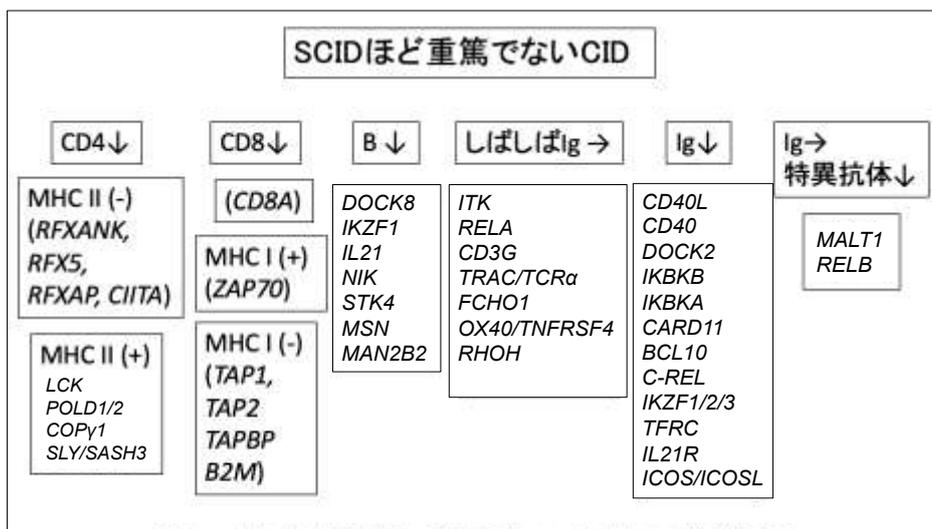
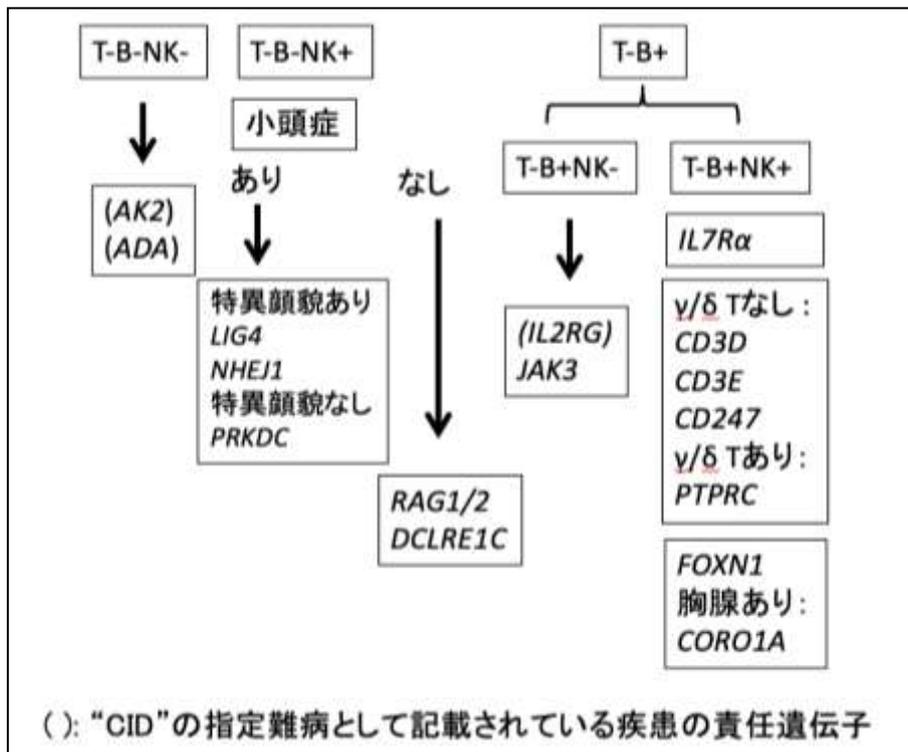
自己免疫性疾患（溶血性貧血、血小板減少症、自己免疫性甲状腺炎、I  
型糖尿病など）、皮疹（紅斑、湿疹など）、血球貪食性リンパ組織球症、など

### 3) 検査所見<sup>1)</sup>

- ・ 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/ $\mu$ L)
  - 2. TREC 低値 (<20 copies/ $\mu$ 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/ $\mu$ L) (2 歳未満<1000/ $\mu$ L、2 歳~4 歳未満<800/ $\mu$ L、4 歳以上<600/ $\mu$ L)。
  - 2. TREC 低値 (<20 copies/ $\mu$ 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<sup>5)</sup>。下記の「複合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

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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。
- ・ 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<sup>6,7,8)</sup>。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<sup>9)</sup>

- ・ 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<sup>10)</sup>。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
		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	ウィスコット・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%)<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>、他の既存薬と比較して優れていると報告されている<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。一方で肝障害や顆粒球減少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<sup>1),2)</sup>。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ボ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ボ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<sup>1)</sup>。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<sup>2),3)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。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 P 450 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<sup>4,5)</sup>、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<sup>6)</sup>。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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>、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<sup>2)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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

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<sup>1)</sup>。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<sup>7)</sup>。

## 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 Immunol.* 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<sup>1)7)</sup>。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<sup>1)-40)</sup>。

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<sup>3)</sup>。また、最近、Ferrua ら<sup>4)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>。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<sup>11), 12)</sup>。

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

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 $\alpha$  subunit constant gene (TRAC) leads to a human immunodeficiency disorder characterized by a lack of TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup> 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.

## ウイスコット・オールドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

ウイスコット・オールドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)は、易感染性、血小板減少、湿疹を3主徴とし、通常男児に発症するX連鎖免疫不全症である。血小板減少のみを呈する病型としてX連鎖血小板減少症(X-linked thrombocytopenia: XLT)がある<sup>1-5)</sup>。近年WASと類似する臨床所見を呈する疾患としてWIP異常症(常染色体劣性WAS)が報告されている<sup>6-10)</sup>。また、自己免疫・自己炎症性所見の強い疾患としてARPC1B異常症(常染色体劣性WAS)が報告されている<sup>11-16)</sup>。

本邦ではX連鎖WAS/XLT(WAS異常症)はこれまで60例以上の症例登録がなされているが、XLTの症例は免疫性血小板減少性紫斑病(immune thrombocytopenic purpura: ITP)のなかで未診断例が多いと推測されるため、WAS異常症としてはさらに多数例存在すると推測される。WIP異常症は世界的にこれまで3家系14症例、ARPC1B異常症は6家系24症例の報告があり、本邦からはWIP異常症とARPC1B異常症の報告はまだない。

#### 病因・病態

X連鎖WAS/XLT(WAS異常症)は、1994年にX染色体上(Xp11.22)に存在するWAS遺伝子変異がWASの基本病因であることが報告された<sup>1)</sup>。WAS遺伝子は12エクソンよりなり、501個のアミノ酸よりなるWASP蛋白質をコードしている。現在まで多くの遺伝子異常が報告されており、変異はWAS遺伝子のどこにも生じ得るが、N末の1-4エクソンに集中している点の特徴であり、その多くがミスセンス変異である。遺伝子型/表現型(重症度)の関連性として、リンパ球におけるWASP蛋白質の発現の有無が相関し、重症例はWASP蛋白質が発現しておらず、ナンセンス変異、フレームシフトを伴う挿入、欠失が多い<sup>2,3)</sup>。ごく稀に、WASは女児にも発症したとの報告がある。同じくWAS遺伝子変異があるも免疫不全を伴わず血小板減少のみを呈するXLTがあり、治療抵抗性ITPや遺伝性血小板減少症との鑑別が重要となる。XLTを含む軽症例はWASP蛋白質が発現している例が多く、WIP結合領域でのミスセンス変異例が多い<sup>4,5)</sup>。血小板でのWASP蛋白質の発現は全例検出感度以下であり、WASP異常症のほぼ全例が血小板減少を伴うことと関連する。

WIP異常症(常染色体劣性WAS)の原因遺伝子はヒト2番染色体に存在するWIPF1遺伝子であり、WIPは503個のアミノ酸よりなり、WASPと強固に結合して複合体を作りWASP蛋白質の安定化に重要な機能を持つことが報告されている<sup>6-10)</sup>。

また、自己炎症性所見の強いARPC1B異常症(常染色体劣性WAS)の原因遺伝子はヒト7番染色体上に存在するARPC1B遺伝子であり、WASPのC末端に結合してアクチン重合化を司るArp2/3複合体の構成蛋白質であるARPC1B

をコードする。易感染性、腸炎や血管炎を主体とする自己免疫・自己炎症性症状を呈する特徴がある<sup>11-16)</sup>。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

#### (1) 易感染性

易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。WAS は乳幼児期から中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、皮膚感染症、髄膜炎などを反復する。細菌感染としては肺炎球菌やブドウ球菌が多く、真菌感染ではカンジダ、アスペルギルスが、原虫ではカリニ肺炎が少数で見られる。ウイルス感染では、ヘルペス属ウイルス感染症 (HSV、VZV、CMV、EBV) が多いのが特徴である。

#### (2) 血小板減少

ほぼ全例で見られ、出生直後から見られることが多く、初発症状としては血便、皮下出血、紫斑が多い。頭蓋内出血は ITP より明らかに高頻度である。血小板サイズの減少 (小型血小板) を伴うことが多く平均血小板容積 (mean platelet volume: MPV) は低下している例が多いが、必ずしも全例が小型とは限らないため目視で確認する。血便は血小板減少の他に、超早期発症炎症性腸疾患 (very early-onset inflammatory bowel disease: VEO-IBD) の合併が原因と考えられている。

#### (3) 湿疹

X 連鎖 WAS/XLT (WAS 異常症) の湿疹はアトピー性皮膚炎様である。血清 IgE 高値や皮膚常在菌への免疫応答異常が原因と推測されている。

WIP 異常症の湿疹は papilo-vesicular lesion (乳頭小胞状病変) である。

ARPC1B 異常症の湿疹は血管炎に伴う皮膚病変が目立つ特徴がある。

### 2) 身体所見

上記臨床症状に伴う出血斑や紫斑、感染症に伴うさまざまな身体所見、湿疹を伴う。自己免疫・自己炎症性疾患合併時は、IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、ITP、関節炎、血管炎、炎症性腸疾患などの合併に伴う身体所見を認める。

### 3) 検査所見

X 連鎖 WAS/XLT (WASP 異常症) では以下の検査所見を呈する。

- 1) 血小板減少を認める。小型血小板である場合が多いが、正常大の場合もありうる。
- 2) T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。
- 3) B 細胞数は正常であるが、血清免疫グロブリン値は IgM 低値、IgE 高値を認める。多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下す

る。

- 4) NK 活性は半数で低下する。
- 5) 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下例が多い。
- 6) *WAS* 遺伝子変異、*WASP* 蛋白質発現の低下を認める。

WIP 異常症（常染色体劣性 *WAS*）では以下の検査所見を呈する。

- 1) 血小板減少を認める。血小板サイズは小型から正常大である。
- 2) T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。
- 3) B 細胞数は正常か低下する。血清免疫グロブリン値は IgE 高値を認める。CD27 陽性メモリー B 細胞は減少する。
- 4) *WIPF1* 遺伝子変異、*WASP* 蛋白質発現の低下を認める。

ARPC1B 異常症（常染色体劣性 *WAS*）では以下の検査所見を呈する。

- 1) 軽度の血小板減少を認める。血小板サイズは正常大である。
- 2) T 細胞数の減少、CD8 陽性 T 細胞減少を認める。
- 3) B 細胞数は相対的に増加する。血清免疫グロブリン値は IgA と IgE 高値を認める。自己抗体(抗核抗体や ANCA)陽性を認める。
- 4) NK 活性は低下する。
- 5) 好中球および単球の遊走能は低下例がある。好酸球増多を認める。
- 6) *ARPC1B* 遺伝子変異、*WASP* 蛋白質発現は正常である。

#### 4) 鑑別診断

ITP、遺伝性血小板減少症、血小板減少を伴う原発性免疫不全症や自己免疫性疾患を鑑別する。

#### 5) 重症度分類

従来から X 連鎖 *WAS/XLT* においては、下記の重症度分類が提唱されている。

- クラス 1 (XLT) 血小板減少のみ
- クラス 2 (XLT) 血小板減少+軽症一過性の湿疹±軽症感染症
- クラス 3 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
- クラス 4 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹+反復性重症感染症
- クラス 5 (WAS) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
- 自己免疫疾患 (クラス 5A) あるいは悪性腫瘍 (クラス 5M) の合併

#### 合併症

- 1) 自己免疫疾患・自己炎症性疾患

IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、ITP、関節炎、血管炎、VEO-IBD などの自己免疫性疾患を合併することがある。

特に、*ARPC1B* 異常症のほぼ全症例に血管炎などの自己免疫疾患・自己炎症性疾患を合併することが特徴的である。

## 2) 悪性腫瘍

悪性リンパ腫が多く、EB ウイルス関連を含む B 細胞性腫瘍が多いのが特徴的である。稀に脳腫瘍の報告もある。WASP 蛋白陰性症例に合併例が多い。

## 診断

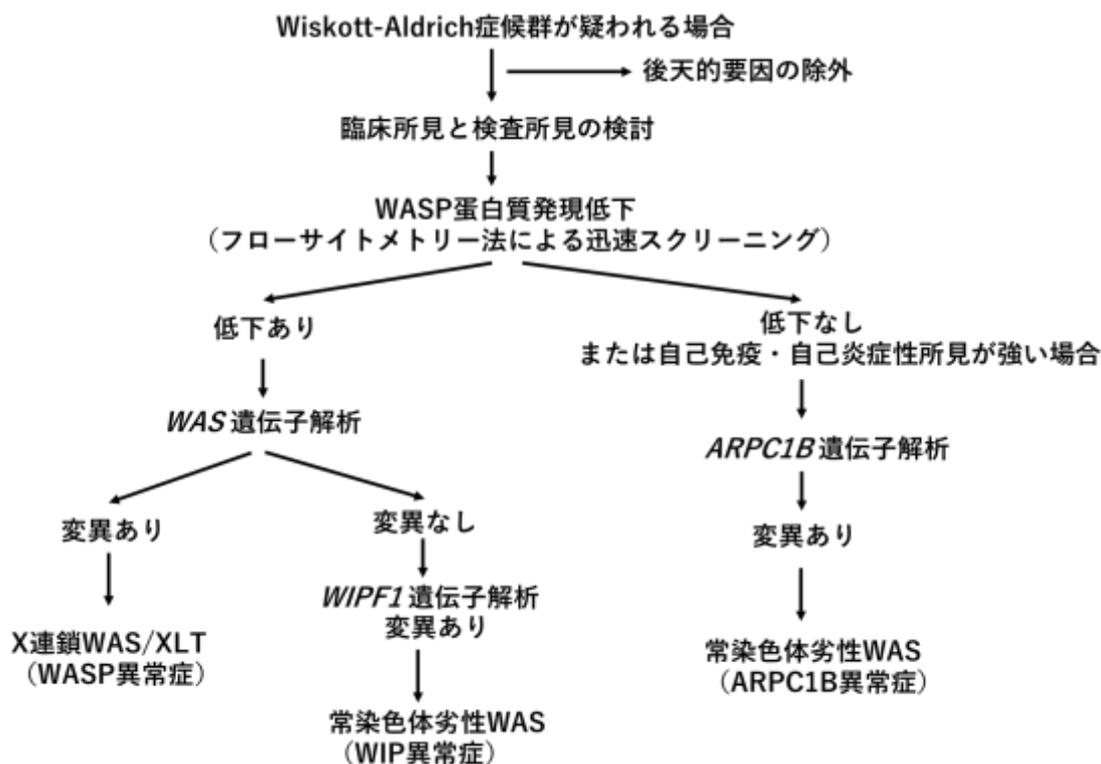
上記症状および検査所見をすべて認める症例は少ないため、血小板減少症およびその他の上記症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、血液免疫学的検査および後天的要因の除外を行った後、*WAS* 遺伝子変異を確認する。フローサイトメトリー法による WASP 蛋白発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用である<sup>17)</sup>。

WASP 蛋白質発現低下があるものの *WAS* 遺伝子変異を認めない場合は *WIPF1* 遺伝子検索を検討する。

WASP 蛋白発現低下がなく、自己炎症性症状が強い場合は、*ARPC1B* 遺伝子変異を解析する。

各責任遺伝子に有意な遺伝子変異が同定されることにより確定診断されるが、本症候群の既知遺伝子パネル解析が有用である。

### 診断フローチャート



## 治療

### 1) 根治療法

根治療法としては同種造血幹細胞移植が行われる。

X連鎖 WAS で WASP 蛋白発現を認めず、感染を繰り返す症例や自己免疫・自己炎症性疾患や悪性腫瘍を合併する症例では早期に移植を考慮すべきである。血小板減少が主体の XLT 症例は、生命予後は良好ではあるが、経時的に重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎を合併率が高まるため、移植適応となりうると考えられるが、移植時期については今後の症例蓄積が重要である。5歳以下の症例は約80%の移植後長期生存率であるが、5歳以上ではさまざまな合併症により成功率が低くなる点に留意すべきである<sup>18)</sup>。移植前処置法は従来から骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっているが、最近では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置による移植の成功例も報告されている。

WIP 異常症に対する同種造血幹細胞移植はまだ1例のみの報告しかなく、今後の症例蓄積が重要である<sup>19)</sup>。

ARPC1B 異常症に対する同種造血幹細胞移植は5例の報告があり、2例の長期生存が得られている。

近年、X連鎖 WAS 症例に対する造血幹細胞への遺伝子治療の報告がなされており、改良された遺伝子導入ベクターによる有効性が示されている<sup>20)</sup>。

## 2) 支持療法

重大出血の頻度は ITP と比較し有意に高いと考えられる。しかしながら、血小板輸血は、重症な出血傾向や観血的処置がある場合など最小限に止めるべきである。血小板減少に対する脾摘については、多くの症例で血小板増加が得られるが、経過とともに減少することもあり、かつ感染症のリスクが増加することから、推奨はされない。免疫グロブリン大量療法やステロイド剤は通常効果は部分的であり、ITP 合併例や抗血小板抗体陽性例では Rituximab 投与が検討される。最近、一部の症例においてトロンボポイエチン作動薬の有効性が報告されている<sup>21)</sup>。

湿疹は治療に難渋するが、一般的なアトピー性皮膚炎治療に準じた治療を行い、食物アレルギーが明らかであれば除去食を考慮する。FK506 軟膏が対症的に有効であった症例も報告されている。

感染症の管理としては細菌、ヘルペス属ウイルス群、真菌感染症が多いため、臨床経過に応じて、ST 合剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の予防的あるいは治療的投与を行う。免疫グロブリン製剤投与は、血清 IgG 値が 700～900mg/dl 以下で易感染性のある症例や重症感染時に考慮する。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要である。

## フォローアップ指針

易感染性、出血傾向、湿疹、自己免疫疾患の程度は症例によりさまざまであり、各症例の臨床所見に即した長期的な管理とフォローアップが必要である。XLT 症例で造血幹細胞未施行例では成人期以降でも出血傾向、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併が経時的に増加するため、慎重に長期的管理を行うことが必要である。

同種造血幹細胞移植を施行した症例は、成人期に至っても移植後の晩期障害に注意した長期的なフォローアップ管理が必要である。

また、保因者である女性においては、血小板数が低下する場合には X 染色体不活化状態を検索し、妊娠時を含めて血小板数のフォローアップを行うことが必要である。

### 診療上注意すべき点

乳児期からの血小板減少に伴う出血傾向として皮下出血・紫斑や血便を伴う場合、易感染性を疑う経過がある場合、湿疹を伴う場合、自己免疫・自己炎症性疾患を合併する場合には、WAS の鑑別診断を進めることが重要である。

XLT は治療抵抗性慢性 ITP あるいは遺伝性血小板減少症の中の中に未診断例が含まれると推定されるため、鑑別診断に入れることが必要である。

症例により重症度が異なるため、確定診断後の管理と治療方針決定には、専門医との相談が必要である。

### 予後、成人期の課題

本邦における X 連鎖 WAS で非移植例の平均長期生存年齢は 11 歳とされる。感染症、出血、悪性腫瘍が主な死因であり、10 歳までの死因のほとんどは感染症と出血である。WASP 蛋白質発現陰性例は陽性例と比較し、長期予後は有意に低下する<sup>3)</sup>。

易感染性を伴わない XLT での生存率は X 連鎖 WAS よりも良好であるが、経過とともに出血、IgA 腎症からの腎不全、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併率が増加し、長期的な無病生存率は経過とともに低下するため、長期的なフォローアップが必要である<sup>4)</sup>。

WIP 異常症および ARPC1B 異常症の長期的予後はまだ不明である。

### 追記：血小板減少を合併する免疫不全症

本疾患群の他に、WASP と結合する *CDC42* 遺伝子異常による血小板減少症と精神発達遅滞を伴う常染色体優性遺伝形式をとる疾患 (Takenouchi-Kosaki 病) がある<sup>22)</sup>。同遺伝子の C 末のミスセンス変異 (常染色体優性遺伝形式) により、乳児期に重篤な自己炎症性疾患を合併する *CDC42* 異常症が世界で 7 家系 7 症例報告されている<sup>23,24)</sup>。

CD4・CD8 ダブルネガティブ T 細胞の増加が特徴的で *FAS* 遺伝子変異などによる自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)、*TNFRSF6* 遺伝子変異例、*CTLA4* および *LRBA* 遺伝子変異例、*STAT3* または *PIK3CD* 遺伝子の機能獲得型変異例、*RAG1* 遺伝子変異例、RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患 (RALD)に関連する *CBL* および *KRAS* 遺伝子変異例が Evans 症候群類似の疾患として報告されている<sup>25)</sup>。

## 社会保障

- 小児慢性特定疾患

細分類 11

告示番号 46 ウィスコット・オールドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群

- 指定難病

65 番 原発性免疫不全症症候群

## 関連ウェブサイト

・PIDJ homepage

<https://www.jsiad.org/consultation/>

・WASPbase

<http://pidj.rcai.riken.jp/wasbase/>

・日本小児血液・がん学会 homepage

疾患委員会 血小板委員会

[http://www.jspho.jp/disease\\_committee/itp.html](http://www.jspho.jp/disease_committee/itp.html)

## 2章 推奨

### CQ1. WASの確定診断方法にはどのような方法があるか？

#### 推奨

本症の確定診断としては責任遺伝子変異を同定することによる。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

#### 要約

乳幼児期より血小板減少を呈する疾患として WAS 関連疾患の他に、治療抵抗性の免疫性血小板減少性紫斑病、遺伝性血小板減少症および血小板減少症を呈する原発性免疫不全症があるため、臨床所見や検査所見、遺伝子検査による鑑別診断が必要である。

#### 解説

WAS の臨床所見は多様であるため、遺伝子解析以外での確定診断は困難である<sup>1,2)</sup>。X連鎖 WAS/XLT の迅速スクリーニング法としては WASP フローサイトメトリー法<sup>17)</sup>があり、正常コントロールよりも有意に蛋白発現が低下する場合が多い。本疾患群の確定診断はパネル遺伝子解析による各責任遺伝子変異を同定することによる。また、免疫性血小板減少性紫斑病の確定診断には抗 PT 抗体産生 B 細胞測定(ELLISPOT 法)が、遺伝性血小板減少症にはパネル遺伝子解析が可能であり、鑑別診断に有用である。

### CQ2. X連鎖 WAS/XLT の長期予後を推定する方法があるか？

#### 推奨

WASP 蛋白質の発現の有無が予後と相関する。WASP 蛋白発現がない症例の長期予後はある症例よりも有意に低下する。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

#### 要約

X連鎖 WAS/XLT では WASP 蛋白発現を認めない症例は認める症例よりも有意に長期的予後は不良であることが報告されている。

#### 解説

X連鎖 WAS/XLT での遺伝子変異と WASP 蛋白発現の有無による予後解析において、WASP 蛋白発現を認めない症例が予後不良であることが報告されている<sup>3,4)</sup>。長期的管理や同種造血細胞移植の至適施行時期を決定する上で重要である。

**CQ3.** 血小板減少症の管理方法にはどのような方法があるか？

**推奨**

血小板数が 1 万/ $\mu$ L 未満で易出血性が強く頭蓋内出血や肺出血などの重篤な出血が危惧される場合に限り、必要最小限の血小板輸血を行う。摘脾術は易感染性を助長するため推奨されない。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

**推奨**

トロンボポイエチン作動薬は一部の症例で血小板増加が期待される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

**要約**

X連鎖 WAS/XLT では血小板低下に加えて血小板凝集能の低下も認めるために、ITP よりも出血のリスクが高い。しかしながら血小板輸血は臨床的な必要性が輸血のリスクよりも上回る場合のみに行うべきであり、安易な血小板輸血は控えるべきである。

**解説**

X連鎖 WAS/XLT では血小板凝集能の低下も認めるが、血小板輸血は必要最小限に止めるべきである。脾摘は効果が一時的であり、かつ易感染性のリスクが高まるため推奨はされていない<sup>3,4)</sup>。トロンボポイエチン作動薬の有効性が近年報告されており易出血性の管理に有効であることが期待される<sup>21)</sup>。しかし長期的な予後や悪性腫瘍合併のリスクの評価がまだなされていないため、リスクとベネフィットを検討した上での投与が望ましい。

**CQ4.** X連鎖 WAS での感染予防としてどのような方法があるか？

**推奨**

重症細菌感染とニューモシスチス感染の予防に ST 合剤を、易感染性が強い場合に抗真菌剤を予防的に用いることが推奨される。低ガンマグロブリン血症合併例や易感染性が強い場合には、定期的免疫グロブリン投与が推奨される。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

**推奨**

X連鎖 WAS に対する予防接種は、不活化ワクチンは接種可能だが、生ワクチンは原則禁忌である。XLT 症例に対する予防接種は症例毎の免疫学的評価を指標に検討する。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

**要約**

X連鎖 WAS で易感染性が強い症例では、ST 合剤や抗真菌剤、免疫グロブリン製剤による感染予防を行う。

**解説**

本疾患における ST 合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、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 合剤が広く用いられており、重症感染症の予防に有用である。また、ニューモシスチス感染の感染予防のためにも推奨される。血清 IgG 値が 600mg/dL 未満で易感染性の強い場合には免疫グロブリン製剤の投与は有効である。生ワクチンは X連鎖 WAS では禁忌であるが、XLT 症例は症例毎の免疫学的評価を指標に投与を検討する。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要である<sup>3,4)</sup>。

**CQ5.** 同種造血細胞移植の適応と至適施行時期はいつか？

**推奨**

X連鎖 WAS は移植の絶対的適応があるため、早期の同種造血細胞移植を行う。施行時期は 5 歳未満が予後良好因子となる。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

**推奨**

XLT は、臨床経過やドナー条件などリスクとベネフィットを十分検討した上で適応を決定する。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

**要約**

X連鎖 WAS では、易出血性や易感染性が強く、種々の治療を行っても出血や感染症のコントロールが困難な場合が多い。また、合併する自己免疫疾患に対しては免疫抑制療法が施行されるがコントロールが困難な場合が多い。また悪性腫瘍合併例もあり、化学療法による寛解に達した状態で、根治療法として造血細胞移植を施行することが望ましい。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、今後の臨床的課題である。

**解説**

X連鎖 WAS は易感染性と出血傾向が強く、自己免疫疾患や悪性腫瘍合併例があるため、同種造血細胞移植の絶対的適応である<sup>3)</sup>。血小板減少が主体の XLT 症例の生命予後は良好ではあるが、経時的に重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎の合併率が高まるため、確定診断例では移植適応となりうる<sup>4)</sup>。しかし臨床経過やドナー条件などを十分検討することが必要であり、移植時期については今後の症例蓄積が重要である。

X連鎖 WAS では5歳以下の症例は約80%の移植後長期生存率であるが、5歳以上ではさまざまな合併症により成功率が低くなる点に留意すべきである<sup>18)</sup>。移植前処置法は従来から骨髄破壊的前処置による同種骨髄移植が主体となっているが、最近では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置による移植の成功例も報告されている。

**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25件を参考文献とした。

1. "Wiskott-Aldrich syndrome" 3507 件
2. "X-linked thrombocytopenia" 326 件
3. "WIPF1" 97 件
4. "ARPC1B" 47 件
5. "CDC42"and "autoinflammation" 3 件

### 参考文献

- 1) Derry JMJ, et al. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell*. 1994; 78: 635-644.
- 2) Thrasher AD. WASP in immune-system organization and function. *Nat Rev*. 2002; 2: 635-646.
- 3) Imai K, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood*. 2004; 103: 456-464.
- 4) Albert MH, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. *Blood*. 2010; 115: 3231-3238.
- 5) Sasahara Y, et al. Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. *Mol Cell*. 2002; 10: 1269-1281.
- 6) Ramesh N, et al. WIP, a protein associated with Wiskott-Aldrich syndrome protein, induces actin polymerization and distribution in lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 23: 14671-14676.
- 7) de la Fuente MA and Sasahara Y, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 926-931.
- 8) Watanabe Y, et al. T cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 648-655.
- 9) Lanzi G, et al. A novel primary immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med*. 2012; 209: 29-34.
- 10) Schwinger W, et al. The phenotype and treatment of WIP deficiency: literature synopsis and review of a patient with pre-transplant serial donor lymphocyte infusions to eliminate CMV. *Front Immunol*. 2018; 9: 2554.
- 11) Kahr WHA, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun*. 2017; 8: 14816.
- 12) Somech R, et al. Disruption of thrombocyte and T lymphocytes development by a mutation in ARPC1B. *J Immunol*. 2017; 199: 4036-4045.

- 13) Kuijpers TW, et al. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 273-277.
- 14) Brigida I, et al. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood.* 2018; 132: 2362-2374.
- 15) Volpi S, et al. A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 2296-2299.
- 16) Randzavola LO, et al. Loss of ARPC1B impairs cytotoxic T lymphocyte maintenance and cytolytic activity. *J Clin Invest.* 2019; 129: 5600-5614.
- 17) Kawai S, et al. Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods.* 2002; 260: 195-205.
- 18) Kobayashi R, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *Br J Haematol.* 2006; 135: 362-366.
- 19) Al-Ghoniaim A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation corrects WIP deficiency. *J allergy Clin Immunol.* 2016; 139:1039-1040.
- 20) Boztug K, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *New Engl J Med.* 2010; 363: 1918-1927.
- 21) Gerrits AJ, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood.* 2015; 126: 1367-1378.
- 22) Takenouchi T, et al. Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *Am J Med Genet A.* 2015; 167: 2822-2825.
- 23) Gernez Y, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein 42 homologue (CDC42) successfully treated with IL-1  $\beta$  inhibition. *J allergy Clin Immunol.* 2019; 144: 1122-1125.
- 24) Lam MT, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med.* 2019; 216: 2778-2799.

- 25) Hadjadj J, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood*. 2019; 134: 9-21.

## 毛細血管拡張性運動失調症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

A-Tは1926年にチェコの神経学者 Ladislav Syllaba と Kamil Henner によって進行性の舞蹈病アテトーゼと眼球の毛細血管拡張をきたす疾患として報告された<sup>1</sup>。その後、1941年にベルギーの Louis Bar によって小脳性運動失調と毛細血管拡張を示す疾患として Louis Bar 症候群として報告された<sup>2</sup>。1958年になって米国の Elena Boder と Robert Sedgwick らによって体系的に小脳性運動失調と毛細血管拡張を示す疾患が集積され、A-Tとして報告された。またこの報告によって、免疫不全症候群の一疾患であることが明らかにされた<sup>3</sup>。疾患の責任遺伝子 ATM は Yosef Shiloh らによって1995年にクローニングされた<sup>4</sup>。

毛細血管拡張性運動失調症 (A-T) による免疫不全症は、特徴的な症候を伴う免疫不全症に分類され、運動失調、毛細血管拡張を主症状とし、さまざまな程度で免疫不全症を合併する。多くの患者は1歳の後半より歩行困難が出現し、10歳台で車椅子が必要になる。眼球または顔面の毛細血管拡張は4-8歳で気づかれることが多い。多くの患者で低ガンマグロブリン血症のため反復性の呼吸器感染症を合併する。免疫不全は複合免疫不全であるが、低ガンマグロブリン血症がさまざまな程度に認められる。個々において免疫不全症の程度は異なる。乳幼児期に致死的となる日和見感染症の合併はないが、上下気道の易感染性は高頻度に認められ、嚥下調節障害により、誤嚥性肺炎を発症することが多い。運動失調のある児で、上下気道の反復感染や、毛細血管拡張症を合併していれば診断を疑い、血液検査でα-フェトプロテインの上昇やリンパ球の染色体異常を検出することで、診断できる。確定診断はATM遺伝子解析による。20-30%の症例に悪性腫瘍を合併し。また、間質性肺炎、気管支拡張症の合併も多い。感染予防のために投薬や免疫グロブリン投与が行われるが、有効性は明らかとはなっていない。根本的治療法はない。悪性腫瘍の治療において化学療法の減弱が必要である。

Global Variome shared LOVD AT (<https://databases.lovd.nl/shared/variants/ATM/unique>)

には2022年2月段階で286のlikely pathogenic または pathogenic バリエントが報告されている。わが国でも20-30人以上の患者が存在すると考えられている。

#### 病因・病態

ATM 遺伝子は11q22.3に位置し、全長約150Kbpで66個のエクソンよりなる巨大な遺伝子であり、ATM cDNAは全長10140bpで9168塩基よりなるopen reading frame (ORF)をもち3056アミノ酸をコードしている。Phosphoinositide-3 kinase (PI-3K)ドメインを持つが、リン脂質キナーゼ活性はなく、タンパク質セ

リン(Ser)スレオニン(Thr)キナーゼとして MTOR や PRKDC (DNA-PKcs)、ATR、TRRAP、SMG1 などとともに PI-3K related kinase(PIKK)ファミリーを構成する。この ATM は DNA 損傷応答の上で中心的な役割を果たすたんぱく質である。ATM は B 細胞の免疫グロブリン遺伝子のクラススイッチ再構成(CSR)時の NHEJ に必要と考えられ<sup>5</sup>、また switch  $\mu$  領域の体細胞高頻度突然変異(SHM)にも関与していることが報告された<sup>6</sup>。ATM 欠損マウスでは高頻度に TCR の distal V  $\alpha$  gene セグメント欠損がおこることにより、TCR  $\alpha$  ローカスが正常に再構成されず TCR $\alpha$  の発現が減少し TCR $\alpha/\beta$  ヘテロダイマが正常に発現しない。このため TCR $\beta$ (low) CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (2 重陽性;DP) 胸腺細胞までは正常に発達するが、この段階から TCR $\beta$ (int) DP 胸腺細胞そして TCR $\beta$ (hi) 成熟胸腺細胞に至る分化が障害されると報告された<sup>7,8</sup>。また VDJ の再構成を考える上で RAG によって生じる VDJ 領域の DSB を NHEJ によって結合させるときに必要な PRKDC (DNA-PKcs)、KU70/80、DCLRE1C (Artemis)、XRCC4、LIG4 複合体のうち PRKDC、DCLRE1C を ATM がリン酸化する<sup>9,10</sup>。これらの現象から TCR 遺伝子再構成の際に、生じた DNA の切断が ATM 欠損により、再結合が効率的にできないことを示唆している<sup>11</sup>。神経症状に関しえては、ATM が神経細胞の発達段階においてどのような役割を担っているかははっきりとはしないが、様々な神経細胞維持にかかわる機能が明らかになりつつある。ATM 欠損により酸化ストレス応答に関わる遺伝子発現の低下によって酸化ストレスが増強し、更なる ROS の蓄積により、細胞内タンパク、脂質、DNA/RNA のダメージを生じ、発がんや神経変性などの A-T の多彩な病態を引き起こしていると推測される。また ATM 欠損によりミトコンドリア機能異常、不良ミトコンドリアの蓄積が生じ、酸化ストレスの増大を助長していることが示唆される。

## 臨床像と重症度分類

### 6) 臨床症状

多くの患者は1歳後半より小脳失調による歩行困難が出現し、10歳台で車椅子が必要になる。眼球または顔面の毛細血管拡張は4-8歳で気づかれることが多い。約2/3の患者で免疫異常を合併する<sup>12,13</sup>。免疫不全は複合型免疫不全であるが、低ガンマグロブリン血症が様々な程度に認められる。乳幼児期に致死的となる日和見感染症の合併はないが、上下気道の易感染性は高頻度に認められ、間質性肺炎、気管支拡張症の合併や嚥下調節障害による誤嚥性肺炎を発症することが多い。20-30%の症例に悪性腫瘍を合併する<sup>14 15</sup>。

上記に示したような症状をもつ A-T を古典的な A-T (Classical A-T) と呼ぶのに対して、小脳症状の軽い表現型が存在する。不随意運動の発症が前景に立ち、小脳失調は軽度から中等度である。免疫不全は明らかではなく、毛細血管拡張も

認められないケースもある。一方で血清  $\alpha$ -フェトプロテインは上昇しており、悪性腫瘍の発症頻度も高い。このようなケースを軽症型 A-T もしくは A-T バリエーションと表現する<sup>16</sup>。

#### 7) 身体所見

眼球結膜を中心とした毛細血管拡張がみられる。

#### 8) 検査所見

MRI による画像所見として小脳虫部の萎縮が見られる。血液検査では 2 歳以降:95%の症例で  $\alpha$  フェトプロテインの上昇がみられ診断の強い根拠となる。末梢血 PHA 刺激染色体検査で T 細胞受容体(7 番)や免疫グロブリン遺伝子領域 (14 番) を含む転座をもつリンパ球の出現、IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下、T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下、電離放射線高感受性などがみられる。

#### 9) 鑑別診断

類縁疾患として MRN 複合体にかかわる分子の異常による疾患として以下の 3 つが知られる。

Nijmegen 断裂症候群：小頭症、低身長、免疫不全、性腺機能障害を伴い、易発がん性がある疾患で、A-T と異なり特徴的な顔貌を呈する。

毛細血管拡張性運動失調症様疾患 1 型 (Ataxia-Telangiectasia like disorder type 1 (ATLD1)、 MRE11A 異常症)：A-T に近い症状を示すとされるが、血管拡張、免疫不全はない。

RAD50 異常症 (Nijmegen breakage syndrome like disease (NBSLD))：小頭症、成長障害を呈し軽微な精神運動発達遅滞、軽微な運動失調を呈する。

他に類似の症状をきたす疾患として眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型失調症、眼球運動を伴う失調症 1 型 (Ataxia ocular motor apraxia 1(AOA1)、 APTX 異常症)。眼球運動を伴う失調症 2 型 (Ataxia-ocular motor apraxia 2 (AOA2)、 SETX 異常症)。RIDDLE 症候群 (RNF168 異常症) などがあげられるが、血清  $\alpha$  フェトプロテインの上昇がみられる疾患は A-T、眼球運動を伴う失調症 2 型、RIDDLE 症候群のみである。頻度的には A-T が最多で、眼球運動を伴う失調症 2 型が継ぐが、眼球運動を伴う失調症 2 型は成人期発症が多く、RIDDLE 症候群は 2 家系の報告があるのみの極めて希少疾患である。

#### 10) 重症度分類

原発性免疫不全症候群全体における重症度分類もしくは神経症状、全身状態を指標とした重症度分類いずれかを参考に判定する。

**A. 原発性免疫不全症候群全体における重症度分類**

原発性免疫不全症候群全体について、中等症以上を対象とする。

**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、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。

**軽症**

上記治療が不要な場合。

**B. 神経症状、全身状態を指標とした重症度分類**

Modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を重症の対象とする。

**①Modified Rankin Scale (mRS)**

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である

日本脳卒中学会版

## ②食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## ③呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

## 診断

確定診断は ATM 遺伝子の遺伝学的な解析によるが、臨床症状、検査所見によっても診断可能である。

### A. 臨床症状

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調（体幹失調）：必発症状  
徐々に確実に進行（2歳から5歳までの間には進行がマスクされることもある）
2. 小脳性構語障害・流涎
3. 眼球運動の失行、眼振
4. 舞踏病アテトーゼ（全例ではない）
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張 6歳までに50%、8歳時で90%が明らかになる。
7. 免疫不全症状（反復性気道感染症） 但し30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍:特に T 細胞性腫瘍の発生頻度が高い。

9. その他：発育不良、内分泌異常(耐糖能異常：インスリン非依存性糖尿病)、皮膚、頭髪、血管の早老性変化

## B. 検査所見

1.  $\alpha$  フェトプロテインの上昇(2歳以降:95%で)
2. 末梢血 PHA 刺激染色体検査で T 細胞受容体(7番)や免疫グロブリン遺伝子領域(14番)を含む転座をもつリンパ球の出現
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性  
培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

## D. 診断の進め方 (図 1)

進行性の運動失調があり、血清  $\alpha$  フェトプロテイン高値を示す場合、本疾患の可能性が高い。遺伝学的解析で確定診断ができる。しかしながら現在本邦で行われているエクソン領域を中心としたキャプチャーシーケンスによる方法ではエクソン領域の欠損を検出できないため 1~12%の頻度で、遺伝学的解析で確定診断に至らない可能性がある。その場合は研究的な検査を加味し確定診断を行う必要がある。

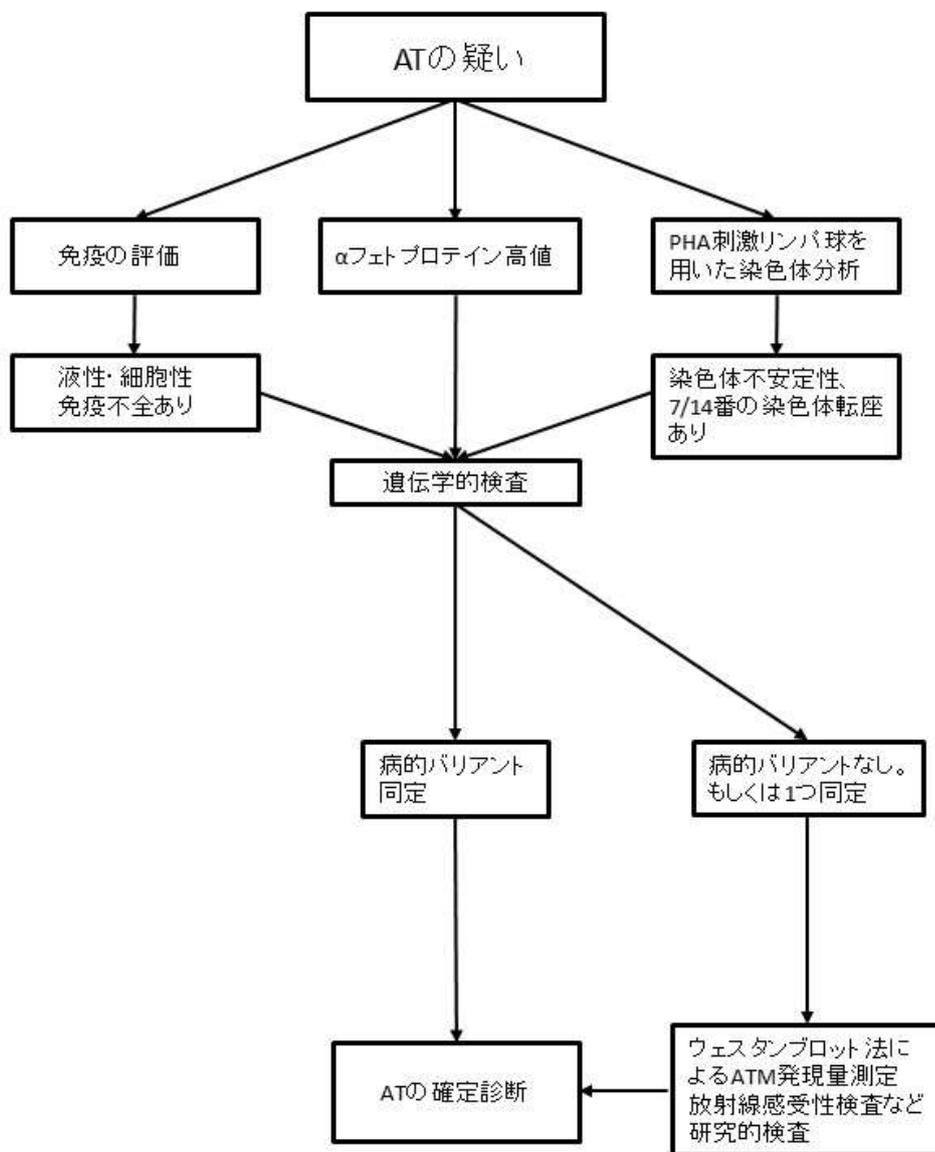


図1 AT 疑い症例の診断のフローチャート

## 治療

### A. 遺伝カウンセリング

A-T は常染色体潜性（劣性）遺伝で発症する。A-T の同胞を持つ両親は、次子をどうするか、臨床遺伝専門医と相談し決めることが望ましい。

保因者が他の保因者と結婚する確立は約 1/200 であり、この A-T 保因者同士のカップルに A-T の子供が生まれる確立はやはり 1/4 となる。ここから計算すると A-T 患者の兄弟姉妹やおじ、おばが A-T 保因者と結婚をして、さらに A-T の子供ができる確立は約 1/1200 となる。子供が深刻な障害を抱えて生まれるリスクが 1% であることと比較して、小さな数字と考えられ、一般の人に対し A-T 保因者であるのかを尋ねることは非常に困難であり、積極的に保因者診断を行う必然性は少ないと考える。

## B. 神経症状

A-T 患者の運動障害に有効な薬物はない。全て臨床試験でのトライアルであるが、少量デキサメタゾンの有効性を示唆する論文がいくつか報告されている。長期投与が必要であり、ステロイドの副作用が問題となる。この副作用を軽減する目的でデキサメタゾンを赤血球に取り込ませ、投与する試みがなされている。また N-acetyl-DL-leucine の有効例も報告されている。基底核症状に対して L-DOPA やアマンタジンの有効例が散見されている。また変異特異的アンチセンスオリゴ核酸の投与も行われ、その結果が期待されている。

## C. 免疫

A-T 患者のうちおおよそ 13 の患者には、IgA、IgG2 欠損が認められる。総 IgG レベルが 500mg/dL の人は 10-20% 程度である。約 80% で CD3 陽性 T 細胞数が 1,000/ $\mu$ L であり、CD3 陽性 T 細胞数が 450/ $\mu$ L 以下で重症感染症を合併しやすいと考えられる。

感染症の起因菌としては上気道、下気道感染症として *Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenza*、*Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* などが多い。また EB ウイルスの不顕性の持続感染のある症例が存在する。

総 IgG レベルが 500mg/dL 以下の症例に対して免疫グロブリン製剤の定期補充が行われるケースが多い。一定の有効性があると考えられるが、これまで比較試験は行われていない。最近では皮下投与型免疫グロブリン製剤の使用も行われている。感染予防としての ST 合剤や抗真菌薬の投与が行われる症例もあるが、有用性は明らかとなっていない。A-T 患者ではニューモシスチス肺炎肺炎の報告はない。

免疫機能が正常ならば、定期的に行われる小児用予防接種はすべて（4種混合、

肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、麻疹、おたふくかぜ、風疹、水痘) 接種する。また患者とその家族はインフルエンザワクチンを毎秋、接種する。

#### **D. 呼吸器**

A-T 患者の約 80%が何らかの呼吸器感染症を経験するといわれている。25%の症例で間質性肺炎など慢性呼吸器疾患が死因となっている。こういった症例ではステロイドの投与が行われ、症状の改善を見るが、長期的には生存率の改善にはつながらない。呼吸が浅い、あるいは咳がうまくできないような患者には気道クリアランス用の器具 (バイブレータ、胸壁に高振動を与える器具、痰除去を補助する器具)、胸部理学療法、ステロイド薬の吸引、気管支拡張剤によるサポートが重要と思われる。

A-T 患者が慢性的な肺疾患を患っている場合、アジスロマイシンなどの予防的な抗菌薬の使用により細菌性肺炎や気管支拡張症のリスクを抑えることができるかもしれない。

#### **E. 栄養**

A-T 患者の多くに低栄養が認められる。また嚥下障害により簡単に誤嚥性肺炎を引き起こす。これを回避するために、食事回数を多くし、頭の位置に気を付け正しい姿勢で食事を行わせる。食品によってはとろみをつけることで誤嚥のリスクを低減できる。

#### **F. 糖尿病・脂質代謝異常**

A-T の 30%に糖尿病の発症をみとめる、多くは 2 型糖尿病であるが、1 型糖尿病の報告もある。血糖値、脂質代謝異常にたいして、対症的に血糖降下剤、脂質改善薬を投与する。

#### **G. 悪性腫瘍**

A-T の 20-30%に悪性腫瘍の合併を認める。通常の化学療法では毒性が強く、用量を減量した化学療法が必要となる。

#### **化学療法における治療薬選択のガイドライン:**

1) A-T の患者は放射線に高感受性を示す。放射線を用いた治療は可能な限り避けるべきと考える。同様に、放射線類似の作用を示す薬剤ブレオマイシンなどの使用も避けるべきである。もし、放射線療法が必須と考えられる場合には、十分な減量(危険量の 1/3 程度)が必要である。

2) A-T の患者は運動失調を伴うことから、ビンクリスチンの神経毒性による筋力低下からの回復が困難である。このため、毎週のビンクリスチン投与は耐えられないと考える。投与後に筋力低下の徴候が現れた場合には、以降の投与について中止もしくは減量を行うべきである。ビンブラスチンはビンクリスチンよりも神経毒性が軽微と考えられ、より安全に使用可能と考える。治療レジメに毎週のビンクリスチン投与が計画されている場合には、ビンブラスチンで代替すべきである。ビンクリスチン  $1.5 \text{ mg/m}^2$  はビンブラスチン  $6 \text{ mg/m}^2$  に置き換え可能である。なお、経験がないため推測の域を出ないが、ネララビンも神経毒性を有することから、A-T の患者では毒性が増強する可能性がある。適応は投与による利益を考え慎重に決定されるべきと考える。

3) A-T の患者は毛細血管拡張の存在からも示唆されるように、シクロfosファミドまたはイfosファミドによる出血性膀胱炎の発症リスクが高いと考える。さらに、A-T の患者では、投与後数か月たって現れてくる可能性もある。したがって、投与量にかかわらず、十分な輸液とメスナの投与が必要である。また、これらアルキル化剤に対しても A-T の患者は高感受性を示すことから、2/3 から 1/2 程度への減量が必要と考えられる。

4) A-T の患者にメトトレキサートを使用した場合に、重篤かつ難治性の消化管粘膜障害が起こり、癒痕形成、狭窄を起こすことが経験される。それゆえ、メトトレキサート血中濃度モニタリング、ロイコボリンの投与を計画的に行い、薬剤の体外排泄を速やか誘導する必要がある。すなわち、十分な輸液、適切な尿のアルカリ化、腎障害性のある薬剤投与の回避について、配慮すべきである。

5) A-T の患者は、エトポシドやドキシソルビシンなどのトポイソメラーゼ阻害剤に対する高感受性がある。St. Jude 小児研究病院における治療指針では、治療反応性が不良でない場合には 3/4 程度に減量して投与することを推奨している。しかし細胞生物学的に、A-T の患者は明らかにエトポシドやドキシソルビシンに対する高感受性があり、最近の小児急性リンパ性白血病の治療においては二次がんなど発がんのリスクも考慮して、可能な限り投与を避ける方向にすすんでおり、可能であればトポイソメラーゼ阻害剤を含まない治療計画を立てるべきと考える。

6) リツキシマブなど分子標的薬の使用を積極的に考慮する。

## がん化学療法時のサポートケア

・ダブルルーメンの中心静脈カテーテルを留置し、安全な薬剤投与、十分な栄養の補給を行う。

栄養の管理に十分な配慮を行う。A-T の患者は化学療法による体重減少が著明であり回復が難しい。

- ・治療の前に脳 MRI の撮影と、小児神経科医による診察を受けるべきである。
- ・発熱時には好中球減少の有無に関わらず、また発熱がなくても全身状態良好でない場合には、速やかに血液培養を実施し、広域スペクトラムを有する抗菌薬を投与するべきである。
- ・A-T の患者では、X 線撮影など放射線診断は避けるべきであり、可能な限り MRI や超音波検査で代用すべきである。しかし X 線診断により有用な情報が得られると判断したときは、行うべきである。
- ・ST 合剤の予防投与を行う
- ・H2 ブロッカーもしくはプロトンポンプ阻害剤の予防投与を行う。
- ・免疫グロブリンの補充療法を行う。
- ・長期臥床による筋力低下、歩行困難が著明に出現してくるので、積極的なリハビリテーションを行う。

#### H. 免疫不全症、悪性腫瘍を発症した患者の造血細胞移植

A-T とその類縁疾患の造血幹細胞移植は、前処置毒性の強さと、造血幹細胞移植では治癒しえない全身合併症の存在から敬遠されており、報告は限られている。

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) から後方視的な A-T に対する造血細胞移植の報告がなされている。全 8 例のうち生存は 2 名で、生存例の最長観察期間は 27 か月であった。生存例の 2 例はいずれも強度減弱前処置(RIC)で行われたものであった。RIC は全 3 例で行われ、1 例 GVHD 間質性肺炎で死亡している。一方、骨髄破壊的前処置(MAC)で移植が行われた、5 例はいずれも死亡していた。それ以外の報告として Ussowicz らは Fanconi 貧血に用いられる前処置を用いて 3 例に移植を行い 3 例とも生存を得ている (最長観察期間 9 年、1 例は前述の EBMT の報告に含まれる)。またこの他に 2 例の A-T への移植が報告され、いずれも RIC で行われ、生存している (観察期間 2 年、6 年)

以上をまとめると、これまで 5 例の MAC の移植が報告され全例死亡している。7 例の RIC の移植 8 例のうち死亡は 1 例のみであった。

これまで 15 例の報告をまとめると MAC で行われたものは 5/5 死亡、うち悪性腫瘍合併例の移植では 1/1 死亡、RIST で行われたものは 9/10 生存、うち悪性腫瘍合併例の移植では 3/4 生存であった。

### フォローアップ指針

免疫の専門医、神経専門医、小児がん専門医、内分泌専門医による多角的な診療、理学療法士、作業療法士、栄養専門療法士など多職種によるサポートが必要になる疾患である。肺合併症が死因となることが多く、摂食嚥下へのサポートが重要である。また 20～30%の症例で悪性腫瘍を合併するため、早期診断が必要であり、定期的なフォローアップが必要となる。

### 診療上注意すべき点

放射線高感受性の疾患であり、被曝は放射線診断による治療上の利益が被曝の不利益を上回る場合にのみ許容され、画像診断は MRI などのモダリティを積極的に活用する。

### 予後、成人期の課題

平均寿命は 20 歳台と報告されている<sup>17</sup>。軽症例では 40～50 歳の予後が期待できる。本邦の調査での平均寿命は 26 歳であった<sup>18</sup>。ATM の活性が予後にかかわっていて、古典的な ATM の発現の全くないグループは、ATM 発現の見られるハイポモルフィック群に比較して予後が悪かったという報告があるが<sup>17</sup>、近年の解析では ATM の発現量ではなく、高 IgM 型のもの、IgG2 の低下のあるものは予後が不良であったとする報告がある<sup>19</sup>。

### 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 65

### 文献

1. Syllaba L, Henner K. Contribution in l'indépendance de l'athéltose double idiopathique at congénital. Rev Neurol. 1926;1:541-562.
2. Louis-Bar D. Sur syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naevoide et de troubles cérébelleux. Confin Neurol 1941;4:32-42.
3. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia; a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. Pediatrics. 1958;21(4):526-554.
4. Savitsky K, Bar SA, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with

- a product similar to PI-3 kinase. *Science*. 1995;268(5218):1749-1753.
5. Pan Q, Petit-Frere C, Lahdesmaki A, Gregorek H, Chrzanowska KH, Hammarstrom L. Alternative end joining during switch recombination in patients with ataxia-telangiectasia. *Eur J Immunol*. 2002;32(5):1300-1308.
  6. Pan-Hammarstrom Q, Dai S, Zhao Y, et al. ATM is not required in somatic hypermutation of VH, but is involved in the introduction of mutations in the switch mu region. *J Immunol*. 2003;170(7):3707-3716.
  7. Matei IR, Gladdy RA, Nutter LM, Canty A, Guidos CJ, Danska JS. ATM deficiency disrupts TCR $\alpha$  locus integrity and the maturation of CD4+CD8+ thymocytes. *Blood*. 2006.
  8. Zha S, Bassing CH, Sanda T, et al. ATM-deficient thymic lymphoma is associated with aberrant tcrd rearrangement and gene amplification. *J Exp Med*. 2010;207(7):1369-1380.
  9. Chen L, Morio T, Minegishi Y, et al. Ataxia-telangiectasia-mutated dependent phosphorylation of Artemis in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2005;96(2):134-141.
  10. Chen BP, Uematsu N, Kobayashi J, et al. ATM is essential for DNA-pkcs phosphorylations at T2609 cluster upon DNA double strand break. *J Biol Chem*. 2006.
  11. Hewitt SL, Yin B, Ji Y, et al. RAG-1 and ATM coordinate monoallelic recombination and nuclear positioning of immunoglobulin loci. *Nat Immunol*. 2009;10(6):655-664.
  12. Crawford TO. Ataxia telangiectasia. *Semin Pediatr Neurol*. 1998;5(4):287-294.
  13. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2004;144(4):505-511.
  14. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. *J Clin Oncol*. 2015;33(2):202-208.
  15. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood*. 1996;87(2):423-438.
  16. Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology*. 2009;73(6):430-437.
  17. Micol R, Ben Slama L, Suarez F, et al. Morbidity and mortality from ataxia-

- telangiectasia are associated with ATM genotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):382-389 e381.
18. Morio T, Takahashi N, Watanabe F, et al. Phenotypic variations between affected siblings with ataxia-telangiectasia: ataxia-telangiectasia in Japan. *Int J Hematol.* 2009;90(4):455-462.
  19. van Os NJH, Jansen AFM, van Deuren M, et al. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. *Clin Immunol.* 2017;178:45-55.

## 2章 推奨

**CQ1.** 毛細血管拡張性運動失調症に *Pneumocystis jirovecii* 肺炎の予防は必要か？

### 推奨

毛細血管拡張性運動失調において *Pneumocystis jirovecii* 肺炎の ST 製剤による予防は、製剤による有害事象発症とのリスクを比較し、慎重に検討する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

### 要約

毛細血管拡張性運動失調に対してニューモシスチス肺炎の予防は、必要性を慎重に検討する。

### 解説

これまで毛細血管拡張性運動失調症に *Pneumocystis jirovecii* 肺炎を合併した報告は少ない。剖検でカリニ原虫を証明した報告がある<sup>1)</sup>。

毛細血管拡張性運動失調症において ST 製剤の有害事象と、発症のリスクを比較した報告はない。毛細血管拡張性運動失調症が *Pneumocystis jirovecii* に対して易感染性を示すとする科学的証拠はない。また毛細血管拡張性運動失調症における *Pneumocystis jirovecii* 肺炎の症例報告も乏しい。100 名の後方視的研究から *Pneumocystis jirovecii* 肺炎の発症はなかったと報告されている<sup>2)</sup>。

### 検索式

PubMed で 2022 年 2 月 7 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 件および毛細血管拡張性運動失調症における感染症を報告した文献を参考文献とした。

1. “ataxia telangiectasia” AND “pneumocystis carinii” 4 件
2. 内 1 件 Eur J Pediatr. 1986 Apr;145(1-2):121-4. おいて剖検でカリニ原虫を証明
3. “ataxia telangiectasia” AND “pneumocystis jirovecii” 0 件
4. “ataxia telangiectasia” AND “sulfamethoxazole trimethoprim” 0 件

### 参考文献

- 1) Tsukahara M, Masuda M, Ohshiro K, Kobayashi K, Kajii T, Ejima Y, Sasaki MS. Ataxia telangiectasia with generalized skin pigmentation and early death. *Eur J Pediatr.* 1986; 145(1-2):121-4.
- 2) Nowak-Wegrzyn A1, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr.* 2004; 144(4):505-11.

**CQ2.** 毛細血管拡張性運動失調症に免疫グロブリン補充療法は必要か？

**推奨**

免疫グロブリン補充療法の必要性は明らかになっていない。ただし、毛細血管拡張性運動失調症を広義の原発性免疫不全症としてとらえれば、感染予防の観点から免疫グロブリン製剤の投与は有効と考えられる。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**要約**

毛細血管拡張性運動失調に免疫グロブリン補充療法の必要性は明らかになっていない。ただし、毛細血管拡張性運動失調症は原発性免疫不全症のひとつであり、感染予防の観点から免疫グロブリン値低値を示す原発性免疫不全症に対して免疫グロブリン製剤の投与は有効と考えられる。

**解説**

症例観察研究で、呼吸器、副鼻腔感染症があり、IVIG 療法を受けた 13 例においては、IVIG 療法後感染症の頻度は減少したとする報告がある<sup>1)</sup>。毛細血管拡張性運動失調症において免疫グロブリン補充療法の有害事象による有害事象の発症頻度は 55.6%の患者が経験したが、その頻度は他の免疫不全症と比較して有意に高いものではないと考えられた<sup>2)</sup>。毛細血管拡張性運動失調症は原発性免疫不全症のひとつであり、感染予防の観点から免疫グロブリン値低値を示す原発性免疫不全症にたいして免疫グロブリン製剤の投与は有効と考える<sup>3)</sup>。

**検索式**

PubMed で 2022 年 2 月 7 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 件および毛細血管拡張性運動失調症における免疫グロブリン補充療法を報告した 2 つの文献、および原発性免疫不全症全般において免疫グロブリン補充療法について報告した論文を参考文献とした。

1. “ataxia telangiectasia” AND “intravenous immunoglobulin” 14 件
2. “ataxia telangiectasia” AND “IVIG” 8 件

### 参考文献

- 1) Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 2004; 144(4):505-11.
- 2) Esmaeilzadeh H, Askarisarvestani A, Hosseini N, et al. Adverse reactions in a large cohort of patients with inborn errors of immunity receiving intravenous immunoglobulin Clin Immunol. 2021; 230:108826.
- 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; 139(3S):S1-S46.

### CQ3. 毛細血管拡張性運動失調症に造血細胞移植は必要か？

#### 推奨

毛細血管拡張性運動失調症において造血細胞移植が患者の予後を改善するかは明らかになっていない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 要約

血液腫瘍や重度の免疫不全が患者の生命予後にかかわる場合、造血細胞移植は利益があるかもしれない。しかし臨床試験として行われるべきである。

#### 解説

過去の骨髄破壊的移植の経験から毛細血管拡張性運動失調症における造血細胞移植は、前処置関連毒性による死亡を含め強い有害事象が懸念される。毛細血管拡張性運動失調症に対する造血細胞移植の経験は少なく、血液免疫学的に視点においては有効性が期待されるが、運動失調症などの改善は期待できず、疾患全体で見た有効性は疑問が残る。倫理的、医療経済学的な視点から、移植の適応について、議論がされている。

#### 検索式

PubMed で 2022 年 2 月 7 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 件の症例報告および後方視的検討の論文を参考文献とした。1 例は 1975 年の造血細胞移植の技術が確立される前の論文であり、対象から除いた。

1. “ataxia telangiectasia” AND “transplantation” 246 件
2. そのうち造血細胞移植に関連している文献 10 件（うち総説 2 件）

#### 参考文献

- 1) Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleesing J, Booth C, Buechner J, Buckley RH, Ouachée-Chardin M, Deripapa E, Drabko K, Eapen M, Feuchtinger T, Finocchi A, Gaspar HB, Ghosh S, Gillio A, Gonzalez-Granado LI, Grunebaum E, Güngör T, Heilmann C, Helminen M, Higuchi K, Imai K, Kalwak K, Kanazawa N, Karasu G, Kucuk ZY, Laberko A, Lange A, Mahlaoui N, Meisel R, Moshous D, Muramatsu H, Parikh S, Pasic S, Schmid I, Schuetz C, Schulz A, Schultz KR, Shaw PJ, Slatter MA, Sykora KW, Tamura S, Taskinen M, Wawer A, Wolska-Kuśnierz B, Cowan MJ, Fischer A, Gennery AR; Inborn errors working party of the european society for blood and marrow transplantation and the european society for immunodeficiencies; Stem cell transplant for immunodeficiencies in europe (SCETIDE); Center for international blood and marrow transplant research; Primary immunodeficiency treatment consortium. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(1):322-328.e10.
- 2) Ussowicz M, Wawrzyniak-Dzierżek E, Mielcarek-Siedziuk M, Salamowicz M, Frączkiewicz J, Rybka B, Ryczan-Krawczyk R, Kałwak K. Allogeneic stem cell transplantation after fanconi anemia conditioning in children with Ataxia-Telangiectasia results in stable T cell engraftment and lack of infections despite mixed chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(11):2245-2249. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.001.
- 3) Bakhtiar S, Woelke S, Huenecke S, Kieslich M, Taylor AM, Schubert R, Zielen S, Bader P. Pre-emptive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in ataxia telangiectasia. *Front Immunol.* 2018; 9:2495.
- 4) Beier R, Sykora KW, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Sauer M, Kreipe HH, Dörk-Bousset T, Kratz C, Lauten M. Allogeneic-matched sibling stem cell transplantation in a 13-year-old boy with ataxia telangiectasia and

- EBV-positive non-Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2016; 51(9):1271-4.
- 5) Woelke S, Valesky E, Bakhtiar S, Pommerening H, Pfeffermann LM, Schubert R, Zielen S. Treatment of granulomas in patients with ataxia telangiectasia. Front Immunol. 2018 ; 9:2000.
  - 6) Ghosh S, Schuster FR, Binder V, Niehues T, Baldus SE, Seiffert P, Laws HJ, Borkhardt A, Meisel R. Fatal outcome despite full lympho-hematopoietic reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in atypical ataxia telangiectasia. J Clin Immunol. 2012; 32(3):438-40.
  - 7) Ussowicz M, Musiał J, Duszeńko E, Haus O, Kałwak K. Long-term survival after allogeneic-matched sibling PBSC transplantation with conditioning consisting of low-dose busilvex and fludarabine in a 3-year-old boy with ataxia-telangiectasia syndrome and ALL. Bone Marrow Transplant. 2013; 48(5):740-1.

**CQ4.** 毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法は投与量を減量すべきか？

**推奨**

毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法においては薬剤の減量、変更などを考慮すべきである。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 2

**要約**

毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍に対する化学療法においては薬剤の減量、変更などを考慮すべきである。しかし毛細血管拡張性運動失調症に発症した悪性腫瘍は予後不良であり、経験あるチームにより最適化された治療が提供されることが必要である。

**解説**

これまで毛細血管拡張性運動失調症に発症した多くの悪性腫瘍が症例報告がされている。またそれに対する化学療法の経験が報告されている。これまで毛細血管拡張性運動失調症に発症した多くの悪性腫瘍において通常量の薬剤を用いた化学療法を行うことにより、生命予後を含めた重篤な有害事象が報告されている。少数例の非ランダム化臨床試験<sup>1)</sup>および後ろ向き症例研究<sup>2)</sup>から減量した化学療法により、安全に化学療法が行えることが示されている。

## 検索式

PubMed で 2022 年 2 月 7 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる少数例の非ランダム化臨床試験および後ろ向き症例研究の論文 2 つを参考資料とした。

1. “ataxia telangiectasia” AND “chemotherapy” 538 件
2. そのうち悪性腫瘍の症例報告、化学療法の報告、化学療法による有害事象の報告 60 件

## 参考文献

- 1) Sandlund JT, Hudson MM, Kennedy W, Onciu M, Kastan MB. Pilot study of modified LMB-based therapy for children with ataxia-telangiectasia and advanced stage high grade mature B-cell malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(2):360-2.
- 2) Sandoval C, Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia-telangiectasia. *Med Pediatr Oncol*. 1998; 31(6):491-7.

**CQ5.** 毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよいか？

### 推奨

毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよい。ただし十分な有効性が得られない可能性もある。風疹ワクチンに関しては風疹ワクチン関連皮膚肉芽腫症の発症が報告されている。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

## 要約

毛細血管拡張性運動失調症に予防接種を行ってよい。ただしワクチン接種の効果が得られない場合がある。また風疹ワクチンで有害事象の報告がある。

## 解説

100 名の後方視的な研究からジフテリア 94%、破傷風 89%、麻疹 44%、ヘモフィリスインフルエンザ B 56%、ムンプス 25%、風疹 87%、経口ポリオ 80%、23 価肺炎球菌 69%、水痘 74% で予防可能なレベルでの抗体値の上昇が確認されている。また本報告では生ワクチンでの有害事象は報告されなかった<sup>1-2)</sup>。

肺炎球菌ワクチンに対する免疫能の獲得が報告されている一方で、免疫能を獲得しない例も 43%~71%と多く、免疫を獲得したのは 17.2%との報告もある<sup>1, 3-8)</sup>。

一方、風疹ワクチン関連皮膚肉芽腫症の 8 例が報告されている<sup>9, 10)</sup>。またポリオワクチン関連麻痺の 1 症例が報告されている<sup>11)</sup>。風疹ワクチンに関して接種は慎重であるべきかもしれない。

## 検索式

PubMed で 2022 年 2 月 7 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる後ろ向き症例研究の論文 12 件を参考資料とした。

1. “ataxia telangiectasia” AND “vaccine” 32 件  
そのうち毛細血拡張性運動失調症とワクチンの有用性、有害事象に関する論文 12 件
2. “ataxia telangiectasia” AND “vaccination” 6 件  
そのうち毛細血拡張性運動失調症とワクチンの有用性、有害事象に関する論文 3 件
3. すべて後ろ向き症例研究

## 参考文献

- 1) Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr.* 2004; 144(4):505-11.
- 2) Weemaes CM, The TH, van Munster PJ, Bakkeren JA. Antibody responses in vivo in chromosome instability syndromes with immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 1984; 57(3):529-34.
- 3) Guerra-Maranhão MC, Costa-Carvalho BT, Nudelman V, Barros-Nunes P, Carneiro-Sampaio MM, Arslanian C, Nagao-Dias AT, Solé D. Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(2):132-6.
- 4) Stray-Pedersen A, Aaberge IS, Früh A, Abrahamsen TG. Pneumococcal conjugate vaccine followed by pneumococcal polysaccharide vaccine; immunogenicity in patients with ataxia-telangiectasia. *Clin Exp Immunol.* 2005; 140(3):507-16.
- 5) Sanal O, Ozbaş-Gerçeker F, Yel L, Ersoy F, Tezcan I, Berkel AI, Metin A, Gatti RA. Defective anti-polysaccharide antibody response in patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Pediatr.* 2004; 46(3):208-13.

- 6) Sanal O, Ersoy F, Tezcan I, Metin A, Turul T, Gariboglu S, Yel L. Antibody response to a seven-valent pneumococcal conjugated vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol.* 2004; 24(4):411-7.
- 7) Schubert R, Reichenbach J, Rose M, Zielen S. Immunogenicity of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(3):269-70.
- 8) Sanal O, Ersoy F, Yel L, Tezcan I, Metin A, Ozyürek H, Gariboglu S, Fikrig S, Berkel AI, Rijkers GT, Zegers BJ. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol.* 1999; 19(5):326-34.
- 9) Buchbinder D, Hauck F, Albert MH, Rack A, Bakhtiar S, Shcherbina A, Deripapa E, Sullivan KE, Perelygina L, Eloit M, Neven B, Pérot P, Moshous D, Suarez F, Bodemer C, Bonilla FA, Vaz LE, Krol AL, Klein C, Seppanen M, Nugent DJ, Singh J, Ochs HD. Rubella Virus-Associated cutaneous granulomatous disease: A unique complication in Immune-Deficient patients, not limited to DNA repair disorders. *J Clin Immunol.* 2019; 39(1):81-89.
- 10) Leclerc-Mercier S, Moshous D, Neven B, Mahlaoui N, Martin L, Pellier I, Blanche S, Picard C, Fischer A, Perot P, Eloit M, Fraitag S, Bodemer C. Cutaneous granulomas with primary immunodeficiency in children: a report of 17 new patients and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. doi:10.1111/jdv.15568.
- 11) Pohl KR, Farley JD, Jan JE, Junker AK. Ataxia-telangiectasia in a child with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Pediatr.* 1992; 121(3):405-7.

#### その他参考論文

- 1) Davies EG. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009; 5(5):565-75.

## ナイミーヘン染色体不安定症候群

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

ナイミーヘン染色体不安定症候群 (Nijmegen breakage syndrome; NBS) は、染色体不安定性を基盤とした、小頭症や鳥様顔貌、成長発達障害などの特徴的な身体所見と放射線感受性の亢進による高頻度の悪性腫瘍（とくにリンパ腫や固形腫瘍）を呈する免疫不全症である。1981年に小頭症、成長障害、精神遅滞、皮膚症状、免疫不全症などの臨床症状をともなう染色体不安定性症候群の一つとして、Wermaesらが10代の兄弟例を初めて報告し、その後8番染色体長腕に位置するNBS1遺伝子の変異が原因で発症することが明らかとなった稀な疾患である<sup>1</sup>。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。

本邦では、現在までに本疾患の報告例はない。スラブ人で発症率が高く、チェコ人、ウクライナ、ポーランド人で保因者頻度が高い。

#### 原因・病態

本疾患の原因遺伝子産物であるnibrinは、MRE11、RAD50とMRN複合体を形成し、DNA二重鎖切断(DSB)部位の修復とATMを通じた細胞周期チェックポイントの活性化を担っている。MRN複合体は、DSBが生じるとすみやかに同部位に集まり、ATMの活性化を引き起こす。活性化したATMは、CHK1/2やp53などの複数のタンパク質をリン酸化し、シグナルを下流に伝達することでDNA損傷に対する修復機構が作用する。しかし、患者のほとんどで認めるNBS1遺伝子exon6で両アリルに5塩基の欠失(c. 657\_661del5)を生じた場合には、本来の一部しか機能を持たない70kDaとN末端側の26kDaのnibrinが産生され、DNA損傷に対する修復機構が障害されるために、本疾患を発症する<sup>1</sup>。このように、nibrinとATMは相互に関連しDNA修復を担うため、それぞれの遺伝子が原因で発症するNBSと毛細血管拡張性運動失調症(A-T)はいずれも放射線感受性の亢進を認め、悪性腫瘍の発症が高率であるという類似した表現型を示す<sup>2</sup>。

nibrinは神経細胞、とくに小脳の成長を阻害することが知られ、本疾患では小頭症を認める。また、免疫グロブリンのクラススイッチにも関与しており、NBS1遺伝子の変異により液性免疫、および細胞性免疫も低下し、免疫不全症を呈する。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 臨床症状

NBS患者では、その多くが細胞性免疫と液性免疫の低下による易感染性を呈

し、副鼻腔炎や肺炎などの気道感染や EBV、CMV などのウイルス感染を発症する。NBS は他の染色体不安定性症候群と比べても高率に悪性腫瘍を合併し、発症時の年齢中央値は 10 歳で、20 歳までに半数近くがリンパ系悪性腫瘍（特に非ホジキンリンパ腫）、もしくは固形腫瘍などの悪性腫瘍を発症する<sup>3</sup>。また、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）や特発性血小板減少性紫斑病（ITP）などの自己免疫性疾患を合併する場合がある。軽症から中等症の精神発達遅滞を認め、年長児では社会生活は問題なく送れるが、軽度～中等度の学習障害を呈する場合が多い<sup>4</sup>。性成熟において性的二型を示し、女性患者は思春期初来を欠き、原発性性腺機能不全を呈す一方で、男性患者は健常人同様に思春期がはじまることが多い。

## 2) 身体所見

NBS の臨床症状として、小頭症、後退した額と下顎、長い人中、高い鼻梁、顔面中部の突出などの特徴的な鳥様顔貌、および成長障害などの身体的特徴が挙げられる。特徴的な顔貌は年齢とともにより明らかになることが多い。ほかに、指趾癒合や彎指趾症などの骨格異常の先天奇形、カフェ・オ・レ斑などの皮膚色素沈着が見られる。本疾患における臨床症状・身体所見につき、表 1 に示す。

表 1. 臨床症状・身体所見

主症状
1. 小頭症
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 低身長
4. 免疫不全による易感染性
5. 放射線感受性の亢進
リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併
副症状
1. 指趾癒合、彎指趾症などの骨格異常
2. ITP, AIHA などの自己免疫性疾患
3. 精神発達遅滞
4. 原発性性腺機能不全（特に女兒）
5. カフェ・オ・レ斑などの皮膚異常

## 3) 検査所見

臨床症状から NBS が疑われるときは、遺伝子診断によって確定診断を行う。本疾患の大部分は、NBS1 遺伝子 exon6 における 5 塩基欠失(c. 657\_661del5)を両アリルに認める。ただし、この欠失を認めない、もしくは片アリルのみに認め

る場合にも、本疾患が強く疑われる場合には *nibrin* の発現や他の NBS 遺伝子変異、さらに鑑別疾患の原因遺伝子における変異の有無を評価することが望ましい。

ほかに、colony survival assay や radio resistant DNA synthesis assay による *in vitro* で放射線感受性の亢進やリンパ球と線維芽細胞における染色体不安定性（7番と14番染色体の再構成が多い）、NBS1 遺伝子がコードする *nibrin* の発現低下をウエスタンブロットで確認することも有用な参考所見となる。

免疫学的検査として CD3<sup>+</sup>および CD4<sup>+</sup>T リンパ球数（とくに CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>T リンパ球）の減少、CD4/8 比の低下などを認める。一方で、B リンパ球数の減少（とくに IgG サブクラスと IgA・IgE の低下、IgM の上昇）を認めることが多い<sup>5</sup>。本疾患における検査所見につき、表 2 に示す。

なお、一部の NBS 患者は、T-cell receptor excision circle (TREC) 値、や Kappa-chain recombination excision circles (KREC) 値が異常低値を示し、重症複合免疫不全症に対する TREC・KREC 新生児スクリーニングで発見される可能性がある<sup>6,7</sup>。

表 2. 検査所見

検査所見
1. T 細胞数の低下、CD3 <sup>+</sup> および CD4 <sup>+</sup> T リンパ球数の減少、CD4/8 の低下
2. B 細胞数の低下、IgG サブクラスと IgA、IgE の低下、IgM の上昇
3. 放射線高感受性 リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性（7番と14番染色体の再構成が多い）
4. NBS1 遺伝子 exon6 の両アレル欠失(c.657_661del5)
5. <i>nibrin</i> 発現低下

#### 1) 鑑別診断

小頭症、成長障害、染色体不安定症候群を認める他の疾患として、DNA Ligase IV (LIG4) 欠損症、A-T, non-homologous end joining factor 1 (NHEJ1) 症候群、Bloom 症候群などが挙げられる。この中でも、LIG4 欠損症は、特徴的な顔貌、小頭症、成長発達遅滞、汎血球減少、多様な皮膚所見、免疫不全症を呈し、身体症状および臨床所見が NBS に類似する<sup>8</sup>。LIG4 欠損症は、細胞周期チェックポイント機能は正常であるが、DNA 二本鎖切断の修復機構が障害される。確定診断には LIG4 活性の低下、もしくは LIG4 遺伝子変異を確認する必要がある。他に、NHEJ1 遺伝子のスプライス変異によって発症する NHEJ1 症候群が鑑別となる。NBS1 遺伝子変異を認めない場合には、NHEJ1 遺伝子変異の検索が望ましい<sup>9</sup>。また、ATM 遺伝子の変異が原因で発症する A-T や DNA ヘリカーゼをコードする BLM 遺伝子が原因で発症する Bloom 症候群も本疾患と同様の表

現型を呈するため、鑑別には遺伝子検査が必要である。

## 2) 重症度分類

免疫不全症も軽症から重症までさまざまである。免疫不全症の重症度と放射線感受性の亢進による悪性疾患の発症が予後を左右する。

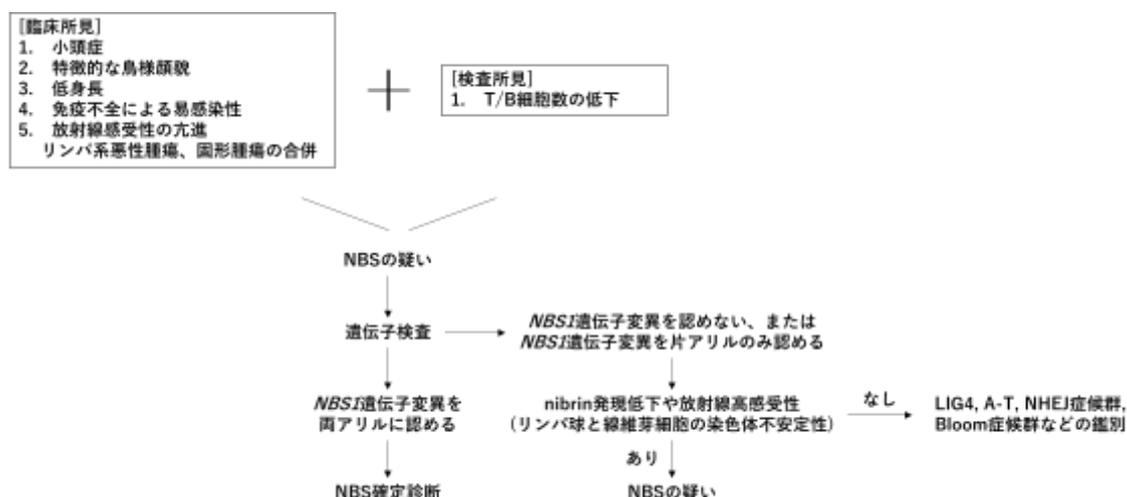
## 診断

### 1) 診断基準

①小頭症や顔貌、成長障害の臨床症状、②染色体不安定性や放射線感受性の亢進、細胞性免疫および液性免疫の低下の検査所見、③NBS1 遺伝子における両アレル変異、④NBS1 遺伝子がコードする *nibrin* 発現低下、これらの所見に基づいて確定診断を行う。

ただし、稀に NBS1 遺伝子 *exon6* における *c. 657\_661del5* を片アレルのみ、もしくは認めない患者が存在し、そのような場合には *promotor* もしくは *splicing* 変異、NBS1 遺伝子を含む染色体欠失などを検索する。

### 2) 診断フローチャート



## 治療

本疾患に対する有効な治療法はなく、臨床像に応じて治療方針を立てる必要がある。副鼻腔炎や気道感染を反復し、IgG および IgA 低下を認める場合も多く、大部分の患者でガンマグロブリンの定期補充が必要となる。易感染性が強い場合、抗真菌剤や ST 合剤による感染予防が必要になる。

2 次がんを含む血液悪性腫瘍や重症の免疫不全症を呈する場合に、同種造血細胞移植が適応となるが、その際に放射線感受性の亢進による移植関連合併症や 2

次がんが問題となる。NBS に対する同種造血細胞移植に確立された前処置レジメンはないが、ファンconi貧血に準じたフルダラビンと低用量のアルキル化剤または照射との組み合わせからなる強度減弱前処置が用いられることが多い<sup>10, 11</sup>。ただし、症例数が少なく、造血細胞移植に関して、有効性及安全性について明らかではない。

### フォローアップ指針

悪性腫瘍や2次がんの発症に注意して、長期間に渡るフォローアップが必要となるが、その際に単純X線撮影やCTより、MRIや超音波画像検査が定期的なスクリーニング検査として望ましい。また、免疫機能も定期的に評価し、必要時にガンマグロブリン補充や感染予防のためにST合剤や抗真菌薬の内服を開始する。

### 診療上注意すべき点

生ワクチン接種は禁忌である。悪性腫瘍や2次がんの発症に注意を要する。

### 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が、とくに感染の反復や悪性腫瘍を発症した場合に予後が厳しい<sup>11</sup>。NBS患者は、社会生活は問題なく送れるが、軽度～中等度の学習障害を呈することが多い。また女性患者は思春期初来を欠き、原発性性腺機能不全を呈する。NBS患者が妊娠、出産を経験した報告はこれまで存在しない<sup>4</sup>。

### 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液性免疫不全を主とする疾患  
細分類13 ナイミーヘン (Nijmegen) 染色体不安定症候群
- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 参考文献

1. Varon R, Vissinga C, Platzer M, Cerosaletti KM, Chrzanowska KH, Saar K, et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. Cell. 1998;93(3):467-476.

2. Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, McDonald ER, 3rd, Hurov KE, Luo J, et al. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science*. 2007;316(5828):1160-1166.
3. Pastorczak A, Szczepanski T, Mlynarski W, International Berlin-Frankfurt-Munster ALLhgvg. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *European journal of medical genetics*. 2016;59(3):126-132.
4. Taylor AMR, Rothblum-Oviatt C, Ellis NA, Hickson ID, Meyer S, Crawford TO, et al. Chromosome instability syndromes. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):64.
5. Gregorek H, Chrzanowska KH, Dzierzanowska-Fangrat K, Wakulinska A, Pietrucha B, Zapasnik A, et al. Nijmegen breakage syndrome: Long-term monitoring of viral and immunological biomarkers in peripheral blood before development of malignancy. *Clinical immunology*. 2010;135(3):440-447.
6. Patel JP, Puck JM, Srinivasan R, Brown C, Sunderam U, Kundu K, et al. Nijmegen Breakage Syndrome Detected by Newborn Screening for T Cell Receptor Excision Circles (TRECs). *J Clin Immunol*. 2015;35:227-233.
7. Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, et al. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin  $\kappa$ -deleting recombination excision circles. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1437-1440.
8. van der Burg M, van Veelen LR, Verkaik NS, Wiegant WW, Hartwig NG, Barendregt BH, et al. A new type of radiosensitive T-B-NK+ severe combined immunodeficiency caused by a LIG4 mutation. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(1):137-145.
9. Dutrannoy V, Demuth I, Baumann U, Schindler D, Konrat K, Neitzel H, et al. Clinical variability and novel mutations in the NHEJ1 gene in patients with a Nijmegen breakage syndrome-like phenotype. *Human mutation*. 2010;31(9):1059-1068.
10. Albert MH, Gennery AR, Greil J, Cale CM, Kalwak K, Kondratenko I, et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(4):622-626.
11. Wolska-Kusnierz B, Gregorek H, Chrzanowska K, Piatosa B,

Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, et al. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options - a Retrospective Analysis. *Journal of clinical immunology*. 2015;35(6):538-549.

## 2 章 推奨

### CQ1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか？

#### 推奨

易感染性がある場合には、細菌およびニューモシスチス・イロベチイ感染の予防に用いることが推奨される

エビデンレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

本疾患では重症度は軽症から重症までさまざまであるが、液性免疫、細胞性免疫の低下を認める。細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染に対する予防は重要な課題である<sup>1)</sup>。本疾患における ST 合剤の感染予防効果を確認した報告はないが、他の免疫不全状態でのニューモシスチス・イロベチイ感染症予防における ST 合剤の有効性は確立しており<sup>2-5)</sup>、細菌感染の予防に対し、有効であると考えられる。

#### 解説

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いる。本疾患では、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎などの気道感染を繰り返し、気管支拡張を呈す場合もあり、易感染性を認める場合に細菌感染の予防に ST 合剤の使用は推奨される。

#### 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、また免疫不全症全般において ST 合剤の感染予防効果について報告した論文の中から、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. “Chromosome instability syndromes” AND “pneumocystis jirovecii” 8 件
2. “Chromosome instability syndromes” AND “pneumocystis carinii” 32 件

#### 参考文献

- 1) Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):725-733.

- 2) Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1977;297(26):1419-1426.
- 3) 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.
- 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 HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004; 53(RR-15):1-112.
- 5) Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med*. 1983; 99(5):657-674.

## CQ2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか？

### 推奨

この疾患では、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、易感染性が強い場合には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

本疾患では細胞性免疫不全のため真菌感染症を起こしやすく重症化しやすく、感染予防が重要な課題である。本疾患における抗真菌剤予防内服の効果は確認されていないが、この疾患の患者では口腔カンジダ症や反復する気道感染を起こしやすいことが知られている<sup>1,2)</sup>。

### 解説

本疾患では易感染性の程度がさまざまであるが、易感染性が強く、感染を反復する場合には、抗真菌薬の投与が推奨される。

### 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 2 件を参考文献とした。

1. “Nijmegen Breakage Syndrome” AND “antifung\*” 5 件

2. “Nijmegen Breakage Syndrome” AND “fung\*” 15 件
3. “Nijmegen Breakage Syndrome” AND “candidiasis” 1 件

### 参考文献

- 1) Gregorek H, Olczak-Kowalczyk D, Dembowska-Bagińska B, et al. Oral findings in patients with Nijmegen breakage syndrome: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108(5):e39-45.
- 2) Pastorczak A, Szczepanski T, Mlynarski W, et al. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016; 59(3):126-132.

### CQ3. 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

この疾患では、低ガンマグロブリン血症を呈することが多い。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には、定期的免疫グロブリン製剤投与が推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

本疾患では、軽症から重度までさまざまであるが、低ガンマグロブリン血症を認め、気道感染を繰り返すことも多い。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の効果については、明確なエビデンスがある<sup>1,2)</sup>。

#### 解説

低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン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 8 月 31 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、また原発性免疫不全症全般において免疫グロブリン補充療法について報告した論文の中から、重要と思われる 2 件を参考文献とした。

1. “Nijmegen Breakage Syndrome” AND “intravenous immunoglobulin”  
3 件
2. “Nijmegen Breakage Syndrome” AND “IVIG” 2 件

#### 参考文献

- 1) 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.
- 2) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immun.* 2017; 139(3):S1-S46.

#### CQ4. 造血細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか？

##### 推奨

この疾患では①重症な免疫不全状態を呈し、感染症のコントロールが困難である場合、②化学療法抵抗性、もしくは再発性の血液悪性腫瘍に対して、同種造血細胞移植が適応となる。ただし、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 2

##### 要約

本疾患は軽症から重症までの免疫不全状態を呈し、重症な場合では感染を反復し、感染管理が困難な場合がある。また、患者の約半数が成人期までに悪性腫瘍を発症し、死因として悪性腫瘍が感染症よりも大きな割合を占める。本疾患は、放射線感受性の亢進を認めるため、化学療法や前処置関連毒性が懸念されている<sup>1,2)</sup>。

このような背景から、本疾患に対する同種造血細胞移植は再発リスクの高い血液悪性腫瘍を発症した少数例での報告に留まっていた<sup>1,2)</sup>。最近、本疾患の免疫不全に対する同種造血細胞移植の有効性が示されるようになってきた<sup>3,4)</sup>。2021年には欧米の11か国241例のNBS患者による大規模な後方視的研究結果が報告され、49例が造血細胞移植を実施し、うち14例が悪性腫瘍の発症前に実施されていた。結果として、造血細胞移植を実施した悪性腫瘍合併のNBS患者は、移植を実施しなかった悪性腫瘍合併のNBS患者と比較し、有意に20年全生存率が高かった(42.7% vs 30.3%,  $p = 0.038$ )。また悪性腫瘍の発症前に造血細胞

移植を実施した NBS 患者は、実施していない NBS 患者と比較して、その後の悪性腫瘍発症リスクが 6.7 倍低下した<sup>4)</sup>。

DNA 修復障害のある患者では、アルキル化剤や放射線に対する感受性が高いため、本疾患に対する同種造血細胞移植では歴史的に骨髄破壊的前処置は用いられてこなかった。本疾患に対する大部分の報告では、ファンconi貧血に準じたフルダラビンと低用量のアルキル化剤または照射の組み合わせからなる強度減弱前処置が用いられている。大部分が移植前処置としてフルダラビンを含む、ファンconi貧血に準じた強度減弱前処置を用いて同種造血細胞移植を受けた 14 例の NBS 患者では、前処置関連毒性を許容範囲に抑えることができた<sup>1)</sup>。また、うち 9 例が中央値 6 年（範囲：1.4-11.0 年）のフォロー期間中に悪性腫瘍の再発を認めることなく、免疫能の回復が得られた<sup>1)</sup>。

## 解説

重症な免疫不全状態を呈し、感染症のコントロールが困難である場合や化学療法抵抗性、もしくは再発性の血液悪性腫瘍を発症した場合に、同種造血細胞移植を検討することになる。しかしながら、未だ同種造血細胞移植を施行した例は少なく、その有効性や移植後に血液腫瘍以外の悪性腫瘍を発症するリスクなどの長期的な安全性については、さらなる検討が必要である。

## 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 4 件を参考文献とした。

1. “Nijmegen Breakage Syndrome” AND “hematopoietic cell transplantation”  
17 件
2. “Nijmegen Breakage Syndrome” AND “bone marrow transplantation”  
10 件
3. “Nijmegen Breakage Syndrome” AND “cord blood transplantation”  
1 件

## 参考文献

- 1) Wolska-Kuśnierz B, Gregorek H, Chrzanowska K, et al. Nijmegen breakage syndrome: Clinical and immunological features, Long-Term outcome and treatment options - a retrospective analysis. *J Allergy Clin Immun.* 2015; 35(6):538-49.
- 2) Albert MH, Gennery AR, Greil J, et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(4):622-6.

- 3) Deripapa E, Balashov D, Rodina Y, Laberko A, Myakova N, Davydova NV, et al. Prospective study of a cohort of Russian Nijmegen breakage syndrome patients demonstrating predictive value of low kappa-deleting recombination excision circle (KREC) numbers and beneficial effect of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Front Immunol.* 2017;8:807.
- 4) Kusnierz WB, Pastorczak A, Fendler W, Wakulinska A, Baginska DB, Pliszka EH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation positively affects the natural history of cancer in Nijmegen breakage syndrome. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(2):575-584.

## ブルーム (Bloom) 症候群

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

ブルーム症候群は、生下時からの小柄な体型、特徴的な顔貌、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする常染色体劣性形式の遺伝性疾患であり、20歳までに、約3割の症例がなんらかの悪性腫瘍を発症する。姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange; SCE)が高率に認められ、診断に重要である。DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク BLM をコードする *BLM* 遺伝子の異常が原因である。

#### 病因・病態

ブルーム症候群は、RecQ ヘリカーゼファミリーに属する *BLM* 遺伝子 (*RECQL3*)の異常により常染色体劣性遺伝形式で発症する<sup>1</sup>。*BLM* 遺伝子は、染色体上15q26.1に位置し1417アミノ酸からなる分子をコードしている。*BLM*はATP依存性に3'→5'方向に二本鎖DNAの水素結合を分解し、一本鎖にする機能を有しており、SCEの抑制に必須の分子である。ブルーム症候群では*BLM* 遺伝子の欠損により、日光過敏、小柄な体型、鳥様顔貌、免疫異常、易発癌性といった特徴的な症状を呈する。2010年度に実施された全国調査により、国内では9家系10症例のブルーム症候群の確定例が明らかとなっている<sup>2</sup>。アシュケナージ系ユダヤ人では、保因者が約100人に1人の頻度で存在するとされている。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 臨床症状

ブルーム症候群では生下時から均整がとれた小柄な体型、鳥様顔貌を認め、日光過敏性紅斑がみられる。免疫不全症も特徴とされるが、易感染性は重篤ではなく、抗体産生不全(血清IgM、IgAの低下)やCD4陽性ヘルパーT細胞の減少がみられる程度である。ブルーム症候群で最も問題となる症状は、易発癌性であり、20歳までに約3割の患者がなんらかの悪性腫瘍(造血器腫瘍、皮膚癌、大腸癌、乳癌等)を発症する。さらに、糖尿病の合併や性腺機能低下(無精子症、早期の閉経、不妊)を認めることがある<sup>3</sup>。

##### 2) 身体所見

日光過敏性血管拡張性紅斑(多くは頬部に対称性に出現)、生下時から均整がとれた小柄な体型、特徴的な顔貌(鳥様顔貌)が認められる。

##### 3) 検査所見

本邦での集計では、重篤な易感染性を認めた症例は発見されておらず、半数以上の症例で血清IgM値が50mg/dL以下の低値を示していた。T細胞、B細胞数は正常範囲のことが多いが、CD4陽性T細胞の減少がみられることがあるとされる。また、遅延型過敏反応の低下がみられることがある。ブルーム症候群の疾

患特異的な所見として、SCE の亢進がある<sup>4</sup>。ブルーム症候群ではこれが健常者と比較して数十倍に増加する。確定診断には、*BLM* 遺伝子変異の同定が必要である。

#### 4) 鑑別診断

DNA の複製の際に生じるダブルホリデージャンクションの解消のためには BTRR 複合体とよばれるタンパク複合体が必要である。この複合体は、*BLM*、*TopIII $\alpha$* 、*RMI1*、*RMI2* (RecQ-mediated genome instability proteins) の 4 種のタンパクから形成されている。BTRR を構成するタンパクが障害され、BTRR が機能しないとダブルホリデージャンクションが解消されず、姉妹染色体間での相同組み換えが高率になると考えられる<sup>5,6</sup>。以前は、姉妹染色体間での相同組み換えの頻度の上昇はブルーム症候群のみが知られていたが、*BLM* の異常と同様に *TopIII $\alpha$* 、*RMI1*、*RMI2* の異常では、姉妹染色体間での相同組み換えが高率となる。*TopIII $\alpha$* 、*RMI1*、*RMI2* 異常はブルーム症候群と類似の表現型を示すためブルーム症候群類縁疾患と呼ばれている (表 1)。その他、原発性免疫不全症の中で DNA 修復障害に分類される疾患群 (毛細血管拡張性失調症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、*PMS2* 異常症、*RIDDLE* 症候群、*ICF* 症候群、*MCM4* 欠損症、*FILS* 症候群、*POLE2* 欠損症、*NSMCE3* 欠損症、リガーゼ I 欠損症、*GIN51* 欠損症、*Hebo* 欠損症)、先天性角化異常症に加え *Rothmund-Thomson* 症候群、*Cockayne* 症候群、*Werner* 症候群、*Fanconi* 症候群、色素性乾皮症などの遺伝性高発癌症候群が鑑別疾患として挙げられる。*Rothmund-Thomson* 症候群とは、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とし、DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク *RECQL4* の異常により発症する常染色体劣性遺伝の疾患である。ブルーム症候群と同様に、高率に悪性腫瘍 (骨肉腫、皮膚扁平上皮癌など) を発症する。同じ責任遺伝子に異常を有する類縁疾患として、*RAPADILINO* 症候群や *Baller-Gerold* 症候群がある。

表 1. ブルーム症候群とブルーム症候群類縁疾患との比較

変異タンパク	<i>BLM</i>	<i>TopIII<math>\alpha</math></i>	<i>RMI1</i>	<i>RMI2</i>
低身長、低体重	あり	あり	あり	あり
小頭症	±	あり	あり	兄妹例の妹のみ
頬部の紅斑	あり	なし	なし	あり
カフェオレ斑	あり	あり	あり	あり
発癌	あり	不明	不明	不明
拡張型心筋症	なし	あり	不明	不明
SCEの上昇	あり	あり	不明	あり

#### 5) 重症度分類

ブルーム症候群は、反復性感染、糖尿病、悪性腫瘍の発生等により定期的な治療が必要である。また、定期的な全身検索による悪性腫瘍の早期発見が本疾患の管理上重要であるため、確定診断例は全例重症に分類する。

## 合併症

悪性腫瘍の高率な発症が際だった特徴である。20歳までに約3割の患者がなんらかの悪性腫瘍を発症する。特にB細胞系リンパ腫の発生例が多い。易感染性による肺炎の合併も、生命予後を左右する。また高頻度に糖尿病を合併する。

## 診断

生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、発癌の既往があり、血清IgMの低値がある場合、本症を疑う。SCEを調べ、亢進している場合は暫定的に本症または類縁疾患とする。最終的にBLM遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。

## 診断基準

### A. 臨床症状

1. 日光過敏性血管拡張性紅斑（多くは頬部に対称性に出現）
2. 小柄な体型（生下時から認められ均整がとれている）
3. 特徴的な顔貌（鳥様顔貌）
4. 免疫不全症（抗体産生不全；血清IgMの低下）
5. 悪性腫瘍(造血器腫瘍、皮膚癌、大腸癌、乳癌等)の若年発症が高率である
6. 糖尿病の合併
7. 性腺機能低下（無精子症、早期の閉経、不妊）

### B. 検査所見

1. 抗体産生不全（多くは血清IgM値が50mg/dLの以下の低値を示す）
2. T細胞、B細胞数は正常範囲のことが多い
3. CD4陽性T細胞の低下がみられることがある
4. 遅延型過敏反応の低下がみられることがある

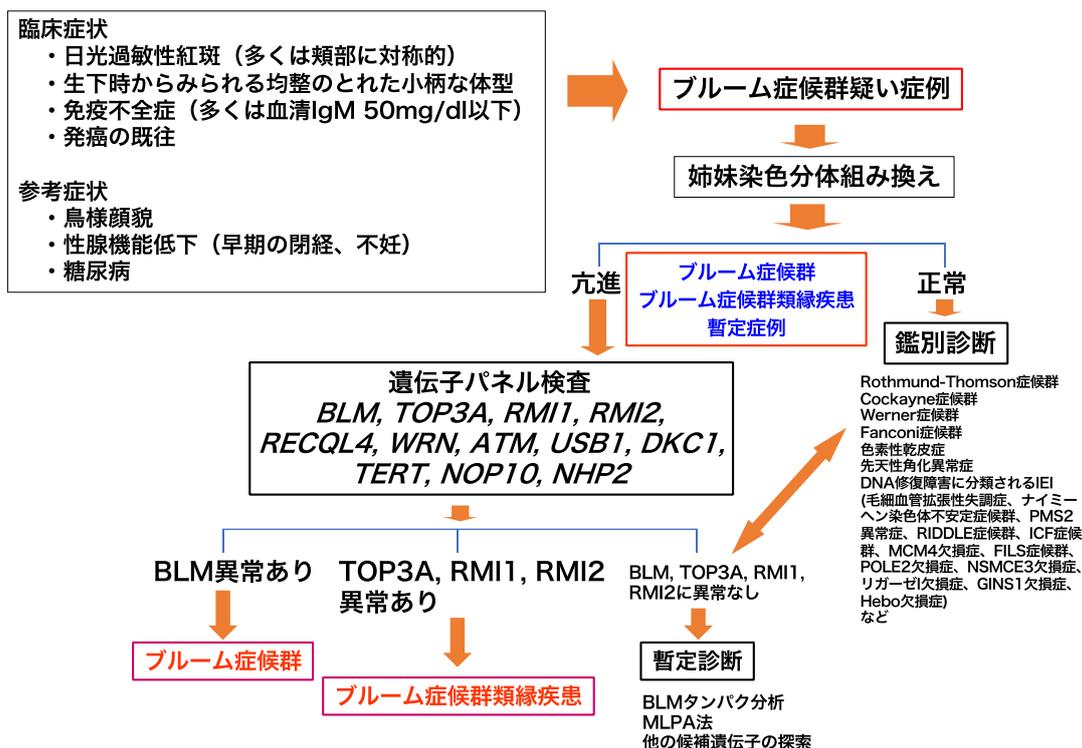
### C. 特殊検査

1. 姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange; SCE)の亢進
2. BLM遺伝子変異を認める
3. TOP3A、RMI1、RMI2遺伝子変異を認めない

**Definite** : AあるいはBの1項目以上+C-2を満たすもの

**Probable** : AあるいはBの1項目以上+C-2を満たさないが、C-1とC-3を満たすもの

## 診断フローチャート



## 治療

治療は対症療法が基本となる。易感染性に対しては抗菌薬による予防投与も行われる。皮膚癌発生の予防のため、日光暴露を避けなければならない。悪性腫瘍の発生を早期に発見するために血液検査(腫瘍マーカー等含む)、各種画像検査、大腸内視鏡検査、皮膚科専門医による診察を定期的に行う必要がある。ブルーム症候群では放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため画像検査は、超音波検査、MRI等で行う。また、抗がん剤に対する感受性が亢進していると考えられるため、通常のプロトコル量の半量等に減量して治療を行うこともある。糖尿病の合併頻度が多いため、定期的にHbA1c等を確認する。

## フォローアップ指針

2010年度に実施された本邦における集計では、10症例中4例が、それぞれ7歳、23歳、28歳、37歳で死亡していた。予後は、合併症（主に悪性腫瘍）の有無に左右されるが、比較的若年で悪性腫瘍を発症し、致命的となることが多い。

## 診療上注意すべき点

悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。また、放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため、画像検査等の施行時には注意が必要である。

## 予後、成人期の課題

比較的若年期に悪性腫瘍を高頻度に発症するため、長期予後が不良の疾患である。できるだけ放射線を使用しない検査を定期的に行なうことで早期に悪性腫瘍

の発見を試みる必要がある。また成人年齢に達する症例も多いため、内科医等の成人担当診療科と連携していく必要がある。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患
  - 10. 免疫疾患 細分類 14 ブルーム(Bloom)症候群
- 指定難病
  - 65 番 原発性免疫不全症症候群

## 2章 推奨

**CQ1.** ブルーム症候群の診断に姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange; SCE)検査は有用か？

### 推奨

ブルーム症候群の診断に、姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange; SCE)検査は有用である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

ブルーム症候群の診断は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生等の特徴的な臨床症状を示す症例で*BLM*遺伝子解析を行うことで確定診断されるが、遺伝子検査が未検討の症例や、変異が同定されない症例も散見される。*SCE*の亢進がブルーム症候群の診断に有用な特異的検査所見であるとされている。

### 解説

ブルーム症候群患者に特徴的な検査所見として、*SCE*の亢進がみられることが、1974年にChagantiら<sup>1)</sup>によって報告されている。それ以降、多くのブルーム症候群の症例報告中で*SCE*の亢進が示されており、診断根拠とみなされている。DNAの複製の際に生じるダブルホリデージャンクションの解消のためには*BTRR*複合体とよばれるタンパク複合体が必要である。この複合体は、*BLM*、*TopIIIα*、*RMI1*、*RMI2* (*RecQ*-mediated genome instability proteins)の4種のタンパクから形成されている。*BTRR*を構成するタンパクが障害され、*BTRR*が機能しないとダブルホリデージャンクションが解消されず、姉妹染色体間での相同組み換えが高率になると考えられる。*TOP3A*遺伝子変異、*RMI2*遺伝子変異を有するブルーム症候群類縁疾患でも*SCE*の頻度の上昇を示す<sup>2, 3)</sup>。培養細胞を用いた研究では*RMI1*欠損細胞でも*SCE*の頻度の上昇が示されている<sup>4)</sup>。

### 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. “Bloom” AND “syndrome” 2234件
2. “BLM” AND “mutation” 445件
3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome” 180件

### 参考文献

- 1) Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1974 Nov; 71(11):4508-12.
- 2) Hudson DF, Amor DJ, Boys A, et al. Loss of *RMI2* Increases Genome Instability and Causes a Bloom-Like Syndrome. PLoS Genet. 2016 Dec 15; 12(12):e1006483.

- 3) Martin CA, Sarlós K, Logan CV, et al. Mutations in TOP3A Cause a Bloom Syndrome-like Disorder. *Am J Hum Genet.* 2018; 103:221-231.
- 4) Yin J, Sobeck A, Xu C, et al. BLAP75, an essential component of Bloom's syndrome protein complexes that maintain genome integrity. *EMBO J.* 2005 Apr 6; 24(7):1465-76.

## CQ2. ブルーム症候群の治療に造血細胞移植は有効か？

### 推奨

ブルーム症候群の治療に造血細胞移植は推奨されない。

エビデンスレベル D 推奨の強さ 2

### 要約

ブルーム症候群は、若年発症で反復する悪性腫瘍の発生が高率にみられ、確立された根治療法が存在していないため、基本的には対症療法が行われている。ブルーム症候群の根治療法として造血細胞移植の有効性が議論されているが、実際の施行例の報告は乏しい。

### 解説

ブルーム症候群において免疫不全症は重篤ではなく、最も重要な臨床症状はさまざまな癌種の若年期からの発生である。ブルーム症候群の病因が*BLM*遺伝子の胚細胞変異に起因する全身の細胞レベルでのDNA修復障害であるため免疫系のみ再構築しても、易発癌性は改善されないと推測される<sup>1)</sup>。また、移植前処置の毒性が高く発現することが想定され、造血細胞移植の実施例の報告も乏しく、原則的にはブルーム症候群には造血細胞移植は推奨されない。一方で、ブルーム症候群症例に発生した化学療法に抵抗性の急性骨髄性白血病に対して、造血細胞移植が有効であったとの報告が1例のみあり、長期的予後は不明であるがサルベージ療法として考慮される<sup>2)</sup>。

### 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件を参考文献とした。

1. “Bloom” AND “syndrome” 2234件
2. “BLM” AND “mutation” 445件
3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome” 180件

### 参考文献

- 1) Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell.* 1995 Nov 17; 83(4):655-66.
- 2) Nie D, Zhang J, Xiong M, Wang F, Cao P, Zhang Y, Chen X, Chen J, Ma X, Zhou X, Wu Q, Li X, Liu L, Liu M, Tian W, Wu P, Wang T, Wang H, Lu P, Liu H. Complete remission of refractory juvenile acute myeloid leukaemia

with RUNX1-PRDM16 in Bloom syndrome after haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2020 Aug; 190(3):e166-e169.ak

**CQ3.** ブルーム症候群に合併するB細胞性悪性リンパ腫にrituximabを含む化学療法は有効か？

#### 推奨

ブルーム症候群に合併するB細胞性悪性リンパ腫に対してrituximabを含む化学療法は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

ブルーム症候群に併発する悪性リンパ腫の治療には、rituximabを含む化学療法を使用された症例が散見される。

#### 解説

ブルーム症候群ではさまざまな癌種の易発生性が問題となるが、特に悪性リンパ腫の発生頻度が高い<sup>1)</sup>。治療には、通常の化学療法の治療毒性が強く発現する可能性があるため、化学療法の薬剤投与量を減量したプロトコール等が試みられてきているが<sup>2, 3)</sup>、一方でこの減量を補う目的でrituximabの併用の有効性が検討されている。近年ブルーム症候群症例に発生した成熟B細胞性リンパ腫に対してrituximabを含む化学療法が行われ有効であったとする報告があり、この報告ではrituximabとvincristine、prednisoloneを組み合わせた治療が行われていた<sup>4)</sup>。

#### 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. “Bloom” AND “syndrome” 2234件
2. “BLM” AND “mutation” 445件
3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome” 180件

#### 参考文献

- 1) German J. Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. Cancer Genet Cytogenet. 1997 Jan; 93(1):100-6.
- 2) Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. Expert Rev Mol Diagn. 2004 May; 4(3):393-401.
- 3) Fedhila-Ben Ayed F, Douira-Khomsis W, Rhayem S, Jelassi M, Zribi H, Chaabouni M, Khemiri M, Bellagha I, Barsaoui S. Burkitt lymphoma in a child with Bloom syndrome. Arch Pediatr. 2016 Apr; 23(4):382-4.

- 4) Jastaniah W. Successful treatment of mature B-cell lymphoma with rituximab-based chemotherapy in a patient with Bloom syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jul; 64(7).

**CQ4.** ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍にproton beam therapyは有効か？

**推奨**

ブルーム症候群に合併する悪性腫瘍にproton beam therapyは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**

ブルーム症候群に併発する悪性腫瘍にProton beam therapyが試みられた報告がある。

**解説**

ブルーム症候群ではさまざまな癌種の易発生性が問題となるが、ブルーム症候群に特異的な治療法は未確立でありそれぞれの癌種の取扱い規約に準じた治療法が試みられる。また、放射線治療が有効な癌腫の治療において放射線照射の毒性を下げる目的でproton beam therapyが試みられている。ブルーム症候群では放射線感受性の亢進の可能性が指摘されており<sup>1)</sup>、放射線治療を避ける傾向にあるが、口腔咽頭部に発生した扁平上皮癌に対してproton beam therapyが行われ有効であった1症例が報告されている<sup>2)</sup>。proton beam therapyは非常に限定された領域にのみ放射線照射を行うことができる手法であり、ブルーム症候群においても有効な治療法となる可能性がある。

**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検索を行い、重要と思われる2件を参考文献とした。

1. “Bloom” AND “syndrome” 2234 件
2. “BLM” AND “mutation” 445 件
3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome” 180 件

**参考文献**

- 1) Pollard JM, Gatti RA. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1; 74(5):1323-31.
- 2) Mizumoto M, Hashii H, Senarita M, et al. Proton beam therapy for malignancy in Bloom syndrome. *Strahlenther Onkol*. 2013 Apr; 189(4):335-8.

**CQ5.** ブルーム症候群の低身長に成長ホルモン製剤は有効か？

**推奨**

ブルーム症候群の低身長に成長ホルモン製剤は推奨されない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

**要約**

ブルーム症候群の低身長に対して成長ホルモン製剤の投与が試みられた報告がある。

**解説**

ブルーム症候群では低身長がみられるが、低身長の治療のために成長ホルモン製剤を使用した症例の報告は少ない。ブルーム症候群の小児例4例に対して成長ホルモン製剤が投与され、そのうち2例において悪性腫瘍の発生が早期に認められたとの報告がある<sup>16)</sup>。

**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1件を参考文献とした。

1. “Bloom” AND “syndrome” 2234 件
2. “BLM” AND “mutation” 445 件
3. “Bloom” AND “Like” AND “syndrome” 180 件

**参考文献**

- 1) Brock PR, de Zegher F, Casteels-Van Daele M, et al. Malignant disease in Bloom's syndrome children treated with growth hormone. Lancet. 1991 Jun 1; 337(8753):1345-6.

## その他の DNA 修復障害

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

2019 年の国際免疫学会連合(International Union of Immunological Societies: IUIS)の分類では、複合免疫不全症の項に含まれないその他の DNA 修復障害として 13 疾患、16 責任遺伝子が登録されている。本ガイドラインでは、これらのうち別途診療ガイドラインが策定されている毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、ナイミーヘン染色体不安定症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群を除く疾患について概説する。すなわち、MCM4 欠損症、FILS 症候群 (POLE1 欠損症)、POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、DNA リガーゼ I 欠損症、GINS1 欠損症、ERCC6L2 欠損症(Hebo 欠損症)が対象疾患である。

#### 病因・病態

MCM4 欠損症は、重篤な子宮内および出生後の発育遅延、小頭症に NK 細胞数の減少、反復性ウイルス感染症、副腎不全を併発する症候群として 2004 年に Bernard らによって初めて報告された疾患であり、当初は DNA 修復障害による NK 細胞と糖質コルチコイド欠損症(Natural Killer Cell and Glucocorticoid Deficiency with DNA Repair Defect)と呼ばれていたが<sup>1)</sup>、その責任遺伝子が minichromosome maintenance complex (MCM) component 4 をコードする *MCM4* 遺伝子であることが 2012 年に報告された。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である<sup>2,3,4)</sup>。facial dysmorphism, immunodeficiency, livido, short stature (FILS) 症候群は、免疫不全に軽度の顔貌異常、出生時からみられる網状皮斑、低身長を伴う疾患で、その責任遺伝子は DNA polymerase epsilon, catalytic subunit をコードする *POLE1* であることが 2012 年に 1 つの大家系の解析から明らかとなった<sup>5)</sup>。常染色体劣性遺伝疾患である。*POLE2* 欠損症は、*POLE1* 遺伝子同様に DNA polymerase epsilon を構成する 4 つのサブユニットのうちの一つである DNA polymerase epsilon subunit 2 をコードしている *POLE2* 遺伝子の異常であり、顔貌異常、複合免疫不全、自己免疫疾患を示す単一の症例から見いだされ 2016 年に報告された常染色体劣性遺伝疾患である<sup>6)</sup>。*NSMCE3* 欠損症は、structural maintenance of chromosome (SMC) 5/6 複合体を構成する分子のひとつである NSE3 ホモログをコードする *NSMCE3* 遺伝子の異常であり、2016 年に 2 家系 4 症例が報告された常染色体劣性遺伝疾患である。*SMC5/6* 複合体は有糸分裂、減数分裂および DNA 修復をサポートすることで、ゲノム安定性を制御しているが、この遺伝子の異常により DNA 修復障害をきたすこととなる。*NSMCE3* 欠損症で

は、成長障害、体軸性筋緊張低下、湿疹、易感染性として特に肺障害、胸腺低形成がみられる<sup>7)</sup>。DNA リガーゼ I 欠損症は、ATP 依存性 DNA 修復酵素である DNA ligase 1 をコードする *LIG1* 遺伝子の異常であり、日光過敏症、成長障害、悪性リンパ腫等のブルーム症候群に類似した臨床症状に加え、VDJ 再構成の異常に起因する B 細胞機能不全を示す常染色体劣性遺伝疾患として 1 例が 1992 年に報告されているが<sup>8)</sup>、その後 2016 年になり 3 家系 5 症例が報告され、その免疫学的特徴が明らかとなった<sup>9)</sup>。GINS1 欠損症は、MCM4 を含む活性型 DNA ヘリカーゼ Cdc45-MCM-GINS(CMG)複合体を構成する分子のひとつである GINS complex subunit 1 をコードする *GINS1* 遺伝子の異常であり、2017 年に 4 家系 5 症例が報告された常染色体劣性遺伝疾患である。MCM4 欠損症同様に子宮内及び出生後の発育遅延、好中球減少、NK 細胞の欠損がみられウイルス感染に対する易感染症がみられるが、MCM4 欠損症とは異なり糖質コルチコイド欠損は認めない。また好中球減少を伴うことが報告されている<sup>10)</sup>。ERCC6L2 はヘリカーゼ様蛋白である Snf2 ファミリーに属し、ERCC6L2 欠損症は、発達遅滞、小頭症、骨髄不全を示す 2 家系 3 症例において 2014 年に見いだされた常染色体劣性遺伝疾患である<sup>11)</sup>。その後、2016 年に活性化末梢血白血球由来 cDNA から ERCC6L2 の新しいスプライスバリエントが見いだされ、これが helicase mutated in bone marrow failure (Hebo) と名づけられたため、本疾患は Hebo 欠損症とも呼ばれている<sup>12)</sup>。Hebo 欠損症患者由来細胞では、電離放射線と Phleomycin に対する感受性の増加がみられることから、二本鎖 DNA 切断の修復障害が病因と考えられている。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

MCM4 欠損症、FILS 症候群、POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、リガーゼ I 欠損症、GINS1 欠損症、ERCC6L2 欠損症では、いずれも DNA 修復障害を基盤として、免疫不全症状に加え、それぞれの疾患に特徴的な臨床症状を示す。以下の身体所見、検査所見の項に各疾患について列記する。

### 2) 身体所見

MCM4 欠損症では、子宮内胎児発育遅延および出生後の発育障害、小頭症、反復性ウイルス感染症、副腎不全がみられる。低血糖や皮膚の色素沈着がみられる症例も報告されている。FILS 症候群では、軽度の顔貌異常、出生時からの網状皮斑、低身長、免疫不全がみられる。また同じ POLE1 遺伝子の異常により、子宮内発育遅延、骨幹端異形成、先天性副腎低形成、生殖器奇形、免疫不全を示す疾

患が 2018 年に報告されており、IMAGe-I 症候群と呼ばれている<sup>13)</sup>。POLE2 欠損症では顔貌異常、複合免疫不全、乳児期発症糖尿病、甲状腺機能低下症がみられたとされるが、現時点では世界で 1 症例しか報告がなく本疾患の詳細な病態は不明である。NSMCE3 欠損症では、反復性のウイルス性肺炎から致命的な急速進行性肺障害を認めるのが特徴で、その他に成長障害、体軸性筋緊張低下、湿疹、皮下気腫、好酸球性間質性肺炎、胸腺低形成がみられる。DNA リガーゼ I 欠損症では、日光過敏症、成長障害、免疫不全、多嚢胞性異形成腎、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発生がみられる。GINS1 欠損症では、子宮内及び出生後の発育遅延、軽度の顔貌異常、乾燥性皮疹、細菌およびウイルス感染に対する易感染性がみられる。ERCC6L2 欠損症では、顔面奇形、小頭症、学習障害あるいは発達遅滞、骨髄不全がみられる。

### 3) 検査所見

MCM4 欠損症では、末梢血のリンパ球数が正常範囲であるにも関わらず、NK 細胞数(特に CD56<sup>dim</sup>) が恒常的に減少していること、糖質コルチコイドの減少を伴うことが特徴的な所見である。好中球減少や、一過性の T リンパ球減少がみられることもある。副腎不全は、糖質コルチコイドの単独欠損であり、ACTH は上昇し、レニン、アルドステロンは正常範囲である。糖質コルチコイド欠損症状は、小児期に発症するが、発症前の副腎機能は正常とされる。POLE1 欠損症については、FILS 症候群として当初 IgM の低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全、メモリー B 細胞減少が指摘されていたが、IMAGe-I 症候群では低 IgM 血症、リンパ球減少に加え、15 名中 3 名で NK 細胞欠損が指摘されている。POLE2 欠損症では、IgG、IgA、IgM の低下、B 細胞欠損、T 細胞減少、エフェクターメモリー T 細胞比率の増加、TRECs の低下、NK 細胞の減少、好中球減少がみられ、マイトジェン刺激によるリンパ球増殖反応は正常だが、抗原に対する反応は低下していたと報告されている。NSMCE3 欠損症では、T 細胞数の減少、T 細胞増殖反応の低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全を認めるが、B リンパ球数は正常とされる。DNA リガーゼ I 欠損症では、IgG、IgA、IgM の低下、B 細胞および T 細胞の減少、 $\gamma\delta$ T 細胞比率の増加、PHA に対するリンパ球増殖反応の低下、巨大赤血球症が報告されている。GINS1 欠損症では、好中球減少、NK 細胞欠損がみられる。ERCC6L2 欠損症では軽度のリンパ球減少、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞減少、B 細胞減少、貧血、血小板減少、骨髄低形成がみられ、テロメア長の短縮を認める症例もある。

### 4) 鑑別診断

原発性免疫不全症の中で複合免疫不全症(特に DNA 修復障害を基盤とする疾患:

Artemis 欠損症、DNA-PKcs 欠損症、Cernunnos 欠損症、DNA リガーゼ 4 欠損症)、抗体産生不全症や DNA 修復障害に分類される疾患群(毛細血管拡張性失調症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群、MCM4 欠損症、POLE1 欠損症、POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、DNA リガーゼ I 欠損症、GINS1 欠損症、ERCC6L2 欠損症)、先天性角化異常症に加え Rothmund-Thomson 症候群、Cockayne 症候群、Werner 症候群、Fanconi 症候群、色素性乾皮症などの遺伝性高発癌症候群が鑑別疾患として挙げられる。

### 5) 重症度分類

DNA 修復障害では、反復性感染、発達遅滞、悪性腫瘍の発生等により一生涯にわたり定期的な検査、治療が必要である。また、定期的な全身検索による悪性腫瘍の早期発見が本疾患の管理上重要であるため、確定診断例は全例重症に分類する。

### 合併症

本項に該当する疾患は症候群としての特徴を有しており、その臨床症状は多彩である。易感染性以外に、発達遅滞、発育障害、自己免疫疾患、内分泌異常、易発癌性を併発する。またいずれの疾患も極めて稀な疾患であり、症例数が限られているため、未知の合併症の発生もありうる。疾患ごとの既知の合併症については表 1 に挙げた。

表1. その他のDNA修復障害

疾患名	責任遺伝子	遺伝形式	臨床的特徴・合併症	免疫学的特徴
MCM4欠損症	<i>MCM4</i>	AR	子宮内発育遅延、発育障害、小頭症、反復性ウイルス感染、糖質コルチコイド欠損症、低血糖、皮膚色素沈着	NK細胞(特にCD56dim)減少、好中球減少、一過性T細胞減少
POLE1欠損症	<i>POLE1</i>	AR	顔貌異常、網状皮斑、低身長、子宮内発育遅延、骨幹端異形成、先天性副腎低形成、生殖器奇形、易感染	IgM低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全、メモリーB細胞減少、リンパ球減少、NK細胞欠損
POLE2欠損症	<i>POLE2</i>	AR	顔貌異常、複合免疫不全、乳児期発症糖尿病、甲状腺機能低下症	IgG、IgA、IgMの低下、B細胞欠損、T細胞減少、エフェクターメモリーT細胞比率増加、TREC低下、NK細胞減少、好中球減少
NSMCE3欠損症	<i>NSMCE3</i>	AR	成長障害、体軸性筋緊張低下、湿疹、反復性ウイルス感染、致死的な急速進行性肺障害、皮下気腫、好酸球性間質性肺炎、胸腺低形成、放射線感受性亢進	T細胞減少、T細胞増殖反応低下、抗肺炎球菌多糖体抗原抗体獲得不全
DNAリガーゼI欠損症	<i>LIG1</i>	AR	日光過敏症、放射線感受性亢進、成長障害、免疫不全、多嚢胞性異形成腎、巨大赤血球症、易発癌性(悪性リンパ腫)	IgG、IgA、IgM低下、B細胞及びT細胞減少、 $\gamma\delta$ T細胞比率増加、PHAに対するリンパ球増殖反応低下
GINS1欠損症	<i>GINS1</i>	AR	子宮内発育遅延、発育障害、顔貌異常、乾燥性皮疹、細菌及びウイルス感染に対する易感染性	好中球減少、NK細胞欠損
ERCC6L2欠損症	<i>ERCC6L2</i>	AR	顔面奇形、小頭症、学習障害あるいは発達遅滞、骨髄不全	リンパ球減少、ナイーブCD4陽性T細胞減少、B細胞減少

## 診断

表 1 に示すような各疾患の臨床的特徴から疑い、最終的に *MCM4*、*POLE1*、*POLE2*、*NSMCE3*、*LIG1*、*GINS1*、*ERCC6L2* 遺伝子のいずれかに遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。

## 診断基準

*MCM4*、*POLE1*、*POLE2*、*NSMCE3*、*LIG1*、*GINS1*、*ERCC6L2* 遺伝子のいずれかに疾患関連遺伝子変異を認めるもの

## 診断フローチャート



## 治療

易感染性に対して抗菌薬の予防投薬、低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充療法が行われるが、いずれの疾患も症例数が少なく、有効性に関するエビデンスが乏しい。造血幹細胞移植については、*ERCC6L2* 欠損症に対して有効であったと報告されている。その他、*MCM4* 欠損症における糖質コルチコイド欠損症状に対しては補充療法を行う等、それぞれの症候に対する対症療法を行う。

## フォローアップ指針

予後は、免疫不全症としての重症度に左右される。特に T 細胞機能不全の特徴が前面に現れる疾患(POLE2 欠損症、NSMCE3 欠損症、DNA リガーゼ 1 欠損症)では、幼少期に死亡する例が報告されている。また合併症(主に悪性腫瘍)の有無によっても予後は左右されるが、DNA 修復障害では比較的若年で悪性腫瘍を発症することがあり、致命的となりうるので注意が必要である。

### 診療上注意すべき点

T 細胞機能不全を伴う疾患では、BCG ワクチンや生ワクチンの接種が禁忌である。DNA 修復障害では、悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。また、NSMCE3 欠損症や DNA リガーゼ 1 欠損症では放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため、画像検査等の施行時には注意が必要である。

### 予後、成人期の課題

NSMCE3 欠損症は重篤な肺障害によりいずれの症例も乳幼児期に死亡しており、極めて予後不良な疾患である。その他の疾患も比較的若年期に悪性腫瘍を高頻度に発症しうると想定されるため、いずれも長期予後が不良の疾患と考えられる。できるだけ放射線を使用しない検査を定期的に行なうことで早期に悪性腫瘍の発見を試みる必要がある。また成人年齢に達する症例もみられるため、内科医と連携していく必要がある。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患
  - 10. 免疫疾患 細分類 該当なし
- 指定難病
  - 65 番 原発性免疫不全症症候群

## 2章 推奨

## CQ1. "その他のDNA修復障害"の治療に造血細胞移植は有効か？

## 推奨

ERCC6L2欠損症を除くその他のDNA修復障害の治療には造血細胞移植は推奨されない。

エビデンスレベル D 推奨の強さ 2

## 要約

"その他のDNA修復障害"の治療には確立された根治療法が存在していないため、基本的には対症療法が行われている。"その他のDNA修復障害"の根治療法として造血幹細胞移植の有効性が議論されているが、ERCC6L2欠損症を除き実際の施行例の報告は乏しい。ERCC6L2欠損症は現在まで31症例の報告があり、そのうち6例に対して造血細胞移植の実施報告がある。3例では有効であったが、残る3例では移植後にEBV関連リンパ腫かAMLを発症し死亡している<sup>1-3)</sup>。

## 解説

輸血依存に陥ったERCC6L2欠損症の1例に対して、造血細胞移植が行われ、有効であったと報告されている。しかし、ERCC6L2の骨髄不全症状は多くの症例では重篤ではなく、必ずしも造血細胞移植は必要ではない。また、T細胞機能不全の特徴が重篤な疾患に対しては通常造血細胞移植が考慮されるが、"その他のDNA修復障害"のうちT細胞機能不全がみられる疾患群(POLE2欠損症、NSMCE3欠損症、DNAリガーゼ1欠損症)については、現時点では実施症例の報告はなく効果は不明である。さらに、NSMCE3欠損症、DNAリガーゼ1欠損症では放射線感受性の亢進もみられるため、移植前処置の毒性が高く発現することが想定され造血細胞移植は推奨されない。

## 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. "MCM4" AND "mutation" 80件
2. "MCM4" AND "deficiency" 29件
3. "POLE1" AND "mutation" 10件
4. "FILS" AND "syndrome" 32件
5. "POLE2" AND "mutation" 9件

6. “NSMCE3” AND “mutation”	2 件
7. “LIG1” AND “mutation”	48 件
8. “GINS1” AND “mutation”	4 件
9. “GINS1” AND “deficiency”	4 件
10. “ERCC6L2” AND “mutation”	11 件
11. “HEBO” AND “deficiency”	0 件

#### 参考文献

- 1) Järviaho T, Halt K, Hirvikoski P, Moilanen J, Möttönen M, Niinimäki R. Bone marrow failure syndrome caused by homozygous frameshift mutation in the ERCC6L2 gene. *Clin Genet*. 2018 Feb; 93(2):392-395.
- 2) Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, Peffault de Latour R, Quentin S, Lainey E, Hernandez L, Dalle JH, Sicre de Fontbrune F, Lengline E, Itzykson R, Clappier E, Boissel N, Vasquez N, Da Costa M, Masliah-Planchon J, Cuccuini W, Raimbault A, De Jaegere L, Adès L, Fenaux P, Maury S, Schmitt C, Muller M, Domenech C, Blin N, Bruno B, Pellier I, Hunault M, Blanche S, Petit A, Leverger G, Michel G, Bertrand Y, Baruchel A, Socié G, Soulier J. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018 Feb 15; 131(7):717-732.
- 3) Douglas SPM, Siipola P, Kovanen PE, Pyörälä M, Kakko S, Savolainen ER, Salmenniemi U, Orte K, Kytölä S, Pitkänen E, Porkka K, Kilpivaara O, Wartiovaara-Kautto U. ERCC6L2 defines a novel entity within inherited acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jun 20; 133(25):2724-2728.

## ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群は1999年に免疫不全、動原体不安定性、顔貌異常を三主徴とする稀な常染色体潜性（劣性）遺伝病として報告された<sup>1)</sup>。免疫不全としては、多様な低ガンマグロブリン血症に伴う易感染性が知られており、末梢血中の記憶B細胞(CD27<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> or CD27<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>)の減少が報告されている<sup>2)3)</sup>。動原体不安定性（centromeric instability）は第1・9・16番染色体のヘテロクロマチン領域の伸長や分枝染色体が特徴である。一方で、検討する細胞数が20細胞未満と少ない場合や、刺激反応時間が48時間未満と短い場合には、放射線被曝・抗癌剤治療後の染色体構造異常などと判断され見逃される例が存在する<sup>4)5)</sup>。顔貌異常としては、小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位などが知られるがいずれも軽度な例が存在するため注意を要する。知能低下、言語発達遅滞も症状として知られている。原因遺伝子は4つ（*DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*）知られているが、いずれも常染色体潜性（劣性）遺伝形式であり、極めて稀な疾患である。世界では118例<sup>6)</sup>をまとめた報告があり、わが国ではICF1・ICF2を合わせた11例のまとめと<sup>5)</sup>、ICF4が1例<sup>7)</sup>の報告がある。わが国では、分類不能型免疫不全症（common variable immunodeficiency: CVID）と診断されていた抗体産生不全症患者の中でICF症候群と診断された例が多く<sup>5)</sup>、潜在的にはさらに多くの患者が存在すると考えられる。

#### 病因・病態

原因遺伝子として4つの遺伝子が報告されている。1999年に報告された*DNMT3B*遺伝子の異常はType1 (ICF1)<sup>1)8)</sup>、2011年に報告された*ZBTB24*遺伝子の異常はType2 (ICF2)<sup>9)</sup>、2015年に報告された*CDCA7*遺伝子、*HELLS*遺伝子の異常はそれぞれType3 (ICF3)、Type4 (ICF4)と呼ばれる<sup>7)</sup>。2021年の世界でのICF症候群の報告によると、118例のうちICF1は60%、ICF2は30%、ICF3は4%、ICF4は6%であった<sup>6)</sup>。わが国での報告では、ICF1が7例、ICF2が4例<sup>5)10)11)</sup>、ICF4が1例<sup>7)12)</sup>報告されている。*DNMT3B*遺伝子はde novo型DNAメチル化酵素でありcell developmentの早期に働いていると考えられており<sup>7)</sup>、その変異ではペリセントロメア領域の低メチル化のみが見られる。*ZBTB24*遺伝子はB細胞の分化のDNAメチル化に関わると報告されてきたが<sup>9)</sup>、近年*CDCA7*遺伝子の転写活性因子であり維持DNAメチル化に関与するとわかって

きた<sup>13)</sup>。*CDCA7* 遺伝子は胎生期の造血幹細胞の発生や分化に、*HELLS* 遺伝子は植物やマウスでの DNA メチル化に関与するとされてきたが、*CDCA7* 遺伝子および *HELLS* 遺伝子はクロマチンリモデリング複合体を形成し維持 DNA メチル化に関与すること、これらの変異ではペリセントロメア領域に加えセントロメア領域の反復配列でも低メチル化をきたすこと<sup>13)</sup>、その変異が二本鎖 DNA 切断の非同源末端結合 (non-homologous end joining: NHEJ) 型修復異常を引き起こすこと<sup>12)</sup>などが報告されている。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

感染症状として、繰り返す細菌感染 (肺炎、副鼻腔炎など) を呈する。さらに、ウイルス感染を契機で死亡する例の報告や<sup>5)</sup>、ニューモシスチス肺炎や持続カンジダ感染、持続サイトメガロウイルス感染症、JC ウイルスに伴う進行性多巣性脳症など日和見感染を呈する例も報告されており<sup>14)</sup>、複合免疫不全症に準じた管理が必要となる場合がある<sup>5)</sup>。

知的障害を伴う例も報告されており、*ICF1* では半数程度と報告されているのに対し、*ICF2* では多くの例で知的障害が認められている<sup>15)</sup>。

栄養吸収不全、特に難治性の下痢が遷延する例も知られており成長障害の原因となる。

自己炎症/自己免疫症状が一部の例で<sup>3)5)16)</sup>、性腺機能低下例の報告が一部の例で<sup>5)17)</sup>報告されており、悪性腫瘍の合併の報告例もある (血管肉腫、急性リンパ性白血病、Hodgkin リンパ腫、骨髄異形成症候群、再生不良貧血、副腎皮質腺腫)<sup>14)15)</sup>。その他先天奇形 (先天性心疾患、口唇口蓋裂、尿道下裂、彎指趾症、指趾癒合、後鼻孔狭窄、先天性股関節脱臼、馬蹄腎など) を認める例の報告もある<sup>14)15)</sup>。

### 2) 身体所見

顔貌異常として、小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位などが知られるが、*ICF1* では顔貌異常が軽度であり分かりにくく、見逃されることも多いため注意が必要である<sup>15)</sup>。栄養吸収不全に伴う成長障害も一部の例で認める。

### 3) 検査所見

低ガンマグロブリン血症として *IgG* もしくは *IgG2* は全例で低値 (年齢を考慮し-2SD 以下) である。*IgA* も多くで低値であるが、特に *ICF1* では *IgA* 欠損をほぼ全例で認める。*IgM* は多くは正常から低値である<sup>15)</sup>。末梢血中の B 細胞は存

在するが全 B 細胞中の記憶 B 細胞(CD27<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> or CD27<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>) が 10%未満と減少が特徴であり<sup>23)</sup>、T 細胞は減少あるいは正常である。

染色体検査 (G-banding) において見られる特徴的な所見として、第 1・9・16 番染色体のヘテロクロマチン領域の伸長や分枝染色体を呈する動原体不安定性 (centromeric instability)がある。一方で、検討する細胞数が 20 細胞未満と少ない場合や、刺激反応時間が 48 時間未満と短い場合には、放射線被爆・抗癌剤治療後の染色体構造異常などと判断され見逃される例が存在するため<sup>45)</sup>、G-banding の提出の際には ICF 症候群疑いとのコメントが望ましく、診断には刺激時間が 48 - 92 時間、検討する細胞数は 20 細胞以上 (可能であれば 50 細胞以上) の観察が望ましい<sup>4)</sup>。

T 細胞増殖能(PHA, Con A)は一部の例で低下を示す<sup>5)</sup>。新生 T 細胞のマーカーである TREC (signal joint TCR recombination excision circles)および新生 B 細胞のマーカーである KREC (signal joint kappa-deleting recombination excision circles) は多くの例で正常であるが一部の例で TREC が低下を示す<sup>5)</sup>。

#### 4) 鑑別疾患

ICF1 および ICF2 では CVID と診断された患者や低ガンマグロブリン血症を呈した患者の中から診断された例の報告が散見される<sup>5)</sup>。顔貌異常も軽度であり見逃されることも多いため<sup>15)</sup>、潜在的には多くの患者が存在する可能性がある。原因遺伝子が特定されていない CVID では本疾患の可能性を考慮する。

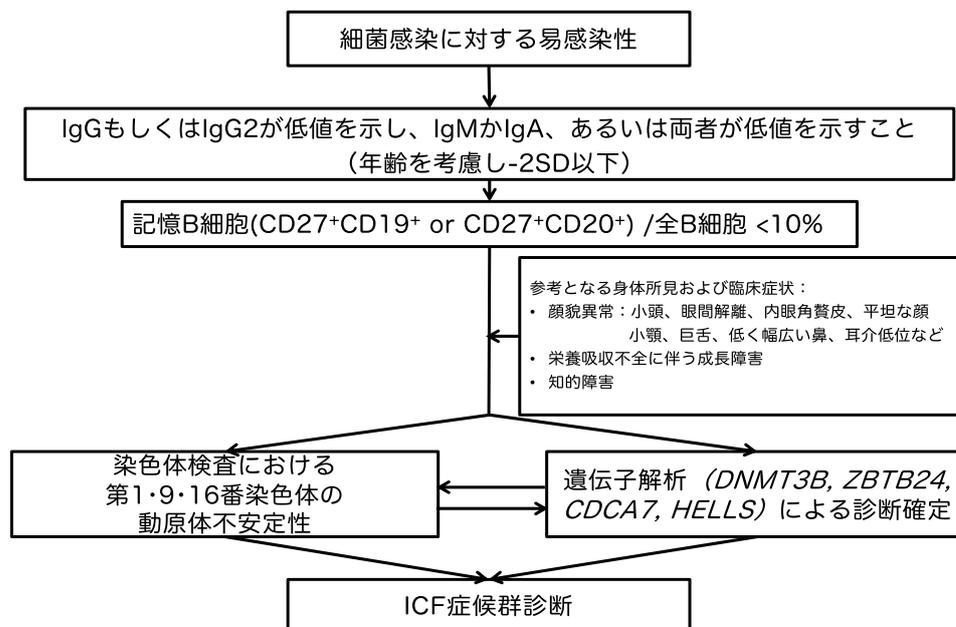


図 1 ICF 症候群における診断のフローチャート

## 5) 重症度分類

通常、免疫グロブリンの定期補充および抗菌薬等の予防投薬等が必要であり、全例重症とする。

## 診断

### 1) 診断基準

1. 細菌感染に対する易感染性
2. 低ガンマグロブリン血症 (IgG 低値を示しかつ IgM か IgA、あるいは両者が低値を示すこと (年齢を考慮し-2SD 以下))
3. かつ以下のうちいずれかを認める
  - (ア) 染色体異常：第 1・9・16 番染色体の動原体不安定性  
および
  - (イ) *DNMT3B*, *ZBTB24*, *CDCA7*, *HELLS* 遺伝子いずれかの遺伝子解析

### 2) 参考所見

- ・ 末梢血中の B 細胞のうち記憶 B 細胞(CD27<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> or CD27<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>) の割合が 10%未満
- ・ 顔貌異常：小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、  
低く幅広い鼻、耳介低位など
- ・ 栄養吸収不全に伴う成長障害
- ・ 知的障害
- ・ T 細胞数は減少あるいは正常、B 細胞数は減少あるいは正常、NK 細胞数は減少あるいは正常、T 細胞増殖能は低下あるいは正常

## 治療

### 1) 免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリン製剤（静注および皮下注）の定期補充により改善が得られることが多い。IgG 700~1000 mg/dL を目安とするが、患者の易感染状態に応じて適宜増減する。

### 2) 感染予防

一部の患者でみられる T 細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは、易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。また、マクロライド系抗菌薬の予防投薬も有用である。

### 3) 各種感染症罹患時の治療

細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入が必要である。免疫グロブリンの追加投与も必要となる。

### 4) 免疫抑制療法

ICF 症候群において自己炎症/自己免疫症状を合併することは稀であるが、合併した際には免疫抑制薬が必要となることがある。症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である<sup>3)</sup>。

### 5) 造血細胞移植療法

ICF の一部は T 細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり造血細胞移植が検討され、HLA 一致の血縁者がいる場合にはより望ましい。症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である<sup>3)18)19)20)</sup>。

## フォローアップ指針

- ・免疫学的評価：白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセット解析、血清 IgG/IgA/IgM、TREC/KREC など
- ・呼吸機能評価：下気道感染症の反復による気管支拡張症の合併に留意し、胸部レントゲン、胸部 CT 検査も必要に応じて評価する。
- ・悪性腫瘍のサーベイランス

## 診療上注意すべき点

遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝であるが、近親婚の明らかではない例の報告もあることに留意する<sup>5)</sup>。

## 予後、成人期の課題

ICF 症候群の予後は不良であり、特に乳幼児期から重症感染症を呈する例、慢性胃腸障害を呈する例、成長障害を呈する例で不良であると報告されている<sup>14)</sup>。自己炎症/自己免疫症状を合併例の一部では死亡例の報告がある<sup>3)5)16)</sup>。また、T 細胞機能不全を一部の例で呈するため、造血細胞移植が検討される場合があり、HLA 一致の血縁者がいる場合にはより望ましい<sup>3)18)19)20)</sup>。

## 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 15

- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 6. 参考文献

1. Xu GL, Bestor TH, Bourc'his D *et al.* Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. *Nature* 1999; 402: 187-91.
2. Blanco-Betancourt CE, Moncla A, Mili M *et al.* Defective B-cell-negative selection and terminal differentiation in the ICF syndrome. *Blood* 2004; 103: 2683-90.
3. Sterlin D, Velasco G, Moshous D *et al.* Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: a French National Survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 149-59.
4. Ehrlich M, Jackson K, Weemaes C. Immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome (ICF). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 2.
5. Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, et al. Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. *J Clin Immunol*. 2018; 38(8):927-937.
6. Kiaee F, Zaki-Dizaji M, Hafezi N, Almasi-Hashiani A, Hamedifar H, Sabzevari A, et al. Clinical, Immunologic and Molecular Spectrum of Patients with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomalies (ICF) Syndrome: A Systematic Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(4):664-72.
7. Thijssen PE, Ito Y, Grillo G *et al.* Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. *Nat Commun* 2015; 6: 7870.
8. Hansen RS, Wijmenga C, Luo P *et al.* The DNMT3B DNA methyltransferase gene is mutated in the ICF immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 14412-7.
9. de Greef JC, Wang J, Balog J *et al.* Mutations in ZBTB24 are associated with immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome type 2. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 796-804.
10. Shirohzu H, Kubota T, Kumazawa A *et al.* Three novel DNMT3B mutations in Japanese patients with ICF syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 112: 31-7.
11. Nitta H, Unoki M, Ichiyonagi K *et al.* Three novel ZBTB24 mutations

- identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 2013; 58: 455-60.
12. Unoki M, Funabiki H, Velasco G, Francastel C, Sasaki H. CDCA7 and HELLS mutations undermine nonhomologous end joining in centromeric instability syndrome. *J Clin Invest.* 2019; 129(1): 78-92.
  13. Unoki M, Sharif J, Saito Y, Velasco G, Francastel C, Koseki H, et al. CDCA7 and HELLS suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats. *Sci Rep.* 2020;10(1):17865.
  14. Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P *et al.* Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet* 2008; 45: 93-9.
  15. Weemaes CM, van Tol MJ, Wang J *et al.* Heterogeneous clinical presentation in ICF syndrome: correlation with underlying gene defects. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1219-25.
  16. von Bernuth H, Ravindran E, Du H *et al.* Combined immunodeficiency develops with age in Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 2 (ICF2). *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 116.
  17. 本間あおい, 金兼弘和, 森尾友宏, *et al.* IgA および IgG サブクラス欠損症としてフォローされていた ICF 症候群の姉妹例. *日本小児科学会誌* 2018 : 122 : 1036-1042
  18. Gennery AR, Slatter MA, Bredius RG *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation corrects the immunologic abnormalities associated with immunodeficiency-centromeric instability-facial dysmorphism syndrome. *Pediatrics* 2007; 120: e1341-4.
  19. Harnisch E, Buddingh EP, Thijssen PE, Brooks AS, Driessen GJ, Kersseboom R, Lankester AC. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient With ICF2 Syndrome Presenting With EBV-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Transplantation.* 2016 Jul;100(7):e35-6.
  20. Gössling KL, Schipp C, Fischer U *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation in an Infant with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomaly Syndrome. *Front Immunol* 2017; 8: 773.

## 2章 推奨

**CQ1.** 「ICF 症候群の診断」において、「免疫不全」、「染色体脆弱性」、「顔貌異常」のどの所見が有用か？

### 推奨

「ICF 症候群の診断」においては、「免疫不全（低ガンマグロブリン血症）」が有用である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

ICF 症候群において「免疫不全（低ガンマグロブリン血症）」は全例で認められる。「染色体脆弱性」は検査方法によっては見逃される例が存在し、「顔貌異常」は軽症であり目立たない例も多く存在する。

### 解説

ICF 症候群において「免疫不全（低ガンマグロブリン血症）」は全例で認められる<sup>1)2)3)4)</sup>。特に、IgG もしくは IgG2 は全例で低値（年齢を考慮し-2SD 以下）であり、感染症状として、繰り返す細菌感染（肺炎、副鼻腔炎など）を呈する。一方「染色体脆弱性」は染色体検査の方法によっては見逃される例が存在することがある<sup>1)4)</sup>。「顔貌異常」は軽症であり目立たない例も多く存在する<sup>1)2)4)</sup>。

### 検索式

PubMed で 2021 年 12 月 1 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. “immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome " AND “diagnosis” 62 件

### 参考文献

- 1) Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P et al. Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). J Med Genet 2008; 45: 93-9.

- 2) Weemaes CM, van Tol MJ, Wang J et al. Heterogeneous clinical presentation in ICF syndrome: correlation with underlying gene defects. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1219-25.
- 3) Sterlin D, Velasco G, Moshous D et al. Genetic, Cellular and Clinical features of ICF syndrome: a French national survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 149-59.
- 4) Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, et al. Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. *J Clin Immunol*. 2018; 38(8):927-937.

**CQ2.** 「ICF 症候群の診断」において、「染色体検査」は有用か？

#### 推奨

「ICF 症候群の診断」において染色体検査は有用とは言えない。むしろ疑って遺伝子検査を行い、確認検査として検査施設で ICF 症候群疑いと明記した上で慎重に観察をする必要がある。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

#### 要約

適切に染色体検査が検討されていない場合には、「染色体脆弱性」が見逃される例が存在することを考慮して、慎重に染色体検査を検討する必要がある。

#### 解説

染色体検査(G-banding)が検討された症例は最終的には全例で centromeric instability が陽性であり確実に診断できる<sup>1) 2) 3) 4) 5) 6)</sup>。一方で、検討する細胞数が 20 細胞未満と少ない際や刺激反応時間が 48 時間未満と短い場合には、放射線被曝・抗癌剤治療後の染色体構造異常などと判断され見逃される例が存在する<sup>5) 6)</sup>。その為、G-banding の提出の際には ICF 症候群疑いとのコメントが望ましく、診断には刺激時間が 48～92 時間、検討する細胞数は 20 細胞以上であれば適当であるし、50 細胞以上観察するのが望ましい<sup>6)</sup>。

#### 検索式

PubMed で 2021 年 12 月 1 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. “immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome” AND “diagnosis” AND “chromosomal anomalies” 41 件

### 参考文献

- 1) Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P et al. Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). J Med Genet 2008; 45: 93-9.
- 2) Thijssen PE, Ito Y, Grillo G et al. Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. Nat Commun 2015; 6: 7870.
- 3) Sterlin D, Velasco G, Moshous D et al. Genetic, Cellular and Clinical features of ICF syndrome: a French national survey. J Clin Immunol 2016; 36: 149-59.
- 4) van den Boogaard ML, Thijssen PE, Aytekin C, Licciardi F, Kiykım AA, Sposito L, et al. Expanding the mutation spectrum in ICF syndrome: Evidence for a gender bias in ICF2. Clin Genet. 2017; 92(4):380-7.
- 5) Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, et al. Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. J Clin Immunol. 2018; 38(8):927-937.
- 6) Ehrlich M, Jackson K, Weemaes C. Immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome (ICF). Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 2.

### CQ3. ICF 症候群において造血細胞移植は有用か？

#### 推奨

一部の症例で必要かつ有効であったこと、一方で移植後合併症での死亡例もあることが報告されている。症例の集積が少なく、今後注意深い観察およびさらなる検討が必要である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

ICF の一部は T 細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり造血細胞移植が検討され HLA 一致の血縁者がいる場合にはより望ましいが、症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である。

#### 解説

持続感染と消化器合併症で苦しんでいた 3 例の ICF 症候群（ICF1 型 2 名と変異不明の 1 名）において HLA 一致造血細胞移植（1 例は血縁 HLA 一致、2 例は非血縁 HLA full match）が行われ、移植後（18～46 か月）時点で消化器症状、感染症状、成長障害が改善し免疫不全が改善されたと報告されている<sup>1)</sup>。一方、重症な血球減少と自己免疫疾患を合併した ICF1 型 1 例において HLA 一致造血細胞移植が実施され移植後 1 年後には免疫グロブリン補充療法は不要になったが移植後 2 年で持続汎血球減少が出現し、移植後 6 年後に原因不明での死亡が報告されている<sup>2)</sup>。他にも、EBV 関連血球貪食性リンパ球組織球症を呈した ICF2 型 1 例において HLA 一致血縁造血細胞移植が実施され、移植後 4 年経過し免疫不全の回復が確認されている<sup>3)</sup>。さらにニューモシスチス肺炎を発症した ICF1 型 1 例において、血縁 HLA 一致造血細胞移植が実施され、移植後半年後には免疫グロブリン値を含め検査結果の正常化が確認された報告がされている<sup>4)</sup>。症例の集積が少なく今後さらなる検討が必要である。

## 検索式

PubMed で 2021 年 12 月 1 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. “Immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome” AND “hematopoietic cell transplantation” 6 件

## 参考文献

- 1) Gennery AR, Slatter MA, Bredius RG et al. Hematopoietic stem cell transplantation corrects the immunologic abnormalities associated with immunodeficiency-centromeric instability-facial dysmorphism syndrome. *Pediatrics* 2007; 120: e1341-4.
- 2) Sterlin D, Velasco G, Moshous D et al. Genetic, Cellular and Clinical features of ICF syndrome: a French national survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 149-59.
- 3) Harnisch E, Buddingh EP, Thijssen PE, Brooks AS, Driessen GJ, Kersseboom R, Lankester AC. Hematopoietic stem cell transplantation in a patient with ICF2 syndrome presenting with EBV-Induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Transplantation*. 2016 Jul; 100(7):e35-6.
- 4) Gössling KL, Schipp C, Fischer U et al. Hematopoietic stem cell transplantation in an infant with immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomaly Syndrome. *Front Immunol* 2017; 8:773

## 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、カフェオレ班があり、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<sup>1,2)</sup>。

#### 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<sup>1,2)</sup>。

#### 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. カフェオレ班
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。

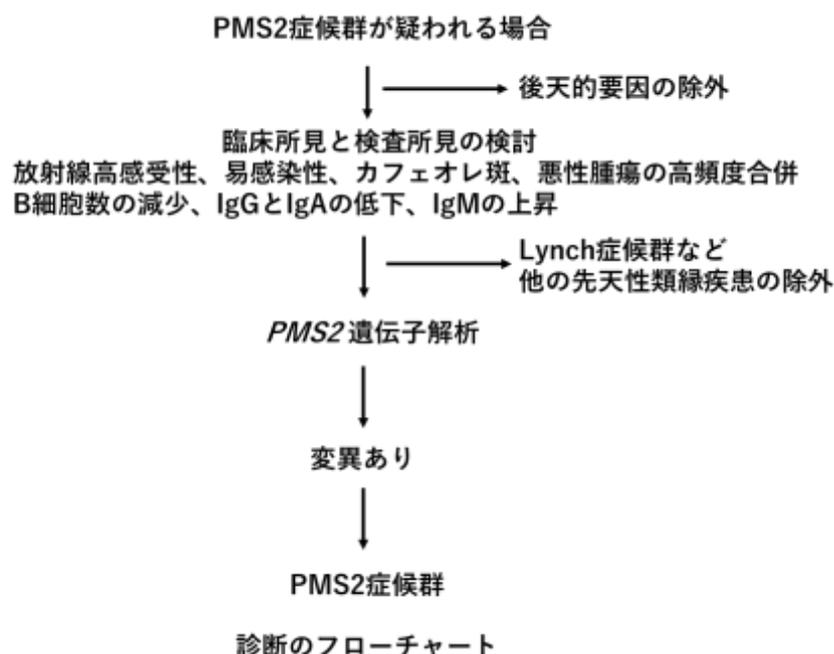
## 5) 重症度分類

### 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ントを認める場合に *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<sup>3)</sup>。

## 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、カフェオレ斑、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ント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 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るべきか？

#### 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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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<sup>4,5)</sup>および真菌感染症予防における抗真菌薬の有効性<sup>6)</sup>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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3,4)</sup>。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<sup>1,2)</sup>。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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。 $\alpha$  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<sup>1,2)</sup>。

#### 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<sup>1,2)</sup>。

#### 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.  $\alpha$  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

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。

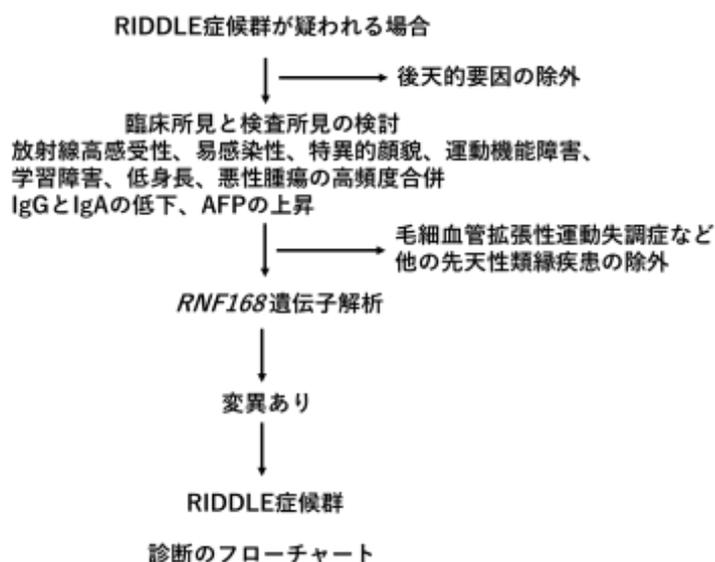
## 5) 重症度分類

### 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、 $\alpha$  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る。

両親がヘテロの病的バリエント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るべきか？

#### 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<sup>1,2)</sup>。

#### 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<sup>3,4)</sup>および真菌感染症予防における抗真菌薬の有効性<sup>5)</sup>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<sup>1,2)</sup>。

### 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<sup>3,4)</sup>。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<sup>1,2)</sup>。

**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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。

## 資 料

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<sup>(1)</sup>。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<sup>(2)</sup>。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<sup>(3)</sup>。

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<sup>(4)</sup>。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<sup>(5,6,7)</sup>。

#### 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<sup>(8)</sup>。免疫不全としての特徴では、T細胞欠損を示すが、B細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
<b>骨格の特徴</b>		
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%	
<b>腎疾患</b>		
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%	
<b>免疫不全</b>		
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%	
<b>自己免疫疾患</b>		
貧血	~60%	骨髄不全による二次性的のものもありうる
血小板減少	25%	骨髄不全による二次性的のものもありうる
その他	稀	腸症、心膜炎
<b>身体的特徴</b>		
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%	
<b>発達</b>		
発達遅滞	34%	
学習障害	28%	
<b>血管病変</b>		
頭痛	47%	
一過性脳虚血発作	41%	
脳梗塞	43%	
<b>内分泌異常</b>		
甲状腺機能低下症	~50%	
<b>血液学的異常</b>		
骨髄不全	5-10%	好中球減少、貧血、血小板減少を起こす
<b>リンパ増殖疾患/悪性疾患</b>		
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<sup>(9)</sup>。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。

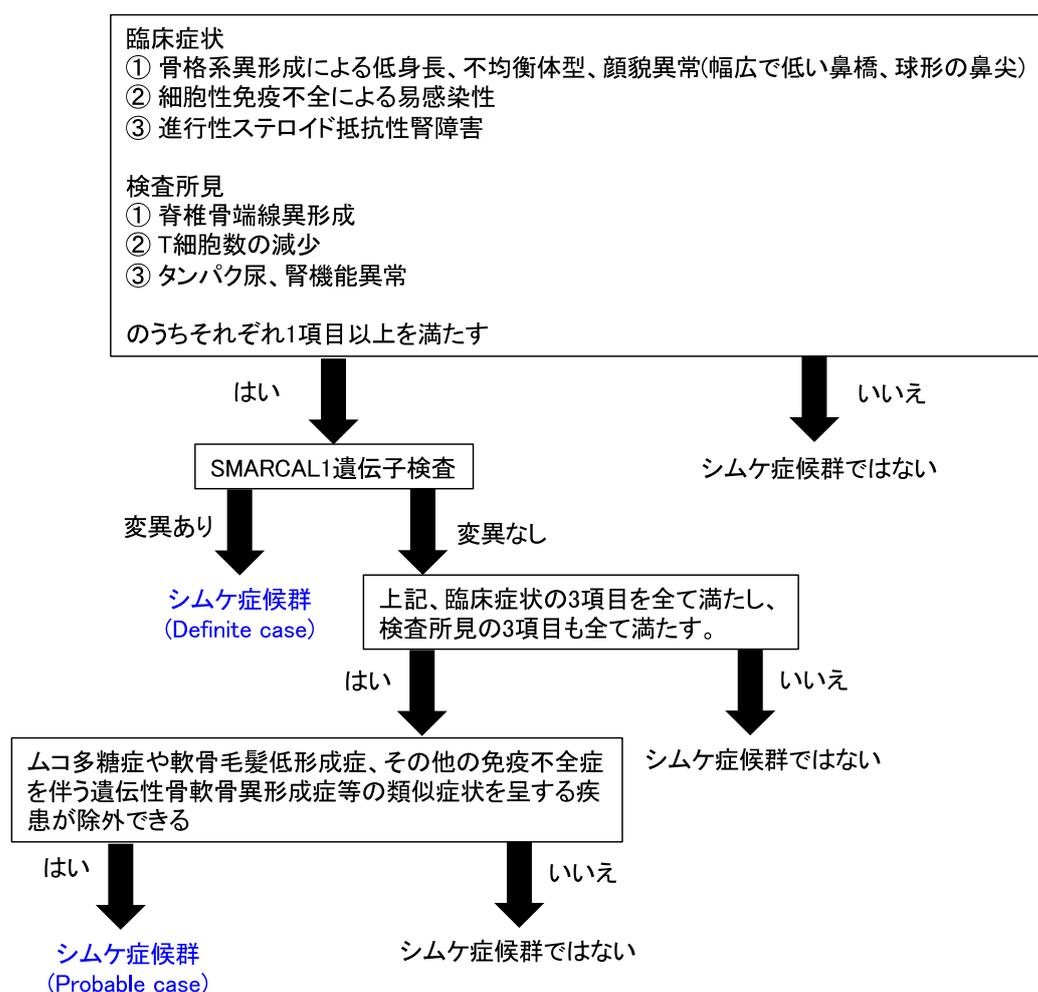


図1. シムケ症候群の診断フローチャート

### 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

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<sup>(10)</sup>。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 SMARCAL1 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 IL7Ra 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.

## 2章 推奨

### 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<sup>[1,2,3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。

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<sup>[5]</sup>。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 SMARCA1 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<sup>2)</sup>。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<sup>6)</sup>。

### 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<sup>[1]</sup>。

### 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<sup>[2,3]</sup>。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<sup>[4]</sup>、Baradaran-Heraviら<sup>[5]</sup>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<sup>(1)</sup>。*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<sup>(2)</sup>。

#### 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<sup>(3)</sup>。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<sup>(4,5)</sup>。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<sup>(6)</sup>。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。

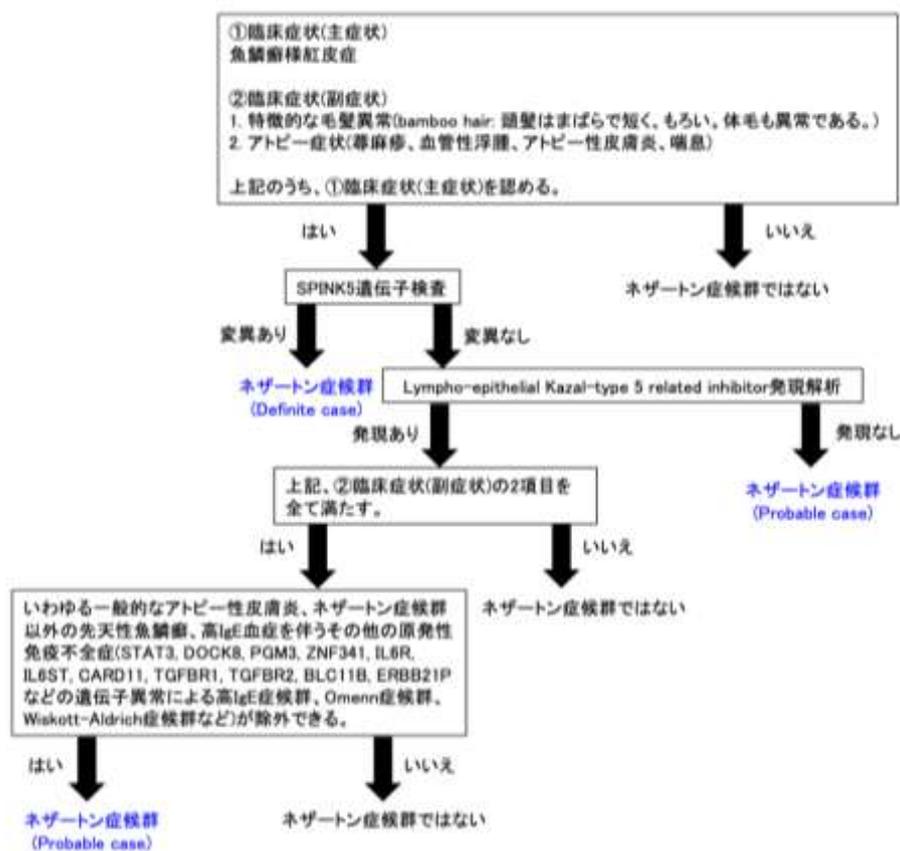


図 1. ネゼートン症候群の診断フローチャート

## 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(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: 頭髮はまばらで短く、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<sup>(7)</sup>。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- $\alpha$  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<sup>(8,9,10,11)</sup>。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<sup>[1,2,3]</sup>。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<sup>[4,5]</sup>。

### 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<sup>[1,3]</sup>。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<sup>[1]</sup>。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.

## 胸腺低形成(DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群)

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

ディ・ジョージ症候群(DiGeorge syndrome: DGS)は、1965年にDiGeorgeが報告した胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と先天性心疾患を伴う症候群である<sup>1</sup>。胚形成初期における第3および第4咽頭嚢の異常形態発生が原因である。1981年にDGSと染色体22q11.2領域の微細欠失の関連が報告された<sup>2</sup>。現在では多くのDGS患者が、染色体22q11.2領域に欠失を有することが知られている<sup>3</sup>。

#### 病因・病態

DGSの大部分は、染色体22番q11.2領域のヘテロ微細欠失に起因し、ヒトの代表的な微細欠失症候群／分節性異数性症候群である。22q11.2欠失症候群で認められる22番染色体欠失領域には、低頻度反復配列(low copy repeats、LCRs)と呼ばれる、数個から数十個の類似の反復した塩基配列が4か所以上存在する。LCRsは染色体構造の不安定性に関与し、減数分裂の際に誤対合を引き起こす。このことにより染色体の異常な組み換えが起こることで本疾患における欠失が生じると考えられている<sup>4</sup>。

22q11.2欠失領域(1.5-3Mb)には、30以上の遺伝子が存在しており、*TBX1*、*DGCR8*、*CRKL*、*PRODH*、*COMT*などがDGSの病態に関連するが、特に*TBX1*遺伝子のハプロ不全が身体的奇形の出現に大きな役割を演じるとされている<sup>5</sup>。*Tbx1*欠損マウスのヘテロ接合体では20～50%に大血管奇形が認められ、ホモ接合体では100%に心奇形、口蓋裂が認められる<sup>6</sup>。さらに*TBX1*遺伝子単独の機能喪失変異により、22q11.2欠失症候群様の臨床症状を示すことが報告されている<sup>7</sup>。

一方、染色体22q11.2欠失を有さないDGSでは、10p13-14、17p13、18q21欠失などの染色体領域の異常が知られているが<sup>8,9</sup>、それらの詳細な分子学的機構は明らかでない。

#### 疫学

DGSの大部分を占める染色体22q11.2欠失は出生4,000～5,000人に1人の頻度で認められ、最も一般的な微細欠失症候群である。そのほとんどは*de novo*であるが、約10%は染色体22q11.2欠失を有する親に由来する<sup>10</sup>。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

DGS の臨床症状は多岐に渡り個人差が非常に大きい。DGS ではファロー四徴症、総動脈管遺残、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形、胸腺低形成あるいは無形成による T 細胞欠損と易感染性、鼻咽腔機能不全の原因となる口蓋裂、副甲状腺低形成による低カルシウム血症と新生児テタニーを伴うことが多い。その他にも精神発達遅滞、言語発達遅滞、難聴、低身長、血小板減少症、汎血球減少症、白内障、斜視、尖足、側弯症、腎尿路奇形などを認める場合がある<sup>11-13</sup>。

DGS 患者は、その多くが重度の先天性心疾患や低カルシウム血症を合併しているため、感染症が初発症状となることは通常、稀である。しかしながら、反復する感染のエピソードは、心疾患の治療後に大きな問題となり、乳幼児期では心疾患に続いて頻度の高い死亡原因となる。DGS 患者では T 細胞機能低下に関連した日和見感染症が増加する。これらの病原体には真菌、ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルスなどのウイルスが含まれる<sup>14-15</sup>。免疫反応の低下に加え、口蓋裂等の口腔顎顔面領域の形態学的異常合併が繰り返す上気道感染や中耳炎に関連している<sup>16</sup>。

### 2) 身体所見

低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症などの特異顔貌を呈する。

### 3) 検査所見

胸腺の低形成または無形成による T 細胞機能の低下が DGS の免疫不全症の特徴である<sup>17</sup>。22q11.2 欠失症候群患者の T 細胞数やマイトジェンに対する反応は非常に個人差が大きい。完全な胸腺の欠損、いわゆる完全型(complete)DGS は、22q11.2 欠失症候群患者の 1%以下であり<sup>18</sup>、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する。完全型 DGS では、T 細胞数は極めて少なく、マイトジェンに対する T 細胞の反応は見られない。一方、T 細胞機能の低下した 22q11.2 欠失症候群患者の大部分は、中等度から軽度の T 細胞数の低下を認め、不完全型(partial)DGS と呼ばれる。これらの患者では、微細な胸腺上皮細胞が時に異所性に残存しており T 細胞産生を担っている。通常、DGS 患者では B 細胞数や血清免疫グロブリン濃度は正常であり、抗体機能と抗原結合力(avidity)を認める。しかしながら、T 細胞の欠損により B 細胞の制御がうまく働かず抗体産生不全を呈することもある<sup>19</sup>。

#### 4) 鑑別診断

DGS と類似した臨床症状を来たす疾患としては Zellweger 症候群や CHARGE 症候群が挙げられる<sup>9</sup>。また DGS と鑑別を要する、胸腺機能低下を伴う原発性免疫不全症を表 1 に示す<sup>20</sup>。

#### 5) 重症度分類

DGS 患者の重症度は心奇形と免疫能の程度に依存する。心機能については、New York Heart Association 機能分類(NYHA 分類)を用いて II 度(軽度から中等度の身体活動の制限がある)以上を重症とする。免疫能については胸腺が完全欠損し、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈する完全型 DGS と、中等度から軽度の T 細胞数の低下を認める不完全型 DGS に分類される。

#### 合併症

DGS では幼少期は自閉症スペクトラム、青年・成人期は統合失調症などの精神疾患の合併が多い<sup>13</sup>。また、抗核抗体、抗赤血球抗体、抗甲状腺抗体などの自己抗体の出現がしばしば認められ、若年性特発性関節炎(JIA)や自己免疫性血球減少症、自己免疫性甲状腺疾患などの自己免疫疾患を合併する頻度が高いことが知られている<sup>19,21,22</sup>。反復する感染が自己免疫現象の誘因となっている可能性があるが、胸腺内で自己反応性 T 細胞がアポトーシスを起こして除去される正常な分化過程が障害されることや、制御性 T 細胞の低下が原因と考えられている。一部の不完全型 DGS 患者において、 $CD4^+CD25^+$ 制御性 T 細胞割合の著明な低下が報告されている<sup>23</sup>。また、著明な T 細胞欠損例では B 細胞性リンパ腫などの悪性腫瘍の合併率が高い<sup>24</sup>。

#### 診断

特徴的な顔貌や心流出路欠損症や繰り返す感染症がある場合は本疾患が鑑別にあがる。乳児期は低カルシウム血症を引き起こす副甲状腺ホルモン値の著明な低下を認める。胸部エックス線写真では胸腺陰影の欠損を認めるが、この所見は免疫能低下に直結するものではない。免疫能の評価として、血算やリンパ球サブセットの測定のみならず、リンパ球幼弱化試験も重要である。これらの臨床症状、検査所見や家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、Fluorescent in situ hybridization(FISH)解析で 22q11.2 領域の欠失を直接証明する。Array comparative genomic hybridization(aCGH)や次世代シーケンサーによる大量並列シーケンスの結果を利用したコピー数解析を用いても、22q11.2 領域の欠失の検出が可能である<sup>25</sup>。22q11.2 領域の欠失が認められない場合は、染色体

10p13-14 等、その他の染色体欠失や *TBX1* などの原因遺伝子変異について検索する。欧米では、T 細胞新生の指標となる T-cell receptor excision circles (TRECs) を用いた重症複合免疫不全症に対する新生児スクリーニングが開始され、本邦でも徐々に広がりを見せているが、T 細胞新生能の低下を示す新生児の一部が DGS と診断されている<sup>26, 27</sup>。

European Society for Immunodeficiency が作成している完全型 DGS、および不完全型 DGS の診断基準<sup>28</sup>を表 2 に示す。これを参考に作成した、本邦における DGS の診断基準(案)、DGS の診断フローチャート(案)をそれぞれ表 3、図 1 に示す。

### 予後

DGS 患者の予後は重症度と同様に、心奇形と免疫能の程度に依存する。幼少期の死因は、心奇形が最多であり、日和見感染症がそれに次ぐ。免疫能については微小な胸腺組織が残存している場合は、成長に伴い T 細胞数が自然に回復する。胸腺移植、造血細胞移植を受けた患者は、長期間にわたり良好な免疫能の構築が維持される。また 22q11.2 欠失症候群では、出生時に免疫能の異常が認められなくても、思春期以降に低ガンマグロブリン血症等の液性免疫不全を発症することがあり<sup>29</sup>、長期的な経過観察が必要である。

### 治療

完全型 DGS では、重症複合免疫不全症と同様の重度の細胞性免疫不全症状を呈するため、患者を隔離し、ニューモシスチス肺炎、真菌感染症の予防目的に ST 合剤および抗真菌薬を内服させ、必要に応じて免疫グロブリンの補充を行う。輸血後 GVHD および CMV 感染のリスクを減らすため、放射線未照射血あるいは CMV 陽性血液製剤の使用は避ける。著明な末梢血 T 細胞減少、T 細胞機能障害、機能性抗体の産生不全が認められる場合は、生ウイルスワクチンの接種を控える。胸腺移植が最も根治的な治療法である。心臓手術の際に得られた胸腺組織を培養し、患者の大腿四頭筋に移植することで、T 細胞機能を構築することが可能である<sup>30</sup>。しかしながら胸腺移植は、欧米のごく限られた施設でのみ施行可能であり、日本国内で実施可能な施設はない。現在、小児先天性無胸腺症を対象とする RVT-802(培養胸腺細胞)の開発が進められており、今後の臨床応用が期待される。胸腺移植以外の治療として、造血細胞移植が施行される<sup>31</sup>。ドナー由来の胸腺で教育を受けた末梢血リンパ球が、患者体内で増殖することにより免疫能の構築が得られるが、T 細胞受容体レパトアの多様性は制限される。従来、移植ソースとして、骨髄が使用されていたが<sup>32</sup>、臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されている<sup>33</sup>。

不完全型 DGS では、約 75%で免疫学的な異常を認めるが、その程度は多岐にわたる。一部の症例では予防的抗菌薬投与や免疫グロブリン補充を要するが、不要な場合も多い。アトピー性皮膚炎や自己免疫疾患の合併も多いため、定期的な評価が必要である<sup>10</sup>。RSV 感染流行初期において生後 24 か月齢以下で先天性心疾患もしくは、T 細胞機能異常を有する場合は、RS ウイルス感染症予防を目的としたパピリズマブ投与も重要である<sup>34</sup>。

### フォローアップ指針

DGS では症状が多岐にわたるため、包括的な管理が必要となる。先天性心奇形の合併例では、生後間もなく手術が必要となることがあり、生命予後は合併する心奇形の重症度に左右される。低カルシウム血症に対しては、副甲状腺機能低下症に準じて治療を行う。全身状態の安定後は、感染症のリスクに配慮しながら、発達障害に対し、療育を受けることが大切である。長期的には、自己免疫疾患や精神疾患などが見られることがあり、多方面からのアプローチが必要である。「22q11.2 欠失症候群国際コンソーシアム」が、2011 年に発表した管理ガイドラインに、本疾患の年齢別の評価項目が記載されている<sup>35</sup>。

### 診療上注意すべき点

稀少疾患であり、診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。また、22q11.2 欠失症候群は常染色体優性遺伝であり、約 10%の患者が親由来で、生殖系列モザイクの報告もあるため、専門医による遺伝カウンセリングを行うことが望ましい<sup>13</sup>。

### 社会保障

22q11.2 欠失症候群が小児慢性特定疾患、指定難病(203)に選定されている。

### 参考文献

1. DiGeorge A M. Discussion on a new concept of the cellular basis of immunology. *J pediatr.* 1965; 67:907.
2. Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet.* 1981; 57:253–256.
3. Wilson D, Burns J, Scambler P, et al. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet.* 1993; 30:852-6.
4. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22- specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000;

- 9(4):489-501.
5. Du Q, Morena MT, Oers NSC. The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Genet.* 2020; 10:1365.
  6. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet.* 2001; 27(3):286-91.
  7. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003; 362(9393):1366-73.
  8. Daw SC, Taylor C, Kraman M, et al. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet.* 1996; 13(4):458-60.
  9. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet.* 1993; 30(10):803-6.
  10. Kuo CY, Signer R, Saitta SC. Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18(12):75.
  11. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* 2003; 112(1 Pt 1):101-7.
  12. 大澤真紀子 : 22q11.2 欠失症候群ガイドブック第 2 版, p7, 中山書店 2010.
  13. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. *GeneReviews.* 1999 Sep 23 [updated 2020 Feb 27].
  14. Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM, et al. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr.* 1998; 132(1):15-21.
  15. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 1997; 34(10):798-804.
  16. Marcinkowski M, Bauer K, Stoltenburg-Didinger G, et al. Fatal aspergillosis with brain abscesses in a neonate with DiGeorge syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(12):1214-6.
  17. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, et al. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 24(5):324-30.
  18. 長田恵子, 齋山幹子, 石井哲夫. 外奇形を伴う CATCH22 症候群 26 症例の検討. *Otol Jpn.* 1996; 6(2):105-114.

19. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002; 86(6):422-5.
20. Lévy A, Michel G, Lemerrer M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11? *Am J Med Genet*. 1997; 69(4):356-9.
21. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum*. 1997; 40(3):430-6.
22. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9(5):1129-31.
23. Sato T, Tatsuzawa O, Koike Y, et al. B-cell lymphoma associated with DiGeorge syndrome. *Eur J Pediatr*. 1999; 158(7):609
24. Kojima D, Wang X, Muramatsu H, et al. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138:303-305.
25. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014; 312:729-38.
26. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics*. 2019; 143(2):51-63.
27. European Society for Immunodeficiency Clinical Working Party. DiGeorge Syndrome diagnostic criteria. European Society for Immunodeficiency. <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2>, (Retrieved on December 13, 2020).
28. Kreins AY, Maio S, Dhalla F. Inborn errors of thymic stromal cell development and function. *Semin Immunopathol*. 2020; doi: 10.1007/s00281-020-00826-9.
29. Bjork AH, Oskarsdottir S, Andersson BA, et al. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet*. 2012; 158A:1934-40.

30. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood*. 2007; 109:4539-47.
31. Janda A, Sedlacek P, Hönig M, et al. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood*. 2010; 116:2229-2236.
32. Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:908-15.
33. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, et al. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(5):1471-1473.
34. 岡田賢司、水野美穂子、森内浩幸ら(「日本におけるパリビ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)：日本におけるパリビ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.
35. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159:332-9.

表 1. 胸腺機能低下を伴う原発性免疫不全症

疾患名	遺伝学的異常	遺伝形式	免疫学的特徴	他の特徴
22q11.2 欠失症候群	<i>Del22q11.2</i>	<i>de novo</i> (約90%) AD(約10%)	※本文参照	※本文参照
TBX1 異常症	<i>TBX1</i>	AD	DGS と類似	先天性心疾患, 副甲状腺機能低下症, 他の内分泌機能異常, 顔の異常, 口蓋の異常, 難聴, 精神発達遅滞
TBX2 異常症	<i>TBX2</i>	AD	DGS と類似	頭蓋・顔の異常, 先天性心疾患, 副甲状腺機能低下症, 他の内分泌機能異常, 口唇・口蓋裂, 骨格奇形, 発達障害
10p 部分欠失	<i>Del10p13-14</i>	大半は <i>de novo</i>	DGS と類似	副甲状腺機能低下症, 感音性難聴, 腎奇形, 頭蓋・顔の異常, 発達障害, 成長障害
CHARGE 症候群	<i>CHD7</i>	<i>de novo</i>	DGS と類似	コロボーマ, 先天性心疾患, 後鼻孔閉鎖, 成長発達遅滞, 生殖器の形成不全, 耳の異常/難聴, 脳神経機能障害, 摂食困難, 無嗅覚症, 気管・食道の異常, 副甲状腺機能低下症
2p11.2 微細欠失	<i>Del2p11.2</i>	AD <i>de novo</i>	DGS と類似	一過性の低カルシウム血症, 非対称の泣き顔, 骨格・

				口蓋の異常, 聴力障害
FOXN1 異常症	<i>FOXN1</i>	AR	T 細胞欠損もしくは低下, B/NK 細胞正常, 無胸腺症, ナイーブ T 細胞, RTE, TRECs の欠損もしくは低下, T 細胞の増殖障害, 抗体産生の障害	先天性全頭脱毛症, 爪の形成異常
	<i>FOXN1</i>	CHAD	T 細胞欠損もしくは低下は、時間とともに改善する, B/NK 細胞正常, TRECs 低下	爪の形成異常(認めない場合もある)
耳顔頸部 (OFC)症候群 2 型	<i>PAX1</i>	AR	T 細胞欠損/B 細胞正常/NK 細胞正常, 無胸腺症, ナイーブ T 細胞 /RTEs/TRECs の欠損もしくは低下, T 細胞の増殖障害, 抗体産生の障害	顔の異常, 耳の異常, 耳前瘻孔, 難聴, 鰓裂嚢胞・瘻, 椎骨/肩甲骨の奇形, 軽度の知的障害
EXTL3 異常症	<i>EXTL3</i>	AR	T 細胞は欠損例や低下があるが後に回復する例、正常例まで様々,	低身長 of 骨格異常, 頭蓋・顔の異常, 運動発達遅滞, 筋緊張低下, けいれん, 肝嚢胞

			B/NK 細胞正常	
AIRE 異常症	<i>AIRE</i>	AR	早期に多臓器の自己免疫疾患を発症する, 慢性粘膜皮膚カンジダ症, 副甲状腺機能低下, アジソン病(古典的三徴), 抗サイトカイン抗体を含む自己抗体, 無脾症	外胚葉性の形成異常
	<i>AIRE</i>	AD	遅発性で軽症の自己免疫性疾患を発症	外胚葉性の形成異常

AD: 常染色体優性遺伝、AR: 常染色体劣性遺伝、CH: 複合ヘテロ接合、RTEs: recent thymic emigrants.\*文献 20 を改変。

表 2. 完全型および不完全型 DGS の診断基準(European Society for Immunodeficiency 作成)

分類	区分	
----	----	--

不完全型 DGS	Definitive	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 500/μL 未満であり、以下のうち 1 つを満たす。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・円錐動脈幹部の心奇形、および低カルシウム血症を認める。</li> <li>・円錐動脈幹部の心奇形、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。</li> <li>・低カルシウム血症、および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。</li> <li>・円錐動脈幹部の心奇形、低カルシウム血症および染色体 22q11.2 領域の欠失がある。</li> </ul>
	Probable	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/μL 未満であり、染色体 22q11.2 の欠失がある。
	Possible	生後 3 年以内で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/μL 未満であり、先天性心疾患もしくは低カルシウム血症、もしくは特徴的な顔貌／口蓋の奇形を認める。
完全型 DGS	Definitive	CD3 陽性 T 細胞数が 50/μL 未満、かつ胸腺無形成 (CD3 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> 細胞<50/μL、または TRECs<100/100000T 細胞)、低カルシウム血症、先天性心疾患のすべてを認める。

\*European Society for Immunodeficiency のホームページ

<https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2><sup>28</sup> から引用改変。

表 3 DGS の診断基準(案)

A 主要症状

1. 胸腺形成不全を伴う細胞性免疫能の低下\*
2. 副甲状腺低形成
3. 心流出路奇形

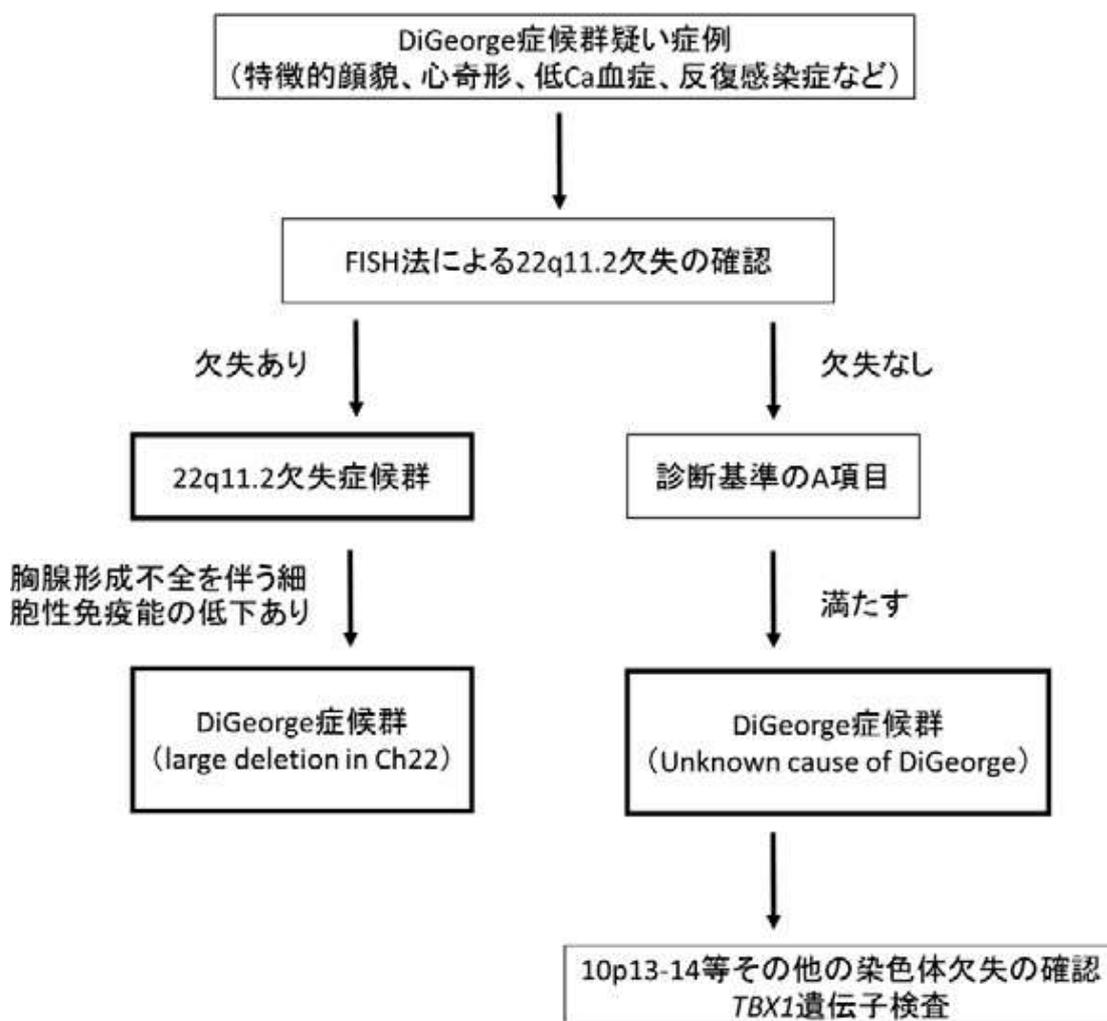
B 遺伝子検査

染色体 22q11.2 領域の欠失

A1~3 のすべてを満たすもの、または A1 かつ B を満たすものを DGS と診断する。

\*CD3<sup>+</sup>リンパ球数の低下(3 歳未満 1500/ $\mu$ L 未満、3 歳以上 600/ $\mu$ L 未満)または、PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満

図 1. DGS の診断フローチャート(案)



## 2 章 推奨

**CQ1.** 完全型 DGS の免疫不全症状に対する根治治療として、胸腺移植は推奨されるか？

### 推奨

完全型DGSの免疫不全症状に対する根治治療として、胸腺移植は推奨される。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

### 要約

これまでの臨床試験の結果から、完全型 DGS 患者は胸腺移植により免疫能再構築が得られることが示されている。完全型 DGS の免疫不全症に対する根治治療として、胸腺移植を推奨する。

### 解説

胎児胸腺埋め込み術は、Cleveland ら<sup>1)</sup>により 1968 年に初めて報告された。わが国からも 1989 年に Mayumi ら<sup>2)</sup>による、胎児胸腺懸濁液を腹腔内投与し、免疫能の再構築を得られた報告があり、いくつかの臨床試験が行われてきた。しかしながら、胎児胸腺埋め込み術は胎児胸腺組織の確保が困難なため、その適用は限定されている。近年、心臓手術の際に得られた、必ずしも HLA 適合を必要としない乳児の胸腺組織を培養し、培養胸腺組織を完全型 DGS 患児の大腿四頭筋に移植して T 細胞機能を構築する方法がおこなわれ、一定の成果が報告されている。Markert ら<sup>3)</sup>は、44 人の完全型 DGS 患者に胸腺移植を移植し、33 人 (75%) で長期生存が得られたと報告している。胸腺移植に成功した患者では、形態学的に正常の胸腺組織が生着し、宿主由来のナイーブ T 細胞の新生が認められ、T 細胞受容体のレパトアやマイトジェンに対する反応の正常化がみられる。胸腺移植は、免疫能の再構築に有用な治療法であるが、移植後の自己免疫性甲状腺炎や免疫関連血球減少症などの自己免疫疾患の合併が多いなどの課題がある<sup>4)</sup>。胸腺移植の最大の問題点は、移植可能な施設が限定されていることである。

### 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 4 件を参考文献とした。

1. “DiGeorge syndrome” AND “thymus” 405 件

### 参考文献

- 1) August CS, Rosen FS, Filler RM, et al. Implantation of a foetal thymus, restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (DiGeorge's syndrome). *Lancet*. 1968; II:1210–1211
- 2) Mayumi H, Kimata Y, Suchiro S, et al. DiGeorge syndrome with hypogammaglobulinaemia: a patient with excess suppressor T cell activity treated with fetal thymus transplantation. *Eur J Pediatr*. 1989; 148(6):518-22.
- 3) Markert L, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood*. 2007; 109:4539-4547
- 4) Davies EG, Cheung M, Gilmour K, et al. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(6):1660-1670.

**CQ2.** 完全型 DGS の免疫不全症状に対する治療として、同種造血細胞移植は推奨されるか？

#### 推奨

完全型DGSの免疫不全症状に対する治療として、同種造血細胞移植を推奨する。  
エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

胸腺移植が施行困難な場合は、完全型 DGS の免疫不全症状に対する治療として、同種造血細胞移植を推奨する。

#### 解説

完全型 DGS に対する同種造血細胞移植は 1980 年代後半から行われてきた<sup>1)</sup>。本邦からは、1998 年に Matsumoto ら<sup>3)</sup>が完全型 DGS に対して HLA 一致の同胞より骨髄移植を施行し、T 細胞数の回復が得られたとの報告がある。Janda ら<sup>4)</sup>は、多施設の後方視的解析を行い、造血細胞移植を施行した 17 人の完全型 DGS 患者において、41%で長期生存が得られたと報告している。ドナーソースとしては、骨髄、末梢血リンパ球が用いられるが、報告されている症例数が少なく、いずれが優れた移植細胞源であるのかについて結論は出ていない<sup>4)</sup>。

臍帯血移植後に良好な免疫能の構築が行われた症例が報告されており<sup>5)</sup>、胸腺移植が実施できず、かつ適切な骨髄移植ドナーが得られない症例においては、臍帯血移植が有望な治療の選択肢となりうる。前処置については、T細胞機能が残っている不完全型DGS、もしくは母体由来のT細胞が残存している場合を除き、前処置は不要と考えられるが<sup>4)</sup>、各症例のT細胞機能に応じて慎重に判断する必要がある。

胸腺移植が施行困難な場合は、造血細胞移植が推奨される治療法である。

### 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. “DiGeorge syndrome” AND “bone marrow transplantation”        | 55 件 |
| 2. “DiGeorge syndrome” AND “hematopoietic cell transplantation” | 23 件 |
| 3. “DiGeorge syndrome” AND “cord blood transplantation”         | 18 件 |

### 参考文献

- 1) Goldsobel AB, Haas A, Stiehm ER. Bone marrow transplantation in DiGeorge syndrome. *J Pediat.* 1987; 111:40–44.
- 2) Borzy MS, Ridgway D, Noya FJ, et al. Successful bone marrow transplantation with split lymphoid chimerism in DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol.* 1989; 9(5):386-92.
- 3) Matsumoto T, Amamoto N, Kondoh T, et al. Complete-type DiGeorge syndrome treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(9):927-30.
- 4) Janda A, Sedlacek P, Hönig M, et al. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood.* 2010; 116:2229-2236.
- 5) Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, et al. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(5):1471-1473.

## 高 IgE 症候群

### 1章 疾患の概説

#### 疾患背景

高 IgE 症候群は、新生児期より発症する重症のアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、皮膚粘膜のカンジダ症を特徴とする古典的高 IgE 症候群(Job's 症候群)が最初に報告された。その多くで特有の顔貌、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、軽微な外力による骨折(病的骨折)、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延などを合併する<sup>1,2)</sup>。近年、重症アトピーと考えられていた症例の中に、さまざまな単一遺伝子の異常が原因で、アトピー性皮膚炎と高 IgE 血症に易感染性を合併する広義の高 IgE 症候群の報告が増えてきている<sup>3)</sup>。具体的には、PGM3 の機能低下により発症する PGM3 異常症、SPINK5 の機能喪失により発症する Comel-Netherton 症候群、TGFBR1/2 の機能獲得型変異による Loey-Dietz 症候群、CARD11 のドミナントネガティブ変異による CARD11 異常症の報告がある。

#### 病因・病態

古典的高 IgE 症候群の病因は *STAT3* 遺伝子の突然変異による機能異常である<sup>4,5)</sup>。突然変異は *STAT3* 分子の片アレルに起こるミスセンス変異がほとんどで、ごく一部がフレームシフトを起こさない小さな遺伝子欠失である。これらの変異は機能的にはドミナントネガティブ、片アレルの遺伝子変異がもう一方の正常アレルの *STAT3* 機能を阻害する作用を有する。*STAT3* 以外でも、*STAT3* 経路のシグナル伝達が障害される *IL6ST* や、*STAT3* の遺伝子発現が障害される *ZNF341* の遺伝子異常で発症する高 IgE 症候群は、*STAT3* 経路の異常が原因で発症するが、*STAT3* 経路に異常が存在しない高 IgE 症候群も存在する。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 臨床症状

古典的高 IgE 症候群の典型的な症状の 1 つに、炎症所見の減弱した細菌性膿瘍(cold abscess)があるが、抗菌薬の早期投与により皮膚細菌感染症の管理が改善したこともあり、最近の症例ではその頻度が低下している。特徴的顔貌、肺嚢胞、病的骨折、乳歯の脱落遅延を呈する典型的症例では、臨床症状のみから高い確率で診断が可能である。広義の高 IgE 症候群では、高 IgE 血症と易感染性だけを特徴とする疾患である。PGM3 異常症では、副鼻腔炎、中耳炎、肺炎などの気道感染症に血管炎、ミオクローヌスが合併する。Comel-Netherton 症候群では、魚鱗癬様紅皮症と特徴的な毛髪異常(bamboo hair)を呈する。TGFBR 異常で発症する Loey-Dietz 症候群は、マルファン症候群様の大動脈、骨格病変を特徴とし、口蓋裂・2 分口蓋垂、全身の動脈の蛇行、頭蓋骨早期融合、動脈瘤、脊椎側弯症、関節の過伸展などを合併する。CARD11 異常症と TYK2 欠損症では、再発性の皮膚のウイルス感染症を特徴とする。

## 2) 身体所見

古典的高 IgE 症候群では、特徴的な顔貌、皮膚膿瘍、新生児期に発症する重症のアトピー性皮膚炎(newborn rash)、皮膚粘膜のカンジダ症、気管支拡張症と肺嚢胞、乳歯の脱落遅延、脊椎側弯症、関節過伸展、鼻根間距離の拡大、高口蓋、正中線の奇形等の特徴的な身体所見を認める。広義の高 IgE 症候群の TGFBR1/2 の機能亢進で発症する Loey-Dietz 症候群は口蓋裂・2 分口蓋垂、頭蓋骨早期融合関節の過伸展などを呈する。

## 3) 検査所見

古典的高 IgE 症候群の診断に最も重要な臨床検査は高 IgE 血症で、ほぼすべての症例で 2,000 IU/mL 以上の著しい高 IgE 血症を呈する。出生直後は認めないこともあり、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高 IgE 血症はほぼ必発である。感染症の起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的 IgE が上昇しており、本症においては抗原特異的 IgE 産生が亢進していると考えられる。また、好酸球数は約 90% の症例で末梢血中の好酸球数が 700 / $\mu$ L 以上に増加している。末梢血中の Th17 細胞数とメモリー B 細胞数が減少している<sup>6)</sup>。広義の高 IgE 症候群では、高 IgE 血症以外の特徴的な検査所見は原因遺伝子ごとに異なる。確定診断は遺伝子検査により行われるが、これまでに報告されている原因遺伝子 *STAT3*, *CARD11*, *ERBB2IP*, *IL6ST*, *IL6R*, *PGM3*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SPINK5*, *TYK2*, *ZNF341* の遺伝子パネル検査を推奨される。

## 4) 鑑別診断

高 IgE 症候群以外にも、高 IgE 血症を合併する原発性免疫不全症には Omenn 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、複合免疫不全症の一部(DOCK8 欠損症など)、IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)症候群等があり、高 IgE 症候群の診断にはこれらの除外診断が必要である。

## 5) 重症度分類

**軽症** アトピー性疾患に対する副腎皮質ステロイドの内服、抗菌薬・抗真菌薬等の予防内服を必要としないもの。

**中等症** 抗菌薬・抗真菌薬等の予防投与により、治療の必要な感染症のエピソードが年 2 回以内で入院治療の必要がなく、肺嚢胞を認めないもの。

**重症** 抗菌薬・抗真菌薬等の予防投与を受けても、治療の必要な感染症のエピソードが年 3 回以上、または年 1 回以上の入院治療の必要なもの。肺嚢胞を認めるもの。

## 合併症

### 1) 肺嚢胞

古典的高 IgE 症候群の約 3 分の 2 の成人症例においては、肺炎罹患後に気管支拡張症や肺嚢胞などの肺の器質的病変を合併する。肺嚢胞は、肺炎に罹患した部位に発症し、肺炎の治癒機転に異常があることが原因と考えられている。肺嚢胞は、多剤耐性緑膿菌やアスペルギルスの感染巣となり、この感染が肺の器質的変化を増悪させる悪循環が患児の QOL を著しく障害する。アスペルギルス感染は本症の最大の予後不良因子で高 IgE 症候群の死亡原因の 20% 以上を占める。特にコンプライアンスが悪い症例で、肺嚢胞内にアスペルギルス菌球が発生し、侵襲性のアスペルギルス症に進展、その浸潤による肺出血や菌球の脳転移により不幸な転機を取ることがある。このため、肺嚢胞を合併した症例では、後述の予防的治療が必要である。

## 2) 帯状疱疹

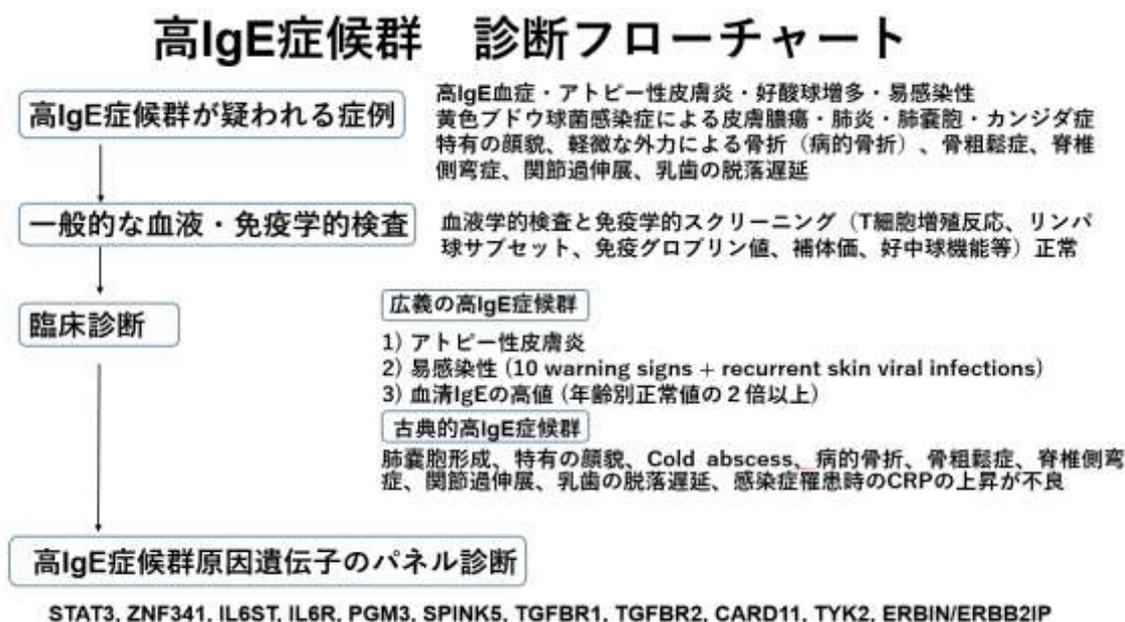
古典的高 IgE 症候群の *STAT3* 遺伝子異常による高 IgE 症候群においては、水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化による帯状疱疹の罹患率が高いことを報告されている<sup>7)</sup>。患児では、全体の約 3 分の 1 が帯状疱疹に罹患しており、この罹患率は正常人と比較して 6 から 20 倍高い。その原因は、末梢血中のセントラルメモリー T 細胞の減少であり、それに一致して末梢血中の EB ウイルスの DNA 量も高いことが示された。一部の潜伏感染するウイルスに対する防御が低下している可能性が示唆されている。

## 診断

古典的高 IgE 症候群は、アメリカ国立衛生研究所の診断スコアにより臨床診断されることが多かった。血清 IgE 値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・上気道炎の罹患回数、アトピー性皮膚炎の程度、肺の器質的病変、新生児期の皮疹、カンジダ症、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、関節過伸展、悪性リンパ腫、高口蓋の有無等の臨床診断基準の有無を得点化し、高得点のものを高 IgE 症候群と診断する方法である。これを簡便し、かつ感度と特異度を上げる検討が最近の原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究 (PID 診断・野々山班) で実施され、診断フローチャートに記載の診断基準を提唱している。複合免疫不全症等で高 IgE 血症を呈することのある原発性免疫不全症を除外して、①肺嚢胞、②4 回以上の肺炎、③病的骨折、④4 本以上の乳歯の脱落遅延、⑤カンジダ症の 5 項目のうち 2 項目を満たせば、20 項目の NIH スコア以上の感度と特異度が得られることが明らかになった。

それ以外の広義の高 IgE 症候群に関しては、高 IgE 血症に易感染性を合併し、末梢血中のリンパ球数、CD4、CD8 T 細胞数、B 細胞数、T 細胞増殖反応が正常なものとする。

診断フローチャート



ただし、2歳以下の古典的高IgE症候群患児では、高IgE症候群に特徴的な臨床症状が揃わないことがあるため、この診断基準を満たさない場合でも、遺伝子診断が必要な場合があることに留意する。*ERBIN/ERBB2IP*に既報のD530Y変異が存在しても、この変異のminor allele frequency=7.0x10<sup>-5</sup>のため浸透率が低い等の問題が存在するため、診断には注意が必要である。

治療

古典的高IgE症候群では、新生児期からの重症アトピー性皮膚炎(newborn rash)より疑い早期確定診断できれば、早期治療開始により肺の器質的変化を予防できる可能性がある。

古典的高IgE症候群のほとんどすべての症例において抗菌薬の予防投与が行われている。半数以上の症例で抗真菌薬の予防投与も行われている。黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、一般にはST合剤が用いられている。長期的に使用しても比較的薬剤耐性を誘導しにくい。これ以外にペニシリン耐性のペニシリン系抗菌薬フルクロキサシリンやマクロライド系のアジスロマイシンが投与されることがある。皮膚に高率で黄色ブドウ球菌が常在するので、その菌量をブリーチバス等により減少させると、皮膚炎所見の改善が見られることがある。肺嚢胞を有する症例では、アスペルギルス感染症を合併すると患児の生活の質に大きな悪影響を及ぼすので、アスペルギルスに感受性を有するイトラコナゾール、ポリコナゾール、ポサコナゾール等の抗真菌薬の予防投与が推奨される。予防投薬にもかかわらずアスペルギルス症を発症する症例がある。感染巣となる肺嚢胞を外科的に摘出することも考えられるが、その際の合併症の頻度が高いとの報告があり、手術適応については慎重に検討する必要がある。本症の患児には、特異

抗体の産生不全を認めることがあることから、免疫グロブリンの補充療法を推奨しているグループもあるが、現時点では十分なエビデンスは得られていない。

根治療法として、古典的高 IgE 症候群には非造血系組織の症状がみられるため、造血幹細胞移植はあまり実施されてこなかったが、Th17 細胞の分化障害が細菌・真菌感染症の発症に関与していることが明らかになってきたので、肺の感染症のコントロールが困難な症例では造血幹細胞移植の適応が検討されている。

### フォローアップ指針

肺の器質的変化（気管支拡張症と肺嚢胞）が患児の予後に重要な因子で、胸部 CT 等による定期的フォローアップが重要である。

### 診療上注意すべき点

古典的高 IgE 症候群では、STAT3 の機能低下により肝臓における IL-6 のシグナル伝達が障害されているため、CRP 等の急性期反応の上昇が障害される。そのため、感染初期における重症度マーカーとして、IL-6 などより早期のマーカーを用いることが望ましい。また、患児が感染症に罹患した際、重症感が乏しいことが特徴的である。感染初期の経過観察等に細心の注意が必要であるため、免疫不全症の専門医による経過観察が望ましい。

### 予後・成人期の課題

#### 1) 耳鼻科領域の感染症

古典的高 IgE 症候群においては、小児期だけでなく成人になっても、慢性の中耳炎や副鼻腔炎に罹患する。約半数の症例で慢性副鼻腔炎がみられ、咽頭炎、扁桃炎、咽頭膿瘍、乳突蜂巣炎などがそれぞれ 10%以上の頻度で見られる。起炎菌は緑膿菌が多く、それに次いで黄色ブドウ球菌である。肺炎球菌、大腸菌、クレブジエラ、インフルエンザ桿菌などを起炎菌とするものもある<sup>8)</sup>。これには、前述の特異抗体の産生不全が関与している可能性が示唆されている。

#### 2) 悪性腫瘍

古典的高 IgE 症候群の 5-10%において悪性腫瘍の合併がみられる。組織型は悪性リンパ腫の頻度が高く、非ホジキンとホジキンリンパ腫の両方がみられる。本症における悪性リンパ腫は、原発性免疫不全症に合併する悪性リンパ腫でよく見られる EB ウイルスとの関係は見られない。治療に対する応答性は比較的良好で、CHOP を中心とした化学療法に反応し、造血幹細胞移植を併用することによりコントロールは可能と考えられている。STAT3 はよく知られているようにがん遺伝子であり、さらに最近 STAT3 の活性化型の遺伝子異常で発症する若年型の自己免疫疾患に各種の悪性腫瘍が合併することが報告されており、STAT3 の機能低下で発症する高 IgE 症候群に悪性腫瘍が合併する原因は現在も不明である。

### 社会保障

## 資 料

- 小児慢性特定疾患  
第 10 群-49 高 IgE 症候群
- 指定難病  
65 番 原発性免疫不全症候群

## 2章 推奨

### CQ1. 高 IgE 症候群の診断に必要な検査は何か？

#### 推奨

高 IgE 症候群の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

高 IgE 症候群は、易感染性と高 IgE 血症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

高 IgE 症候群の原因遺伝子には、*STAT3*, *ZNF341*, *IL6ST*, *IL6R*, *PGM3*, *SPINK5*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *CARD11*, *TYK2*, *ERBIN/ERBB2IP* が報告されている。

### CQ2. 高 IgE 症候群に抗菌薬の予防投与は推奨されるか？

#### 推奨

高 IgE 症候群の患児には抗菌薬の予防投与は推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 要約

高 IgE 症候群で頻度の高い細菌感染症は、黄色ブドウ球菌を中心とするグラム陽性菌である。ランダム化比較試験等の強いエビデンスを有する報告は認められないが、フランスの 60 例の *STAT3* 変異による高 IgE 症候群では、その 90% の症例で抗細菌薬の予防投与が実施されている<sup>8)</sup>。

#### 解説

黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、第一選択としては、ST 合剤が用いられる。ペニシリナーゼ耐性のペニシリン系抗菌薬(フルクロキサシリン)やマクロライド系(アジスロマイシン)が投与されることもある。

### CQ3. 高 IgE 症候群に抗真菌薬の予防投与は推奨されるか？

**推奨**

高 IgE 症候群の患児には抗真菌薬の予防投与は推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**要約**

強いエビデンスの報告は認められないが、米国の 69 例の常染色体性顕性（優性）高 IgE 症候群では、その 87%の症例で抗真菌薬の予防投与が実施されている<sup>9)</sup>。

**解説**

真菌対策として、特にアスペルギルス感染症対策として、ボリコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール等の抗真菌薬の予防投与が推奨される。

**CQ4. 高 IgE 症候群に免疫グロブリン補充療法は推奨されるか？**

**推奨**

高 IgE 症候群の患児で、抗菌薬の予防投与で感染症が十分にコントロールできず、抗原特異的抗体産生に障害が見られる症例では考慮される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**要約**

フランスからの報告ではその 53%で、アメリカからの報告ではその 31%で免疫グロブリンの補充療法が実施されている<sup>8,9)</sup>。

**解説**

特異抗体産生不全を認めることから、免疫グロブリン補充療法を推奨しているグループもあるが、十分なエビデンスは得られていない。

**CQ5. 高 IgE 症候群に予防接種は推奨されるか？**

**推奨**

STAT3 異常による高 IgE 症候群には、BCG 等の生ワクチンを含めての予防接種が推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

## 要約

STAT3 異常による高 IgE 症候群の予防接種に関して、2012 年のフランスから 20 例に BCG を接種して 1 例も副反応が見られなかったと報告されている<sup>8)</sup>。

## 解説

2017 年の中国からの報告で、16 例中 2 例の STAT3 異常による高 IgE 症候群で BCG の肺への播種が見られたとの報告があり、今後の推移を注意深く見守る必要がある<sup>10)</sup>。ワクチン接種後に、抗体価上昇の確認が望ましい。STAT3 異常以外の高 IgE 症候群では、疾患に特異的な副反応の報告があり専門家へのコンサルトが必要である。

### CQ6. 高 IgE 症候群に対し、肺嚢胞の外科的切除術は推奨されるか？

#### 推奨

肺嚢胞のアスペルギルス感染症、多剤耐性緑膿菌感染症が抗菌薬投与で改善しない場合には考慮されるが、他の肺の空洞性病変に対する外科的切除術と比較すると合併症の頻度が高く積極的には推奨はできない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

## 要約

アメリカからの STAT3 異常による 32 例の高 IgE 症候群の報告では、その 50%以上で膿胸等の合併症が発症するとされる<sup>9)</sup>。

## 解説

感染巣となる肺嚢胞を外科的に切除することも考えられるが、その際の膿胸等の合併症の頻度が高く報告があり、手術適応については非常に慎重に検討する必要がある<sup>9)</sup>。

### CQ7. 高 IgE 症候群に対し、造血細胞移植は推奨されるか？

#### 推奨

感染症とその他合併症に対して、通常の治療で対処できない場合には、造血細胞移植が考慮される。

エビデンスレベル D 推奨の強さ 2

## 要約

米国からの報告では、69 症例中 4 例で造血細胞移植が実施され、1 例が死亡、1 例が来院中止でフォローアップできず、2 例が生存、1 例で抗菌薬の予防投与と免疫グロブリン補充が中止できたとある<sup>9)</sup>。

## 解説

根治療法として、造血細胞移植が有効な可能性が考えられる。現時点では十分なエビデンスは得られていないが、その適応について検討が必要な症例が存在する。

検索式 2022 年 8 月 31 日

1. “Hyper-IgE syndrome” 713 件
2. “Hyper-IgE syndrome”AND “Prophylaxis” 20 件
3. “Hyper-IgE syndrome”AND “Immunoglobulin replacement” 8 件
4. “Hyper-IgE syndrome”AND “Vaccination” 5 件
5. “Hyper-IgE syndrome”AND “Lung” AND “Surgery” 11 件
6. “Hyper-IgE syndrome”AND “Stem cell transplantation” 38 件

## 参考文献

- 1) Davis, S. D., Schaller, J., Wedgwood, R. J. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. *Lancet*. 1966; 287:1013-1015.
- 2) Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol*.2009; 21:487–492.
- 3) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al., Human inborn errors of immunity: 2019 update. *J Clin Immunol*. 2020; 40:24-40.
- 4) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S. et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007; 448:1058-1062.
- 5) Holland SM, DeLeo FR, Elloumi, HZ et al, STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Engl. J. Med*. 2007; 357:1608-1619.
- 6) Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J. Exp. Med*. 2009; 206:1291-1301.
- 7) Siegel AM, Heimall J, Freeman AF et al., A critical role for STAT3 transcription factor signaling in the development and maintenance of human T cell memory. *Immunity*. 2011; 35:806-818.

- 8) Chandesris MO, Melki I, Natividad A et al., Autosomal dominant STAT3 deficiency and Hyper-IgE syndrome: molecular, Cellular, and Clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)*.2012; 91: e1-19.
- 9) Gernez Y, Freeman AF, Holland SM et al., Autosomal dominant Hyper-IgE syndrome in the USIDNET registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 996-1001.
- 10)Wu J, Chen J, Tian ZQ et al., Clinical manifestations and genetic analysis of 17 patients with autosomal dominant Hyper-IgE syndrome in mainland China. *J Clin Immunol*. 2017; 37: 166-179.

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>1),3)</sup>。

##### 原因・病態

2006年に Roscioli ら<sup>3)</sup>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<sup>4-6)</sup>。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<sup>7),8),9)</sup>。*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<sup>1),10),11)</sup>。

##### 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<sup>1),12)</sup>。

## 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- $\gamma$ 、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
- ・ 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

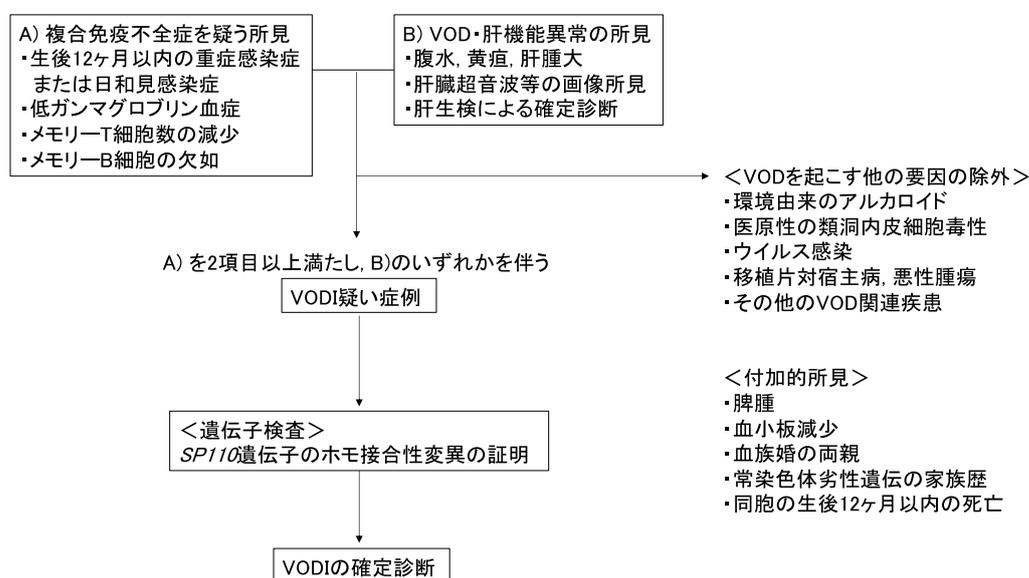
### 3. 付加的所見（VODIに特異的でない）

- ・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<sup>13),14)</sup>。

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<sup>15)・18)</sup>。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<sup>1)</sup>。

### 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<sup>1)</sup>。

### 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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。

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<sup>20)</sup>。

### 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. Venocclusive 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. Venocclusive 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<sup>1)</sup>。

#### 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<sup>2)5)</sup>。

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こしやすく、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<sup>1)</sup>。

**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こ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<sup>2)</sup>。

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<sup>1)</sup>。

**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<sup>2),3)</sup>。

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<sup>1),2)</sup>。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、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

#### 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。*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<sup>9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。

## 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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

## 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<sup>13)</sup>、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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。

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%）<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。

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<sup>20)</sup>。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<sup>23)</sup>。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命的となり注意が必要である<sup>24)</sup>。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

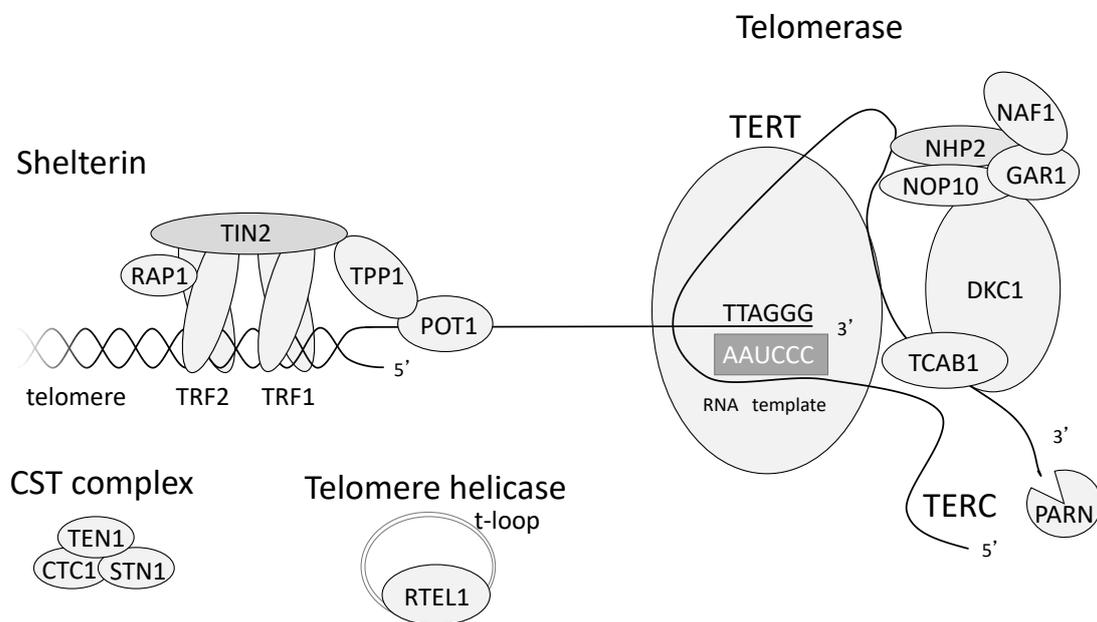


図 2. Flow-FISH 法によるテロメア長の測定

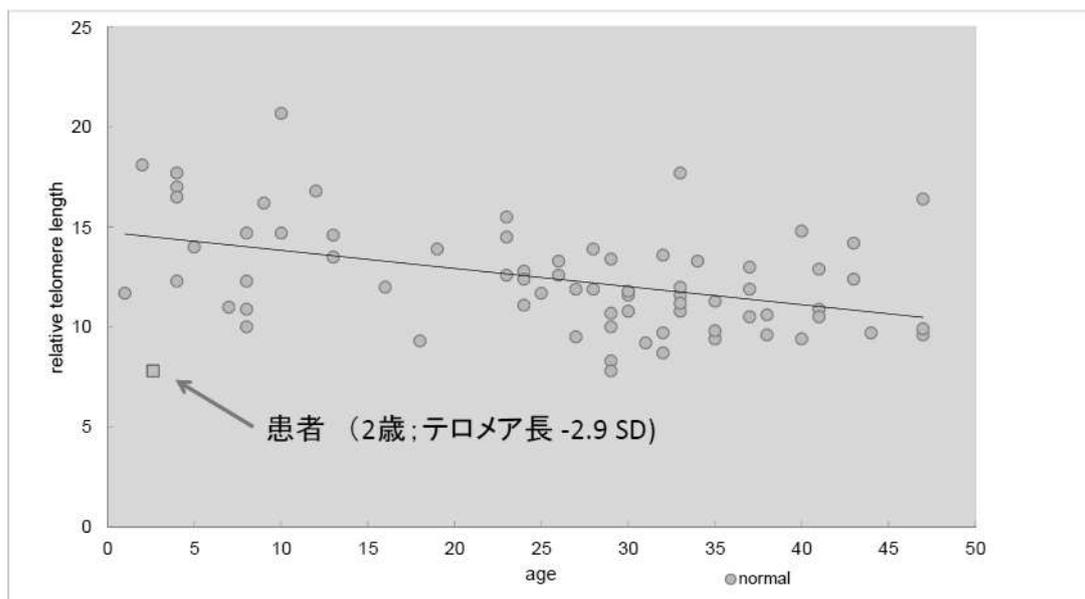
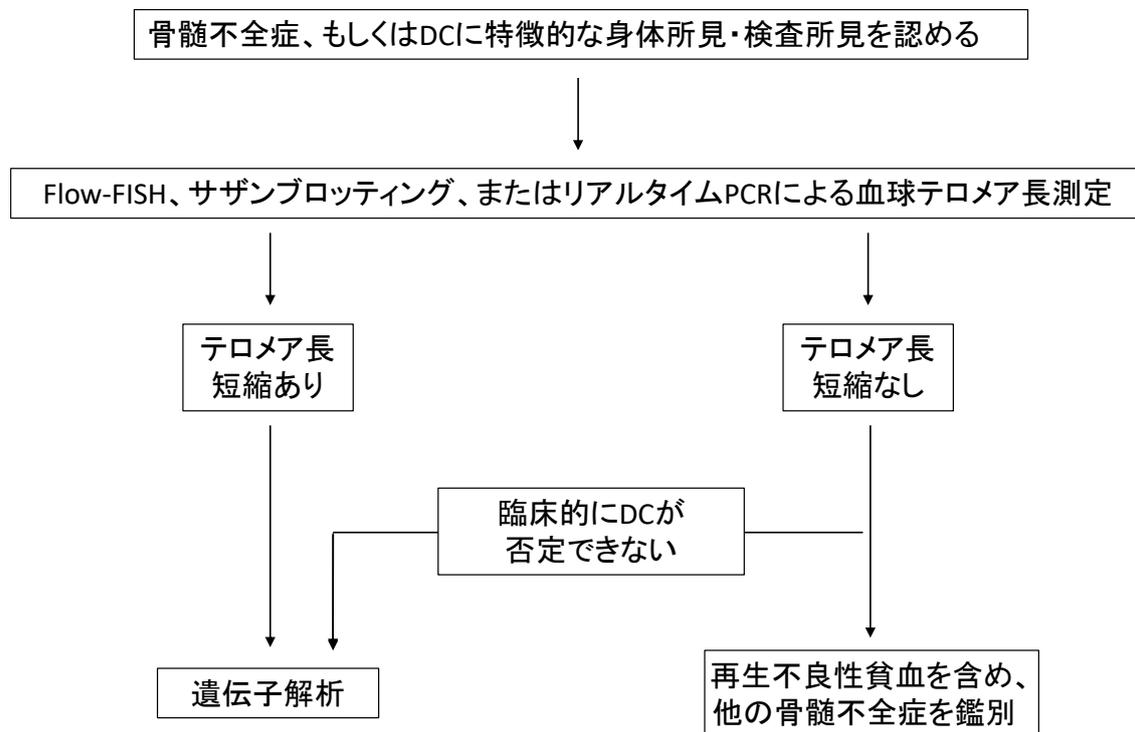


図 3. 診断のフローチャート



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. *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 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) AlSabbagh 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、テロメララーゼ活性を亢進させた<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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。

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<sup>1),2)</sup>。

### 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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) Glouster 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

## 様々なカテゴリーに属する症候群

### 1章 疾患の解説

#### 免疫骨形成異常

免疫骨形成異常 (immunosseous 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。

#### 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<sup>[3]</sup>。知的障害は伴わない。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<sup>[4,5]</sup>。

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<sup>[5]</sup>。

## 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<sup>[6]</sup>。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<sup>[3,7-9]</sup>。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<sup>[10,11]</sup>。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<sup>[9]</sup>。

## 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<sup>[5,13,14]</sup>、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。

**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<sup>[5,15]</sup>。

## 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<sup>[16]</sup>、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<sup>[17]</sup>、*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<sup>[3, 5, 18]</sup>。

## 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<sup>[19, 20]</sup>、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リルにある場合に発症し、常染色体顕性遺伝形式をとる<sup>[21, 22]</sup>。*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<sup>[23]</sup>。

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<sup>[24]</sup>、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<sup>[25]</sup>。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<sup>[25]</sup>。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<sup>[26]</sup>。

### 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<sup>[27]</sup>。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<sup>[26]</sup>。*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<sup>[28, 29]</sup>。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<sup>[30]</sup>。HS は多様なタンパク質リガンドと相互作用

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<sup>[30,31]</sup>。

### 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レ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<sup>[32]</sup>。

### 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<sup>[32]</sup>。

### 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<sup>[32]</sup>。

### 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<sup>[33]</sup>。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<sup>[34-36]</sup>。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<sup>[35]</sup>。

##### 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<sup>[35]</sup>。

##### 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<sup>[37]</sup>。

#### 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<sup>[35]</sup>、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<sup>[38]</sup>、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<sup>[39,40]</sup>。本邦では 1975 年に 1 例の報告がある<sup>[41]</sup>。

### 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<sup>[42]</sup>。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<sup>[39]</sup>。

#### 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<sup>[43]</sup>。

#### 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ント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<sup>[44]</sup>。

#### 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<sup>[45]</sup>。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<sup>[46,47]</sup>。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<sup>[46]</sup>。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<sup>[46,47]</sup>。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<sup>[48]</sup>。

## 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<sup>[48-50]</sup>。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<sup>[49]</sup>。

## 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<sup>[49, 50]</sup>。

### 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<sup>[48, 50]</sup>。

### 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<sup>[51, 52]</sup>。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<sup>[52]</sup>。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<sup>[53]</sup>。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<sup>[54]</sup>。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<sup>[55]</sup>。

### 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<sup>[56]</sup>。

### 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<sup>[56, 57]</sup>。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<sup>[57]</sup>。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<sup>[55]</sup>。

#### 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<sup>[58]</sup>。

#### 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ント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<sup>[53, 54, 56]</sup>。

## 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）<sup>[59]</sup>
- Tricho-Hepato-Enteric 症候群：*TTC37, SKIV2L*（常染色体潜性遺伝形式）<sup>[60]</sup>
- *BCL11B* 欠損症：*BCL11B*（常染色体顕性遺伝形式）<sup>[61]</sup>
- *EPG5* 欠損症（Vici 症候群）：*EPG5*（常染色体潜性遺伝形式）<sup>[62, 63]</sup>
- *HOIL1* 欠損症：*RBCK1*（常染色体潜性遺伝形式）<sup>[64]</sup>

- HOIP 欠損症：*RNF31*（常染色体潜性遺伝形式）<sup>[65]</sup>
- Hennekam-lymphangiectasia-lymphedema 症候群：*CCBE1, FAT4*（常染色体潜性遺伝形式）<sup>[66, 67]</sup>
- Activating *de novo* mutations in nuclear factor, erythroid 2-like2(NFE2L2)：*NFE2L2*（常染色体顕性遺伝形式）<sup>[68]</sup>
- 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）<sup>[69-71]</sup>
- 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）<sup>[72]</sup>
- KMT2A 欠損症（Wiedemann-Steiner 症候群）：*KMT2A*（常染色体顕性遺伝形式）<sup>[73]</sup>
- DIAPH1 欠損症：*DIAPH1*（常染色体潜性遺伝形式）<sup>[74]</sup>
- AIOLOS 欠損症：*IKZF3*（常染色体顕性遺伝形式）<sup>[75, 76]</sup>
- CD28 欠損症：*CD28*（常染色体潜性遺伝形式）<sup>[77]</sup>

## 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ーションを適切に同定し、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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup> (詳細は Schimke 症候群の項を参照)。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<sup>[3]</sup>、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<sup>[4]</sup>。MYSM1 欠損症に対しても造血細胞移植の報告があるが<sup>[5]</sup>、経過とともに血液異常が自然回復した例の報告もあり<sup>[6]</sup>、その適応は慎重な検討が必要である。

#### 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 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, Gungör [corrected to Gungör, 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<sup>[1,2]</sup>、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<sup>[3]</sup>、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 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 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.

## X連鎖無ガンマグロブリン血症

### 1章 疾患の概説

#### 疾患背景

X連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA) は1952年にアメリカの小児科医 Bruton によって報告された[1]。細菌感染症を反復する8歳男児について蛋白電気泳動法を行ったところ、血清のγグロブリン分画が消失していることを発見した。さらにγグロブリン分画を多く含む血漿成分を補充することによって感染頻度が著明に減少することを報告した。ヒトの感染防御を司る蛋白(抗体)がγグロブリン分画に存在することを明らかにし、治療法として免疫グロブリン補充療法を実践し、原発性免疫不全症の歴史的発見である。1993年に独立した2つのグループからXLAの原因遺伝子 Bruton tyrosine kinase (*BTK*) が同定された[2, 3]。XLAはその名の通りX連鎖劣性遺伝形式をとり、基本的には男子にのみ発症するが、1例のみX染色体不活化の異常による女児例が報告されている[4]。発症頻度は出生10~20万人に1人程度とされる[5]。BTKbase (<http://structure.bmc.lu.se/idbase/BTKbase/>) には2015年9月段階で1,375例(1,209家系)が報告され、Global Variome shared LOVD BTK (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/BTK>) には2020年12月段階で1,812のバリエントが報告されている。わが国でも300人以上の患者が存在すると考えられている。

#### 病因・病態

B細胞は骨髄において抗原非依存性に造血幹細胞から遺伝子再構成をしながら、プロB細胞、プレB細胞、未熟B細胞へと分化する。末梢血においてはtransitional B細胞を経て、成熟B細胞へと分化する。ナイーブB細胞から胚中心内で抗原依存性に分化して、メモリーB細胞となり、最終的に免疫グロブリンを産生しうる形質細胞へと分化する。一方、ナイーブB細胞から辺縁帯(B細胞を経て形質細胞に分化する経路もある。*BTK*はプレB細胞レセプター(B cell receptor: BCR) およびBCRの下流に存在するシグナル伝達分子であり、骨髄における前駆B細胞分化に必須である。したがって、XLAではプレB細胞以降の分化障害を認め、低ガンマグロブリン血症を呈する。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1)臨床症状

胎盤を通じて母親からの移行抗体が消失する生後 3 か月頃より中耳炎や肺炎などの細菌感染症を反復するようになり、血清免疫グロブリン値の低値によって気づかれる。学童期または思春期に突然の重症細菌感染症を契機に診断されることもあり、成人になって初めて診断される例も少なくない[6]。一般にウイルス感染に対して易感受性はないが、エンテロウイルス感染に対しては易感受性を示す。家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）があれば、臨床診断は容易であるが、わが国では家族歴を有するのは約 1/3 に過ぎない[7]。

#### 12) 身体所見

扁桃、リンパ節が痕跡程度にしか認められない。

#### 13) 検査所見

血清免疫グロブリン値は典型的には IgG 200mg/dL 以下、IgA および IgM は感度以下であるが、IgG が 300mg/dL 以上の症例もまれではない。末梢血 B 細胞数は抗 CD19 または CD20 モノクローナル抗体による評価を行い、通常 2% を超えることはない。細胞性免疫能は正常である。約 20% の症例で診断前に好中球減少症を合併し、感染症の重症化に関わっている[8]。

#### 14) 鑑別診断

易感染性を伴った低または無ガンマグロブリン血症の患者をみた場合における診断のフローチャートを図 1 に示す。臨床的に XLA と区別しがたい臨床表現型をとりながら、*BTK* 変異の見つからない症例は少なからず存在し、これには常染色体劣性無ガンマグロブリン血症 (*IGHM*, *IGLL1*, *CD79A*, *BLNK*, *PIK3CD*, *TCF3*, *SLC39A7*) ならびに常染色体優性無ガンマグロブリン血症 (*TCF3*, *TOP2B*) が存在する[9]。

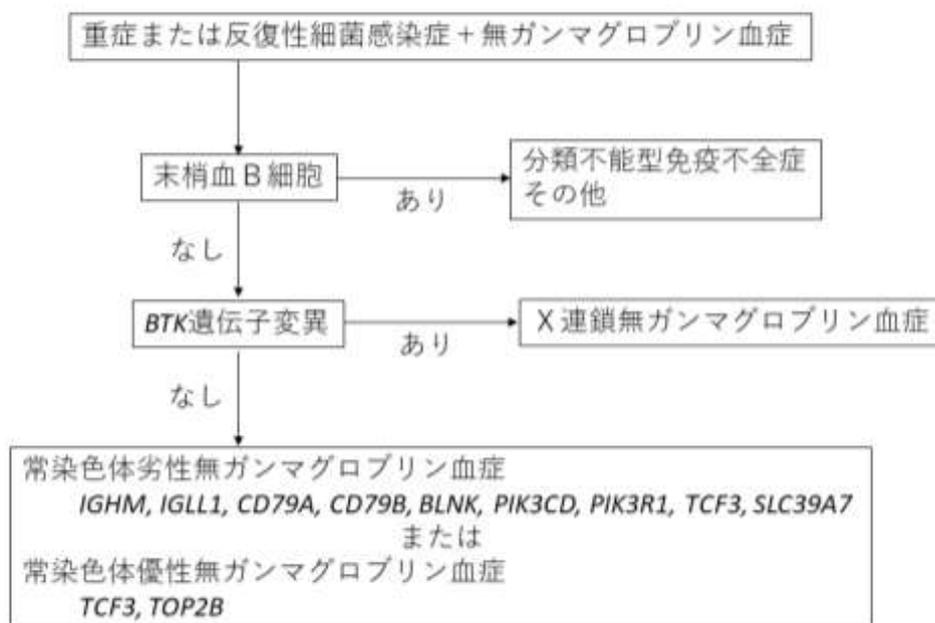


図1 液性免疫不全症における診断のフローチャート

### 15)重症度分類

一生涯にわたり免疫グロブリン補充療法の適応であり、全例重症とする。

### 診断

確定診断は *BTK* 遺伝子解析によるが、フローサイトメトリーにて単球内 *BTK* 蛋白の発現を調べることによって、*XLA* の患者・保因者診断を行うことができる (図2) [10]。

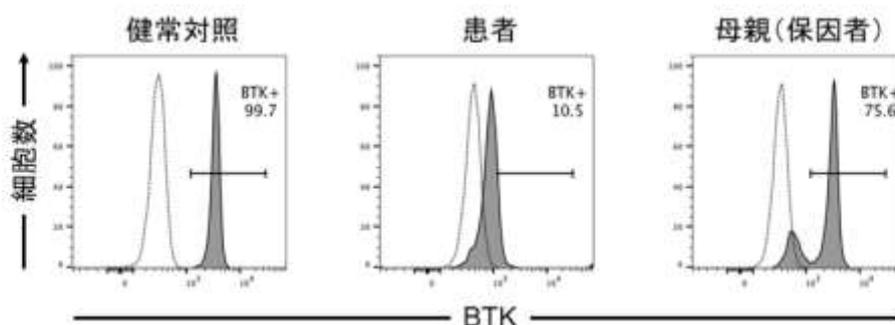


図2 フローサイトメトリーによる単球内 *BTK* 蛋白の発現

### 治療

*XLA* に対する治療の基本は、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である。補充前に血清 *IgG* 値 (*IgG* トラフ値) を  $700\text{mg/dL}$  以上に保つべきであるが、合併する感染症によっては個人によって必要とされる *IgG*

トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は異なる[11]。健常人と同程度に肺炎の発症率を低下させるためには 1,000mg/dL 以上が必要とされる[12]。3-4 週間毎に病院で静注用製剤を点滴投与する方法に加えて、1-2 週毎に在宅で皮下注製剤を投与する方法も保険適用となっており、患者 QOL の向上が期待される[13, 14]。免疫グロブリン定期補充療法を続ける限りは他の原発性免疫不全症と比べると比較的予後良好とされているが、気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症や上皮系悪性腫瘍の合併により、決して予後良好とは言えない。HLA 一致ドナーがいれば、造血細胞移植を考慮してもよいかもしれない[15]。

### フォローアップ指針

思春期以降になるとさまざまな合併症を伴うことがある。気管支拡張症、副鼻腔炎、慢性気管支炎といった慢性呼吸器感染症が比較的多いが、胃がんや大腸がんなどの上皮系悪性腫瘍、慢性脳炎、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter* 感染症などの合併症も少なからず認められ、患者 QOL を妨げ、時に致死的合併症となる。慢性脳炎の原因としてエコーウイルス等のエンテロウイルスが最多であるが[16-18]、アストロウイルスによる脳炎も報告されている[19]。最近 non-*Helicobacter pylori Helicobacter* 感染症が増えており、診断や治療が困難な症例があるため、留意すべきである[20]。

### 診療上注意すべき点

家族歴がなくても易感染性を示す男児で、血清免疫グロブリン低値かつ末梢血 B 細胞欠損を伴う場合には積極的に XLA を疑う。

### 予後、成人期の課題

成人 XLA で合併症がなく一見健常人と変わらない例もあるが、思春期以降は合併症（特に呼吸器合併症）に留意したフォローが必要である。特に問題となる慢性呼吸器感染症の早期診断のためには胸部エックス線、胸部 CT、呼吸機能検査の定期的検査が重要と思われる。その他に *Helicobacter* 感染症、慢性神経疾患、消化器がんといった致死的合併症も少なからず見られるため、漫然と免疫グロブリン補充療法を続けることなく、さまざまな合併症に留意しながら、フォローすべきである。一人の患者さんがいくつもの合併症を抱えることもまれではなく、管理に難渋することもある。

### 社会保障

#### ● 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 1 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 23

- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 文献

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-728.
2. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279-290.
3. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinase. *Nature* 1993; 361: 226-234.
4. Takada H, Kanegane H, Nomura A, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood* 2004; 103: 185-187.
5. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019; 12: 100018.
6. Hashimoto S, Miyawaki T, Futatani T, et al. Atypical X-linked agammaglobulinemia diagnosed in three adults. *Intern Med* 1999; 38: 722-725.
7. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:1012-1020.
8. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Severe neutropenia in Japanese patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2005; 25: 491-495.
9. 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: 24-64.
10. Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 1998; 91: 595-602.
11. 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; 122: 210-212.
12. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137: 21-30.
  13. Kanegane H, Imai K, Yamada M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2014; 34: 204-211.
  14. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, et al. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. *Clin Ther* 2014; 36: 1616-1624.
  15. Ikegame K, Imai K, Yamashita M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 9.
  16. McKinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis.* 1987; 9: 334-356.
  17. Misbah SA, Spickett GP, Ryba PC, et al. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia: case report and literature review. *J Clin Immunol.* 1992; 12: 266-270.
  18. Rudge P, Webster AD, Revesz T, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. *Brain.* 1996; 119: 1-15.
  19. Quan PL, Wagner TA, Briese T, et al. Astrovirus encephalitis in boy with X-linked agammaglobulinemia. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16: 918-925.
  20. Inoue K, Sasaki S, Yasumi T, et al. Helicobacter cinaedi-Associated Refractory Cellulitis in Patients with X-Linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2020; 40: 1132-1137.

## 2章 推奨

**CQ1.** 免疫グロブリン補充療法において必要とされる血清 IgG トラフ値はどれくらいか？

### 推奨

① 700mg/dL 以上が望ましいが、必要とされる IgG トラフ値は個人差がある。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 推奨

② 肺炎発症のリスクを健常者レベルに近づけるには 1,000mg/dL 以上が必要である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

個人差はあるが、700mg/dL 以上が望ましい。肺炎発症のリスクを健常人レベルにするには 1,000mg/dL 以上が必要とされる。

### 解説

免疫グロブリン補充療法における無作為試験の実施はなく、今後も実施される可能性は極めて低いと考えられる。目標とする血清 IgG トラフ値についてはさまざまな報告があるが、個々人によって必要とされる IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は異なるので、700mg/dL 以上は一つの目安に過ぎない[1]。なお XLA において感染フリーとするには 800-1,700mg/dL が必要とされている[2]。2010 年に報告されたメタアナリシスでは、IgG トラフ値を少なくとも 1,000mg/dL 以上とすることで肺炎発症のリスクを健常者レベルまで下げられるとしている[3]。また、別のメタアナリシスでは IgG トラフ値 960mg/dL までは有意に感染症発生率を減少させるが、それ以上に IgG トラフ値を上げても効果は定かではないとの報告がある[4]。

### 検索式

PubMed で 2022 年 9 月 7 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. “immunoglobulin therapy” AND “IgG trough” 167 件
2. “immunodeficiency” AND “IgG level” 3,460 件

### 参考文献

- 1) 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; 122: 210-212.
- 2) Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1354-1360.e4.
- 3) Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137: 21-30.
- 4) Lee JL, Mohamed Shah N, Makmor-Bakry M, et al. A systematic review and Meta-regression analysis on the impact of increasing IgG trough level on infection rates in primary immunodeficiency patients on intravenous IgG therapy. *J Clin Immunol*. 2020; 40:682-698.

**CQ2.** 免疫グロブリン補充療法において静注用製剤と皮下注用製剤のどちらがよいか？

### 推奨

製剤による治療効果の差はないので、製剤の選択は個人の好みや必要性によって決定される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

感染予防効果は製剤の投与量によって決定されるため、製剤の選択は個人に委ねられる。

### 解説

免疫グロブリン補充療法で使用される製剤には静注用のもの（intravenous immunoglobulin: IVIG）と皮下注用のもの（subcutaneous immunoglobulin: SCIG）が存在する。両者の違いについて表 1 に示す。

表 1 IVIG と SCIG の特徴の比較

		IVIG	SCIG
投与	場所	医療機関	自宅など
	実施者	医療従事者	患者、家族など
	頻度	3-4週に1回	1-2週に1回
	時間	1回3時間程度	1回30-60分
	静脈路確保	必要	不要
	1回投与量	400-600mg/kg	50-200mg/kg
薬物動態	血清IgG値	急に上昇	緩徐に上昇
	トラフとピークの差	大きい	小さい
有害事象	全身性の副反応	まれではない	ほとんどない
	局所反応	ほとんどない	多いが徐々に消失

静注用製剤は3-4週間毎に投与が必要であるが、皮下注用製剤は1-2週に1回投与が必要である。感染予防効果はトータルの免疫グロブリン量による。したがって、製剤（投与方法）の選択は個人の好みや必要性によって決定される [1, 2]。皮下には細胞外マトリックス成分があるために、投与量の制限がある。そこで皮下注投与前に細胞外マトリックス成分を融解するヒアルロニダーゼを投与してから、皮下注用製剤を投与する方法もある [3]。この方法により大量投与が可能になり、場合によっては SCIG が月 1 回で済む。

### 検索式

PubMed で 2022 年 9 月 7 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。

1. “gammaglobulin” AND “intravenous” AND “subcutaneous” 36 件

### 参考文献

- 1) Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin replacement therapy: a twenty-year review and current update. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164:151-66.
- 2) Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again. *J Clin Immunol.* 2012; 32:1153-64.

### その他の参考文献

- 1) Angelotti F, Capecchi R, Giannini D, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin (Ig) (fSCIG; HyQvia<sup>®</sup>) in immunodeficiency diseases: real-life data from a monocentric experience. Clin Exp Med. 2020; 20:387-392.

### CQ3. 予防的抗菌薬投与は必要か？

#### 推奨

慢性感染症を合併している場合には、予防的抗菌薬投与を行う。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 要約

全例に対する予防的抗菌薬投与については賛否両論あるが、慢性感染症を合併している場合には行う。

#### 解説

1996年のXLAの総説によると免疫グロブリン補充療法と抗菌薬の予防投与によってXLA患者の長期予後が改善したと記載があるが、詳細は不明である[1]。XLAを含めた55例の抗体産生不全症の約半数で耳鼻科的合併症を認め、予防的抗菌薬投与によって聴覚障害や滲出性中耳炎の発症率を下げるとの報告がある[2]。慢性副鼻腔炎や慢性気管支炎などの呼吸器感染症にはマクロライド系抗菌薬、その他の感染症ではST合剤による予防的抗菌薬投与が適応となる。全例で予防的抗菌薬投与が必要かは議論の余地がある。

#### 検索式

PubMedで2022年9月7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。

1. "X-linked agammaglobulinemia" AND "prophylactic antibiotics" 10件

#### 参考文献

- 1) Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. Medicine (Baltimore) 1996; 75:287-299.
- 2) Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, et al. Otological findings in pediatric patients with hypogammaglobulinemia. Iran J Allergy Asthma Immunol 2014; 13:166-173.

## CQ4. XLA に対して造血細胞移植は適応となるか？

## 推奨

免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、HLA 一致ドナーがいれば、造血細胞移植を治療の選択肢として考慮してもよい。

エビデンスレベル D 推奨の強さ 1

## 要約

治療困難な合併症を伴う XLA 患者に対する造血細胞移植は、非血縁者あるいはハプロ半合致ドナーからの成功例の報告はあるものの、HLA 一致ドナーからの移植であれば、考慮してもよい。

## 解説

Wan ら[1]は 2005 年に世界で初めて HLA1 座不一致臍帯血移植によって XLA が根治したと報告している。Abu-Arja ら[2]は急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) を合併した XLA 患者を経験し、再発 AML に対して HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄破壊的前処置による骨髄移植を施行し、AML の根治に加えて、XLA も根治した。また Ikegame ら[3]は免疫グロブリン補充療法にも関わらず致死感染を合併している XLA 患者に対して、HLA 一致同胞から治療強度を弱めた前処置 (reduced intensity conditioning: RIC) で骨髄移植を行い、液性免疫の再構築を得た。オーストラリアの van Zelm ら[4]は TP53 変異を伴った急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) を発症した XLA の 25 歳男性に対して HLA 一致同胞から末梢血幹細胞移植を行い、ALL の寛解と免疫学的再構築が得られたと報告している。インドから 2 例の XLA に対してトレオスルファンを含む RIC による前処置で HLA 一致同胞から骨髄移植を行い、免疫能の回復が見られたとの報告がある[5]。中国から 2 例の XLA に対して RIC による前処置を行い、移植後シクロフォスファミドを移植片対宿主病予防として使用して、非血縁ならびにハプロ半合致ドナーからの移植を行い、2 例とも免疫学的再構築が得られている[6]。ロシアからはトレオスルファンを基本とする前処置後に HLA 一致非血縁ドナーから TCR $\alpha$   $\beta$ /CD19 除去ハプロ移植を行ったとの報告がある[7]。ノロウイルスの慢性持続感染に罹患した XLA 患者に対して造血細胞移植を行うことによって、免疫学的再構築に先んじてノロウイルスを排除できたという報告もある[8]。また免疫グロブリン補充療法と造血細胞移植にかかるコストを掲載すると免疫グロブリン補充療法の方が安価であるとの計算もある[9]。XLA に対する造血細胞移植はまだエビデン

スは少ないが、リンパ系腫瘍の合併あるいは免疫グロブリン補充療法のみで治療困難な合併症を伴い、かつ HLA 一致ドナーが見つければ、造血細胞移植を治療の選択肢と考慮してもよい。ただしまだ症例数が少ないので、適応については専門医と相談しながら慎重に判断すべきである。

### 検索式

PubMed で 2022 年 9 月 7 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. “X-linked agammaglobulinemia" AND “hematopoietic cell transplantation”  
20 件

### 参考文献

- 1) Wan DM, Liu CF, Wang GJ, et al. [Successful treatment of agammaglobulinemia by HLA-mismatched unrelated cord blood stem cell transplantation--the first case report]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2005; 26:401-403. [In Chinese].
- 2) Abu-Arja RF, Chernin LR, Abusin G, et al. Successful hematopoietic cell transplantation in a patient with X-linked agammaglobulinemia and acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer 2015; 62:1674-1676.
- 3) Ikegame K, Imai K, Yamashita M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. J Hematol Oncol 2016; 9:9.
- 4) van Zelm MC, Pumar M, Shuttleworth P, et al. Functional antibody responses following allogeneic stem cell transplantation for TP53 mutant pre-B-ALL in a patient with X-Linked agammaglobulinemia. Front Immunol. 2019; 10:895.
- 5) Vellaichamy Swaminathan V, Uppuluri R, Patel S, et al. Treosulfan-based reduced toxicity hematopoietic stem cell transplantation in X-linked agammaglobulinemia: A cost-effective alternative to long-term immunoglobulin replacement in developing countries. Pediatr Transplant. 2020; 24:e13625.
- 6) Nie L, Su T, Yang KT, et al. [Peripheral blood stem cell transplantation from HLA-mismatched unrelated donor or haploidentical donor for the treatment of X-linked agammaglobulinemia]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2020; 22:821-827. [In Chinese].

- 7) Laberko A, Sultanova E, Gutovskaya E, et al. Mismatched related vs matched unrelated donors in TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted HSCT for primary immunodeficiencies. *Blood*. 2019; 134:1755-1763.
- 8) Shillitoe BMJ, Ponsford M, Slatter MA, et al. Haematopoietic stem cell transplant for Norovirus-Induced intestinal failure in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2021; 41:1574-1581.
- 9) Sun D, Heimall JR, Greenhawt MJ, et al. Cost utility of lifelong immunoglobulin replacement therapy vs hematopoietic stem cell transplant to treat agammaglobulinemia. *JAMA Pediatr*. 2022; 176:176-184.

#### CQ5. XLA に対して予防接種は行うべきか？

##### 推奨

- ① 予防接種は不要であるが、不活化ワクチンは接種してもよい。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

##### 推奨

- ② 生ワクチンは禁忌であるが、BCG は接種してもよい。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

##### 推奨

- ③ SARS-CoV-2 ワクチンは安全であるが、効果は限定的である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

BCG を除く生ワクチンは禁忌である。不活化ワクチンは接種してもよいが、効果は明らかではない。

#### 解説

XLA 患者はワクチン接種による抗体産生は認められないと考えられており、ワクチン接種は不要である。しかし T 細胞機能は正常であることから、T 細胞を介する免疫反応を期待して、不活化ワクチン（特にインフルエンザワクチン）を接種している臨床医もいる。なお新型インフルエンザに対するワクチンについてはグロブリン製剤中に抗体が存在しないため、その接種を推奨する。一方、生ワクチンは禁忌である。XLA の患者からポリオウイルスは分離できなかったとの報告[1]もあるが、XLA を含む原発性免疫不全症の患者の一部でポリオウイルス

スが持続的に分離されたとの報告がある[2-4]。ポリオワクチン株のうちの3型が選択的に検出されたとの報告がある[5-7]。XLA患者由来の樹状細胞におけるI型ならびにIII型インターフェロン産生はインフルエンザに対しては正常だが、ポリオワクチンに対して低反応であることが示され、このことがXLA患者におけるエンテロウイルスに対する易感受性と関係している可能性がある[8]。現在の日本ではポリオワクチンはすべて不活化ワクチンに切り替わったので、ワクチンによる副反応の心配はない。BCGワクチンによる有害事象の報告はなく、専門医と相談の上、BCGは接種してもよい。

XLAを含む46例の抗体産生不全症の患者にSARS-CoV-2ワクチンを接種したところ、副反応は健常者と同レベルであり、一部抗体反応が弱い患者もいたが、抗体反応は認められた[9]。

### 検索式

PubMedで2022年12月13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9件を参考文献とした。

1. “X-linked agammaglobulinemia” AND “vaccine” 46件

### 参考文献

- 1) Fiore L, Plebani A, Buttinelli G, et al. Search for poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2004; 111:98-102.
- 2) Mamishi S, Shahmahmoudi S, Tabatabaie H, et al. Novel BTK mutation presenting with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Eur J Pediatr*. 2008; 167:1335-8.
- 3) de Silva R, Gunasena S, Ratnayake D, et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine* 2012; 30:7561-7565.
- 4) Galal NM, Meshal S, ElHawary R, et al. Poliovirus excretion following vaccination with live poliovirus vaccine in patients with primary immunodeficiency disorders: clinicians' perspectives in the endgame plan for polio eradication. *BMC Res Notes*. 2018; 11:717.
- 5) Shahmahmoudi S, Parvaneh N, Burns C, et al. Isolation of a type 3 vaccine-derived poliovirus (VDPV) from an Iranian child with X-linked agammaglobulinemia. *Virus Res*. 2008; 137:168-72.

- 6) Foiadelli T, Savasta S, Battistone A, et al. Nucleotide variation in Sabin type 3 poliovirus from an Albanian infant with agammaglobulinemia and vaccine associated poliomyelitis. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:277.
- 7) Jallow S, Wilmschurst JM, Howard W, et al. Accelerated immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus serotype 3 sequence evolution rate in an 11-week-old boy with X-linked agammaglobulinemia and perinatal human immunodeficiency virus exposure. *Clin Infect Dis.* 2020; 70:132-135.
- 8) Luk ADW, Ni K, Wu Y, et al. Type I and III interferon productions are impaired in X-Linked agammaglobulinemia patients toward poliovirus but not influenza virus. *Front Immunol.* 2018 Aug 10; 9:1826.
- 9) Kralickova P, Jankovicova K, Sejkorova I, et al. Immunogenicity and safety of the Spikevax® (Moderna) mRNA SARS-CoV-2 vaccine in Patients with primary humoral immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022; 183(12):1297-1310.

## 分類不能型免疫不全症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

Common variable immunodeficiency (CVID)は、1970年代に発生数が多く (Common) 多彩な臨床症状を取る (Variable)、当時分類不能な疾患であるために暫定的につけられた名称がそのまま持続しているものであり、分類不能型免疫不全症と翻訳されている。近年、CVIDの病態は徐々に明らかになってきており、一部では原因遺伝子も判明している。一方、CVIDと暫定的に診断されている中に、複合免疫不全症 (CID)、B細胞欠損症、免疫グロブリンクラススイッチ異常症 (高IgM症候群)、などの疾患が含まれやすいため、注意が必要である。「分類不能型」の暫定診断のために正確な診断と適切な治療が妨げられている可能性があるため、疾患の正確な理解が必要である。

現時点での定義は、欧州免疫不全症学会 (ESID) が2019年に発表したもの<sup>1</sup>と、小児慢性特定疾病診断の手引きによるもの<sup>2</sup>が参考になる。基本的には、「成熟Bリンパ球、特に記憶B細胞、および抗体産生細胞である形質細胞への分化障害による低ガンマグロブリン血症のため、易感染性を呈する原発性免疫不全症候群である」と考えられている<sup>1</sup>。

正確な患者数は不明だが、抗体産生不全は、自己炎症性疾患を除いた原発性免疫不全症の1/3程度を占めることが分かっており、原発性免疫不全症を1/10000人ほどと考えると (全国で1万人)、2500人程度と考えられる。個々の遺伝子異常症については、かなり稀で、たとえばICOS欠損症は全国に2家系のみで、CD19は1家系、LRBA、IKZF1は数家系である。欧米で比較的多いとされるTACI欠損症も日本では数家系にとどまる。

#### 病因・病態

図1にB細胞分化とその障害による抗体産生不全症の代表的な疾患・遺伝子異常を示す。B細胞は骨髄の前駆細胞から分化し、末梢に出た後は、二次リンパ組織 (扁桃、リンパ節、脾臓、小腸パイエル板などの粘膜関連リンパ組織: mucosa associated lymphoid tissue: MALT) で抗原に出会うと活性化して増殖し、一部は主に濾胞性T細胞 (follicular helper T: TFH) からの刺激を受けて、クラススイッチした上で、抗体産生細胞 (形質細胞) へ分化し、抗体産生する。抗体産生細胞に分化しなかった細胞は体細胞突然変異により抗原に対する親和性が高くなったCD27<sup>+</sup>記憶B細胞として、次の感染に備える。T細胞にも異常がある場合に

は、複合免疫不全症になるが、完全欠損し、乳児期に発症する重症複合免疫不全症 (SCID) とは異なり、遅発型複合免疫不全症 (LOCID) の病型となる。B 細胞の初期分化が障害されると、B 細胞欠損症となる。Ig クラススイッチ異常症は、高 IgM 症候群 (HIGM) であるが、活性化 PI3K  $\delta$  症候群 (APDS) は、B 細胞活性化の度合いにより HIGM にも CVID にもなりうる。移行 B 細胞から直接短期生存形質細胞となるため、IgM が増加することが多い。また、一部は T 細胞非依存性のクラススイッチにより、IgG1 が産生されるが、IgA、IgG2 の低下がよくみられる。ICF 症候群や、NF  $\kappa$  B 経路の異常症などは、メモリー B 細胞が欠損する

図 2 には、B 細胞の活性化・増殖とクラススイッチ、抗体産生細胞への分化に関わる分子の分類を示す。B 細胞受容体シグナルが障害されると B 細胞の初期分化が障害されるため B 細胞欠損症になるが、機能残存型変異では、CVID の表現型となることもある。T 細胞表面のリガンド(①) やサイトカイン (②)、あるいは細胞表面受容体 (③)、さらに細胞内シグナル伝達分子 (④) や分化に必要な転写因子 (⑤) の障害で、活性化・増殖や記憶細胞、抗体産生細胞への分化、抗体の産生・分泌が障害されると CVID を呈する。

図 1 : B 細胞分化と CVID

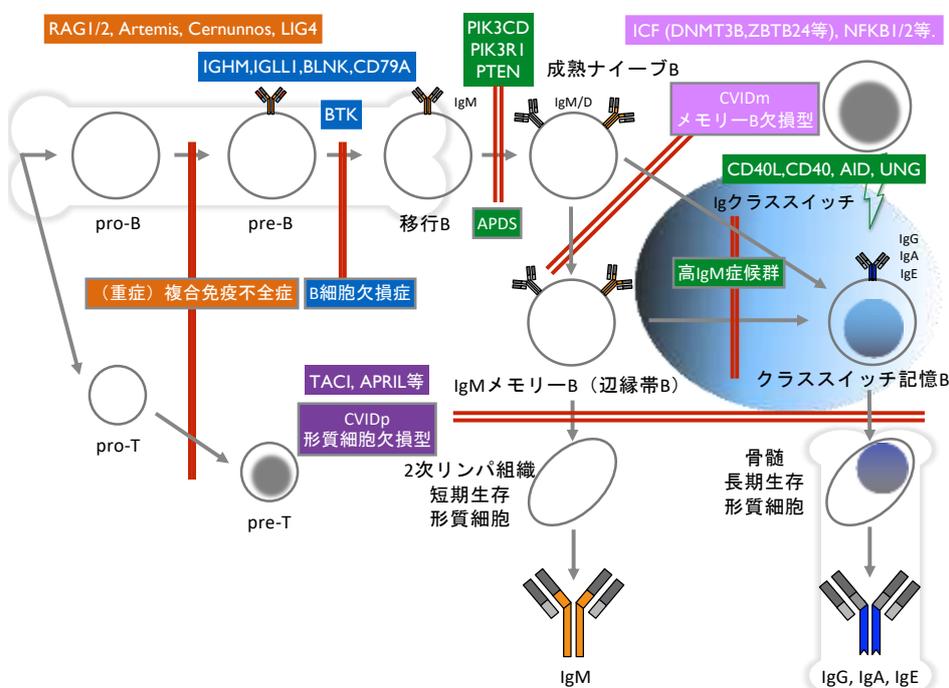
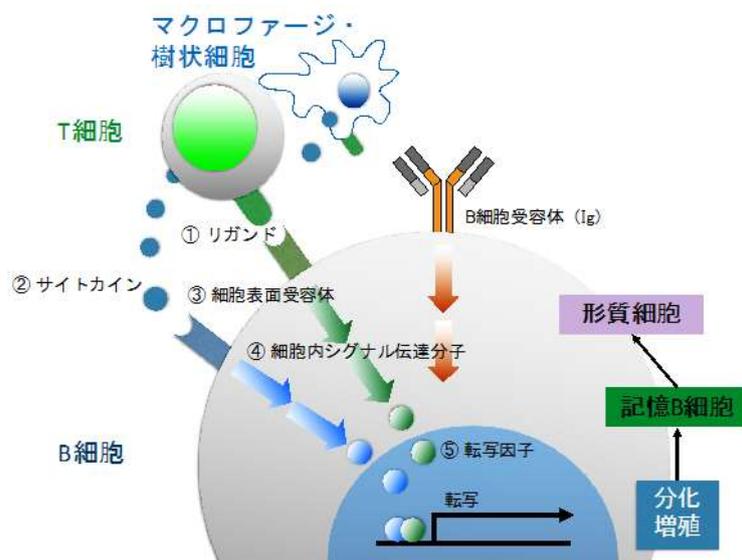


図 2 : B 細胞への刺激・細胞内シグナル伝達と CVID の原因遺伝子



CVID の原因遺伝子については、以下のものが知られているが、不明なものがほとんどである

- (1) CD19 複合体分子異常: CD19, CD21, CD81
- (2) 副刺激分子異常: CD20, ICOS, ICOSL, TACI, BAFF-R, TWEAK, APRIL, IL-21, IL-21R
- (4) NF $\kappa$ B 異常: NF $\kappa$ B1, NF $\kappa$ B2
- (5) PI3K 異常: PIK3CD, PIK3R1, PTEN, PIK3CG など
- (6) 転写因子異常: Ikaros (IKZF1), Aiolos/IKZF3, TCF3(E2A,E47)など
- (7) その他: MOGS, TRNT1, IRFBP2, ATP6AP1, ARHGEF1, SH3KBP1/CIN85, SEC61A1, CTNNB1 など

### 臨床像と重症度分類

#### 1) 臨床症状

反復する細菌感染症（主に呼吸器感染症）を主徴とするが、重症感染症は比較的少ない。日和見感染症を呈する場合は、T 細胞性免疫不全症の合併（遅発型複合免疫不全症）を考える。合併症による症状が前面に出ることもある。

#### 2) 身体所見

リンパ増殖症（扁桃腫大、肝腫大、脾腫、表在・深部リンパ節腫脹、腸内リンパ組織腫脹など）、肉芽腫様病変、自己免疫疾患（自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少症、自己免疫性内分泌疾患、腸炎など）、悪性腫瘍（悪性リンパ腫

など)をしばしば合併する。

### 3) 検査所見

1. 血清 IgG の低下を示し、IgA または IgM の低下も伴う。いずれも、年齢正常値を確認する。B 細胞分化障害による B 細胞減少、あるいは形質細胞分化障害では IgM の低下が多く見られる。

2. 予防接種に対する反応の低下または欠損を示す。

3. CD27+CD19+メモリーB細胞の減少を認める。多くの症例で、IgD-IgM-CD27+CD19+クラススイッチ記憶 B 細胞の減少を認める。一部の症例では、クラススイッチ記憶 B 細胞は存在するが、IgM+CD27+CD19+辺縁帯 (記憶) B 細胞が減少している。

4. CD27+38+24-19+形質芽細胞の減少を認める。

### 4) 合併症

1. 自己免疫疾患・自己炎症性疾患：自己免疫性溶血性貧血、血小板減少、乾癬、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、関節炎、などを 10-20%で合併する。

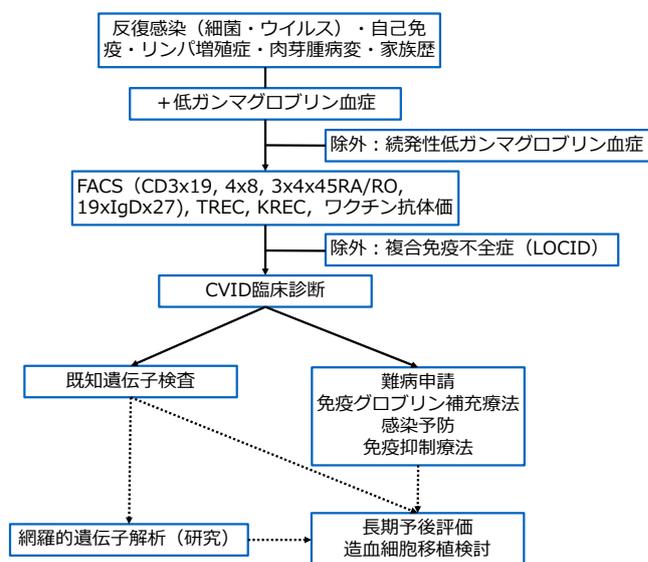
2. 10-20%で悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を合併する。

3. 気道感染症を繰り返す例では、気管支拡張症を呈することも多い。

### 5) 鑑別診断

診断基準に従った診断のフローチャートを図 3 に示す。反復感染 (細菌・ウイルス)・自己免疫・リンパ増殖症・肉芽腫病変・家族歴のいずれかを認める患者で、低ガンマグロブリン血症を伴っている場合 (年齢正常値に気をつける)、続発性低ガンマグロブリン血症となる原因がないか検討し、ある場合は除外する。続発性低ガンマグロブリン血症になる原因としては、感染症、蛋白喪失、薬剤、悪性腫瘍などがあげられる。次にワクチン抗体価の低下あるいは、FACS によりメモリーB細胞減少を確認できれば、CVID の臨床診断となる。TREC 低値や PHA 芽球化反応の低下、CD45RA+CD4+CD3+T 細胞の減少がある場合は、遅発型複合免疫不全症の可能性があるため注意する。

図 3：診断フローチャート



CVID と鑑別が必要な免疫不全症として以下の遺伝子の異常がある。

(1) 複合免疫不全症 (SCID を含む)

*IL2RG, RAG1, RAG2, Artemis, LIG4, Cernunnos/NHEJ1, ADA, CD25, STAT5b, ITK, DOCK8, DOCK2, MSN* など

(2) 胸腺異常症

*DGS(22q11.2del, TBX1), CHARGE 症候群 (CHD), FoxN1, Jacobsen 症候群* など

(3) DNA 修復異常症

*ATM, NBS1, BLM, POLE1, POLE2, LIG1, PMS2, RNF168* など

(4) ICF 症候群

*DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS*

(5) 骨異型性を伴う免疫不全症

*CHH (RMRP), MYSM1, MOPD1, EXTL3*

(6) NF $\kappa$ B 経路異常症

*NEMO/IKBKG, IKB $\alpha$  /NFKBIA, IKBKB, HOIL1/RBCK1, HOIP/RNF31*

(7) B 細胞欠損症

*BTK,  $\mu$  heavy chain, Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ ,  $\lambda 5$ , BLNK* など

(8) 免疫グロブリンクラススイッチ異常症 (高 IgM 症候群)

*CD40LG, CD40, AID, UNG, INO80, MSH6* など

(9) リンパ増殖性疾患

*SAP, XIAP, ITK, CD27, CD70, CD137/TNFRSF9/4-1BB, MAGT1,*

*PRKCD* など

(10) 自己免疫性リンパ増殖性疾患: *CTLA4, LRBA* など

(11) 胸腺腫を伴う免疫不全症: Good 症候群

(12) その他の症候群

WHIM, Kabuki 症候群 (*KMT2D, KDM6A*), WDSTS (*KMT2A*), *TTC7A*,  
THE 症候群 (*TTC37, SKIV2L*), Vici 症候群 (*EPG5*),  
*VODI (SP110)*, Hennekam 症候群 (*CCBE1, FAT4, NFE2L2* など

#### 6) 重症度分類

免疫グロブリン補充療法が生涯にわたり必要であり、全例重症とする。

#### 診断

以下の①、かつ②、かつ③または④または⑤、かつ⑥を満たす患者

① 下記の臨床症状のうち少なくとも一つを有する

- ・ 易感染性
- ・ 自己免疫症状
- ・ リンパ増殖症（扁桃腫大、肝腫大、脾腫、表在・深部リンパ節腫脹、腸内リンパ組織腫脹など）
- ・ 肉芽腫様病変
- ・ 抗体産生不全症の家族歴

② IgG 低値を示し、IgM か IgA、あるいは両者が低値を示すこと（年齢を考慮し-2SD 以下）

③ 予防接種あるいは罹患病原体に対する抗体反応の欠損または低下を示すこと

④ クラススイッチ記憶 B 細胞 (IgD-CD27+CD19+ または CD20+) の減少

⑤ CD27+24-38+CD19+ 形質細胞の減少

(Ding Y, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 PMID: 29746882. 参照)

⑥ 続発性抗体産生不全症ではないこと（感染症、蛋白喪失、薬剤性、悪性腫瘍など）

#### 参考所見

① 2 歳以降の発症であること。2 歳までは、乳児一過性低ガンマグロブリン血症の可能性、逆に LOCID（軽症 SCID）の可能性もあるため注意する。

② 末梢血 B 細胞 1%以上であること（進行性に 1%以下になり B 細胞欠損になる場合もある）

③ 遅発型複合免疫不全症（TREC 低値、PHA 芽球化反応低値）であることもあるので注意する。

④ IgA 欠損症の経過中に CVID に移行することがあり、また逆の可能性もある

⑤ CVID の既知の原因遺伝子には以下のものがあるので、保険診療での遺伝子検査を行うが、不明なものがほとんどである

- (1) CD19 複合体分子異常: CD19, CD21, CD81
- (2) 副刺激分子異常: CD20, ICOS, ICOSL, TACI, BAFF-R, TWEAK, APRIL, IL-21, IL-21R
- (4) NF $\kappa$ B 異常: NF $\kappa$ B1, NF $\kappa$ B2
- (5) PI3K 異常: PIK3CD, PIK3R1, PTEN, PIK3CG など
- (6) 転写因子異常: Ikaros (IKZF1), Aiolos/IKZF3, TCF3(E2A,E47)など
- (7) その他: MOGS, TRNT1, IRFBP2, ATP6AP1, ARHGEF1, SH3KBP1/CIN85, SEC61A1, CTNNB1 など

## 治療

### A. 免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリン製剤（静注および皮下注）の定期補充により改善が得られることが多い。IgG 700～1000mg/dl を目安とするが、患者の易感染状態に応じて適宜増減する。

### B. 感染予防

一部の患者でみられる T 細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは、易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。また、マクロライド系抗菌薬の予防投薬も有用である。

### C. 各種感染症罹患時の治療

細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入が必要である。免疫グロブリンの追加投与も必要となる。

### D. 免疫抑制療法

多くの患者が自己免疫性疾患、自己炎症性疾患を合併するため、様々な免疫抑制薬が必要となることも多い。シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メソトレキセート、ロイケリンなどに加え、生物学的製剤である、TNF $\alpha$  阻害薬、アバタセプトなどが必要になることもある。

### E. 造血細胞移植

CVID の一部は 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造血幹細胞移植が検討される。現在のところその成績は 50%程度と必ずしもよくはないが、原因遺伝子の解明とともに、向上す

ることが期待される<sup>2</sup>。非血縁者間移植や臍帯血移植も検討の必要はある。

### フォローアップ指針

小児期（特に年少児）診断例では、常に複合免疫不全症の可能性を考え、定期的に TREC、ナイーブ T 細胞の測定を行う。逆にメモリー B 細胞が回復してくる例もあるため、IgA の推移に気をつける。成人科への移行についても 15 歳以後には積極的に検討する。

成人期診断例でも、複合免疫不全症の可能性を考え、日和見感染症の有無に気をつける。合併症は小児例に比べ、高頻度に見られるため、内科などと適宜連携して診療を行う。

### 診療上注意すべき点

CVID は成人発症例が多く、内科（膠原病内科、リウマチ内科、消化器内科、血液内科、神経内科、など）との連携が不可欠である。

### 予後、成人期の課題

CVID の一部、特に合併症がない群、および TREC, KREC が正常な群は、免疫グロブリン補充、予防的抗菌薬を用いることで長期予後は良好であるが、合併症を有する群あるいは TREC, KREC 陰性群、T 細胞機能不全を呈する CVID の予後は不良である<sup>3,4</sup>。こうした患者については、根治療法は造血細胞移植のみであるが、成人例では移植後合併症が問題になるケースが多く、臓器障害のため移植を断念せざるを得ないこともある。一方で、造血細胞移植を施行し長期生存を得ている症例も、晩期合併症のフォローアップは必須である。成人で発見された患者の場合、その移植適応については血液内科を中心とした内科医と連携した検討が必要である。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 3 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 24

- 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 文献

1. <http://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>
2. [https://www.shouman.jp/disease/details/10\\_03\\_024/](https://www.shouman.jp/disease/details/10_03_024/)
3. Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. “A rose is a rose is a rose,” but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? Adv Immunol 2011;111:47–107.

4. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:988–997.e6.
5. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112:277–86.

## 2章 推奨

### CQ1. CVID 診断時に重要な鑑別診断およびそのために必要な検査はなにか？

#### 推奨

① 二次性低ガンマグロブリン血症および遅発性複合免疫不全症 (LOCID; late onset combined immunodeficiency) の除外診断が必要である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 推奨

② 末梢血 T・B 細胞数 (CD4/CD8 比、CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> (ナイーブ) T 細胞、CD19<sup>+</sup> B 細胞)、TREC<sub>s</sub> の評価を行い、T 細胞機能異常がないことを確認する必要がある。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 解説

CVID は抗体産生細胞の選択的な機能異常症によって定義され、その他複合免疫不全症や続発性免疫不全症とは臨床症状・治療が異なり、これらの除外診断が必要である。二次性低ガンマグロブリン血症をきたす原因として、薬剤性 (ステロイド、リツキシマブ、抗てんかん薬など)、悪性腫瘍・骨髄不全、胸腺腫、血管外漏出 (蛋白漏出性胃腸症、ネフローゼなど) を鑑別する<sup>1</sup>。さらに、本邦およびヨーロッパのグループの観察研究にて、CVID の一部に T 細胞機能異常に伴い日和見感染症や悪性腫瘍・自己免疫疾患を合併するより予後の悪い一群が存在することが示された (LOCID)<sup>2,3</sup>。LOCID では B 細胞数減少、CD4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞数減少、特に CD45RA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>ナイーブヘルパー T 細胞の減少が特徴的であり、ナイーブ T 細胞の新性能を示す TREC<sub>s</sub> が低値となるため、CVID 診断時にはこれらの評価を行い、T 細胞機能異常の有無を鑑別する必要がある<sup>3</sup>。

#### 参考文献

- 1) Salzer U, Warnatz K, and Peter HH. Common variable immunodeficiency: an update. *Arthritis Res Ther* 2012 24;14:223.
- 2) Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis* 2009 1; 49:1329-38.

- 3) Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, et al. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin  $\kappa$ -deleting recombination excision circles. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1437-1440.e5.

**CQ2.** CVID に対する免疫グロブリン補充療法における目標血清 IgG トラフ値はどれくらいか？

**推奨**

① 感染予防に十分な血清 IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）には個人差があり、十分量のトラフ値を患者ごとに設定する必要がある。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

**推奨**

② 肺炎発症リスクを健常者レベルに近づけるためには 1,000mg/dL 以上の血清 IgG トラフ値が必要である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

**解説**

CVID を含む原発性免疫不全症患者に対する免疫グロブリン補充療法と感染症発症頻度についての 2 例の観察研究が報告され<sup>1</sup>、感染症発症頻度の改善のため必要な IgG トラフ値（生物学的 IgG トラフ値）は患者個人間で異なる（症例 1 は 900mg/dL、症例 2 は 700mg/dL）ことが示された。症例ごとに症状に応じて適切な目標トラフ値を設定することが重要である。

さらに、2010 年に報告された既報 17 研究 676 症例を対象としたメタアナリシス<sup>2</sup>では、肺炎罹患頻度を健常者レベルに近づけるためには 1,000mg/dL 以上が必要であることが示された。これらの目標値を参考とし、患者ごとの感染症状に応じて、適切な生物学的 IgG トラフ値を維持するよう補充療法を行うことが重要である。

同様のメタアナリシス研究は、2020 年に行われ、既報 28 研究 1,218 症例（CVID775 例、XLA220 例を含む）を対象とし、感染症罹患率が、960mg/dL までは、100mg/dL 上がるごとに 13%減少することが示された<sup>3</sup>。

**参考文献**

- 1) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, and Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:210-2.
- 2) Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, and Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137:21-30.
- 3) Lee JL, Mohamed Shah N, Makmor-Bakry M, et al. A systematic review and Meta-regression analysis on the impact of increasing IgG trough level on infection rates in primary immunodeficiency patients on intravenous IgG therapy. *J Clin Immunol*. 2020; 40:682-698

**CQ3.** CVID 患者に対し、造血細胞移植は推奨されるか？

**推奨**

① 十分な免疫グロブリン補充療法、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合、造血細胞移植が考慮される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

**推奨**

② CVID の原因遺伝子によって長期予後・移植成績が異なるため、可能な限り遺伝学的な解析を行い、原因遺伝子に応じて移植療法を最適化することが望ましい。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**解説**

CVID を対象とした造血細胞移植の報告は限られており<sup>1,2</sup>、生存率 50%程度と成績は決して良くないが、生存している症例では高頻度に低ガンマグロブリン血症や自己免疫・悪性リンパ腫といった合併症の改善が報告され、有効性も示唆される。十分な感染予防・合併症治療を行っても治療困難な一部の症例に対しては造血細胞移植が考慮されると考えられる。

一方、近年の網羅的遺伝子解析技術の進歩により、従来 CVID と診断されていた症例の中で多くの原因遺伝子が同定され (*PIK3CD*、*NFKB1*、*NFKB2*、*CTLA4*、*STAT1* など)、それら原因遺伝子ごとに長期予後や造血細胞移植の適応・適切な前処置の議論が進んでいる<sup>3,4,5,6</sup>。また、特に LOCID の原因の一部である DNA 修復異常を伴う一群 (*RAG1*、*RAG2*、*Artemis*、*LIG4* など) で

は、移植前処置の化学療法や放射線治療に高感受性を示し、骨髄破壊的前処置に対して致命的な移植合併症を発症する可能性がある<sup>7)</sup>。

よって、可能な限り移植療法前にCVIDの原因遺伝子検索を行うことが重要であり、原因遺伝子に応じて適切な長期的治療を検討し、必要な症例に対して造血細胞移植を施行することが望ましい。

#### 参考文献

- 1) Rizzi M, Neumann C, Fielding AK, Marks R, Goldacker S, Thaventhiran J, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1371-1374.
- 2) Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:988-997.e6.
- 3) Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC, Neven B, Fischer A, Suarez F, et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; 139:1046-1049.
- 4) Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Yoshida K, Kamae C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase  $\delta$  syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol* 2018 pii: S0091-6749(18)30707-3.[Epub ahead of print]
- 5) Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018 pii: S0091-6749(18)30630-4. [Epub ahead of print]
- 6) Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:704-717.e5.
- 7) Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Blessing J, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:322-328.e10.

## 高 IgM 症候群 (Hyper IgM syndrome: HIGM)

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

高 IgM 症候群 (Hyper IgM syndrome: HIGM) は、繰り返す細菌感染症などの易感染性を呈し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値であることを特徴とする症候群である。1961 年に Rosen らによって初めて報告され<sup>1)</sup>、1990 年代に入り、CD40L 欠損症 (HIGM1 or XHIGM) がその原因であることが報告された<sup>2,3)</sup>。以降も、AID 欠損症 (HIGM2)<sup>4,5)</sup>、CD40 欠損症 (HIGM3)<sup>6)</sup>、UNG 欠損症 (HIGM5)<sup>7)</sup> が同定され、HIGM4 は、HIGM2 に似た臨床像を呈するも原因不明な疾患として報告された<sup>8)</sup>。HIGM2 の多くは常染色体劣性遺伝形式だが、一部の症例では常染色体優性遺伝も報告されている<sup>9),10)</sup>。その後も、ミスマッチ修復異常症 (MSH6, MLH1, PMS2)、常染色体優性遺伝の PI3 キナーゼ δ 活性化症候群 1 型 (APDS1)、2 型 (APDS2)、に加え、毛細血管拡張性運動失調症 (AT)、Cernunnos 欠損症、X連鎖性遺伝の NEMO 異常症など、多数の遺伝子異常で HIGM の臨床像を呈することが報告されている<sup>11)</sup>。

原発性免疫不全症の分類では、1974 年に世界保健機関 (WHO) 分類へ記載され<sup>12)</sup>、最新の IUIS 分類では、カテゴリー 3 の抗体産生不全症のなかに、高 IgM 症候群として、AID 欠損症 (HIGM2)、UNG 欠損症 (HIGM5)、INO80 欠損症、MSH6 欠損症が記載されている<sup>13)</sup>。HIGM1 と HIGM3 は、その病態から、カテゴリー 1 の複合免疫不全症に分類されている。また、PMS2 欠損症は、DNA 損傷修復異常症として、カテゴリー 2 の免疫不全を伴う特徴的な症候群に分類されている。

HIGM は、原発性免疫不全症の 0.3-2.9% を占めるとされ、HIGM1 がそのうち最多で、HIGM の約半数を占めるとされる。最も多い HIGM1 で、出生 10 万人あたり約 0.1 人と推定される<sup>11)</sup>。

2016 年までに遺伝子診断された本邦での HIGM1 は約 60 例で、HIGM 全体の約半数を占めた。HIGM2 は本邦では 10 数例と希少疾患である<sup>5)</sup>。HIGM3 は血族婚家系での発症が主であり、本邦では見つかっていない。HIGM5 は更に希少で全世界に 3 例だが、うち 1 例は本邦の症例である<sup>7)</sup>。

#### 病因・病態

CD40L と CD40 によるシグナルは、B 細胞において、免疫グロブリンクラススイッチと体細胞変異に重要である。免疫グロブリンクラススイッチの障害が起きれば、IgG, IgA, IgE を産生できず、グロブリンは IgM で留まることになる。

これが、HIGMの中心的な病態である。また、免疫グロブリンクラススイッチと体細胞変異では、DNA修復機構が重要な役割を担う。特にUNGから始まる塩基除去修復からの非相同末端修復

NHEJ)と、ミスマッチ修復(MMR)が中心である。そのため、これらのシグナル、DNA修復機構の障害が起きることで、HIGMの臨床像を呈し、様々な関連分子の異常でHIGMを発症することとなる。

図1: クラススイッチに必要な刺激とその障害によるHIGMの分類

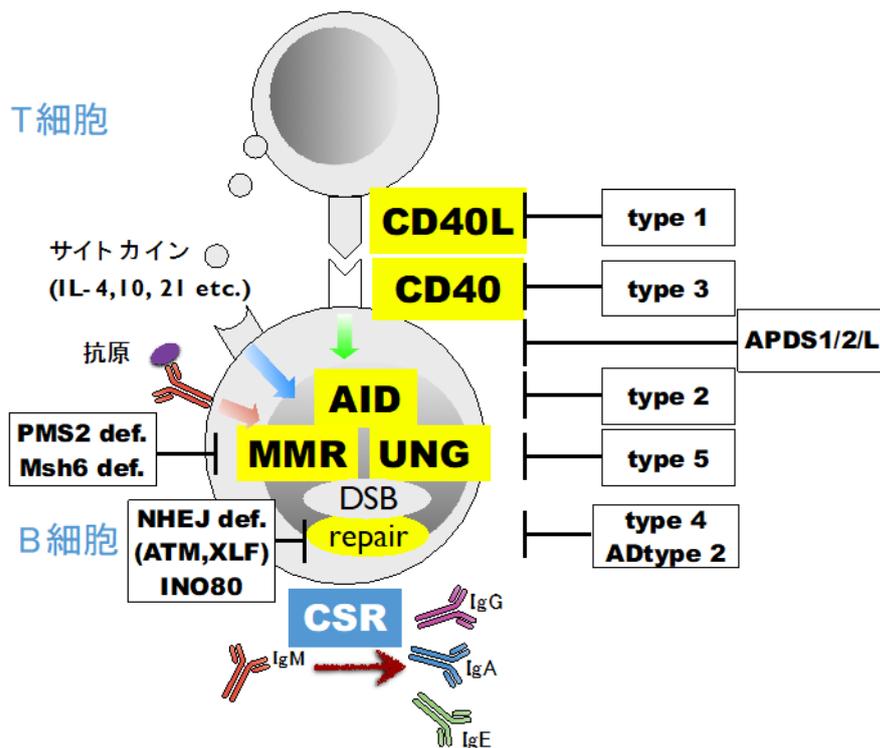


表1: 高IgM症候群の病型<sup>15)</sup>

サブタイプ	原因遺伝子	HIGM中の症例頻度	OMIM*	日和見感染	合併症	CD27陽性B細胞	<i>in vitro</i> B細胞増殖**	<i>in vitro</i> IgE産生**	SmuDSB**	VH-SHM頻度
HIGM1	CD40LG	約50%	#308230	あり	好中球減少・自己免疫疾患	低下	正常	正常	ND	障害
HIGM2-AR	AICDA	約20%	#605258	なし	リンパ組織腫脹・自己免疫疾患	正常	正常	障害	障害	障害
HIGM2-AD	AICDA	10例前後	#605258	なし	リンパ組織腫脹	正常	正常	障害	正常	正常
HIGM3	CD40	7例	#606843	あり	好中球減少・自己免疫疾患	低下	障害	障害	ND	ND
HIGM4	不明	約20%	608184	なし	リンパ組織腫脹・自己免疫疾患	正常(M)/低下(N)	正常	障害	障害(M)/正常(N)	正常
HIGM5	UNG	3例	#608106	なし	リンパ組織腫脹・自己免疫疾患	正常	正常	障害	障害	正常***
その他のHIGM	PMS2	3例	600259	なし	カフェオレ斑・悪性腫瘍	低下~正常	正常	障害	障害	正常
	Msh6	8例	600678	なし	自己免疫疾患・悪性腫瘍	正常	正常	障害	ND	正常
	INO80	2例	*610169	あり	なし	低下	正常	障害	ND	正常
EDA-ID-XL	IKBKG(NEMO)	国内10例前後	#300291	あり	外胚葉異形成症	低下	低下	低下	ND	障害
EDA-ID-AD	NFKB1A(IkBα)	5例	#612132	あり	外胚葉異形成症	低下	低下	低下	ND	障害
APDS1	PIK3CD	国内20例以上	#615513	あり	リンパ組織腫脹・下痢・悪性リンパ腫	低下	正常	正常	ND	正常
APDS2	PIK3R1	4例	#616005	あり	扁桃腫大・成長障害	低下	低下	不明	ND	正常

\*: OMIM=online mendelian inheritance in man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>)

\*\* : CD40+IL-4刺激後

\*\*\* : SmuDSB=IgMスイッチ領域のDNA double strand breaks (DNA二重鎖断裂)

\*\*\*\* : SHMの変異塩基にはバイアス(偏移)がある

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

IgG、IgA の欠損により、繰り返す細菌感染症を呈する。原理的には、エンテロウイルス感染症などの重症化も考えられるが、症例数が少ないため、明らかな報告は少ない。HIGM1/3 はしばしばニューモシスチス肺炎 (PCP)、真菌感染、クリプトスポリジウム感染、単純ヘルペス感染、パルボウイルス、JC ウイルスなどの日和見感染症を発症する<sup>14),15)</sup>。

HIGM1、NEMO 異常症は X 連鎖潜性遺伝形式のため、男児に発症し、家族歴 (兄弟、母方従兄弟またはおじ) を有することがある。

### 2) 身体所見

B 細胞性 HIGM (HIGM2、HIGM4、HIGM5) と APDS1/2/L では、二次リンパ組織 (扁桃、リンパ節、脾臓、小腸パイエル板など) の腫大を多く認める<sup>4, 7, 8, 16)</sup>。腸重積が初発症状ということもあるので、注意が必要である。

### 3) 検査所見

血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴う。血清 IgM は正常 (年齢正常値をかならず参考にする) または高値である。HIGM1 は Ig 投与を行い、感染症がコントロールされると、IgM の低下が見られるが、HIGM2 では、治療にかかわらず高値であることが多い。

HIGM1 の約半数 (45%) で好中球減少を伴う<sup>14),15)</sup>。

### 4) 合併症

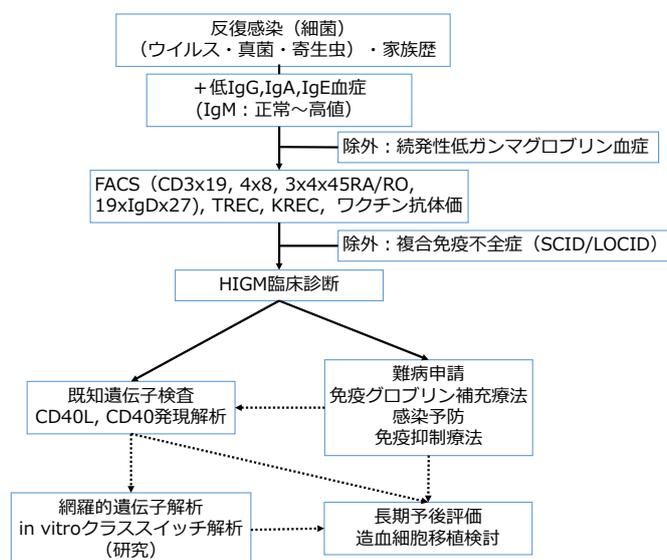
HIGM1 では、自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生も報告されている<sup>15)</sup>。また、HIGM1 におけるクリプトスポリジウム感染は、抗菌薬 (アジスロマイシンなど) では治癒困難で持続感染をきたし、下痢の遷延から中心静脈栄養を必要とすることもある。さらに上行性に胆管に到達し、硬化性胆管炎、肝硬変、肝不全、胆管癌、肝細胞癌をおこす<sup>15)</sup>。

HIGM2/4/5 では自己免疫疾患を合併することがある。血球減少症や腸炎が多く見られる。

### 5) 鑑別診断

疾患背景にも記載したとおり、DNA 損傷修復異常症で HIGM の表現型を示すことがある。その場合、TREC 低下が認められるため、複合免疫不全症として、遺伝子検査、放射線感受性試験、等を検討する。

図 2： 診断フローチャート



35

## 6) 重症度分類

免疫グロブリン補充療法が生涯にわたり必要なほか、感染予防、合併症対策が必要な疾患であり、HIGM1/3 は造血細胞移植が必要である。全例重症に分類する。

## 診断

以下の①～⑤を満たす患者

① 下記の臨床症状のうち少なくとも一つを有する

- ・ 易感染性（反復細菌感染症、日和見感染症：ニューモシスチス肺炎、クリプトスポリジウム感染症など）
- ・ 免疫調節異常（自己免疫症状またはリンパ増殖症（扁桃腫大、肝腫大、脾腫、表在・深部リンパ節腫脹、腸内リンパ組織腫脹による腸重積など）
- ・ 血球減少症（好中球減少症あるいは自己免疫性）
- ・ 悪性腫瘍（とくに悪性リンパ腫）
- ・ 家族歴（HIGM1 では、X連鎖潜性の家族歴、HIGM2/3/5 では近親婚）

② IgG、IgA の低値（年齢を考慮し-2SD 以下）、IgM の正常あるいは高値

③ クラススイッチ記憶 B 細胞(IgD-CD27+CD19+または CD20+)の減少

④ 複合免疫不全症ではないこと（以下のいずれか）

- ・ TREC 低値
- ・ PHA 芽球化反応低値

⑤ 続発性抗体産生不全症ではないこと（感染症、蛋白喪失、薬剤性、悪性腫瘍など）

### 参考所見

①HIGM の既知遺伝子には以下のものがあるので、保険診療での遺伝子検査を行うが、不明なものもある。

*CD40L, CD40, AICDA, UNG, MSH6, INO80*

②複合免疫不全症で HIGM を示すものには、以下のようなものがある。

(1) DNA 修復異常症

*ATM, Cernunnos/XLF, PMS2, NBN*

(2) NF  $\kappa$  B 経路異常症 (外胚葉異形成を伴う免疫不全症)

*NEMO/IKBK $\kappa$ , IKB $\alpha$ /NFKBIA, IKBKB*

(3) 活性化 PI3K  $\delta$  症候群 (APDS)

*PIK3CD, PIK3R1, PTEN*

③遺伝子異常がみとめられる場合、CD40L 異常症では、CD40L 発現解析で低下していることが多い (PMA+CaI 刺激後、CD4 陽性細胞での発現を見る)。B 細胞での CD40 発現も合わせて確認する。

④B 細胞型 HIGM では、*In vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常がある。(sCD40L+IL-4 刺激での IgE 産生、増殖など)。

⑤APDS では、CD24<sup>++</sup>38<sup>++</sup>CD10<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>移行 B 細胞の増加、CD45RO<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>メモリーT 細胞の増加などが見られる。

### 治療

#### F. 免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリンの定期補充により改善が得られることが多い。

一方で、静注用免疫グロブリン (IVIG) で加療した HIGM2 患者において、抗 IgG-IgM 抗体の産生によるアナフィラキシー反応の報告がある<sup>18)</sup>。HIGM では、IgG および IgA を異物と認識する IgM が補体を誘導することによる副反応が起きやすいため注意が必要である。

皮下注用免疫グロブリン (SCIG) であれば、緩徐に吸収されるため、重篤な副反応が起こりにくく、血中濃度も安定しやすい<sup>19)</sup>。IVIG で副反応の既往があった場合も使用が可能なことが多い。

#### G. 感染予防

HIGM1/3 でみられる T 細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。

HIGM1/3 のクリプトスポリジウム感染症の予防策として、患者は煮沸した水やフィルターでろ過した水を飲むことが推奨される。水道水からの

感染の報告もあるが、自治体によっては十分な対策を施しているところもあり、確認を行う。

好中球減少症を合併する HIGM1 に対して G-CSF 投与を行うことがあるが、効果・必要量はさまざまである。

#### H. 各種感染症罹患時の治療

細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入が必要である。免疫グロブリンの追加投与も必要となる。

#### I. 免疫抑制療法

自己免疫性疾患、自己炎症性疾患、リンパ増殖を合併した場合、免疫抑制薬が必要となることがある。B 細胞型 HIGM や APDS での血球減少(自己免疫性血小板減少症：ITP、自己免疫性溶血性貧血) に対しては、ステロイド少量あるいはリツキサンの投与を考慮する。ITP に対しては、TPO アナログ製剤も候補となる。APDS に対しては、シロリムス(医師主導治験中：[www.ralpid.org](http://www.ralpid.org)) あるいは PI3K  $\delta$  阻害薬(本邦未承認)が有効とされている。

#### J. 造血細胞移植

HIGM1/3 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、非血縁ドナー(骨髄、臍帯血)が得られる場合には、早期の造血幹細胞移植が推奨される。HIGM1 では、5 歳以上になると臓器障害や合併症の頻度が増すため、5 歳以下での造血幹細胞移植が望ましいとする報告もある<sup>14)</sup>。

#### フォローアップ指針

HIGM1/3 では、日和見感染の有無、好中球減少に伴う歯肉炎などの合併症の有無に注意が必要である。また、造血細胞移植ドナーの選定を早めに行い、移植時期の相談を行う。他の病型も含め、十分な Ig 補充療法を行う。

#### 診療上注意すべき点

HIGM1/3 では、T 細胞機能不全を伴うため、各種日和見感染症の罹患が報告されており、臨床的に重症なことが多い。HIGM1 に好発する PCP や、クリプトスポリジウム感染による硬化性胆管炎・肝不全は致命的である。特に乳児期に PCP を初発症状とする患者が多い。

APDS は、主に AYA 世代に重症の自己免疫・リンパ増殖症状を示すことがあり注意が必要である。年少時に重症化する例もあるため、注意が必要である。

#### 予後、成人期の課題

国内 HIGM1 患者 56 例において、生存年齢中央値は 23 歳で、40 歳での全生存率は 31.6% だった<sup>14)</sup>。死因は感染症が最多で、次いで肝不全、悪性腫瘍となっており注意が必要である。現時点で根治療法は造血幹細胞移植のみであるが、成人例では移植後合併症が問題になるケースが多く、臓器障害のため移植を断念せざるを得ないこともある。一方で、造血幹細胞移植を施行し長期生存を得ている症例も、晩期合併症のフォローアップは必須である。

HIGM2/5 などは希少であり、症例によって重症度が異なるため、専門医への相談がのぞましい。

APDS は、上記のように、AYA 世代での重症化が知られており、成人科との連携が不可欠である。

### 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 25
- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 参考文献

1. F.S. Rosen, et al. Recurrent bacterial infections and dysgamma-globulinemia: deficiency of 7S gamma-globulins in the presence of elevated 19S gamma-globulins. Report of two cases. *Pediatrics* 28: 182-95, 1961.
2. Allen, R. C., et al. CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science* 259: 990-993, 1993.
3. Aruffo, A., et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 72: 291-300, 1993.
4. Revy, P., et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 102: 565-575, 2000.
5. Zhu Y, et al. Type two hyper-IgM syndrome caused by mutation in activation-induced cytidine deaminase. *J Med Dent Sci.* 50:41-6. 2003.
6. Ferrari, S., et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 98: 12614-12619, 2001.
7. Imai, K., et al. Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nature*

- Immun. 4: 1023-1028, 2003.
8. Imai, K., et al. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte-intrinsic selective deficiency in Ig class-switch recombination. *J. Clin. Invest.* 112: 136-142, 2003.
  9. Kasahara Y, Kaneko H, Fukao T, Terada T, Asano T, Kasahara K, Kondo N. Hyper-IgM syndrome with putative dominant negative mutation in activation-induced cytidine deaminase. *J Allergy Clin Immunol.* 112:755-60, 2003
  10. Imai K, et al. Analysis of class switch recombination and somatic hypermutation in patients affected with autosomal dominant hyper-IgM syndrome type 2. *Clin Immunol.* 115: 277-85, 2005.
  11. Yazdani R, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol.* 198: 19-30, 2018.
  12. Cooper, M. D., et al. Meeting report of the second international workshop on primary immunodeficiency diseases in man. *Clin. Immun. Immunopath.* 2: 416-445, 1974.
  13. Tangye SG, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 40:24-64. 2020.
  14. Mitsui-Sekinaka K, et al. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Clin Immunol.* 136: 1018-24, 2015.
  15. de la Morena MT, et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 139:1282-1292. 2017.
  16. Quartier P, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol.* 110:22-9. 2004  
<http://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>
  17. Tsujita Y, et al. A Severe Anaphylactic Reaction Associated with IgM-Class Anti-Human IgG Antibodies in a Hyper-IgM Syndrome Type 2 Patient. *J Clin Immunol.* 38: 144-148, 2018.
  18. 足洗美穂ら. 低または無ガンマグロブリン血症 50 例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入. *日児誌.* 120: 1772-1781, 2016.

19. 関中佳奈子、今井耕輔: 高 IgM 症候群 (HIGM) . 日本免疫不全症研究会 (編) : 原発性免疫不全症候群診療の手引き. 診断と治療社. 東京. pp65-68, 2017.
20. Bousifiha A, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 38: 129-143, 2018

## 2 章 推奨

CQ1. IgM が低い症例では、高 IgM 症候群を否定して良いか？

### 推奨

IgM が低値の症例も報告があるため、抗体産生不全症の鑑別において、IgM が低くとも、鑑別診断には入れておく方が良い。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 解説

Levy ら<sup>1)</sup>は 55 例の HIGM1 のコホートにおいて、全例 IgM は正常か高値だったと報告しているが、それ以外の報告も含めたレビューでは、合計 219 例の HIGM の報告において、14 例 (6.4%) は IgM が低かったと報告している<sup>2)</sup>。また、最近の米国からの報告では、101 例中、17 例 (16.8%) で IgM が低値だったと報告している<sup>3)</sup>。そのため、IgM が低いということからは、高 IgM 症候群を否定はできない。

### 参考文献

- 1) Levy J, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr.*, 1997; 131:47–54.
- 2) Yousef E, Arshad Alvi M. Hyper IgM Syndrome with low IgM and thrombocytosis: an unusual case of immunodeficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016 Sep; 48(5):194-6. PMID: 27608476.
- 3) Heinold A, et al. Pitfalls of "hyper"-IgM syndrome: a new CD40 ligand mutation in the presence of low IgM levels. A case report and a critical review of the literature. *Infection.* 2010; 38: 491-6.
- 4) Leven EA, et al. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 2016; 36: 490-501.

CQ2. 高 IgM 症候群の治療として、造血細胞移植を施行すべきか？

### 推奨

複合免疫不全症 (T 細胞の異常) を伴う HIGM1 においては、臓器障害を合併する前に施行を考慮した方が良い。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

## 解説

本邦の HIGM1 についての疫学調査では、造血細胞移植を受けた 29 例と、受けなかった 27 例を比較すると、10 年生存率はそれぞれ 100%, 62.5%であり、30 年生存率は 65.9%, 35%と、明らかな長期予後の改善を認めた。また、造血細胞移植を受けた症例において、移植前に臓器障害を合併していたのは全例 6 歳以上の症例であり、5 歳以下で移植を受けた症例の長期予後の方が有意に良かった<sup>1)</sup>。米国、欧州の疫学調査からも同様の報告がなされており、少なくとも、10 歳以下で肝合併症を来す前に移植することが勧められている<sup>2)</sup>。欧州の報告では、移植前の肺障害が予後の増悪因子だったと報告もしており<sup>3)</sup>、何らかの臓器障害が出現する前に移植をすることが、一貫した推奨と考えられる。

## 参考文献

- 1) Mitsui-Sekinaka K, et al. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 ; 136:1018-24.
- 2) de la Morena MT, et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139:1282-1292.
- 3) Gennery AR, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2002. *Blood.* 2004; 103: 1152-7.

## IgG サブクラス欠損症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

ヒト免疫グロブリンには IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の 5 種類のアイソタイプが存在している。IgG はさらに 4 種類のサブクラス、すなわち IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 に分けられる。これらのうち 1 つないしは複数のサブクラスが欠損し、総 IgG の低下がないものを IgG サブクラス欠損症という。単独の IgG サブクラス欠損症は IgG1～IgG4 のすべてについて報告されているが、IgG2 欠損症は、ゲノム内の配列の関係で、IgG4 欠損症、さらには IgA 欠損症を伴っていることがある。IgG1 欠損の場合は免疫グロブリンが全て減少して CVID となることが多いが、単独欠損の報告も大多数が成人である<sup>1</sup>。IgG2 欠損症は小児で多く、IgG3 欠損症は成人で多い<sup>2</sup>。IgG4 は健常人でも少なく無症候の場合も多いと考えられているが易感染性を呈した報告もある<sup>3,4</sup>。

2011 年に発表されたわが国の原発性免疫不全症の疫学調査では IgG サブクラス欠損症は 66 例報告され、抗体産生不全症では X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA) の 182 例、分類不能型免疫不全症の 136 例に次いで多かった<sup>5</sup>。無症状のものも存在するので、潜在的にはもっと多くの患者が存在すると思われる。トルコからは 59 例の小児 IgG サブクラス欠損症例のうち IgG3 欠損症が 77%、IgG2 欠損症が 9%、IgG2+IgG3 欠損症が 14%と報告されている<sup>6</sup>。小児では男女比 3:1 と男児に多く、16 歳以上では女性の方が多い<sup>2</sup>。

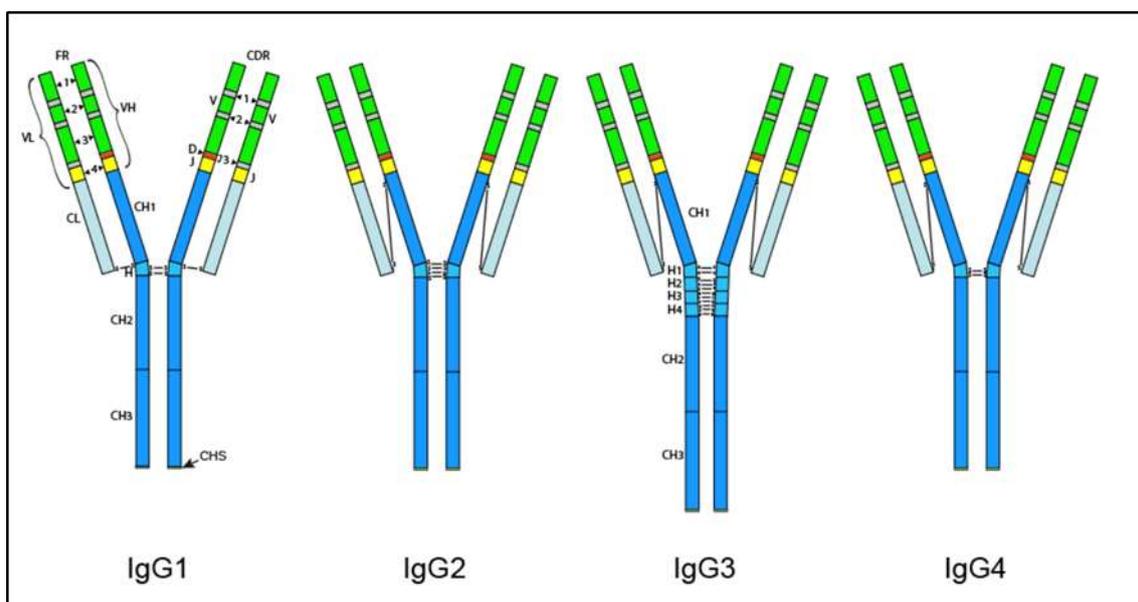
#### 病因・病態

健常者における IgG サブクラススイッチのしくみも完全にはわかっていないため、原因は不明であることが多いが、IgG2、IgG4 の定常領域遺伝子の欠失<sup>20,21</sup>・点突然変異<sup>22</sup>、および、活性化 PI3K  $\delta$  症候群 (*PIK3CD*, *PIK3R1* 遺伝子異常による activated PI3K delta syndrome: APDS)<sup>13,18,19,23</sup> が原因として同定されている。そのほかに、転写異常、サイトカイン調節異常、アロタイプの変異などが考えられている。

サブクラス間の三次構造は似ているが、図 1 に示すように各鎖間のジスルフィド結合の場所と数が異なっている。また全てモノマーとして存在し、胎盤を通過する点は共通している。IgG4 は、他の IgG4 と軽鎖を交換することにより、一分子で異なる 2 つの抗原を認識し、免疫調節作用を有するとされている。血漿中の量は IgG1>IgG2>IgG3>IgG4、補体の古典経路活性化は IgG3>IgG1>IgG2 (IgG4

にはない)、 $Fc\gamma$  レセプターへの結合性は IgG1 と IgG3 は  $Fc\gamma R I II III$  全てに、IgG4 は  $Fc\gamma R II III$  に、IgG2 は  $Fc\gamma R II$  のみにある。対象抗原は IgG1・IgG3 はウイルス抗原やタンパク質、IgG2・IgG4 は多糖体である<sup>7</sup>。そのため、肺炎球菌に対しては IgG2 が、ウイルスに対しては IgG1 と IgG3 が重要である。また溶連菌、モラキセラ、RS ウイルスに対しては IgG3 が重要である。各欠損症の易感染性は、対応する病原体の種類と概ね合致する<sup>8</sup>。

図 1



<http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/index.php?article=IGandBcells&chapter=Properties&lang=UK&nbr=3>

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状・身体所見

#### 1. 易感染性

IgG サブクラス欠損症は中耳炎や肺炎などの細菌感染症を繰り返すが、その程度は代表的な抗体産生不全症である XLA と比較して軽症なことが多い。なかには無症状のまま経過する症例も存在する。IgG2 欠損症では肺炎球菌やインフルエンザ桿菌による反復性の呼吸器感染症がしばしば問題となる。これは IgG2 には細菌由来の多糖体抗原に対する抗体を含むためである。その他に髄膜炎、敗血症、難治性下痢がみられることがある。特に中耳炎は難治性で完治しないまま増悪を繰り返すことが多い。タイの小児 55 人を対象とした研究における IgG サブクラス欠損症の内訳と臨床症状を表 1,2 に示す<sup>9</sup>。

表 1

IgG サブクラス欠損症	患者数 n(%)
IgG3 欠損症 (単独欠損)	31(56.4)
IgG2+IgG3 欠損症	9(16.4)
IgG2+IgG4 欠損症	6(10.9)
IgG1+IgG3 欠損症	5(9.1)
IgG2 欠損症 (単独欠損)	1(1.8)
IgG4 欠損症 (単独欠損)	1(1.8)
IgG3+IgG4 欠損症	1(1.8)
IgG2+IgG3+IgG4 欠損症	1(1.8)

表 2

症状	患者数 n(%)
頻回の副鼻腔炎	46(83.6)
頻回の肺炎・気管支炎・無気肺	6(10.9)
頻回の中耳炎	3(5.4)
原発性免疫不全症の家族歴と頻回の鼻炎	2(3.6)
頻回の皮膚感染症	1(1.8)
吸収不良を伴う慢性の下痢	1(1.8)

一部の小児は2つ以上の症状を呈した。

成人例では反復性の下気道炎の合併症として気管支拡張症を呈することも多い<sup>10</sup>。APDSでは、十分なIgGトラフレベルを保っていても高率に気管支拡張症を呈する。

## 2. アレルギー疾患

気管支喘息やアレルギー性鼻炎が高頻度に見られる<sup>8,9</sup>。

## 3. 慢性閉塞性肺疾患

成人では気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患が高頻度に見られる<sup>11,12</sup>。

## 4. 自己免疫疾患

血球系、筋骨格系、内分泌系の自己免疫疾患や腸炎を併発することが報告されてきたが<sup>10</sup>、APDSでは多く見られるため、自己免疫疾患を伴う場合、APDSの可能性を検討すべきである。

## 5. 他疾患との関連

APDS<sup>13,23</sup>、NEMO 欠損症、I $\kappa$ B $\alpha$  欠損症などの多くの特徴的な免疫不全症においては IgG サブクラス欠損だけでなく、特異抗体産生不全を伴っていることが多い<sup>14</sup>。

## 6. 合併症

孤発性 IgG サブクラス欠損症では特に合併症は認められないが、APDS ではリンパ節や肝臓、脾臓、腸管リンパ濾胞にリンパ組織の過形成を認めるほか、EB ウイルス感染の有無に関わらず悪性リンパ腫を合併しやすい。

## 2) 検査所見

細菌感染に易感染性を示す症例をみた場合には、血清免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM, IgE) を測定する。また血算、白血球分画、リンパ球サブセットなども調べる。IgG 値が対象年齢の基準範囲の場合、IgG サブクラス検査を行う。健常者の免疫グロブリン値ならびに血清 IgG サブクラス値にはかなりの幅があり、かつ年齢によっても異なるので、異常値の判定は正常値と比較しながら (表 3、4)、経過を追って複数回測定するなど慎重に行う。IgG サブクラス検査のうち、現在保険収載されているのは、IgG2 および IgG4 定量検査 (388 点) のみである。IgG サブクラスが対象年齢の基準値以下のものをそれぞれ低下症とするが、特に IgG2 が 80mg/dL 以下のものを IgG2 欠損症として免疫グロブリン補充療法が 2015 年 2 月より保険適応となっている。サブクラス欠損の有無に関わらず、特異抗体 (麻疹、風疹、百日咳、血液型抗 A 抗体・抗 B 抗体) 産生不全がある場合は特に注意を要する<sup>15</sup>。

総 IgG 値ならびに IgG サブクラスに異常が認められないが、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌に易感染性を示す場合には、該当菌種の多糖体抗原に対する特異抗体欠損症の可能性が考えられる。肺炎球菌特異 IgG2 は保険収載されていないが、外注検査可能である。インフルエンザ桿菌特異 IgG2 は現在コマーシャルベースでは測定不能である。

表 3 各年齢における免疫グロブリン値<sup>6</sup>

年齢	IgG	IgM	IgA
新生児	1031±200	11±5	2±3
1-3 か月	430±119	30±11	21±13
4-6 か月	427±186	43±17	28±18
7-12 か月	661±219	54±23	37±18

資 料

13-24 か月	762±209	58±23	50±24
25-36 か月	892±183	61±19	71±37
3-5 歳	929±228	56±18	93±27
6-8 歳	923±256	65±25	124±45
9-11 歳	1124±235	79±33	131±60
12-16 歳	946±124	59±20	148±63
成人	1158±305	99±27	200±61

基準値は平均±標準偏差をあらわし、単位はすべて mg/dL。

表 3 各年齢における IgG サブクラス値<sup>16</sup>

年齢	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
臍帯血	528.4-1457.6	173.5-756.7	19.4-131.2	3.9-140.9
0-2 か月	281.7-804.3	111.3-373.3	6.9-92.1	2.2-41.2
2-4 か月	159.1-483.4	34.5-291.8	6.3-83.8	0.3-22.0
4-7 か月	136.9-497.8	42.3-159.6	8.3-107.5	0.3-10.0
7-12 か月	234.0-830.6	50.8-224.0	18.7-95.4	0.3-16.5
1-2 歳	291.8-820.7	62.2-275.1	15.4-106.8	0.2-76.2
2-4 歳	391.2-955.2	58.5-292.1	11.4-98.8	1.2-76.7
4-6 歳	390.5-1289.8	106.4-381.9	12.8-92.5	2.7-66.3
6-8 歳	476.2-1233.3	110.4-412.5	9.3-146.6	2.3-83.3
8-10 歳	401.8-1305.4	147.7-459.9	10.9-134.1	2.4-89.5
10-12 歳	496.2-1099.5	190.3-501.7	11.4-142.4	2.6-104.0
12-14 歳	438.3-1284.3	190.7-587.1	13.6-106.4	3.0-122.4
14-16 歳	411.1-1138.4	181.5-700.0	13.1-120.2	1.6-143.2
成人 <sup>17</sup>	280-800	115-570	24-125	5.2-125

単位はすべて mg/dL。

測定法：ELISA 法

### 3) 鑑別診断

肺炎球菌やインフルエンザ桿菌に易感染性を示すのは IgG2 欠損症以外にも IRAK4/MyD88 などの自然免疫系の異常や無脾症などの鑑別が必要である。

抗てんかん薬などの薬剤投与、悪性腫瘍、全身性エリテマトーデスなどのリウマチ性疾患などで二次的に抗体産生不全となることもあるので、基礎疾患の有無を確認すべきである。

Phosphatidyl inositol-3-kinase (PI3K) の p110 $\delta$  サブユニットをコードする *PIK3CD* 遺伝子の機能獲得変異による新たな原発性免疫不全症 activated PI3K  $\delta$  syndrome (APDS) が報告された<sup>18</sup>。APDS ではしばしば高 IgM 血症に加えて IgG サブクラス欠損症を伴う。PI3K の制御因子である p85 $\alpha$  サブユニットをコードする *PIK3R1* 遺伝子変異によっても同様の病態を呈し、前者を APDS1、後者を APDS2 と称する<sup>19</sup>。APDS1/2 は常染色体優性遺伝形式であり、孤発例も多く、わが国においても 30 例以上同定されている<sup>13,23</sup>。これまで原因不明とされていた高 IgM 血症を伴う IgG サブクラス欠損症はこの疾患である可能性が高い。

### 4) 重症度分類

乳児期は生理的に血清 IgG サブクラスが低値であり、いわゆる **slow starter** とされる軽症例が存在する。しかし易感染性を示し、免疫グロブリン補充療法の対象となる患者は重症とする。

## 診断

反復性の重症感染症を呈し、ひとつまたはそれ以上の IgG サブクラス欠損を認め、総 IgG は正常か正常に近い場合に本診断とする。検査基準値は前項の通りである。

## 治療

### A. 免疫グロブリン補充療法

易感染性を伴う症例では短期的には適切な抗菌薬投与を行い、長期的には免疫グロブリン補充療法を行う。IgG サブクラス欠損症そのものに対する免疫グロブリン補充療法は保険収載されていないが、IgG2 欠損症に対して献血ヴェノグロブリン IH (日本血液製剤機構) のみが保険適用となっている。具体的には肺炎球菌またはインフルエンザ桿菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎または肺炎の発症抑制に対しての適用であり、ワクチン接種による予防および他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限るとされている。

人免疫グロブリン G として初回は 300mg/kg 体重、2 回目以降は 200mg/kg 体重を投与し、投与間隔は通常 4 週間とする。

### フォローアップ指針

いわゆる **slow starter** で積極的治療を必要としない症例も含まれ、総じて予後は良好である。しかし感染症のコントロールが不十分な場合には、**XLA** や分類不能型免疫不全症と同様に気管支拡張症などの合併がみられるので、注意が必要である。また、**APDS** のように遅発型複合型免疫不全症の場合もあるため、定期的に T 細胞機能などの検討が必要である。**APDS** では、免疫抑制療法や造血細胞移植も考慮する必要がある。

### 診療上注意すべき点

健常者の血清 IgG サブクラス値にはかなりの幅があり、かつ年齢による正常値も異なるので、経過を追って複数回測定し、IgG サブクラス欠損症の診断を行う。また **APDS** などの他の原発性免疫不全症の除外診断も重要である。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患  
10 免疫疾患 大分類 3 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 26
- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 文献

1. Lacombe C, Aucouturier P, Preud'homme JL. Selective IgG1 deficiency. Clin Immunol Immunopathol 1997;84(2):194–201.
2. Soderstrom T, Soderstrom R, Avanzini A, Brandtzaeg P, Karlsson G, Hanson LA. Immunoglobulin G subclass deficiencies. Int Arch Allergy Appl Immunol 1987;82(3–4):476–80.
3. Heiner DC, Myers A, Beck CS. Deficiency of IgG4: a disorder associated with frequent infections and bronchiectasis that may be familial. Clin Rev Allergy 1983;1(2):259–66.
4. Oxelius VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. Clin Exp Immunol 1974;17(1):19–27.
5. Ishimura M, Takada H, Doi T, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. J Clin Immunol 2011;31(6):968–76.

6. Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, Kutukculer N. Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies. *Asian Pacific J allergy Immunol* 2009;27(1):43–8.
7. Schroeder HWJ, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
8. de Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, Kirschfink M, Grumach AS. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(3):195–202.
9. Visitsunthorn N, Hengcrawit W, Jirapongsananuruk O, Luangwedchakam V. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency in Thai children. *Asian Pacific J allergy Immunol* 2011;29(4):332–7.
10. Slade CA, Bosco JJ, Binh Giang T, et al. Delayed Diagnosis and Complications of Predominantly Antibody Deficiencies in a Cohort of Australian Adults. *Front Immunol* 2018;9:694.
11. Kim JH, Park S, Hwang Y Il, et al. Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Adult Patients with Chronic Airway Diseases. *J Korean Med Sci* 2016;31(10):1560–5.
12. Berger M, Geng B, Cameron DW, Murphy LM, Schulman ES. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respir Med* 2017;132:181–8.
13. Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Progressive Combined Immunodeficiency and Lymphoproliferation in Activated PI3K  $\delta$  Syndrome Type 1. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2018;(April):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.032>
14. Wahn V, von Bernuth H. IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(6):521–4.
15. Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Ocejó-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S. The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. *Lab Med* 2017;48(4):314–25.
16. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics* 1966;37(5):715–27.
17. Schauer U, Stemberg F, Rieger CHL, et al. IgG subclass concentrations

- in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. *Clin Chem* 2003;49(11):1924–9.
18. Angulo I, Vadas O, Garcon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science* 2013;342(6160):866–71.
  19. Deau M-C, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest* 2014;124(9):3923–8.
  20. Tashita H, Fukao T, Kaneko H, et al. Molecular basis of selective IgG2 deficiency. The mutated membrane-bound form of gamma2 heavy chain caused complete IGG2 deficiency in two Japanese siblings. *J Clin Invest*. 1998;101(3):677-81.
  21. Terada T, Kaneko H, Li AL, Kasahara K, Ibe M, Yokota S, Kondo N. Analysis of Ig subclass deficiency: First reported case of IgG2, IgG4, and IgA deficiency caused by deletion of C alpha 1, psi C gamma, C gamma 2, C gamma 4, and C epsilon in a Mongoloid patient. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):602-6.
  22. Zhao Y, Pan-Hammarström Q, Zhao Z, Wen S, Hammarström L. Selective IgG2 deficiency due to a point mutation causing abnormal splicing of the Cgamma2 gene. *Int Immunol*. 2005;17(1):95-101.
  23. Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):210-218.e9.

## 2章 推奨

## CQ1. IgG2 欠損症において、免疫グロブリン補充療法は有用か？

## 推奨

IgG2 欠損症において免疫グロブリン補充療法は推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

## 解説

本邦において 1995 年 1 月-1997 年 2 月に実施された IgG2 欠損症に対する免疫グロブリンの有効性を検証した多施設共同非盲検非対照試験<sup>1)</sup>が実施された。登録された 40 症例中、33 症例が解析対象（反復性の急性中耳炎 25 例、下気道炎 8 例）となり、感染症発症のない著効例が 20 例（急性中耳炎 15 例、下気道炎 5 例）、発症が 1-2 回への減少とする有効例が 6 例（急性中耳炎 5 例、下気道炎 1 例）と有効率は 78.8%と良好であった。安全性解析は誤投与 1 例を除いた 39 例で行われ、副作用に対する治療を要した 4 例、投与中止となった 4 例を認め、安全性は 79.4%であった。海外からは、非盲検<sup>2)</sup>、後方視<sup>3)</sup>な 2 つの研究で免疫グロブリン補充の有効性が報告されているが、大規模な RCT のデータはなく、議論の余地は残している<sup>4)</sup>。

## 参考文献

- 1) Sakiyama Y, Komiyama A, Shiraki K, et al. [Intravenous immunoglobulin (GB-0998) for prophylaxis of recurrent acute otitis media and lower respiratory tract infection in infancy with IgG 2 deficiency]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1998; 21(2):70–9.
- 2) Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, Narra M, Hester JD, Halsey JF. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149(3):267–74.
- 3) Olinder-Nielsen A-M, Granert C, Forsberg P, Friman V, Vietorisz A, Bjorkander J. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(1):44–50.
- 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(3S):S1–46.

**CQ2.** IgG3 欠損症において、免疫グロブリン補充療法は有用か？**推奨**

予防的抗菌薬に反応不良な IgG3 欠損症においては、免疫グロブリン補充療法は推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

**解説**

予防的抗菌薬を投与された成人 IgG3 欠損患者 17 人を対象とした後方視的研究においては、免疫グロブリン補充が行われた 13 人について解析が行われ、11 人に上気道炎・肺炎・副鼻腔炎の罹患数頻度低下や入院の回避などの有効性が認められた<sup>1)</sup>。小児患者 6 人を対象としたケースシリーズでは、全例に予防的抗菌薬が投与されていたが、効果の乏しかった 4 名には免疫グロブリン補充が行われ、全例で著効し抗菌薬からの離脱が可能であった<sup>2)</sup>。また別の小児患者 22 人を対象とした研究でも、10 人は予防的抗菌薬に反応したが、12 人は免疫グロブリンの補充を要し、副鼻腔炎および中耳炎の罹患頻度の著明な低下を認めた<sup>3)</sup>。大規模な RCT は存在せず、予防的抗菌薬のみで管理可能な症例もあることから、免疫グロブリンの補充を全例で推奨する根拠には乏しいが、予防的抗菌薬に不応な症例においては積極的な補充を推奨する。

**参考文献**

- 1) Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. Clin Exp Immunol 2010; 159(3):344–50.
- 2) Meyts I, Bossuyt X, Proesmans M, De B. Isolated IgG3 deficiency in children: to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17(7):544–50.
- 3) Barlan IB, Geha RS, Schneider LC. Therapy for patients with recurrent infections and low serum IgG3 levels. J Allergy Clin Immunol 1993; 92(2):353–5.

**CQ3.** IgG サブクラス欠損症に合併する気管支喘息に、免疫グロブリン補充療法は発作予防に有用か？

**推奨**

感染予防に難渋している場合は、IgG サブクラス欠損症に合併した気管支喘息の追加治療としての免疫グロブリン補充は選択肢の一つとなりうる。

エビデンスレベル D 推奨の強さ 2

**解説**

韓国で、16 歳から 75 歳の気管支喘息を合併した IgG サブクラス欠損症患者 30 人を対象として、非盲検非対照での免疫グロブリン補充について前方視的多施設共同研究が行われた<sup>1)</sup>。24 人が完遂し、各サブクラス欠損の内訳は IgG1:6 人、IgG2 : 8 人、IgG3 : 18 人、IgG4 : 1 人であり、気管支喘息の重症度は、重症が 11 人、中等症が 11 人、軽症持続型が 1 人、間欠型が 1 人であり、前年に 2 回以上のステロイドの全身投与や抗菌薬投与を要する急性増悪歴があった。気管支喘息の標準治療に加え、毎月 1 回 400mg/kg の免疫グロブリン補充を半年間継続したところ、感染症の頻度が治療開始前の  $2.46 \pm 1.96$  回から  $1.04 \pm 1.46$  ( $p = 0.012$ )へ、急性増悪の頻度が  $2.58 \pm 1.72$  回から  $1.71 \pm 2.39$  回 ( $p = 0.0083$ )へ減少した。ただし解析患者数が少ないため詳細なサブグループ解析は行われておらず、IgG サブクラス欠損症の中でどの患者で特に有効性が高いかという点は不明である。

## 選択的 IgA 欠損症

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

ヒトの免疫グロブリンには IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の 5 種類のアイソタイプが存在しているが、血清中に存在し液性免疫を主に担当しているのは IgM と IgG および IgA である。IgG はさらに 4 種類のサブクラス、すなわち IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 に分けられ、IgA には IgA1 と IgA2 の 2 種類のサブクラスが存在する。また IgA には単量体として存在する血清型 IgA と二量体として存在する分泌型 IgA がある。IgA はヒトの粘膜において多量に分泌されており、粘膜防御機構において最初に抗原と接触する免疫グロブリンである。IgA1、IgA2 は各組織で存在比が異なっているが、多くの組織で IgA1 比率の方が有意に高い。また IgA2 は病原細菌のプロテアーゼにより認識されるヒンジ領域のアミノ酸配列が欠失していることから、IgA1 と比して分解されにくく、粘膜面での細菌感染に対する防御に重要であると考えられている。

IgA 欠損症は最も頻度の多い原発性免疫不全症のひとつとされており、有病率は欧米では 200～2,000 人に一人であるが、本邦では約 18,500 人に 1 人と欧米と比較して頻度が低い[1]。血清 IgA 値が 7mg/dL 以下で、他の免疫グロブリン値 (IgG および IgM) は正常範囲内であるものを選択的 IgA 欠損症 (complete selective IgA deficiency) とし、血清 IgA 値が年齢基準域以下であるが、7mg/dL より高いものを不完全 IgA 欠損症 (partial IgA deficiency) と呼ぶ。IgA 欠損症では、IgG あるいは IgM、B 細胞数は十分に認められるが、表面 IgA 陽性 B 細胞は、減少していることが多い[2, 3, 4]。選択的 IgA 欠損症は国際免疫学会 (The International Union of Immunological Societies; IUIS) が定期的に更新している先天性免疫異常症の分類の中で、抗体産生不全症のカテゴリーに含まれている[5]。抗体産生不全症ではすでに多くの責任遺伝子が報告されているが、選択的 IgA 欠損症の責任遺伝子は明確に定義されておらず詳細な病因は不明とされている[6]。

#### 病因・病態

病態として IgA 産生形質細胞への分化障害が推定されているが、その病因は多彩と考えられている。一部の家系では常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式を示し、HLA-B8、HLA-DR3 などに連鎖しているとの報告がある。選択的 IgA 欠損症をきたす責任遺伝子の報告としては、IgA 定常部領域の欠失が報告されていたが[7, 8]、2005 年に、TNF 受容体ファミリーに属する TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor) 遺伝子の異常により分類不

能型免疫不全症(common variable immunodeficiency; CVID)および IgA 欠損が生じることが報告されている[9]。一方で、この単一遺伝子の変異のみで選択的 IgA 欠損症を発症しうるかどうかは議論の余地がある。また他の原発性免疫不全症の 1 表現型として IgA 欠損が認められることがある[10]。例えば、免疫グロブリン重鎖定常部領域遺伝子上の配置(V/D/J 遺伝子群の J 遺伝子下流に  $\mu - \delta - \gamma 3 - \gamma 1 - \text{pseudo } \epsilon - \alpha 1 - \text{pseudo } \gamma - \gamma 2 - \gamma 4 - \epsilon - \alpha 2$  という並び順)に依存して、IgA1-IgG2-IgG4 の領域の連続した欠損により、IgG サブクラス欠損症(特に IgG2 および IgG4)に IgA 欠損が伴う例が報告されている[7]。Ataxia-telangiectasia や慢性皮膚粘膜カンジダ症で血清 IgA 値の低下がみられるのは有名な所見である。近年、PIK3CD の機能獲得型変異によって activated PI3K- $\delta$  syndrome (APDS) が引き起こされることが報告された。APDS では同じ遺伝子変異を有していてもその表現型は個体ごとに多様であり、中には IgG サブクラス欠損や IgA 欠損のパターンを示す症例も報告されている[11, 12]。複合免疫不全症の責任遺伝子である RAG1 の hypomorphic 変異により選択的 IgA 欠損症の表現型を示した症例も報告されている[13]。染色体異常に伴う IgA 欠損にも注意が必要である。4p 欠失症候群や 18q 欠失症候群などで、選択的 IgA 欠損症の表現型を示す例が報告されている[14]。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

選択的 IgA 欠損症は IgG サブクラス欠損症と同様に、易感染性を示さない症例もみられるが、多くの場合種々の程度の呼吸器感染、中耳炎、皮膚化膿症などを反復する。病原菌としては肺炎球菌やインフルエンザ菌によるものが多い。尿路感染や、慢性下痢(セリアック病など)、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎)などの消化器症状も時にみられ、これは sino-pulmonary infection とともに分泌型 IgA の欠損ないし低下と関連がある。鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎といったアレルギー疾患の発生頻度も高い。選択的 IgA 欠損症では小児期では易感染性が問題になることが多いが、成人期では自己免疫疾患(特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、I 型糖尿病、炎症性腸疾患など)の発症が問題になることが多いとされている[15, 16]。また、長期的には CVID への進展や悪性腫瘍(悪性リンパ腫、胃癌、大腸癌など)の合併が認められることがあるので注意が必要である。

### 2) 身体所見

選択的 IgA 欠損症では特記すべき身体所見は示さない。染色体異常症に伴う場合があるため、外表奇形や心雑音等の所見に注意する必要がある。

### 3) 検査所見

選択的 IgA 欠損症では、通常血清 IgA 値が 7mg/dL 未満である(European Society of Immunodeficiencies: ESID の定義では Definitive)。血清 IgA 値が年齢基準値未満(IgG サブクラス欠損症の項を参照)であるが、7mg/dL 以上の場合は不完全 IgA 欠損症(ESID の定義では Probable)とする。その他の血清免疫グロブリン値(IgG および IgM)は正常であり、かつリンパ球サブセット検査で T 細胞、B 細胞の減少は認めない。ワクチン接種に対する抗体産生応答は正常である[17]。

### 4) 鑑別診断

血清 IgA 値が年齢基準域と比して低値を示す症例について、選択的 IgA 欠損症を想定した鑑別診断が必要となる。診断のフローチャートを図 1 に示す。まず二次的に IgA 欠損症を示しうる状態、すなわち薬剤投与によるもの(抗てんかん薬のうちフェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミドや NSAIDs、抗リウマチ薬のうちスルファサラジン、ペニシラミン、ヒドロキシクロロキンなど)、ウイルス持続感染(HIV、EBV、HCV など)、悪性疾患(白血病など)、自己免疫疾患(全身性エリテマトーデスなど)、ネフローゼ症候群、リンパ管拡張症、重度の下痢症などの確認、評価を行う。次に IgA 欠損症の表現型を示す原発性免疫不全症(Ataxia-telangiectasia、APDS など)や染色体異常症などを除外する。

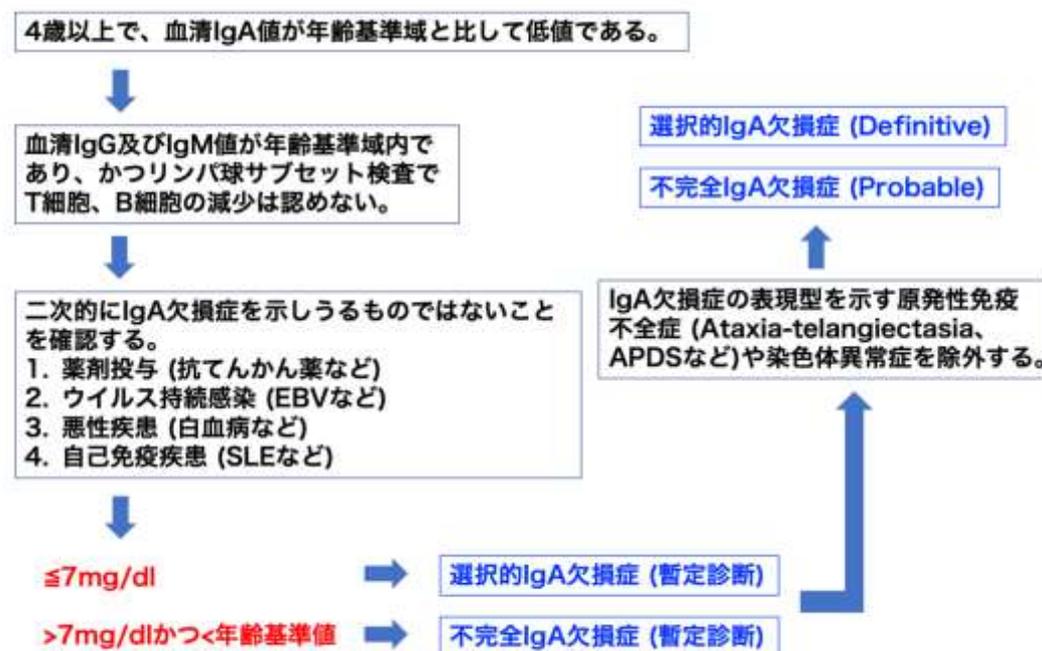


図 1 選択的 IgA 欠損症の診断のフローチャート (原則 4 歳以上で診断する)

## 5) 重症度分類

### 重症

難治性・重症感染症を起こす場合や、炎症性腸疾患や自己免疫疾患、胃がん等の悪性腫瘍の合併症がある場合。

### 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

確定診断は4歳以上で、期間を空けて2回の血清IgA値の確認と二次的にIgA低下をきたす病態の除外により行う。IgM値とIgG値(サブクラスも含め)は原則年齢基準値内である。初期には選択的IgA欠損症と診断されていたが、その後IgGが低下しCVIDと診断される場合もあるため、経過フォローによる定期的な診断の見直しが必要である。

## 治療

選択的IgA欠損症では、免疫グロブリン製剤中にわずかに混入するIgAが、本症患者の約1/4にみられる抗IgA抗体と反応し、アナフィラキシーショックを誘発する可能性が否定できないため、免疫グロブリン補充療法は後述の感染予防対策を講じても改善しない場合に限られる。新鮮凍結血漿や輸血についても同様にアナフィラキシーショック誘発のリスクがあるため慎重に投与する必要がある。易感染に対して抗菌薬投与で対応する。IgG2欠損を伴わない選択的IgA欠損症では、多糖体抗原に対する応答は正常であるので、13価肺炎球菌ワクチン、Hibワクチンが感染予防に有効である。

## フォローアップ指針

選択的IgA欠損症の多くの症例は無症状に経過するが、中には易感染性が問題になる症例が存在しており、抗菌薬の予防内服やワクチン接種により感染予防を試みることになる。小児期では易感染性が問題になることが多く、長じて二次性の気管支拡張症を発症することがある。また成人期では自己免疫疾患(特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、I型糖尿病、炎症性腸疾患など)や悪性腫瘍(悪性

リンパ腫、胃癌、大腸癌など)の合併が認められることがあるため留意が必要である。このため定期的な専門医(血液内科、膠原病内科、消化器内科)の診察が推奨される。

### 診療上注意すべき点

選択的 IgA 欠損症患者に IgA を含む血液製剤を投与するとアナフィラキシー反応が出現することがあるため、緊急輸血が必要な事態が発生した場合に備えておく必要がある。

### 予後、成人期の課題

選択的 IgA 欠損症は、比較的良性的免疫不全症と考えられてきたが、長期間のフォローアップの結果、易感染性は小児期の主症状であるが、10 歳代からは易感染傾向は減少し、自己免疫疾患の発症が目立ってくることが明らかになっている。自己免疫疾患や悪性疾患を併発した場合、その予後はそれらの疾患に依存する。また、COVID への進展もみられるため、6-12 か月間隔で定期的に経過観察する必要がある[12]。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患  
10 免疫疾患 大分類 1 液性免疫不全を主とする疾患 細分類 27
- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 文献

1. 1Kano T, Mizumoto T, Yasuda N, Koya M, Ohno Y, Uchino H, Yoshimura K, Ohkubo Y, Yamaguchi H. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang*. 1986;50(2):81-6.
2. 2 玉井裕也, 金子英雄. IgA と IgG サブクラスの欠損症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.36 免疫症候群(第二版), 2016, 428-430.
3. 3 森田秀行, 金子英雄. 選択的 IgA 欠損症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.36 免疫症候群(第二版), 2016, 433-435.
4. 4Koenen MH, van Montfrans JM, Sanders EAM, et al. Immunoglobulin A deficiency in children, an undervalued clinical issue. *Clin Immunol*. 2019 Dec;209:108293.
5. 5Tangye 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 Jan;40(1):24-64.
6. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jul;13(7):519-33.
  7. Terada T, Kaneko H, Li AL, et al. Analysis of Ig subclass deficiency: First reported case of IgG2, IgG4, and IgA deficiency caused by deletion of C alpha 1, psi C gamma, C gamma 2, C gamma 4, and C epsilon in a Mongoloid patient. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct;108(4):602-6.
  8. Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, et al. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. *Allergol Int*. 2009 Mar;58(1):111-7.
  9. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet*. 2005 Aug;37(8):829-34.
  10. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Hammarström L. Monogenic mutations associated with IgA deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Dec;12(12):1321-1335.
  11. Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013 Nov 15;342(6160):866-71.
  12. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 $\delta$  result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014 Jan;15(1):88-97.
  13. Kato T, Crestani E, Kamae C, et al. RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2015 Apr;35(3):280-8.
  14. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12.
  15. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S56-61.
  16. Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Feb;58(1):107-133.
  17. European Society for Immunodeficiencies, Diagnostic criteria PID: IgA deficiency diagnostic criteria, European Society for Immunodeficiencies,

資 料

2016 Accessed: 3 september 2019 <https://esid.org/Education/IgA-Deficiency>.

## 2章 推奨

### CQ1. 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

選択的 IgA 欠損症に対して免疫グロブリン補充療法は原則的に適応外である。しかし、易感染性の重篤な症例に対しては IgA 含量の少ない製剤や皮下注製剤の使用が考慮される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

選択的 IgA 欠損症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<sup>[1]</sup>、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<sup>[2,3]</sup>。

#### 解説

選択的 IgA 欠損症の多くは無症状に経過するとされるが、ブラジルおよびイタリアにおける選択的 IgA 欠損症患者でみられた臨床症状の調査においては、63.5～83.0%になんらかの感染症を認めており、有症状者の中での易感染性の頻度は比較的高いものと推定される<sup>[4,5]</sup>。一般的には感染対策として抗菌薬の予防投与や多糖体結合ワクチン接種が行われるが、なかには易感染性の継続する症例もみられる。国内で認可されている免疫グロブリン製剤の多くには IgA が少量混入しているとされており、各製剤の添付文書上に IgA 欠損症患者について、抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがあるため、慎重投与することと記載されている。一方で、ガンマガード(武田薬品工業)については製法上の特徴としてイオン交換樹脂処理の工程があるため、他製剤と比較して IgA の混入が少ないとされている<sup>[6]</sup>。また静注製剤と比較して皮下注製剤の方が、アナフィラキシーのリスクが低いとする報告もある<sup>[1,6,7]</sup>。抗菌薬予防投与など他の感染予防手段を講じて、易感染性への対応が困難で、免疫グロブリン投与が必要な症例については、IgA 混入の少ない製剤を選択し、医療者がアナフィラキシーに対応できる十分な体制を整えた上で投与することが推奨される<sup>[6,8]</sup>。

### 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. “IgA deficiency” 2665 件
2. “therapy " AND “IgA deficiency” 598 件
3. “immunoglobulin therapy" AND “primary immunodeficiency” 103 件
4. “immunoglobulin therapy" AND “IgA deficiency” 13 件
5. “anti-IgA antibody” 59 件

### 参考文献

- 1) Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar; 129(3):628-34.
- 2) Bonagura VR. Illustrative cases on individualizing immunoglobulin therapy in primary immunodeficiency disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Dec; 111(6 Suppl):S10-3.
- 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.
- 4) Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol.* 2008 May; 28 Suppl 1:S56-61.
- 5) Moschese V, Chini L, Graziani S, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. *Eur J Pediatr.* 2018 Sep 29.
- 6) Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol.* 2017 Jan; 85(1):3-12.
- 7) Horn J, Thon V, Bartonkova D, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol.* 2007 Feb; 122(2):156-62.
- 8) Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010 Jan; 30(1):10-6.

## CQ2. 新鮮凍結血漿の投与や輸血は可能か？

## 推奨

選択的 IgA 欠損症患者に新鮮凍結血漿の投与や輸血を行う際は、アナフィラキシーの発現に十分注意をして行う必要がある。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

## 要約

選択的 IgA 欠損症患者の一部で検出される抗 IgA 抗体が、血液製剤に含まれる IgA と反応した結果としてアナフィラキシー反応が発生するとされている。しかし、アナフィラキシー反応と抗 IgA 抗体との因果関係は結論がでていない [1,2]。

## 解説

選択的 IgA 欠損症患者に IgA を含む血液製剤を投与するとアナフィラキシー反応が出現することがあるため、患者にメディカルブレスレットなどの救急対応が必要な際に必要な医療情報が記録された医療識別票のようなものの装着を推奨する等、緊急輸血が必要な事態が発生した場合に備えておく必要がある。予定手術などで血液製剤の使用予定が事前に判明している場合、IgA 欠損者から抽出した血液だけで準備した製剤や、生理食塩水で洗浄した赤血球製剤を使用するなど、アナフィラキシーを低減させるための配慮が必要である。IgA が混入していると考えられる通常の血液製剤を使用せざるを得ない場合、投与する前に免疫グロブリン製剤を緩徐投与あるいは皮下注射しておくことで脱感作に成功した例も報告されている [3,4]。また、医療者がアナフィラキシーに対応できる十分な体制を整えた上で投与することが推奨される [5,6,7]。

## 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。また重要と考えられる日本語文献を 1 件追加した。

1. “IgA deficiency” 2665 件
2. “therapy " AND “IgA deficiency” 598 件
3. “blood transfusion" AND “IgA deficiency” 62 件
4. “anti-IgA antibody” 59 件

### 参考文献

- 1) Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar; 129(3):628-34.
- 2) Sandler SG, Eder AF, Goldman M, et al. The entity of immunoglobulin A-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based. *Transfusion*. 2015 Jan; 55(1):199-204.
- 3) Kiani-Alikhan S, Yong PF, Grosse-Kreul D, et al. Successful desensitization to immunoglobulin A in a case of transfusion-related anaphylaxis. *Transfusion*. 2010 Sep; 50(9):1897-901.
- 4) Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JW. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med*. 2003
- 5) Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010 Jan; 30(1):10-6.
- 6) Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical phenotype, Diagnosis, Prognosis and management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan; 85(1):3-12.
- 7) 赤血球 M・A・P「日赤」を選択的 IgA 欠損者に投与して発生した非溶血性輸血副作用と洗浄操作の効果. *日本輸血学会雑誌*. 2000;第 46 巻第 3 号: 317-323.

### CQ3. 抗菌薬は感染予防に使用すべきか？

#### 推奨

選択的 IgA 欠損症で易感染性を示す症例に対して抗菌薬の予防投与が推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 要約

選択的 IgA 欠損症に対して抗菌薬の感染予防効果を確認した臨床研究の報告はないが、一般的に抗体産生不全症に伴う易感染性に対して、抗菌薬の予防投与が推奨されている<sup>[1,2]</sup>。

#### 解説

選択的 IgA 欠損症の多くは無症状に経過するとされるが、ブラジルおよびイタリアにおける選択的 IgA 欠損症患者でみられた臨床症状の調査においては、

63.5～83.0%になんらかの感染症を認めており、有症状者の中での易感染性の頻度は比較的高いものと推定される<sup>[3,4]</sup>。このため、感染予防対策は選択的 IgA 欠損症患者の治療に重要である。選択的 IgA 欠損症で見られる易感染性について、起炎菌の多くは肺炎球菌やインフルエンザ桿菌とされているが<sup>[3]</sup>、特定されない場合もあり、広域スペクトラムを有する抗菌薬、例えばクラリスロマイシンや ST 合剤などの予防内服が推奨される<sup>[5]</sup>。また、ST 合剤は 1 剤で 2 種類の薬酸代謝拮抗作用を有するため、細菌に対し耐性を獲得しにくいとされている。

### 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 4 件を参考文献とした。また重要と考えられる英語文献を 1 件追加した。

1. “IgA deficiency” 2665 件
2. “therapy " AND “IgA deficiency” 598 件
3. “IgA deficiency " AND “prophylactic antibiotics” 7 件

### 参考文献

- 1) Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010 Jan; 30(1):10-6.
- 2) Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan; 85(1):3-12.
- 3) Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008 May; 28 Suppl 1:S56-61.
- 4) Moschese V, Chini L, Graziani S, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. *Eur J Pediatr*. 2018 Sep 29.
- 5) 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 HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004 Dec 17; 53(RR-15):1-112.

## 特異抗体産生不全症 (specific antibody deficiency: SAD)

### 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<sup>[1]</sup>。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。

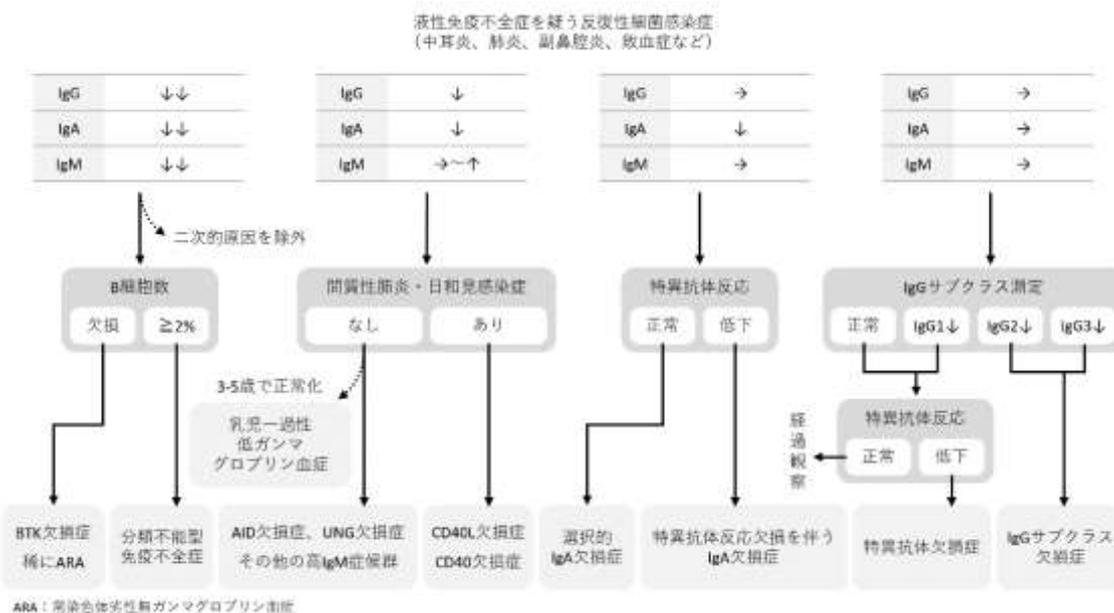


図1 液性免疫不全症における診断フローチャート  
文献[2]から引用、一部改変。

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
- 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<sup>[1,2]</sup>。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<sup>[3,4]</sup>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<sup>[5]</sup>。

#### 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, Bahuau 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 PPV 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<sup>[2]</sup>。

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<sup>[1]</sup>。

**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 (transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI)

### 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<sup>[1,2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。

#### 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<sup>[4]</sup>、サイトカインバランスの異常<sup>[5]</sup>、ミエロイド由来抑制細胞と制御性T細胞の増加<sup>[6]</sup>、メモリーB細胞の低下<sup>[7]</sup>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<sup>[3,8]</sup>。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<sup>[9-12]</sup>。

●

##### 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
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。

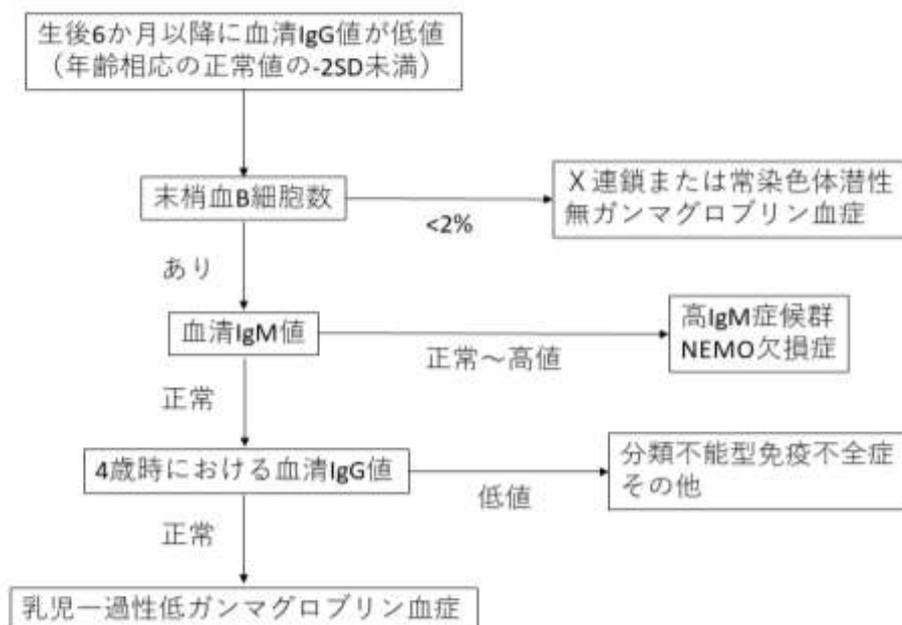
文献[13]より引用、一部改変。

- 好中球減少症や血小板減少症を合併することもある<sup>[10]</sup>。
- 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<sup>[11, 12]</sup>。

#### 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<sup>[14]</sup>。

### 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, İkinciöğulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr.* 2004;46:120-4.
- 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2,3]</sup>。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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。

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<sup>[3]</sup>。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.

## Activated PI3K-delta syndrome (活性化 PI3K- $\delta$ 症候群, APDS)

### 1 章 疾患の解説

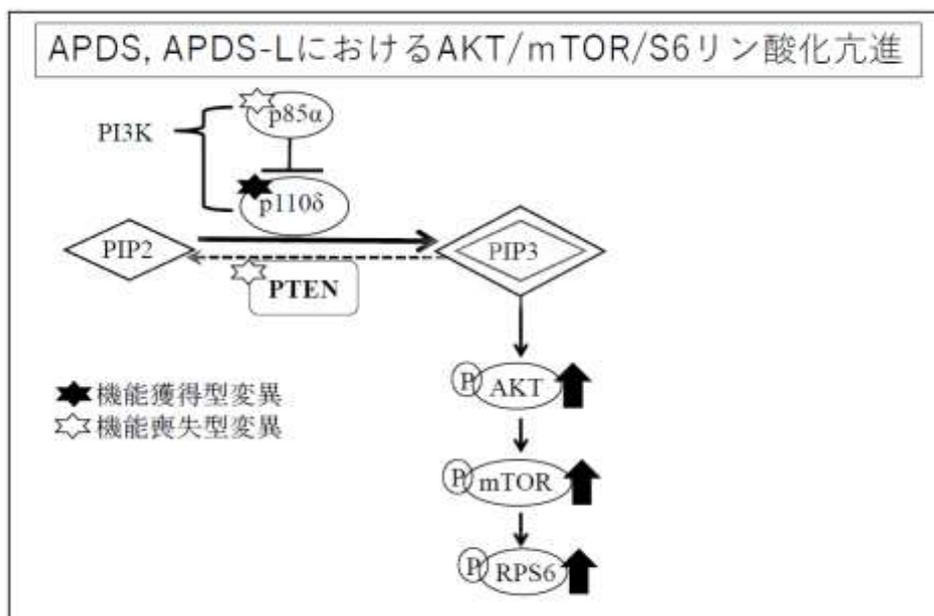
#### 疾患背景

APDS (activated PI3kinase-delta syndrome、活性化 PI3K- $\delta$  症候群) は、2013 年に原因遺伝子が明らかになった原発性免疫不全症で、クラス IA PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)の触媒サブユニット p110 $\delta$  (責任遺伝子 *PIK3CD*) の機能獲得型変異により発症する疾患として報告された[1,2]。小児期早期から始まる反復性気道感染・進行性気道破壊・気管支拡張症を特徴とし、多くの患者でリンパ節腫脹を呈し、免疫学的には、抗体産生不全 (高 IgM 血症、低 IgG 血症など) を認めるほか、EBV (Epstein-Barr virus)・CMV (cytomegalovirus) に対する易感染性を認める。末梢血リンパ球 FACS 解析では、CD4 陽性 T リンパ球の減少、CD45RA 陽性ナイーブ T リンパ球の減少などの T 細胞機能異常のほか、CD27 陽性メモリー B 細胞の減少などの所見を示すことが報告された[1,2]。

さらに、2014 年に p110 $\delta$  の制御サブユニットである p85 $\alpha$  (責任遺伝子 *PIK3R1*) の機能喪失型変異が、APDS に類似した症状を呈する患者で同定された[3,4]ことから、*PIK3CD* の機能獲得型変異によるものを APDS type 1 (APDS 1) 、*PIK3R1* の機能喪失型変異によるものを APDS type 2 (APDS 2) と分類するようになった。また、2016 年には、APDS に類似した症状を呈する 2 例において、*PTEN* 機能喪失型変異が同定された。*PTEN* は PIP3 の脱リン酸化反応を触媒し、その発現を抑制して AKT/mTOR/S6 経路を抑える作用を持つことから、*PTEN* 機能喪失型変異は PIP3 の過剰発現を引き起こし、結果として APDS と類似の病態を呈する [5]。*PTEN* 機能喪失型変異による免疫不全症を APDS-L (APDS-like immunodeficiency) と呼ぶ。

#### 病因・病態

APDS では、クラス IA PI3K の恒常的な活性化による PIP3 の過剰発現により、PI3K シグナル経路の過剰活性化が誘導され、下流に存在する AKT/mTOR/S6 の過リン酸化状態が引き起こされる[1-4]。AKT は細胞の増殖や分化、成長、代謝を制御する重要な分子であり、過リン酸化の結果、リンパ球の異常活性化やリンパ組織腫大を引き起こす[6]。*PTEN* は PI3K を抑制する働きがあるため、*PTEN* 遺伝子変異によりその機能が損なわれると、PI3K が優位に働き、結果的に APDS と同様の病態を引き起こすとされている[5]。



## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

1. 小児期早期から始まる反復性下気道感染、副鼻腔炎、中耳炎や気管支拡張症
2. 全身リンパ節腫脹、リンパ組織過形成
3. EBV・CMV に対する易感染性（持続感染、重症感染）

### 2) 身体所見

全身リンパ節腫大や肝脾腫、腸管リンパ濾胞過形成などを呈する。

### 3) 検査所見

1. 血清免疫グロブリン値は低 IgG、低 IgA、正常～高 IgM を呈することが多い。
2. 末梢血 B 細胞数正常～減少、CD27 陽性メモリーB 細胞（Bmem）減少、CD19 陽性 CD38 陽性 IgM 陽性 transitional B 細胞（Btr）分画の増加
3. CD4 陽性 T 細胞数減少、CD45RA 陽性ナイーブ T 細胞減少、CD8 陽性 effector memory T 細胞増加、濾胞ヘルパーT 細胞（Tfh）増加、CD57 陽性 CD8 T 細胞増加
4. *PIK3CD* 遺伝子機能獲得型変異（N334K、C416R、E1021K に変異集積）
5. *PIK3RI* 遺伝子機能喪失型変異（p85α のエクソン 11 のスキップを引き起こす splice-site mutations など）
6. *PTEN* 遺伝子機能喪失型変異
7. 患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進

#### 4) 鑑別診断

高 IgM 症候群や分類不能型免疫不全症 (CVID) と臨床的に診断されている症例の中に本疾患が相当数含まれていることが報告されており、原因遺伝子の特定されていない高 IgM 症候群患者や CVID では本疾患である可能性を考慮する。

#### 5) 重症度分類

抗体産生不全による易感染性を認める場合は、免疫グロブリン製剤の定期補充や予防的抗菌薬が必須であり、重症と判定する。

合併症に対する治療や定期観察が必要な症例も重症と判定する。

#### 合併症

肝脾腫、リンパ組織過形成、気管支拡張症は共通して認められる合併症である [7,8]。

・ APDS 2 では約半数に成長障害や軽度の精神発達遅滞の合併が報告されている。そのほか、悪性腫瘍 (特に B 細胞性リンパ腫)、自己免疫疾患 (血球減少等)、気管支拡張症、慢性下痢の合併を認める [8]。

・ APDS-L では、軽度の精神発達遅滞や大頭症の合併を認める [5]。

#### 診断

反復性副鼻腔炎、下気道感染症と肝脾腫・リンパ組織の過形成を認める患者では、低ガンマグロブリン血症や高 IgM 血症の有無、末梢血リンパ球 FACS での CD4 陽性 T 細胞数減少、CD45RA 陽性ナイーブ T 細胞減少、Tfh 増加、Bmem 減少、Btr 増加などの免疫学的な評価を組み合わせることで APDS を疑うことが可能である。大頭症や精神発達遅滞の合併にも注意する。

確定診断は、遺伝子診断や患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明による。後者の検査は一部の研究機関でのみ検討可能であり、必須の検査ではない。(検査実施可能施設：広島大学大学院医系科学研究科小児科学講座)

#### 診断フローチャート



## 治療

抗体産生不全による易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与（ST 合剤やアジスロマイシン等）を行う。抗ヘルペス薬などによる予防と、EBV・CMV 感染症に関する定期的なモニタリングを行う。T 細胞機能不全を合併する症例や、悪性リンパ腫を合併した症例では造血幹細胞移植の適応となりうる。自己免疫疾患に対する免疫抑制療法（リツキシマブ、シロリムスなど）が必要になる症例もある。[7~12]

近年、APDS 患者のリンパ組織過形成に対して、mTOR 阻害剤や選択的 p110δ 阻害薬が有効であった症例が報告されており、将来的に治療の選択肢の一つとなりうる可能性がある[13,14]。（本邦では保険適用外）

## フォローアップ指針

- ・免疫学的評価：白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセット解析、血清 IgG/IgA/IgM、TREC/KREC など
- ・EBV・CMV 感染症のモニタリング：EB ウイルス関連抗体価、CMV 抗原血症検査、血中 EBV/CMV ウイルス量定量検査など
- ・呼吸機能評価：下気道感染症の反復による気管支拡張症の合併に注意する。胸部レントゲン、胸部 CT 検査も必要に応じて評価する。
- ・リンパ組織過形成の評価：表在リンパ節腫脹や肝脾腫の有無の確認に加え、画像評価（CT/MRI 検査、FDG-PET など）も考慮する。
- ・悪性腫瘍のサーベイランス：リンパ腫の発生に注意する。

- ・そのほかの合併症に対する評価

### 診療上注意すべき点

- ・遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが、同一家系内でも多彩な臨床症状や検査所見を呈する。
- ・特に APDS 2 患者では、悪性腫瘍（特に B 細胞性リンパ腫）を高率に合併することから適切な経過観察や画像評価が必要である。

### 予後、成人期の課題

APDS における悪性腫瘍の発生率は APDS 1 で 13%、APDS 2 では 28%とも報告されており、特に B 細胞性リンパ腫の発症が多い。APDS 患者の 16%がリンパ腫関連の合併症により死亡しているとの報告もあり、適切な経過観察と治療が予後の改善に直結する[12]。

岡野ら[10]の報告（APDS 1 患者 23 症例、うち 9 症例で造血幹細胞移植を実施）によると、30 歳時点での Overall Survival が 86.1%、Event-free Survival が 39.6%であり、小児・思春期から合併症（感染症・リンパ組織腫大など）の発症を多く認めている。特にリンパ組織腫大に関しては有効な治療法が限られていることが大きな課題である。

また、Elkeim ら[8]の報告（APDS 2 患者 36 症例の報告）によると、生存年齢中央値は 18 歳（3～56 歳）で、死亡例 5 名のうち 4 名は悪性リンパ腫による死亡である。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患

細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症

- 指定難病

65 番 原発性免疫不全症

## 2 章 推奨

### CQ1. APDS の診断に必要な検査はなにか？

#### 推奨

APDS の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

確定診断は、遺伝子診断による。患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明による診断も可能である。

#### 解説

APDS は臨床症状、検査所見が多岐にわたるが、特異的な検査は *PIK3CD* 変異、*PIK3R1* 変異、*PTEN* 変異の同定である。*PI3KCD* 変異、*PIK3R1* 変異には集積性がある。患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明が可能な場合は、診断のより確実な根拠となりえるが、国内では一部の研究機関のみで実施可能であり、必須の検査ではない。

#### 参考文献

1)~6),15)

### CQ2. APDS の治療はなにか？

#### 推奨

抗体産生不全による易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与を行う。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 推奨

EBV・CMV の定期的なモニタリングを行い、抗ウイルス薬などによる治療・予防投与を実施する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

**推奨**

自己免疫疾患を合併した場合、免疫抑制療法（ステロイド、リツキシマブなど）を行う。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**推奨**

T 細胞機能不全を合併し、感染のコントロールが不良な症例や、悪性リンパ腫を合併した症例、重度のリンパ組織過形成を呈する症例では造血細胞移植の適応となりうる。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**要約**

APDS 患者の臨床症状は多彩であり、重症度もさまざまであるため、個々の患者の状態に合わせた治療法を選択する。下記の治療法があげられる。

①免疫グロブリン補充療法、予防的抗菌薬投与

②EBV・CMV ウイルス量のモニタリングを行う。抗ウイルス薬による治療、予防投与については患者ごとに適応を決定する。

③自己免疫疾患（血球減少、炎症性腸疾患など）に対する免疫抑制療法造血幹細胞移植の適応となる症例も存在する。

**解説**

①APDS 患者に認められる反復性気道感染症に対して、免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与は有効であることが複数の論文で報告されている。特に、気管支拡張症合併例のを合併する症例では必須の治療である。

②APDS 患者の多くでヘルペスウイルス属に対する易感染性が認められ、一部の症例では重症感染症へ進展する。ウイルス量などを用いた定期的なモニタリングは必要だが、予防投与の有効性について明らかな根拠は乏しく、重症感染の既往がある症例など、個別に予防投与の適応を検討する必要がある。

③APDS 1 の約 40%、APDS 2 の 17%に自己免疫疾患や炎症性疾患の合併が報告されており、免疫抑制療法としてステロイドやリツキシマブの投与が行われ、一定の有効性が報告されている。

④T 細胞機能不全を合併し、感染のコントロールが不良な症例では、ほかの複合免疫不全症と同様に造血細胞移植の適応となりうる。ただし、移植前処置を含め治療方法が確立されておらず、移植合併症が多いという報告もあることから、適応は慎重に検討する。悪性リンパ腫報告では、化学療法、造血細胞移植を施行し

た場合の予後は比較的良好とされている。また、免疫抑制療法が無効な重度のリンパ組織過形成に対しても、造血細胞移植が考慮される。

## 文献

1)~4), 7)~11),16),17)

### CQ3. APDS 患者のリンパ組織過形成に有効な治療法はなにか？

#### 推奨

免疫抑制剤（リツキシマブなど）の投与を検討する。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 推奨

mTOR 阻害剤や選択的 p110 $\delta$  阻害薬が一部の症例で有効とされている。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 推奨

免疫抑制療法が無効な重度のリンパ組織過形成に対して、造血細胞移植が考慮される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

## 要約

APDS 患者で認められるリンパ組織過形成に対する有効な治療法は限られており、下記の選択肢があげられるが、効果・安全性に関するさらなる検証が必要である。

- ① 免疫抑制剤（リツキシマブなど）
- ② mTOR 阻害剤、選択的 p110 $\delta$  阻害薬（本邦では保険適用外）
- ③ 造血細胞移植

## 解説

APDS 患者の多くで認められるリンパ節腫大、肝脾腫といったリンパ組織過形成に対して、リツキシマブの投与が有効な症例があると複数の研究で報告されているが、B 細胞減少が持続することから、注意が必要である。

また、近年、mTOR 阻害剤（シロリムス）や選択的 p110 $\delta$  阻害薬（Leniolisib など）の有効性が報告されている。mTOR 阻害剤により、肝脾腫やリンパ節腫大の軽減、ナイーブ T 細胞分画の増加、T 細胞増殖と IL-2 分泌の

回復が報告されており、Maccari らの報告によると、25 人中 8 人が CR、11 人で PR と高い有効性を示した。しかし、治療終了後の再燃や、長期的使用による副作用についても報告されている。一方で、選択的 p110 $\delta$  阻害薬はより副作用を軽減し、有効性を得られる治療として注目されている。Rao らの報告（6 名の APDS 患者が対象）では、Leniolisib（経口内服薬）投与 12 週間後には、リンパ節腫大の改善（平均 40%）および脾腫の改善（平均 39%）が全患者に認められた。さらに、免疫学的にも transitional B 細胞の正常化や血清 IgM の正常化などを認めた。今後の研究成果が期待される薬剤である。

PI3K $\delta$  の恒常的活性化をきたしている異常リンパ球を置換するという目的で、造血幹細胞移植も一部の症例で施行されているが、効果・安全性について十分なエビデンスは得られていない。

### 参考文献

7),9),13),14),16),17)

### 検索式

Pubmed で 2022 年 12 月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 17 件を参考文献とした。

1. "Activated PI3K-delta syndrome" 89 件
2. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "PIK3CD" 51 件
3. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "PIK3R1" 24 件
4. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "PTEN" 2 件
5. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "Hyper-IgM" 4 件
6. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "Treatment" 25 件
7. "Activated PI3K-delta syndrome" AND "Stem cell transplantation" 16 件

### 参考文献

- 1) Angulo I, Vadas O, Garçon F et al. Phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013 Nov; 15:342(6160):866-71.
- 2) Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 $\delta$  result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014 Jan; 15(1):88-97.
- 3) Deau MC, Heurtier L, Frange P et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*. 2014 Sep; 124(9):3923-8.

- 4) Lucas CL, Zhang Y, Venida A et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. 2014 Dec 15; 211(13):2537-47.
- 5) Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase  $\delta$  syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec; 138(6):1672-1680.
- 6) Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol*. 2003 Apr; 3(4):317-30.
- 7) Coulter, TI, Chandra A, Bacon CM et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb; 139(2):597-606.
- 8) Elkaim E, Neven B, Bruneau J et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul; 138(1):210-218.
- 9) Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar; 139(3):1046-1049.
- 10) Okano T, Imai K, Tsujita Y et al. Combined immunodeficiency and progressive lymphoproliferative diseases of activated PI3K $\delta$  syndrome rescued by hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan; 143(1):266-275.
- 11) Coulter TI, Cant AJ. The Treatment of Activated PI3K $\delta$  Syndrome. *Front Immunol*. 2018 Sep; 7:9:2043
- 12) Durandy A, Kracker S. Increased activation of PI3 kinase- $\delta$  predisposes to B-cell lymphoma. *Blood*. 2020 Feb 27; 135(9):638-643.
- 13) Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A et al. Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  syndrome: The European society for Immunodeficiencies-Activated phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  syndrome registry. *Front Immunol*. 2018 Mar 16; 9:543.
- 14) Rao VK, Webster S, Dalm V et al. Effective "activated PI3K $\delta$  syndrome"-targeted therapy with the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017 Nov 23; 130(21):2307-2316.

- 15) Asano T, Okada S, Tsumura M et al. Enhanced AKT phosphorylation of circulating B cells in patients with activated PI3K $\delta$  syndrome. *Front. Immunol.* 2018 April;568(9), 1-10
- 16) Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME et al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jan;149(1):410-421.e7.
- 17) Redenbaugh V, Coulter T. Disorders Related to PI3K $\delta$  Hyperactivation: Characterizing the Clinical and Immunological Features of Activated PI3-Kinase Delta Syndromes. *Front Pediatr.* 2021 Aug 5; 9: 702872.

## IKAROS 欠損症

### 1 章 疾患の概説

#### 疾患背景

IKAROS は *IKZF1* によってコードされる転写因子で、IKAROS zinc-finger (IKZF) 転写因子ファミリーに属するリンパ球分化のマスター転写因子の一つである。IKAROS は N 末端側の 4 つの zinc-finger (ZF) を介して DNA に結合する。また、C 末端側の 2 つの ZF を介して、ホモダイマーや IKZF ファミリーに属する AIOLOS、HELIOS、EOS、PEGASUS とヘテロダイマーを形成して。さらに IKAROS ホモ/ヘテロダイマーは NuRD (nucleosome remodelling and deacetylase) 複合体を構成して、リンパ球分化に関わる遺伝子の転写調節を担う。

疾患との関連としては 2000 年代後半に IKAROS の変異や欠失が急性リンパ性白血病の体細胞変異として見られることが報告され、さらに IKAROS の欠失が予後不良因子であることが相次いで報告された<sup>1,2</sup>。こうしたことから IKAROS はリンパ球分化を調節し、さらに癌抑制遺伝子としても働いていることが示唆されていた。

先天性免疫異常症として、初めて IKAROS 欠損症が報告されたのは 2012 年の Goldman らによる汎血球減少をきたした早産児の 1 例であった<sup>3</sup>。その後、2016 年以降に B 細胞欠損症、抗体産生不全症を主徴とする *IKZF1* のヘテロミスセンス変異例が相次いで報告された。なかには複合免疫不全症を呈する症例や、B 細胞欠損には至らず少数の B 細胞が存在する症例も存在することが報告され、IKAROS 欠損症は、最新の International Union of Immunological Societies (IUIS) による国際分類では複合免疫不全症と分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency, CVID) に分類されている<sup>4</sup>。

#### 病因・病態

リンパ球分化において、IKAROS は造血幹細胞の遺伝子発現プログラムを抑制し、T 細胞分化においては胸腺での Notch 経路により活性化される遺伝子発現を抑制し、各分化段階特異的な遺伝子発現を誘導することで胸腺細胞の分化を調節する<sup>5</sup>。B 細胞分化においては IL-7 依存的な遺伝子発現プログラムを抑制し、プレ B 細胞の分化に必要な転写因子や遺伝子発現プログラムの活性化を担う。

IKAROS 欠損症に同定されている *IKZF1* の変異はすべてヘテロ接合性の変異であり、DNA 結合ドメインである N 末端側の ZF 内のミスセンス変異が多くを占める。これらの変異は IKAROS のコンセンサス結合配列に対する DNA 結合能や、セントロメア領域近傍のヘテロクロマチンへの局在を評価されており、いずれの変異も機能喪失型変異であることがわかっている。その他の変異としてはフレームシフト、*IKZF1* 領域の大欠失による半量不全や、二量体化 C 末端の ZF を欠き、二量体化障害を来す変異が報告されている<sup>6</sup>。いずれも片アリルの変異 IKAROS の機能障害を来すため、機能的、量的な半量不全が IKAROS 欠損症の病態であると考えられる。

また、*IKZF1* N159 変異は機能喪失型変異であるが、変異 IKAROS と野生型 IKAROS のホモダイマー形成により野生型 IKAROS の機能障害を来すドミナントネガティブ変異であることが示唆されており、この変異は B 細胞欠損・減少に加えて T 細胞機能をきたし複合免疫不全症を呈する<sup>7</sup>。

不完全浸透を示す疾患であり、無症候性のキャリアがいることには注意が必要である。また、無症候性であってもリンパ球サブセットの異常や低ガンマグロブリン血症を示す症例も散見される。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

IKAROS 欠損症の主症状は他の抗体産生不全症と同じように呼吸器感染症である。気道感染を繰り返し、気管支拡張症まで至ることもある。易感染性の発症年齢はまちまちで、小児期から成人まで報告によりさまざまである。特定の病原体への易感染性は示さないが、複合免疫不全症を呈する *IKZF1* N159 変異例では *Pneumocystis jirovecii* 肺炎が今までの報告では全例に見られている<sup>2,7</sup>。この変異では他にウイルス感染症への易感染性も報告されている。また、時に頻回の輸血が必要になり、G-CSF に反応しない汎血球減少や早産も *IKZF1* Y210C 変異などで報告されている<sup>2,3</sup>。

その他、免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura, ITP) や、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) などの自己免疫疾患、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫といった血液腫瘍も一部の症例に見られる。

## 2) 身体所見

IKAROS 欠損症に特徴的な身体所見は知られていないが、気道感染症や気管支拡張症に伴う所見は見られる。また、脾腫が見られる場合もある。

## 3) 検査所見

多くの IKAROS 欠損症では低ガンマグロブリン血症を示す。IgG、IgA、IgM、IgE すべてのクラスの免疫グロブリンの低下が見られることが多いが、IgG のみ低値の場合や低ガンマグロブリン血症自体見られない症例も存在する。無ガンマグロブリン血症の報告例もまれながら存在する。

リンパ球サブセット解析では B 細胞が著減ないし欠損する。B 細胞が存在する症例でもメモリー B 細胞や plasmablast 分画が減少することが多く、CVID と診断されることもあることが想定される。特徴的な T 細胞のサブセット異常は知られていないが、CD4/CD8 比の逆転がしばしば見られ、*IKZF1* N159 変異例ではナイーブ T 細胞への偏倚が見られることが特徴とされる。

汎血球減少や自己抗体は、一部の症例に見られる。

## 4) 鑑別診断

IKAROS 欠損症の鑑別診断としては、X 連鎖無ガンマグロブリン血症を代表とした B 細胞欠損症が挙げられる。IKAROS 欠損症では、B 細胞が残存する症例では、CVID も鑑別診断に含まれる。自己免疫疾患合併例では LRBA 欠損症や CTLA4 ハプロ不全症が重要な鑑別疾患となる。

複合免疫不全症を来す N159 変異例は、重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) や leaky SCID が鑑別診断となる。

## 5) 重症度分類

B 細胞欠損、減少と低ガンマグロブリン血症を主徴とする IKAROS 欠損症では定期的な免疫グロブリン補充や予防的抗菌薬投与が必要となり、自己免疫疾患や血液腫瘍の合併リスクも高いため重症と考えられる。また、複合免疫不全症をきたす症例は、SCID と同様に最重症の免疫不全症状を呈するため重症である。一方で、無症候性キャリアも存在するため注意が必要である。

## 合併症

免疫不全以外の代表的な合併症は上記の通り、自己免疫疾患と血液腫瘍である。自己免疫疾患は報告されるコホートによっても差はあるが、半数ほどの症例に見られている場合もある。ITP や SLE が多いが、さまざまな自己免疫疾患が見られ genotype-phenotype の相関もあまり認められない。また、自己免疫疾患が初発症状となる例も散見される。

血液腫瘍に関しても、頻度としては B 細胞性の急性リンパ性白血病が多いが、T 細胞性の急性リンパ性白血病や成熟 B 細胞リンパ腫など合併する腫瘍は多岐にわたり、発症年齢は幼児期から AYA 世代と幅広い。全体の症例数は少ないものの T 細胞性の急性リンパ性白血病の割合が比較的多いことは特徴であるかもしれない。最近、小児の B 細胞性の急性リンパ性白血病のコホートから IKAROS の生殖細胞系列の変異が報告された<sup>8</sup>。免疫不全が前面に出ず、血液腫瘍を契機に診断される例が今後増えることも予想される。

## 診断

反復する感染症（特に気道感染）、低ガンマグロブリン血症など抗体産生不全症を疑う症例においては本疾患が鑑別に上がる。B 細胞は欠損する場合も残存する場合もあるため、B 細胞欠損症もしくは CVID と決めつけられない方がよい。さらに IKAROS 欠損症を想起させる表現型は自己免疫疾患、血液腫瘍である。不完全浸透であるため、免疫不全症状のない家族歴にも注意すべきである。

確定診断は遺伝子診断による（図 1）。IKZF1 の既報告がない変異の場合は *in silico* での機能予測や、他の IKAROS 欠損症患者との表現型の比較が有用であり、場合によっては機能解析が必要になる。

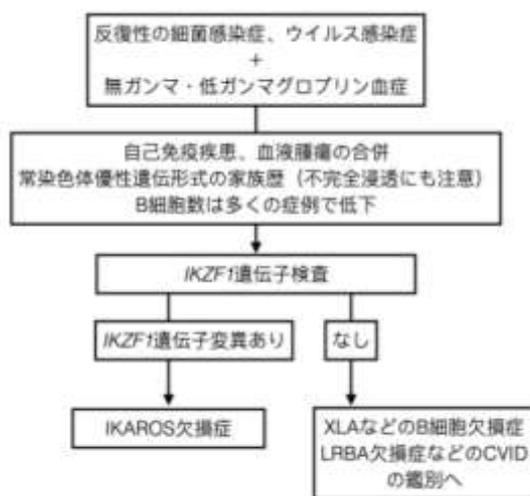


図 1. IKAROS 欠損症の診断フローチャート

## 治療

IKAROS 欠損症の治療の基本は低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法である。IgG トラフ値は 700 mg/dL 以上に保つことを基本とするが、個々の患者により感染合併を予防できる IgG 値は異なり、1000 mg/dL 以上を必要とすることもある。抗菌薬予防投与について文献上は明らかな記載はないが、抗体産生不全症の一般的な管理として、合併する感染症によっては予防的抗菌薬治療を行うことも検討される。

複合免疫不全症を呈し、重症感染を繰り返す場合には根治的治療として造血細胞移植が考慮される<sup>7,9,10</sup>。同様に重度の骨髄不全（汎血球減少）を呈する症例に対して造血細胞移植が施行された例もある<sup>3,11</sup>。これらの免疫異常、骨髄不全は自然回復する例もあり<sup>2,10</sup>、適応には注意が必要である。

## フォローアップ指針

慢性・反復性気道感染にともなう気管支拡張症などの慢性呼吸器合併症には注意し、定期的な画像検査を考慮する。また、自己免疫疾患や血液腫瘍の合併が多いことにも留意する。

## 診療上注意すべき点

時間経過とともに免疫異常が改善したり、進行したりすることが報告されてい

る。また、不完全浸透のため無症候の家族も患者と同様の変異を有していることがある。無症候性キャリアもサブクリニカルに低ガンマグロブリン血症があることや、自己免疫疾患、血液腫瘍の発症リスクは健常人より高いと考えられるため注意が必要である。

### 予後、成人期の課題

報告数が少なく、長期予後は不明である。免疫グロブリン補充療法は生涯必要となることが予想される。また、成人期に免疫不全や自己免疫疾患、血液腫瘍を発症する例もあり移行期医療、内科医との連携は重要である。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患  
細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症
- 指定難病  
65 番 原発性免疫不全症症候群

### 参考文献

1. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *New England Journal of Medicine*. 2016 Mar 17;374(11):1032–43.
2. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, et al. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017 Jul;140(1):223–31.
3. Goldman FD, Gurel Z, Al-Zubeidi D, Fried AJ, Icardi M, Song C, et al. Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a neonate with a mutation in the Ikaros gene. *Pediatric blood & cancer*. 2012 Apr;58(4):591–7.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the*

Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*. 2020 Jan;40(1):24–64.

5. Heizmann B, Kastner P, Chan S. The Ikaros family in lymphocyte development. *Curr Opin Immunol*. 2018;51:14–23.

6. Kuehn HS, Niemela JE, Stoddard J, Mannurita SC, Shahin T, Goel S, et al. Germline IKAROS dimerization haploinsufficiency causes hematologic cytopenias and malignancies. *Blood*. 2020;

7. Boutboul D, Kuehn HS, Wyngaert ZV de, Niemela JE, Callebaut I, Stoddard J, et al. Dominant-negative IKZF1 mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2018 Jul 2;128(7):3071–87.

8. Churchman ML, Qian M, Kronnie G te, Zhang R, Yang W, Zhang H, et al. Germline Genetic IKZF1 Variation and Predisposition to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer cell*. 2018 May 14;33(5):937-948.e8.

9. Kellner ES, Krupski C, Kuehn HS, Rosenzweig SD, Yoshida N, Kojima S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes for patients with dominant negative IKZF1/IKAROS mutations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019 Jul;144(1):339–42.

10. Yoshida N, Sakaguchi H, Muramatsu H, Okuno Y, Song C, Dovat S, et al. Germline IKAROS mutation associated with primary immunodeficiency that progressed to T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017 May;31(5):1221–3.

11. Yilmaz E, Kuehn HS, Odakir E, Niemela JE, Ozcan A, Eken A, et al. Common Variable Immunodeficiency, Autoimmune Hemolytic Anemia, and Pancytopenia Associated With a Defect in IKAROS. *J Pediatric Hematology Oncol*. 2020;Publish Ahead of Print.

12. Eskandarian Z, Fliegau M, Bulashevskaya A, Proietti M, Hague R, Smulski CR, et al. Assessing the Functional Relevance of Variants in the IKAROS Family Zinc Finger Protein 1 (IKZF1) in a Cohort of Patients With Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2019;10:568.

13. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jul;122(1):210–2.

14. 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(1):21–30.

## 2章 推奨

### CQ1. IKAROS 欠損症を疑う徴候は何か？

#### 推奨

臨床症状は多岐にわたり、B 細胞欠損・減少に加えて、自己免疫性疾患、血液腫瘍の合併が見られることがある。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 推奨

特定の変異（N159 のミスセンス変異）においては複合免疫不全症が主徴となる。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 推奨

アレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症を主徴とする機能獲得型変異（R183 のミスセンス変異）が報告されている。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

## 要約

IKAROS 欠損症では B 細胞欠損症・減少と低ガンマグロブリン血症が主徴となり、時に自己免疫疾患や血液腫瘍の合併が見られる。N159 の変異では *Pneumocystis jirovecii* 肺炎などの複合免疫不全症を示し、二量体化障害をきたす変異では自己免疫疾患が比較的多くみられる。機能獲得型変異（R183 のミスセンス変異）ではアレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症がみられるのが特徴である。IKAROS 欠損症には無症候性キャリアもみられる。

## 解説

IKAROS 欠損症の臨床症状は多岐にわたるが、最も多くみられる徴候は B 細胞欠損・B 細胞減少と低ガンマグロブリン血症である。感染症としては他の抗体産生不全症と同様に気道感染症が多くみられる。感染症以外にも免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) などの自己免疫性疾患や急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫といった血液腫瘍を合併する例も報告されている<sup>1-8</sup>。B 細胞欠損・減少に自己免疫疾患や血液腫瘍を合併する症例には IKAROS 欠損症が重要な鑑別診断となる。

IKAROS の機能障害の種類や特定の変異によって異なる表現型を示すことが明らかになってきている。IKAROS の 159 番目のアスパラギン (N159) のミスセンス変異は複合免疫不全症をきたすことが報告されている<sup>4</sup>。*Pneumocystis jirovecii* 肺炎はこのアミノ酸の変異例で高頻度に見られる。二量体化障害をきたす変異では自己免疫疾患の合併が多く、易感染性は比較的少ない<sup>7</sup>。183 番目のアルギニン (R183) のミスセンス変異は、IKAROS の機能獲得型変異であり、アレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症の合併が半数以上の患者にみられることが報告された<sup>9</sup>。特にアレルギーや形質細胞増殖症は機能喪失型変異、二量体化障害変異ではみられない特徴的な徴候である。

また、浸透率は 100%ではなく、同じ変異を有していながら患者と同じ症状を有さない無症候性キャリアも見られるため注意が必要である。

## CQ2. IKAROS 欠損症に対して免疫グロブリン補充療法は有効か？

### 推奨

低ガンマグロブリン血症を示す例には免疫グロブリン補充療法は積極的に行う  
エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

IKAROS 欠損症のほとんどの症例は低ガンマグロブリン血症を来すため、感染症予防のために積極的に免疫グロブリン補充療法を行うべきである。

### 解説

IKAROS 欠損症の多くは B 細胞欠損・減少や低ガンマグロブリン血症を呈し、これらの症例に対して免疫グロブリン補充が積極的に行われている。IKAROS 欠損症に対する免疫グロブリン補充療法は他の B 細胞欠損症や CVID と同様に行われるべきである。目標の IgG トラフレベルは 700 mg/dL を一つの目安とするが、感染合併を予防できる IgG レベルは個々の患者によって異なる

ため、感染予防効果のある IgG トラフレベルを保つように免疫グロブリン補充療法を行う<sup>10,11</sup>。

### CQ3. IKAROS 欠損症に対して造血細胞移植は必要か？

#### 推奨

複合免疫不全症を呈する IKAROS 欠損症に対しては造血細胞移植が根治的治療となりうる。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

IKZF1 N159 変異による複合免疫不全症では、重症感染症を繰り返す場合には根治的治療としての造血細胞移植が報告され、4 例中 3 例が生存している。汎血球減少に対して造血細胞移植が施行された 2 例は移植後の合併症により死亡している。IKAROS 欠損症に対する造血細胞移植において、コンセンサスの得られた前処置や GVHD 予防法は確立されていない。

#### 解説

B 細胞欠損・減少や低ガンマグロブリン血症が主徴の IKAROS 欠損症の多くは免疫グロブリン補充療法が主な治療となっている。一方で、複合免疫不全症をきたす IKZF1 N159S 変異を有する患者に対して、これまで 4 例の造血細胞移植の報告例がある<sup>8,12</sup>。いずれも *Pneumocystis jirovecii* 肺炎などの日和見感染を呈し、うち 3 例は遺伝子診断がつく前に造血細胞移植が施行されている。1 例は移植後の *Cryptosporidium* 感染を契機とした肝不全で死亡しているが、他の移植例は生存している。

また、汎血球減少を主徴とした IKZF1 Y210C 変異、IKZF1 R143W 変異を有する患者に対しても造血細胞移植が試みられているが、これらの患者は移植後に呼吸不全、腎不全、呼吸器感染症で死亡している<sup>1,8</sup>。同じ変異を持つ患者の報告では必ずしも造血細胞移植を必要とはしておらず、造血細胞移植の適応については注意深い検討が必要である。

IKAROS 欠損症に対する造血細胞移植において、コンセンサスの得られた前処置や GVHD 予防法は確立されていないが、前処置なしで母からの HLA 半合致骨髄移植を施行された例は拒絶されており、前処置は必要と考えられる<sup>8</sup>。なお、この症例は後に T 細胞性 ALL を発症し、非血縁者間骨髄移植を施行されて生存している。

B 細胞欠損・減少や低ガンマグロブリン血症が主徴で、T 細胞機能異常を示さない IKAROS 欠損症に対する造血細胞移植の報告はなく、この病型に対する治療的意義は現時点では明らかでない。

### 検索式

PubMed で 2022 年 9 月 15 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 11 件を参考文献とした。

1. "Ikaros Transcription Factor"[Mesh] 1060 件
2. #1 AND "deficiency" 96 件
3. #1 AND "immunodeficiency" 36 件

### 参考文献

- 1) Goldman FD, Gurel Z, Al-Zubeidi D, et al. Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a neonate with a mutation in the Ikaros gene. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58(4):591-7.
- 2) Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, et al. Loss of B Cells in atientps with heterozygous mutations in IKAROS. *N Engl J Med*. 2016; 374(11):1032-43.
- 3) Hoshino A, Okada S, Yoshida K, et al. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(1):223-31.
- 4) Boutboul D, Kuehn HS, Van de Wyngaert Z, et al. Dominant-negative IKZF1 mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency. *J Clin Invest*. 2018; 128(7):3071-87.
- 5) Yoshida N, Sakaguchi H, Muramatsu H, et al. Germline IKAROS mutation associated with primary immunodeficiency that progressed to T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017; 31(5):1221-3.
- 6) Eskandarian Z, Fliegau M, Bulashevskaya A, et al. Assessing the functional relevance of variants in the IKAROS family zinc finger protein 1 (IKZF1) in a cohort of patients with primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2019; 10:568.
- 7) Kuehn HS, Niemela JE, Stoddard J, et al. Germline IKAROS dimerization haploinsufficiency causes hematologic cytopenias and malignancies. *Blood*. 2021; 137(3):349-63.

- 8) Yilmaz E, Kuehn HS, Odakir E, et al. Common variable immunodeficiency, Autoimmune hemolytic anemia, and pancytopenia associated with a defect in IKAROS. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021; 43(3):e351-e7.
- 9) Hoshino A, Boutboul D, Zhang Y, et al. Gain-of-function IKZF1 variants in humans cause immune dysregulation associated with abnormal T/B cell late differentiation. *Sci Immunol.* 2022; 7(69):eabi7160.
- 10) Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010 ;137(1):21-30.
- 11) 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; 122(1):210-2.
- 12) Kellner ES, Krupski C, Kuehn HS, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes for patients with dominant negative IKZF1/IKAROS mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(1):339-42.

## NFKB1 欠損症

### 1 章 疾患の概説

#### 疾患背景

NF- $\kappa$ B は RelA(p65), RelB, C-Rel, NF- $\kappa$ B1(前駆体 p105/活性体 p50), NF- $\kappa$ B2(前駆体 p100/活性体 p52)からなる転写因子である。これらの分子は共通の Rel homology domain を持ち、この部位の結合によりホモないしヘテロ二量体を形成し、500 以上の標的遺伝子を調整、細胞分化やその生存、炎症反応や免疫抑制など様々なシグナル伝達に関わっている。

NF- $\kappa$ B の過度な活性化や向上的な活性化は固形腫瘍、白血病、そして T,B 細胞性のリンパ腫に関わることが知られていた。また、NFKBA, IKKB, IKBK(G(NEMO)), CARD9, CARD11, NOD2, NLRP3 など、NF- $\kappa$ B 関連のシグナル欠損は免疫不全症を引き起こすことが知られていた。NF- $\kappa$ B1 のプロモーター領域の遺伝子多型は、炎症性腸疾患や潰瘍性大腸炎の疾患感受性との関連が示されている。B 細胞の成熟、維持、分化や、T 細胞非依存の抗体クラススイッチにも NF- $\kappa$ B が関与し、分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID) の関連遺伝子として、NFKB 経路の下流に位置する *TNFRSF13B*, *TNFRSF13C* 異常症が報告され、NF- $\kappa$ B 経路自体の変異による CVID 発症が予想された。その後非古典的経路を司る *NFKB2* 変異による CVID が報告され、2015 年に Fliegau<sup>1</sup> が古典的経路を司る NF- $\kappa$ B1 のハプロ不全による CVID の家系を報告した。

NFKB1 欠損症は単一遺伝子異常による CVID の中では最も多い原因遺伝子といわれている常染色体優性遺伝疾患である。ヨーロッパの希少疾患コホートでは 390 名の CVID の 4% を占め<sup>2</sup>、ドイツの 270 名の CVID のコホートの中でも 5 家系で *NFKB1* の病的変異を認め<sup>3</sup>、それぞれのコホートの中で最も多い。本邦においても *NFKB1* 変異を認める CVID 患者が数家系確認されている(未発表データ)。最近ではホモ接合体変異による複合免疫不全症の報告もなされている<sup>4</sup>。

#### 病因・病態

古典的経路において、NF- $\kappa$ B1(p105)はプロテアソームで p50 へとプロセシングされる。TLR からの刺激により、IKK $\alpha$ , IKK $\beta$  のヘテロ二量体が I $\kappa$ B $\alpha$  をリン酸化し、それに伴い I $\kappa$ B $\alpha$  がプロテアソームで分解される。I $\kappa$ B $\alpha$  が分解されると、それと結合していた RelA-p50 ヘテロ二量体の核内移行シグナルが露出して核内へ移行し、成熟型転写因子となる。病的意義をもつ *NFKB1* 変異は大きく 4 つのグループ、(1)N 末端部分のナンセンスもしくはフレームシフト変異による無機能的な蛋白ができる場合、(2)変異により前駆体である p105 が生じず、p50 類似変異蛋白が発現する場合、(3)N 末端側のミスセ

ンス変異が p105 にも p50 にも影響を及ぼす場合、(4)C 末端側のミスセンス変異が p105 にのみ影響を及ぼす場合に分けられる。これらの変異がさまざまな形で p50 の半量不全を起こし、核内転写因子としての作用が欠損すると考えられる。<sup>5</sup>

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

平均発症年齢は 12 歳である。発症年齢は生後間もなくから 69 歳までと幅広い<sup>6</sup>。抗体産生不全に伴う繰り返す呼吸器感染症が主症状である。続いてリンパ増殖症、炎症性腸疾患症状や感染症などの消化管疾患、血球減少をはじめとした自己免疫疾患、アフタ性潰瘍や非感染性発熱などの免疫調節障害、悪性腫瘍が見られる。<sup>6</sup>

### 2) 身体所見

気道感染症による上気道・下気道症状、肝脾腫、リンパ腫大、皮膚炎症状を認める。<sup>6</sup>繰り返す壊死性蜂窩織炎を認めた報告例もある。<sup>7</sup>

### 3) 検査所見

多くの症例で低ガンマグロブリン血症を認める。自己免疫性血球減少を反映して白血球減少や貧血、血小板減少を呈することもある。<sup>6</sup>

### 4) 鑑別診断

NFKB1 欠損症と鑑別が必要な免疫不全症として、CVID の原因として知られている遺伝子異常症が挙げられる。例えば、本症同様の NF-κB シグナルに関わる NFKB2、その下流に位置する TNFSF13, TNFRSF13B, TNFRSF13C, PI3K 経路に関わる PIK3CD, PIK3R1, PTEN などの異常症について検討する必要がある。

### 5) 重症度分類

NFKB1 欠損症の主症状は、抗体産生不全による低ガンマグロブリン血症であるが、定期的な免疫グロブリン製剤の補充や予防的抗微生物薬投与なしでは易感染性を示し、重症感染症をきたす疾患である。また自己免疫疾患や内分泌学的な異常を合併する場合は免疫抑制剤などの追加治療を要する。

発症者は生涯に渡り、上記治療を必要とする為、免疫グロブリン製剤の補充か予防的抗微生物薬の投与、もしくは免疫抑制剤の使用がなされている NFKB1 欠損症はすべて重症とする。

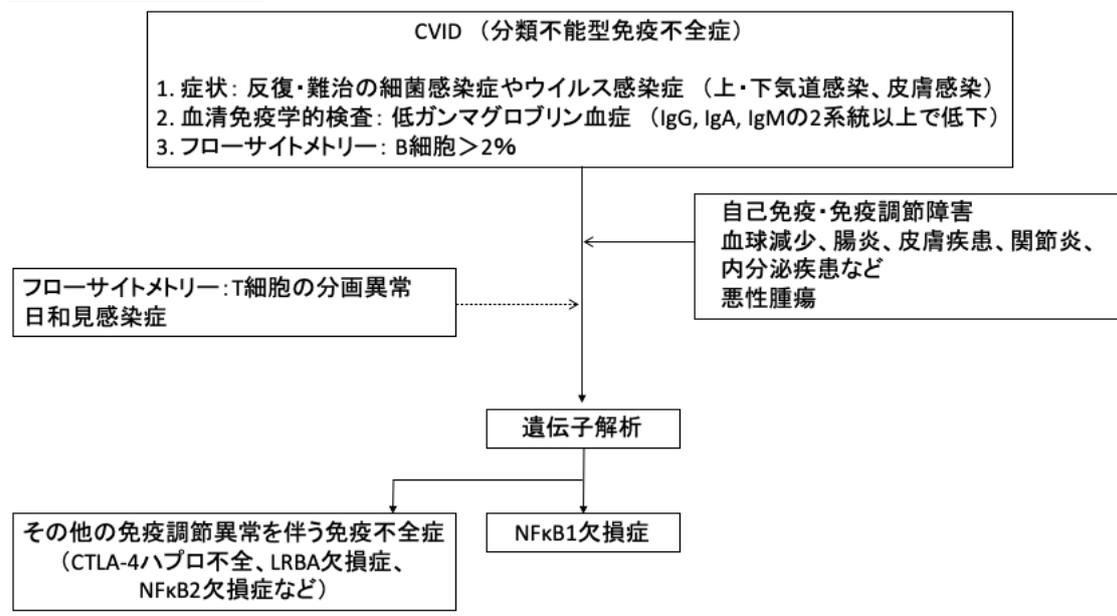
## 合併症

大規模コホートのまとめでは、107例中18例(16.8%)、平均年齢46歳(11-77歳)で悪性腫瘍発症報告があり、うち41.2%が治療関連死している。<sup>6</sup>

## 診断

ESID の CVID の診断基準(<https://esid.org/Education/Common-Variable-Immunodeficiency-CVI-diagnosis-criteria>)に挙げられている、1)反復難治性の細菌感染症やウイルス感染症(特に上・下気道感染症)、2)血清免疫学的検査において低ガンマグロブリン血症(IgG および IgM または IgA の2系統以上の低下)、3) フローサイトメリーにて B 細胞>2%を満たす場合に、抗体産生不全症として本疾患を考慮する。10%の症例では抗体産生に異常を認めず、その他 T 細胞の分画異常、日和見感染症を示す場合もあるため、CVID の診断基準をすべて満たさない場合でも、臨床症状から本症を念頭に検索を要する。NFKB1 遺伝子変異が検出された場合に NFKB1 欠損症の診断となる。既報告変異でない場合は、NFKB1 蛋白発現の解析を行うことを必要とする場合もある。

## 診断フローチャート



## 治療

低ガンマグロブリン血症に対して 免疫グロブリン製剤(静注および皮下注)の定期補充が必要である。血清 IgG700～1000mg/dL を目安とするが患者の易感染状態に応じて適宜増減する。一部の患者では T 細胞機能不全による日和見感染症などがみとめられるため、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は、適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入と、免疫グロブリンの追加投与が必要となる。

自己免疫性疾患の合併例では、さまざまな免疫抑制薬が必要となることも多い。ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなどに加え、抗 CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)や抗 TNF 製剤などの生物学的製剤が必要となることもある。これまでのところ NFKB1 欠損症に対する造血細胞移植は 4 例の報告があるが、詳細に関しては不明である<sup>6</sup>。現時点では治療方法としては確立していないが、感染症や合併症で管理が難渋する症例などでは今後適応となる可能性がある。

### フォローアップ指針

少なくとも CVID に準じたフォローアップが必要である。例えば、気管支拡張症や間質性肺炎の評価のための定期的な胸部 CT 撮影や、消化管疾患やリンパ増殖性疾患のスクリーニングを行う。<sup>8</sup>

### 診療上注意すべき点

NFKB1 欠損症では免疫グロブリン補充療法だけでは感染がコントロールできない可能性があり、抗微生物薬の予防投薬を慎重に検討する必要がある。また、自己免疫疾患の合併例は免疫抑制剤による介入を必要とすることが多く、病態・病勢の正確な評価と適切な治療介入が必要である。

### 予後、成人期の課題

大規模なコホート解析によると、平均 52 歳で慢性疾患を伴う感染症や悪性腫瘍による合併症で死亡している<sup>6</sup>。浸透率は 70%程度のため<sup>6</sup>、遺伝子変異を有する無症状のキャリアを同定した場合でも、免疫学的検査の施行や定期的な受診などが必要と考えられる。成人期での悪性腫瘍発症なども考慮すると内科医と連携していくことが望ましい。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患  
細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症
- 指定難病  
65 番 原発性免疫不全症症候群

## 2章 推奨

### CQ1. NFKB1 欠損症の診断に必要な検査はなにか？

#### 推奨

NFKB1 欠損症の診断には遺伝子診断が必要となる

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 要約

NFKB1 欠損症は臨床症状が多岐に渡るが、特異的な検査は遺伝子検査による *NFKB1* 変異の同定のみである。

#### 解説

NFKB1 欠損症は現在 CVID を表現系とする原発性免疫不全症に位置づけられている<sup>9</sup>が、臨床症状としては繰り返す気道感染や低ガンマグロブリン血症だけでなく、自己免疫疾患、リンパ増殖性疾患、腸炎、自己炎症性疾患、腫瘍の合併など免疫調節障害による症状も呈する<sup>1,6</sup>。かつては基本的には T 細胞は正常であると報告されていたが、現在は T 細胞の減少や日和見感染症も報告されている<sup>1,6</sup>ため、T 細胞機能の異常があっても否定できないと考えられる。現在診断には遺伝子診断による *NFKB1* 変異の同定が必須と考えられる。

### CQ2. NFKB1 欠損症の治療はなにか？

#### 推奨

免疫グロブリン補充療法に加えて臨床症状に応じた抗微生物薬予防投与、免疫抑制薬の投与を検討する

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 要約

NFKB1 欠損症の主な症状は易感染性と自己免疫症状である。易感染性は免疫グロブリン補充療法のみでは改善しないことが多く、抗微生物薬の内服を必要とすることも多く、自己免疫症状においても、免疫抑制療法が必要となることが多い。

#### 解説

NFKB1 欠損症 157 例の患者のまとめでは、免疫グロブリン補充療法単独で治療が奏功しているのは 14.5%であり、抗微生物薬による予防は抗菌薬が 44.8%、抗真菌薬を 12.5%、抗ウイルス薬を 12.4%が必要としていた<sup>6</sup>。また自己免疫性血球減少に対して 60%の患者がステロイドを投与されている。再発難治な症例においては 17.4%で抗 CD20 モノクローナル抗体、15.2%で脾臓摘出、8.7%でミコフェノール酸モフェチルの投与がなされている。その他自己免疫性疾患の合併に対してなんらかの免疫抑制剤を追加で必要とすることが多く、免疫グロブリン補充療法だけでは管理に難渋する。造血細胞移植は EB ウイルス関連リンパ増殖疾患を合併した 2 例、リンパ増殖症を伴う難治性血球減少を合併した 1 例、非定型抗酸菌感染症を合併した 1 例で施行されているが、詳細は不明である。今後の研究によっては造血細胞移植の適応となる可能性がある。

### 検索式

PubMed で 2022 年 9 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 9 件を参考文献とした

1. "NF-kappa B p50 Subunit"[Mesh] 2,242 件
2. #1 AND "haploinsufficiency" or "deficiency" 199 件
3. #2 OR (heterozygous NFKB1 mutations) 224 件
4. #3 AND (immunodeficiency) OR ("Common Variable Immunodeficiency"[Mesh]) 35 件
5. "Common Variable Immunodeficiency"[Mesh] 2,495 件

### 参考文献

- 1) Fliegau M, Bryant LV, Frede N, et al. Haploinsufficiency of the NF- $\kappa$ B1 subunit p50 in Common Variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2015; 97:389-403.
- 2) Tuijnenburg P, Allen HL, Burns SO, et al. Loss-of-function nuclear factor  $\kappa$ B subunit 1(NFKB1) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:1285-1296.
- 3) Schroeder C, Sogkas G, Fliegau M, et al. Late-Onset antibody deficiency due to monoallelic alterations in NFKB1. *Front Immunol* 2019; 10:2618.
- 4) Mandola AB, Sharfe N, Nagdi Z, et al. Combined immunodeficiency caused by a novel homozygous NFKB1 mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2020:S0091-6749(20)31323-3.

- 5) Fliegauf M, Grimbacher B. Nuclear factor  $\kappa$ B mutations in human subjects: The devil is in the details. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:1062-1065.
- 6) Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 146:901-911.
- 7) Bergbreiter A, Jaeger T, Karle A, et al. Recurrent necrotizing cellulitis, multi-organ autoimmune disease and humoral immunodeficiency due to novel NFKB1 frameshift mutation. *Eur J Med Genet*.2021; 64:103144.
- 8) Yong, FKP, Thaventhiran EDJ, Grimbacher, B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol* 2011; 111:47-107.
- 9) Tangye GS, AI-Helz 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*. 2010; 40:24-64.

## NFκB2 欠損症

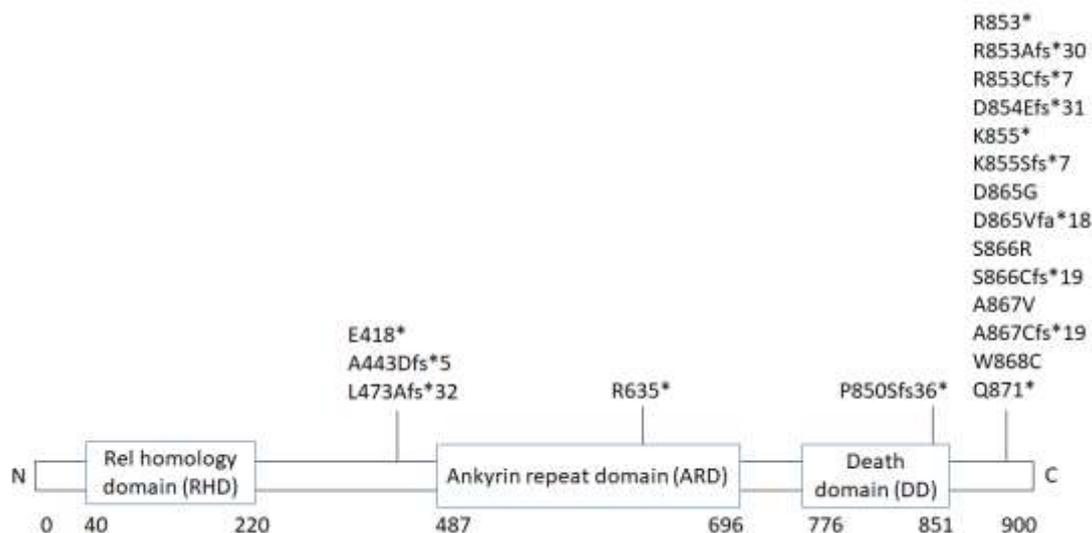
### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

NFκB2 欠損症は 2013 年に分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency : CVID)の原因遺伝子の一つとして報告された。CVID は成熟 B リンパ球、特に記憶 B 細胞、および抗体産生を行う形質細胞への分化障害による低ガンマグロブリン血症を特徴とする抗体産生不全症である<sup>1</sup>。易感染性だけでなく自己免疫疾患を合併することが多いことでも知られている<sup>2</sup>。近年多くの CVID の疾患責任遺伝子が同定され、NFκB2 をコードする *NFKB2* の遺伝子変異も報告された<sup>3</sup>。なお本症は DAVID (Deficient anterior pituitary with variable immune deficiency) 症候群と同一疾患である<sup>4</sup>。

#### 病因・病態

NFκB は免疫系の調節に関わる重要なタンパクであり、NFκB シグナルは特にリンパ組織の分化や B 細胞の成熟、T 細胞の分化、抗ウイルス免疫などに関わるとされている。*NFKB2* 遺伝子はその NFκB シグナルに関わる p100 をコードする。p100 タンパクの活性化は p52 へのプロセッシングに重要であり、この p52 が核内での遺伝子発現調節に重要である<sup>5</sup>。NFκB2 欠損症は *NFKB* 遺伝子のヘテロ接合性変異により生じ、常染色体優性遺伝形式をとる。NFκB2 の変異体は機能的に p52 ハプロ不全を生じるため、免疫系を中心とした機能障害を引き起こす。これまでに報告されている変異は 49 家系 58 例であり、以下に示すように NFκB2 p100 タンパクの C 末端の変異例が最も多い<sup>5-8</sup>。



## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

多くは小児期に発症すると報告され、60%程度は5歳より前に発症する（平均発症年齢5.9歳）<sup>5</sup>。呼吸器感染症などの免疫不全の病態による症状が主症状である。続いて多い症状は脱毛症、リンパ球の臓器浸潤、下痢、関節炎、汎血球減少（自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病）などの自己免疫疾患である。その他、再発難治性のヘルペスウイルス感染症やカンジダ感染症、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症を含むT細胞機能不全、ACTH欠損症による副腎不全を呈することが知られている<sup>5</sup>。

なお50症例の報告のうち2症例は無症候であったが、他は有症状であり、比較的高い浸透率であることが報告されている<sup>5</sup>。

### 2) 身体所見

気道感染症による上気道・下気道症状および気管支拡張症をみとめることが多い。その他、脾腫やリンパ節腫大、脱毛や関節炎もみとめられる。

### 3) 検査所見

多くの症例では低ガンマグロブリン血症（IgG、IgM、IgA、IgEの全系統）を呈するが、特異抗体産生が部分的に可能な症例もみられる<sup>5</sup>。自己免疫性血球減少を反映して白血球減少や貧血、血小板減少を呈することもある。一方で自己抗体は検出されないことも多い<sup>5</sup>。内分泌学的検査においてACTH欠損や副腎不全の際には低血糖や電解質異常をみとめる。

### 4) 鑑別診断

NFκB2欠損症と鑑別が必要な免疫不全症として、CVIDの原因として知られている遺伝子異常症が挙げられる。例えば、本症同様のNFκBシグナルに関わるNFKB1、PI3K経路に関わるPIK3CD、PIK3R1、PTEN、その他TACI、BAFF-R、TWEAKなどの異常症について検討する必要がある。NFκB2欠損症では、経過中にB細胞欠損を呈する場合もあり、B細胞欠損を特徴とする疾患群も鑑別する必要がある。CD19複合体分子を形成するCD19、CD21、CD81やB細胞分化に必要なIKAROS（IKZF1）、TCF3（E2A、E47）の異常症が挙げられる。

### 5) 重症度分類

NFκB2欠損症の主症状は、抗体産生不全による低ガンマグロブリン血症であり、定期的な免疫グロブリン製剤の補充なしでは易感染性を示し、重症感染症をきたす疾患である。また自己免疫疾患や内分泌学的な異常を合併する場合は免疫

抑制剤などの追加治療を要するため、重症と考えられる。

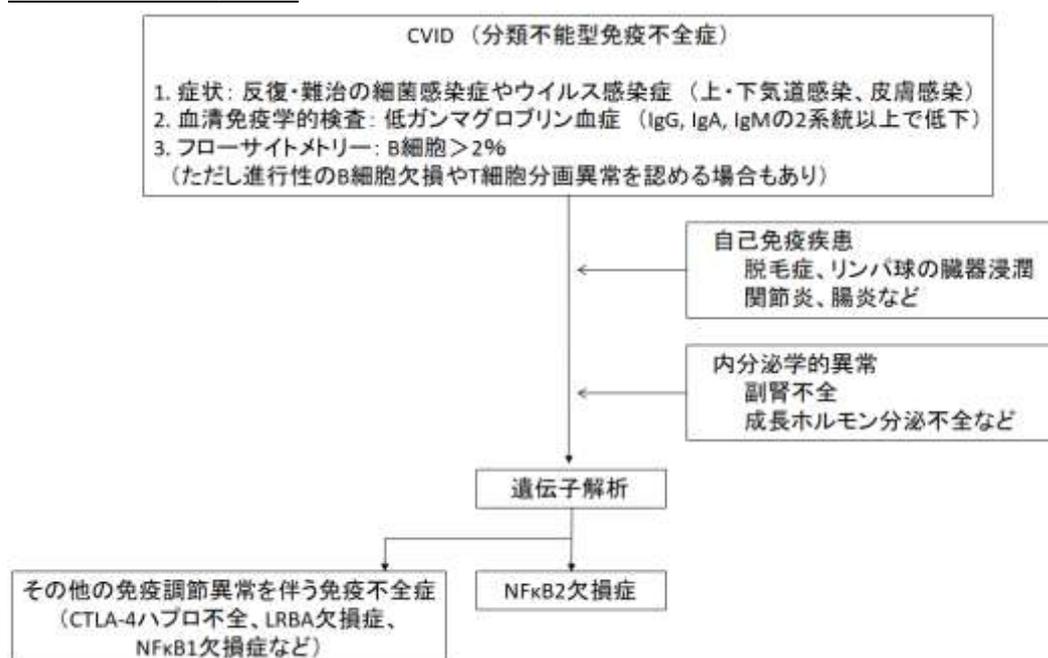
### 合併症

大規模コホートのまとめによると、20～30代で悪性腫瘍を発症し、白血病やリンパ腫などの血液腫瘍や固形腫瘍の発症例がある<sup>5)</sup>。

### 診断

ESID の CVID の診断基準 (<https://esid.org/Education/Common-Variable-Immunodeficiency-CVI-diagnosis-criteria>) に挙げられている、1) 反復難治性の細菌感染症やウイルス感染症（特に上・下気道感染症）、2) 血清免疫学的検査において低ガンマグロブリン血症（IgG および IgM または IgA の 2 系統以上の低下）、3) フローサイトメトリーにて B 細胞 > 2% を満たす場合に、抗体産生不全症として本疾患を考慮する。経過中に B 細胞数の低下や T 細胞の分画異常、日和見感染症を示す場合もあるため、CVID の診断基準をすべて満たさない場合でも本症を念頭に検索を要する。さらに脱毛症や副腎不全などの自己免疫疾患や内分泌学的疾患を示す場合には本症を疑って、遺伝子解析をおこなう。NFκB2 遺伝子変異が検出された場合に NFκB2 欠損症の診断となる。既報告変異でない場合は NFκB2 蛋白発現の解析を行う場合もある<sup>9)</sup>。なお機能解析に関しては、T 細胞の増殖等を評価している報告もあるが、確立された解析はない<sup>5)</sup>。

### 診断フローチャート



### 治療

抗体産生不全による易感染性が主症状であり、低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン製剤（静注および皮下注）の定期補充が必要である。血清 IgG 値 700～1000mg/dL を目安とするが患者の易感染状態に応じて適宜増減する。一部の患者では T 細胞機能不全による日和見感染症などがみとめられるため、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は、適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入と、免疫グロブリンの追加投与が必要となる。

自己免疫性疾患の合併例では、さまざまな免疫抑制薬が必要となることも多い。ステロイド、シクロスポリン、シクロフォスファミドなどに加え、抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）や抗 TNF 製剤（アダリムマブ）などの生物学的製剤が必要になることもある<sup>5</sup>。

これまでのところ NFκB2 欠損症に対する造血細胞移植は1例の報告があるが、治療関連合併症にて早期死亡している<sup>10</sup>。現時点では症例数が少なく標準治療としては確立していない。

### フォローアップ指針

CVID に準じたフォローアップが必要である。例えば、気管支拡張症や間質性肺炎の評価のための定期的な胸部 CT 撮影や、消化性疾患やリンパ増殖性疾患のスクリーニングを行う<sup>1</sup>。

### 診療上注意すべき点

NFκB2 欠損症の初期症状は 92%が免疫不全症であったという報告もあり、免疫不全症の鑑別疾患として重要であるが、一方で低血糖症状による ACTH 欠乏症の診断が先行した例などもあり注意が必要である<sup>5</sup>。

NFκB2 欠損症では、低血糖や電解質異常などの副腎不全を疑う徴候を見逃さず、的確なタイミングでの治療が課題である。自己免疫疾患の合併例は免疫抑制剤によるコントロールをはかる必要があるが、免疫抑制剤の開始により易感染性を助長する可能性もあり、病態の正確な評価と適切な治療介入が重要である。

### 予後、成人期の課題

大規模なコホート解析によると、感染症や自己免疫疾患がコントロールできれば予後は比較的良好と考えられるが、悪性腫瘍や造血細胞移植後の死亡例も報告されており、今後長期的なフォローアップデータを蓄積し評価を行う必要がある<sup>5</sup>。遺伝子変異を有するキャリアのほとんどが臨床症状を有するため、家族内で無症状の段階で本遺伝子変異を同定した場合にも、免疫学的検査の施行や定期的な受診などが必要であると考えられる。成人期での悪性腫瘍発症なども考慮すると

内科医と連携していくことが望ましい。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患  
細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症
- 指定難病  
65 番 原発性免疫不全症症候群

## 2章 推奨

### CQ1. NFκB2 欠損症の診断に必要な検査はなにか？

#### 推奨

NFκB2 欠損症の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

NFκB2 欠損症は臨床症状が多岐に渡るが、特異的な検査は *NFKB2* 変異の同定のみである。

#### 解説

NFκB2 欠損症は低ガンマグロブリン血症と易感染性を主症状とし、臨床診断では CVID に分類される疾患である。自己免疫疾患を合併することも多く、CVID に分類される疾患や他の抗体産生不全症との鑑別は困難であり、遺伝子検査による *NFKB2* 変異の同定が診断のために必須と考えられる。その他確定診断のための機能解析は確立したものはない。

### CQ2. NFκB2 欠損症の治療は何か？

#### 推奨

定期的な免疫グロブリン補充療法、抗微生物薬の予防投与や、感染症発症時に抗微生物薬による治療や免疫グロブリン製剤の追加投与を行う

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 推奨

自己免疫疾患の合併時には免疫抑制剤の投与を検討する

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

#### 要約

NFκB2 欠損症の主な症状は低ガンマグロブリン血症と易感染性である。定期的な免疫グロブリン補充療法は必須であるが、易感染性のコントロールには不十分なことも多く、抗微生物薬の予防投与や感染症罹患時には抗微生物薬による治療、免疫グロブリン製剤の追加治療を必要とすることが多い。自己免疫疾患に対しては、免疫抑制療法が必要となることが多い。

## 解説

NFκB2 欠損症 50 例の報告<sup>5</sup>によると、66%で免疫グロブリン補充療法が行われ、抗菌薬の予防投与は 6%で行われていた。自己免疫性疾患に対して 28%の患者がステロイドやリツキシマブなどの免疫抑制療法を受けていた。感染症罹患時には抗微生物薬による治療、免疫グロブリン製剤の追加治療を必要とする。脱毛症や血球減少、関節炎などの自己免疫疾患に対して、免疫抑制剤の投与を要することが多い。

### CQ3. NFκB2 欠損症に対し、造血細胞移植は推奨されるか？

#### 推奨

十分な免疫グロブリン補充療法、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合、造血細胞移植が考慮される。

エビデンスレベル D 推奨の強さ なし

#### 要約

NFκB2 欠損症は、臨床的にはウイルス感染症や日和見感染症、自己免疫疾患を合併し、T 細胞機能不全を呈する場合がある。これまで報告された症例は少ないが、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合、造血細胞移植が考慮される。

#### 解説

NFκB2 欠損症の臨床症状は、ウイルス感染症や日和見感染症、自己免疫疾患を合併し、T 細胞機能不全が報告されている。したがって十分な免疫グロブリン補充療法、感染予防・免疫抑制療法などで治療困難な感染症や合併症を伴う場合には、造血細胞移植が考慮される。これまでのところ造血細胞移植は 1 例の報告があるが、治療関連合併症にて移植後早期に死亡している<sup>10</sup>。移植ドナーや移植前処置など、検討すべき点は依然として多く、現時点では NFκB2 欠損症に対する造血細胞移植は標準治療とは言えず議論の余地がある。

#### 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 10 件を参考文献とした。

1. “NFκB2” 437 件
2. “NFκB2” AND “Deficiency” 68 件

3. “NFkB2” AND “Common Variable Immunodeficiency” 32 件
4. “Common Variable Immunodeficiency” 4105 件

#### 参考文献

- 1) Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol.*2011; 111:47-107.
- 2) Warnatz K, Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol.*2012; 3:210.
- 3) Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A. et al. Germline mutations in NFkB2 implicate the noncanonical NF-kappaB pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.*2013; 93:812-824.
- 4) Brue T, Quentien M, Khetchoumian K. et al. Mutations in NFkB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. *BMC Med Genet.*2014; 15:139.
- 5) Klemann C, Camacho-Ordóñez N, Yang L. et al. Clinical and immunological phenotype of patients with primary immunodeficiency due to damaging mutations in NFkB2. *Front Immunol.*2019; 10:297.
- 6) Tuijnenburg P, Allen HL, de Bree GJ. et al. Pathogenic NFkB2 variant in the ankyrin repeat domain (R635X) causes a variable antibody deficiency. *Clin Immunol.*2019; 203:23-27.
- 7) Slade CA, McLean C, Scerri T. et al. Fatal Enteroviral encephalitis in a patient with common variable immunodeficiency harbouring a novel mutation in NFkB2. *J Clin Immunol.*2019; 39:324-335.
- 8) Montin D, Licciardi F, Giorgio E. et al. Functional evaluation of natural killer cell cytotoxic activity in NFkB2-mutated patients. *Immunol Lett.*2018; 194:40-43.
- 9) Kuehn HS, Niemela JE, Sreedhara K. et al. Novel nonsense gain-of-function NFkB2 mutations associated with a combined immunodeficiency phenotype. *Blood.*2017; 130:1553-1564.
- 10) Bader-Meunier B, Rieux-Laucat F, Touzot F. et al. Inherited Immunodeficiency: A new association with Early-Onset childhood panniculitis. *Pediatrics.*2018; 141:S496-500.

## X-linked agammaglobulinemia(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。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ては、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 CD 19 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。

## 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 · deficiency (CD79A-LOF homo) [4, 5]
3. Ig · deficiency (CD79B-LOF homo) [6, 7]
4. BLNK deficiency (BLNK-LOF homo) [8, 9]
5. · 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]

### Autosomal dominant; AD

1. TCF3/E2A deficiency (TCF3-DN hetero) [19]
2. Hoffman syndrome (TOP2B-DN hetero) [20, 21]

## 5) 重症度分類

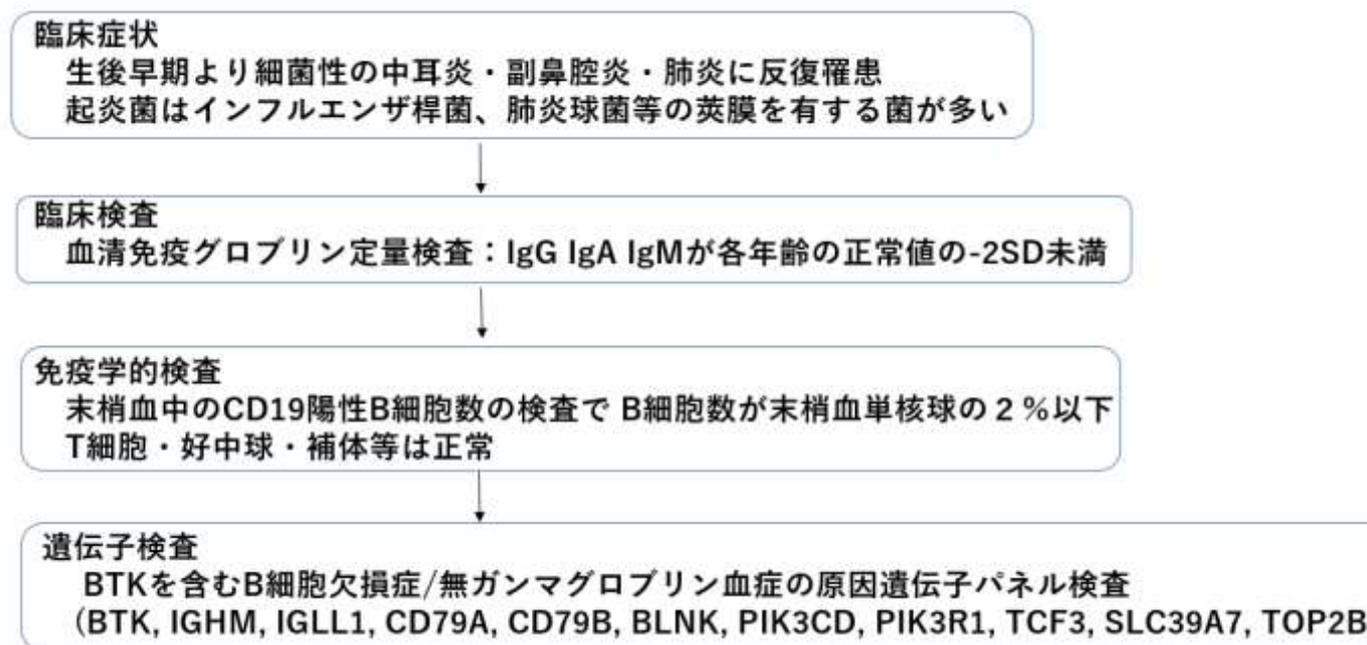
軽症 免疫グロブリンの補充療法や抗菌薬の投与等の治療を必要としないもの。

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, TOP2B)を実施する。女児にはBTK遺伝子の検討を含める。

## 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

### 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, R. H., Trubel, H., Pachman, L. M., Kitchingman, G. R., Campana, D.,

- Rohrer, J., Conley, M. E. **Mutations in the mu heavy-chain gene in patients with agammaglobulinemia.** *New Eng. J. Med.* 335: 1486-1493, 1996.
3. Lopez Granados, E., Porpiglia, A. S., Hogan, M. B., Matamoros, N., Krasovec, S., Pignata, C., Smith, C. I. E., Hammarstrom, L., Bjorkander, J., Belohradsky, B. H., Casariego, G. F., Garcia Rodriguez, M. C., Conley, M. E. **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, M. E. **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, A. K., Yang, T., Farmer, D., Kager, L., Parolini, O., Conley, M. E. **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, H. M., Pappu, R., Campana, D., Chan, A. C., Conley, M. E. **An essential role for BLNK in human B cell development.** *Science* 286: 1954-1957, 1999.
  9. Pappu, R., Cheng, A. M., Li, B., Gong, Q., Chiu, C., Griffin, N., White, M., Sleckman, B. P., Chan, A. C. **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, L. N., Falk-Sorqvist, E., Asplund, A. C., Bernatowska, E., Smith, C. I. E., 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, Benabdesselem 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, A. K., Quintana, A. M., Bosompem, A., Wang, Y.-D., Coustan-Smith, E., Smith, A. M., Perez, E. E., Murray, P. J. **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, R. N., Ohta, Y., Nelson, R. P., Litman, R. T., Day, N. K., Good, R. A., 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, R. E., Atschekzei, F. **Primary immunodeficiency disorder caused by phosphoinositide 3-kinase delta deficiency.** *J. Allergy Clin. Immun.* 142: 1650-1653. e2, 2018.
  17. Cohen, S. B., Bainter, W., Johnson, J. L., Lin, T.-Y., Wong, J. C. Y., Wallace, J. G., Jones, J., Qureshi, S., Mir, F., Qamar, F., Cantley, L. C., Geha, R. S., 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 Zn<sup>2+</sup> transporter ZIP7 in B cell development. *Nat Immunol* 20: 350-361, 2019

19. Boisson, B., Wang, Y.-D., Bosompem, A., Ma, C. S., Lim, A., Kochetkov, T., Tangye, S. G., Casanova, J.-L., Conley, M. E. **A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR- B cells.** *J. Clin. Invest.* 123: 4781-4785, 2013.
20. 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.
21. 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.

## 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<sup>[1]</sup>。

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<sup>[2]</sup>。

## 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<sup>[1]</sup>。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, AbolhassAFani 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

## チェディアック・東症候群 (Chédiak-Higashi syndrome: CHS)

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

チェディアック・東症候群 (CHS) は、細胞内蛋白輸送にかかわる *LYST* 遺伝子の異常により引き起こされる原発性免疫不全症である[1]。常染色体潜性 (劣性) 遺伝の疾患で、2019年に発表された原発性免疫不全症の国際分類では、免疫調節障害の中の、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群の一つに分類されている[2]。世界で 500 例以下、本邦では 15 例程度の報告にとどまるまれな疾患である[3]。

#### 病因・病態

*LYST* 蛋白は、ライソゾームの細胞内生成や輸送に関わり、細胞内顆粒輸送や微小管機能調節に重要な役割を果たしている[4]。このため、CHS 患者では、顆粒をもつすべての細胞で巨大顆粒を形成し、分泌顆粒の放出が障害される。その結果、NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の細胞傷害活性低下や脱顆粒の異常を認めるほか、食細胞、特に好中球の減少や機能異常を示す。また、メラニン細胞では色素顆粒異常をきたすことで、部分的白皮症が引き起こされる。

#### 臨床像と重症度分類

##### 1) 1 臨床症状

##### ① 皮膚、毛髪、眼における部分的白皮症

典型的な CHS 症例において皮膚は部分的に色素脱失を認める。毛髪は銀色の特異な光沢を示し、光学顕微鏡下でメラニン色素の特徴的な分布異常が観察される (図 1) [5]。虹彩ならびに網膜色素上皮でも色素脱失が認められ、視力障害を引き起こす場合もある。

##### ② 一般化膿菌に対する易感染性

乳児期から頻繁に重症感染症を合併する。中でも、ブドウ球菌や連鎖球菌などの細菌感染症が多く、皮膚や呼吸器が標的となる。頻度は少ないが、ウイルス感染症や真菌感染症の合併も知られている。さらに、歯周囲炎の合併もしばしば認められ、診断のきっかけとなる場合もある。一方で、非典型例では、易感染性が目立たない症例も存在する。

##### ③ 神経症状

知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の進行性の神経症状を認める。造血細胞移植 (SCT) を施行した患者においても、進行性の神経障害が発症するこ

とが知られており、これらの異常は血球系の機能異常によるものではなく、神経細胞自体の機能障害によるものであることが推測されている[6]。

#### ④ 出血傾向

CHS では、血小板機能異常により、鼻出血、歯肉・粘膜出血、紫斑など、様々な程度の出血傾向を認めることが知られている。しかし、重篤な出血傾向を伴うことはまれである。

### 2) 2 身体所見

毛髪ならびに皮膚の部分的白皮症を認める。眼科的診察では虹彩や網膜色素上皮の異常が観察される。

### 3) 3 検査所見

#### ① 白血球内の巨大顆粒

白血球細胞質内にミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼ陽性の巨大顆粒を認め、CHS の診断において重要な根拠となる。主として顆粒球で認められることが多いが、リンパ球でも確認される。(図 2) [7]。急性白血病や骨髄異形成症候群などでも Pseudo Chédiak-Higashi 顆粒と呼ばれる巨大顆粒が確認されるが、CHS と異なり一部の顆粒球に認めるのみである。

#### ② NK 細胞、CTL の機能障害

LYST 蛋白は多様な局面で NK 細胞や CTL 機能と深く関わっていることが明らかとされており、この異常である CHS では NK 細胞活性の著明な低下が起こることが知られている[8]。また、NK 細胞活性と同様に CTL による細胞傷害活性も低下している。NK 細胞機能の一般的な評価法としては、K562 を標的とした<sup>51</sup>Cr 遊離試験が良く知られている。また、脱顆粒障害を直接評価する方法として、顆粒膜抗原である CD107a (Lamp-1) の細胞表面への発現をフローサイトメトリーにより評価する方法が用いられている[9]。

#### ③ 毛髪の顕微鏡所見

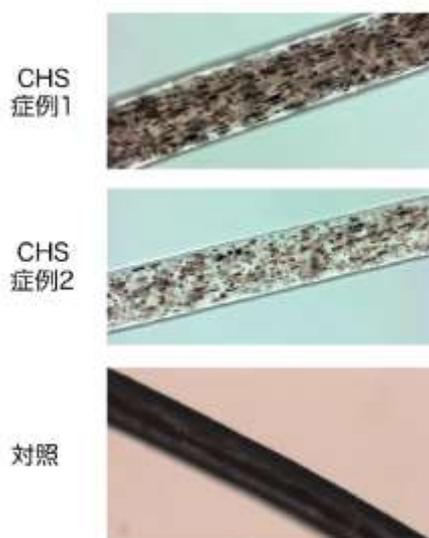
毛髪は銀色の特異な光沢を示し、顕微鏡でメラニン色素の集塊 (pigment clumping) が観察される (図 1) [5]。

#### ④ LYST 遺伝子変異

LYST 遺伝子は CHS の責任遺伝子であり、変異箇所は遺伝子内に幅広く存在し、多くの症例では両アレルに変異を認める。一方で、変異部位の特定ができない症例も報告されている。本邦では原発性免疫不全症候群遺伝子解析が保険適用となっており、家族性血球貪食性リンパ組織球症パネル (*PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*, *FAAP24*, *SLC7A7*, *LYST*, *RAB27A*, *AP3B1*, *AP3D1*, *SH2D1A*, *XIAP*) に *LYST* 遺伝子が含まれており (2022 年 1 月現在)、CHS の確定診断、

ならびに他の FHL 症候群との鑑別に有用である。

図 1. CHS における毛髪メラニン凝集  
(文献 5 より引用)



顕微鏡下で観察すると、CHS 患者の毛髪はメラニン色素の減少とともに、特徴的な凝集 (pigment clumping) が観察される[5]。

図 2. 末梢血白血球内の巨大顆粒  
(文献 7 より引用)



CHS 患者では、末梢血の顆粒球やリンパ球において、巨大な細胞内顆粒が認められ、診断の根拠となる[7] [8]。

#### 4) 鑑別診断

鑑別疾患として、Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS)、Griscelli 症候群 (GS) があげられる (表 1) [10]。特に HPS2 型 (HPS2)、HPS10 型 (HPS10)、GS2 型 (GS2) はいずれも部分的白皮症を特徴とし、NK 細胞機能低下などの免疫異常を伴う疾患であり、CHS の鑑別疾患として重要である。

HPS2 は、adaptor-related protein complex 3 (AP-3) の  $\beta 3A$  サブユニットをコードする *AP3B1* 遺伝子異常による常染色体潜性 (劣性) 遺伝の疾患である。世界で 33 例、本邦からも 1 例の報告がある[11]。AP-3 は細胞内顆粒の輸送を担う構成分子であり、この異常によって分泌顆粒の輸送に障害を認め、CHS 同様に部分的白皮症、出血傾向、易感染性、好中球減少、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を呈する。肺線維症の合併も報告されている。白血球細胞質内の巨大顆粒は認めず、CHS との鑑別に有用である。

AP-3 の  $\delta$  サブユニットをコードする *AP3D1* 遺伝子の異常による HPS10 は、世界でも数例の報告にとどまる非常にまれな疾患である。HPS2 同様に、部分的白皮症や易感染性・好中球減少などの免疫異常を認める一方で、てんかん、発達遅滞、聴力障害などの異なる臨床症状を呈することが報告されている[12]。

GS2 は、*RAB27A* 遺伝子がコードし、細胞内顆粒の融合、移送に関連する Rab27a 蛋白の異常によって、部分的白皮症に加えて、易感染性と HLH の合併を認める。色素減少は CHS と比較して軽度な場合が多い。

表 1. 部分的白皮症を伴う症候群 (文献 10 より引用、一部改変)

疾患名	遺伝子異常	遺伝形式	皮膚症状	全身症状
CHS	<i>LYST</i>	AR	白皮症 毛髪異常	虹彩脱色、斜視、眼振、重症免疫不全、血球減少、出血傾向、肝脾腫、好中球機能異常、神経症状
HPS1 HPS4	<i>HPS1</i> <i>HPS4</i>	AR AR	白皮症	眼白皮症 (視力低下、眼振、虹彩微照異常、網膜色素減少)、出血傾向、肉芽腫性腸炎、肺線維症
HPS2 HPS10	<i>AP3B1</i> <i>AP3D1</i>	AR AR	白皮症	視力低下、眼振、好中球減少、出血傾向、易感染性、伝音性難聴、(HPS10: てんかん、精神遅滞)
HPS3 HPS5 HPS6	<i>AHPS3</i> <i>HPS5</i> <i>HPS6</i>	AR AR AR	白皮症	視力低下、眼振
HPS7 HPS8	<i>DTNBP1</i> <i>BLOC1S</i>	AR AR	白皮症	視力低下、眼振、出血傾向
GS1	<i>MYSA</i>	AR	皮膚・毛髪脱色	眼白皮症、神経症状 (発達障害、精神遅滞)
GS2	<i>RAB27A</i>	AR	皮膚・毛髪脱色	免疫異常、HLH
GS3	<i>MLPH</i>	AR	皮膚・毛髪脱色	なし

CHS: Chédiak-Higashi syndrome, HPS: Hermansky-Pudlak症候群, GS: Griscelli症候群,  
AR: 常染色体潜性 (劣性) 遺伝, HLH: 血球貪食性リンパ組織球症候群

部分的白皮症を伴う症候群の中で、GS2、HPS2、HPS10 は免疫異常を伴い、CHS の鑑別疾患として重要である。

## 5) 5 重症度分類

感染症や神経症状が認められれば重症である。*LYST* 遺伝子の機能喪失型変異の場合、重症型を示す場合が多い。一方、ミスセンス変異で機能が一部残存するような場合には、臨床症状が比較的軽微となる。しかし、易感染性がほとんどなく、HLH を合併しない症例においても、思春期以降に神経症状が進行することが多く、CHS と診断されれば基本的に重症として経過観察が必要と考えられる。

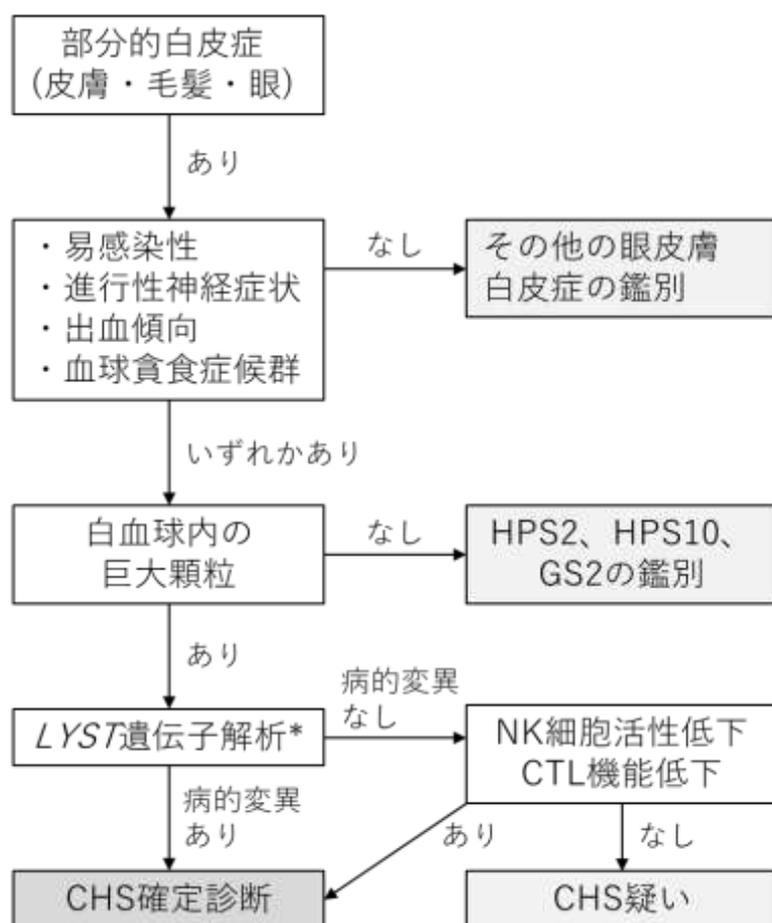
## 合併症

CHS では NK 細胞数は正常であるが、NK 細胞機能ならびに CTL 機能は低下しているため[13]、およそ 85% の症例で、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、血球減少などを伴う “accelerated phase” と呼ばれる HLH を経験する[1]。様々な感染症が HLH の契機となることが知られており、特に EB ウイルス感染症はしばしばその要因となる。HLH の合併は CHS における最も重要な死亡原因となる。

## 診断

部分的白皮症に加えて、CHS に特徴的な臨床像（易感染性、進行性神経症状、出血傾向、HLH など）を認める場合、末梢血で白血球内の巨大顆粒の有無を評価する。巨大顆粒を認める場合、CHS の可能性が高く、*LYST* 遺伝子検査にて確定診断する。ただし、*LYST* 遺伝子変異を認めない CHS 症例も存在し、そのような症例では他の白皮症を伴う症候群を鑑別するとともに、NK 活性や CTL 機能評価などの免疫学的評価を行い、総合的に診断する。

図 4. CHS 診断のためのフローチャート



\* *LYST* 遺伝子解析は保険収載されている原発性免疫不全症候群遺伝子解析の家族性血球貪食性リンパ組織球症パネルに含まれる。

## 治療

SCT が唯一の根治療法である。Accelerated phase に進展する前に施行される

ことが望ましく、同 phase で行うと予後不良となる。Accelerated phase に対しては HLH に準じた治療を行い、症状が改善してから移植を行う。SCT を受けた 35 例の海外の成績では、5 年生存率は 62 % と報告されている [15]。SCT により血液あるいは免疫学的な症状は改善されるが、神経学的予後の改善は見込めないとされる。

感染症に対しては適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬治療を行う。また、反復感染を予防するための抗菌薬予防投与や歯科治療や侵襲的処置の前の抗菌薬予防投与を検討する。

部分的白皮症に対しては、日焼けと皮膚癌を予防するため紫外線対策を行う。眼を守るためサングラスを使用する。神経症状は進行性であり、年長の患児はリハビリテーションを早期から開始することが望まれる。侵襲的処置を行う前の出血傾向のコントロールに、デスマプレシンの経静脈的投与が有効とされる。

### フォローアップ指針

免疫学的異常を認めない、あるいは軽微な非典型例でも神経症状の進行や悪性腫瘍の合併を認めることがあり、長期的な診療および支援対策が必要である。

### 診療上注意すべき点

CHS をはじめとする色素脱失を伴う FHL 症候群では、症例ごとに部分的白皮症の程度に幅があり、白皮症がない、もしくは目立たない症例も存在するため、診断の際には注意が必要である。また、CHS が疑われ、*LYST* 遺伝子変異を認めない症例では、臨床症状や検査所見（白血球内の巨大顆粒や脱顆粒障害など）から総合的に判断する必要がある。

NSAID は出血傾向を助長する可能性があり、使用は避ける。典型例では、生ワクチンは、細胞性免疫不全を伴うため基本的には推奨されない。不活化ワクチンも疾患活動性に影響する可能性が否定できないため、患者の免疫能などをもとにして患者ごとに決定する必要がある。

### 予後、成人期の課題

典型的な CHS では、SCT を施行しなければその予後は不良である。一方で、白皮症や易感染性、出血傾向などの症状が目立たず、Accelerated phase に移行しない非典型例も存在する。そのような例では思春期、成人期に神経症状などから診断される場合もある。近年、本邦における遺伝性対麻痺患者 387 例の遺伝子解析によって、6 例の CHS 患者が見出されており、CHS 非典型例が潜在していることが示唆されている [16]。

### 社会保障

● 小児慢性特定疾患

細分類 31, 告示番号 43 チェディアック・東症候群 (Chédiak-Higashi syndrome: CHS)

● 指定難病

65 番 原発性免疫不全症症候群

文献

1. Karim MA, Suzuki K, Fukai K, et al. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak Higashi syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 108: 16-22.
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: 24-64.
3. Nagai K, Ochi F, Terui K, et al. Clinical characteristics and outcomes of Chediak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1582-1586.
4. Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when disease shed light on immune system functioning. *Front Immunol* 2014; 5: 1-19.
5. Morrone K, Wang Y, Huizing M, et al. *Case Reports in Medicine* 2010; ID 967535.
6. Tardieu M, Lacroix C, Neven B, et al. Progressive neurologic dysfunction 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2005; 106: 40-42.
7. De Azambuja AP, Balduini CL. Images from the Haematologica atlas of hematologic cytology: Chediak-Higashi syndrome. *Haematologica* 2021 ; 106: 655.
8. Gil-Krzewska, A, Wood SM, Murakami Y, et al. Chediak-Higashi syndrome: Lysosomal trafficking regulator domains regulate exocytosis of lytic granules but not cytokine secretion by natural killer cells. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1165-1177.
9. 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: 2754-2763.
10. Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, et al. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of

- melanocytes. *Exp Dermatol* 2009; 18: 741-749.
11. Nishikawa T, Okamura K, Moriyama M, et al. Novel AP3B1 compound heterozygous mutations in a Japanese patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *J Dermatol* 2020; 47: 185-189.
  12. Ammann S, Schulz A, Krägeloh-Mann I, et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood* 2016; 127: 997-1006.
  13. Jessen B, Maul-Pavicic A, Ufheil H, et al. Subtle differences in CTL cytotoxicity determine susceptibility to hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice and human with Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2011; 118: 4620-4629.
  14. Sood S, Biswas B, Kaushal V, et al. Chediak-Higashi syndrome in accelerated phase: a rare case report with review of literature. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30 suppl 1: S195-S198.
  15. Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 411-415.
  16. Koh K, Tsuchiya M, Ishiura H, et al. Chediak-Higashi syndrome presenting as a hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet.* 2021; doi: 10.1038/s10038-021-00977-z.

## 2章 推奨

### CQ1. Accelerated phase はどのように治療すべきか？

#### 推奨

Accelerated phase に対する治療は、HLH-94 プロトコールに準じた治療が推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

#### 要約

CHS の Accelerated phase に対する治療は、他の FHL 症候群にみられる HLH と同様に、デキサメタゾンとエトポシドを併用する HLH-94 プロトコールに準じた治療が推奨される。

#### 解説

CHS では、NK 細胞や CTL の活性低下が認められ、感染症等を契機に高率に “Accelerated phase” と呼ばれる HLH を発症する。他の FHL 症候群と同様に、HLH-94 や HLH-2004 プロトコールによる治療は本疾患の accelerated phase に対して有用であると報告されている<sup>[1-2]</sup>。HLH-2004 プロトコールではシクロスポリンが併用されているが、腎毒性や PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) の発症リスクが懸念され、最近では HLH-94 が HLH の治療として推奨されている<sup>[3]</sup>。また、EB ウイルス感染症はしばしば accelerated phase 発症の契機になることが知られているが、その場合にリツキシマブを併用することで治療効果を高める可能性が報告されている<sup>[4]</sup>。

#### 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. “chediak higashi syndrome” AND “treatment” 362 件
2. “chediak higashi syndrome” AND “accelerated phase” 86 件
3. “chediak higashi syndrome” AND “hemophagocytic lymphohistiocytosis” 60 件
4. “familial hemophagocytic lymphohistiocytosis ” AND “treatment” 3297 件

#### 参考文献

- 1) Trottestam H, Beutel K, Meeths M, et al. Treatment of the X-linked lymphoproliferative, Griscelli and Chédiak-Higashi syndromes by HLH directed therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52:268-272.
- 2) Lozano ML, Rivera J, Sánchez-Guiu I, Vicente V. Towards the targeted management of Chédiak-Higashi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:132.
- 3) 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.
- 4) Ogimi C, Tanaka R, Arai T, et al. Rituximab and cyclosporine therapy for accelerated phase Chédiak-Higashi syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57(4):677-680.

**CQ2.** 造血細胞移植は CHS の根治療法として適応となるか？

#### 推奨

易感染性が目立たない非典型例を除けば、根治療法として造血細胞移植が推奨される。可能な限り、accelerated phase に進展する前に施行されることが望ましい。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 要約

CHS 典型例では、乳児期から頻繁に重症感染症に罹患するため、多くの場合、造血細胞移植 (HCT) が必要である。Accelerated phase に移行するまでに、HCT を施行することが望ましいが、すでに accelerated phase に移行した症例では、症状が改善した段階で移植を行うことが推奨される。

#### 解説

CHS では、HCT が唯一の根治療法とされ、血液あるいは免疫学的症状は改善する。海外の成績では、5 年全生存率は 60～70%と報告されている<sup>[1-3]</sup>。移植の方法については、本邦より強度減弱前処置を用いた移植が骨髄破壊的前処置を用いた移植と同様に有効であり、移植関連合併症を軽減できる可能性が報告されている<sup>[4]</sup>。また、最近、移植後シクロフォスファミドを使用したハプロ移植の報告も散見される<sup>[5-6]</sup>。易感染性を有する症例は基本的に HCT の適応となり、

accelerated phase に移行するまでに施行することが望ましいが、その適応に関する具体的で明確な指標や、最適なタイミングは明らかでない<sup>[7]</sup>。HCTにより神経学的予後の改善は見込めないとされるが、移植後に神経系異常の悪化がみられなくなり、頭部 MRI 所見が改善したとの報告があり、今後のさらなる検討が望まれる<sup>[4]</sup>。

### 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 7 件を参考文献とした。

1. “chediak higashi syndrome” AND “transplantation” 154 件
2. “familial hemophagocytic lymphohistiocytosis” AND “transplantation” 1052 件

### 参考文献

- 1) Haddad E, Le Deist F, Blanche S, et al. Treatment of Chédiak-Higashi syndrome by allogeneic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood* 1995; 85:3328-3333.
- 2) Tardieu M, Lacroix C, Neven B, et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chédiak-Higashi syndrome. *Blood*. 2005; 106:40-42.
- 3) Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chédiak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39:411-415.
- 4) Umeda K, Adachi S, Horikoshi Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Chédiak-Higashi syndrome. *Pediatr Transplant*. 2016; 20(2):271-275.
- 5) Uppuluri R, Sivasankaran M, Patel S, et al. Haploidentical stem cell transplantation with Post-Transplant cyclophosphamide for primary immune deficiency disorders in children: Challenges and outcome from a tertiary care center in South India. *J Clin Immunol* 2019; 39:182-187.
- 6) Sachdev M, Bansal M, Chakraborty S, et al. Haploidentical stem cell transplant with Post-transplant cyclophosphamide for Chediak-Higashi syndrome: A very rare case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021; 43:e1030-e1032.
- 7) Nagai K, Ochi F, Terui K, et al. Clinical characteristics and outcomes of Chédiak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1582-1586.

## X連鎖リンパ増殖症候群

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome: XLP) は Epstein-Barr virus (EBV) に対する特異的免疫応答の欠陥を有する先天性免疫異常症である[1-3]。現在2つの原因遺伝子が知られ、SLAM-associated protein (SAP) をコードする *SH2D1A* 遺伝子変異による SAP 欠損症[4, 5]を XLP1、X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) をコードする *XIAP/BIRC4* 遺伝子変異を有する XIAP 欠損症[6]を XLP2 と称する。*SH2D1A* ならびに *XIAP/BIRC4* 遺伝子はいずれも X染色体長腕 Xq25 に局在し、XLP はその名の通り X連鎖潜性(劣性) 遺伝形式をとる。

XLP はまれな疾患で、男児 100 万人に 1-2 人程度の頻度で発症する。XLP の約 8 割が XLP1、約 2 割が XLP2 とされているが、わが国では XLP1、XLP2 はそれぞれ 40 名程度と考えられ[3]、諸外国と比べて XLP2 の比率が高い。

#### 病因・病態

XLP1 の原因分子である SAP は T 細胞・NK 細胞・NKT 細胞に発現し、SLAM レセプターファミリー(SLAM、2B4、NTB-A、CRACC、CD48、Ly9 など)の細胞内アダプター分子として機能する。EBV に感染した B 細胞上には CD48 が高発現し、特に初期の免疫応答に関わる NK 細胞はその細胞表面上の 2B4 によって CD48 を認識する。CD48 と結合後、2B4 の細胞内ドメインのチロシン残基がリン酸化されると、アダプター分子である SAP が SH2 ドメインを介して結合し、さらに Fyn が SH3 ドメインを介して SAP に結合し活性化することで、より下流へシグナル伝達が進み、細胞の活性化に至る。SAP 欠損細胞ではこの活性化経路の異常に加え、SAP の代わりに SLAM レセプターに結合する SHP-1/2、SHIP-1 といった他の SH2 ドメイン保有分子が抑制性シグナルを生じることで殺細胞能が著明に低下する [7, 8]。

活性化した NK 細胞では細胞極性が生じ、パーフォリンやグランザイム B といった細胞障害性分子の放出が起こり、またインターフェロン- $\gamma$  や TNF- $\alpha$  などのサイトカインを産生し、標的(感染)細胞の除去に至るが、SAP 欠損症では NK 細胞や細胞障害性 T 細胞による感染細胞の除去が起こらず、持続感染・サイトカイン異常産生に至ると考えられる。さらに 2B4 以外にも SLAM レセプターファミリー分子は多種類が血液細胞に広く発現されており、複雑に細胞間相互作用が阻害される結果、NKT 細胞欠損、濾胞性ヘルパー T 細胞欠損・異常グロブリン血症

などの本疾患の多彩な表現型に至ると考えられる(図1)[7]。

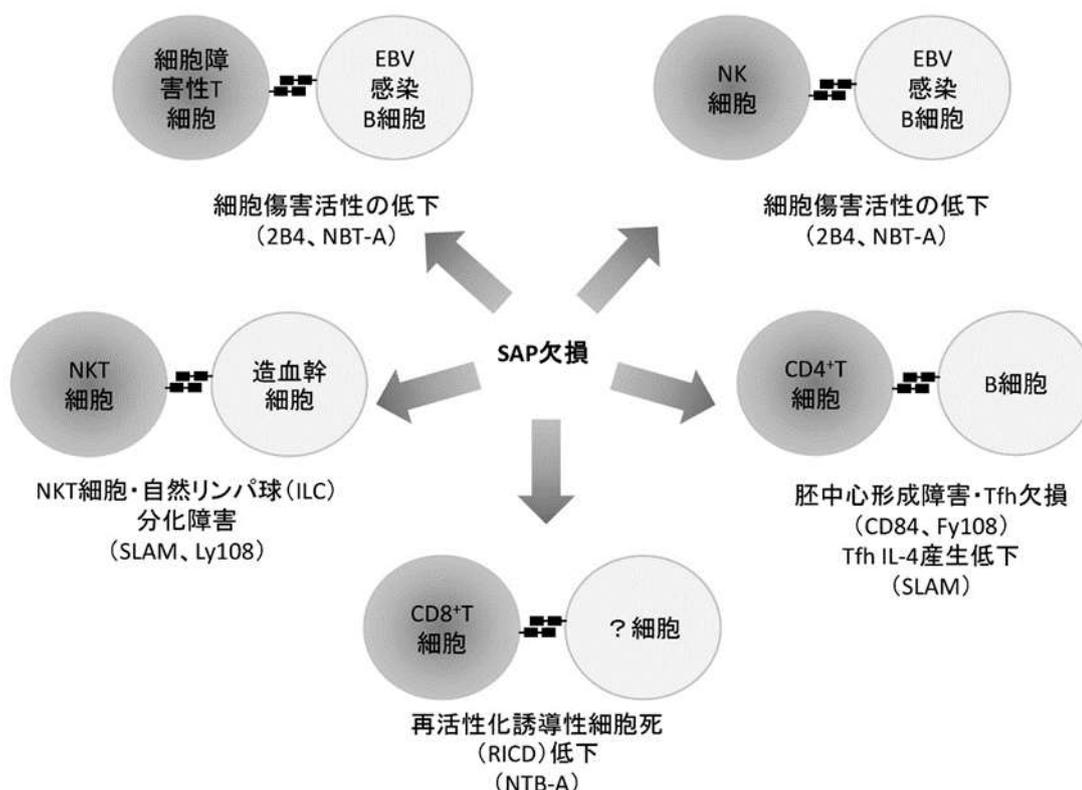


図1 SLAM レセプターファミリーによる細胞間相互作用

XLP2の原因分子である XIAP は全身の細胞に広く発現し、その名の通りアポトーシスを阻害する分子として見出された。分子内に存在する3つの baculovirus IAP repeat(BIR)ドメインを介して caspase3、7、9 と重合することでそれらの活性化を阻害している[9]。また really interesting new gene(RING)ドメインはユビキチンリガーゼ(E3)活性を有し、NOD1/2 の下流分子である RIPK2(RICK)をユビキチン化し、その下流のNF- $\kappa$ B経路やMAPK経路の活性化を担っている[10]。XIAP は上記 BIR のうち BIR2 ドメインを介して RIPK2 と結合するが、BIR2 ドメインと RING ドメインは XIAP 欠損症の点変異のホットスポットである点[10]からも、NOD1/2・NF $\kappa$ B 経路が本疾患の病態形成に大きく関わっているものと考えられる。NOD1/2 を含む自然免疫系の調節異常の結果サイトカイン産生に異常(IL-1・IL-18 過剰産生、IL-8・IL-10 産生低下など)をきたし、血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH)、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD)、脾腫などの病態が形成される [11, 12]。

## 臨床像と重症度分類

### 6) 臨床症状

原則として男児のみに発症するが、XLP2ではX染色体不活化の異常による女性例が複数例報告されている[12, 13]。臨床症状は多彩であり、EBVによる致死的伝染性単核症、HLH、低ガンマグロブリン血症が特徴である。XLP1では、その他に悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎などが認められ、XLP2に特徴的な症状として、脾腫やIBDがあげられる[1]。HLHはEBV以外に、サイトメガロウイルスやHHV-6感染を契機に発症する場合や、原因微生物が同定されない場合もあり、XLP2ではEBV以外の原因で反復して発症することが多い。XLP2におけるIBDはHLHを発症する以前に初発症状として現れることがあり、しばしば難治である。

### 7) 身体所見

HLHを発症すると、高熱、肝脾腫が認められる。XLP2ではHLHに罹患していない場合にも脾腫が認められることがある。

### 8) 検査所見

HLHを発症すると、汎血球減少、肝障害、凝固障害、骨髄での血球貪食像が認められる。EBV-HLHの急性期には高IgA/M血症が認められ、回復期以降に低ガンマグロブリン血症が認められる。XLP1ではEBV感染の既往が明らかでなく、低ガンマグロブリン血症を呈することがある。

### 9) 鑑別診断

XLP1とXLP2はお互い鑑別が必要であるが、家族性HLH(familial HLH:FHL)も鑑別すべきである。ただし典型的FHLはXLPより発症年齢が早く、EBV感染を契機に発症することは少ない。また近年EBV感染に易感染性をきたしリンパ増殖症を発症する先天性免疫異常症が次々と明らかにされている(図2)[14]。ITK欠損症、CD27欠損症、CD70/CD137欠損症、MAGT1欠損症などがある。HLH、リンパ腫、異常ガンマグロブリン血症といった臨床的特徴に加えて慢性EBV血症ならびにiNKT細胞の低下を伴うことがある。ほとんどが常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとるため、まれな疾患であるが、今後はこれらの疾患も含めた網羅的診断が必要となってくる。XLP1では低ガンマグロブリン血症のみを呈し、分類不能型免疫不全症と誤診されていることがある。

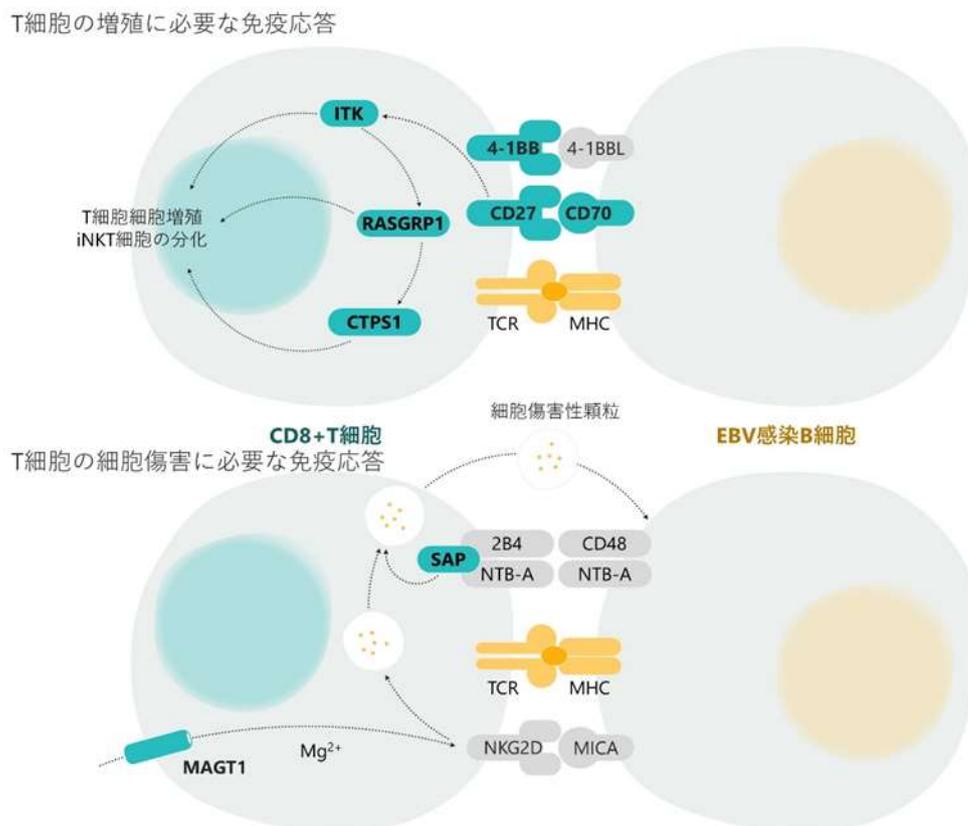


図2 EBVに易感染性をきたしリンパ増殖症を呈する先天性免疫異常症  
太字で書かれた分子のバリエントによって発症する。

### 10) 重症度分類

XLP1 ならびに XLP2 のいずれの病型でも長期生存例はまれである[10]。免疫グロブリン補充療法や化学療法を行っている患者や造血細胞移植の適応となる患者は重症とする。

### 診断

#### 1) 診断基準

##### A. 臨床症状

1. EB ウイルスによる致死的伝染性単核症
2. 血球貪食性リンパ組織球症
3. 低ガンマグロブリン血症
4. XLP1 では悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
5. XLP2 では脾腫、炎症性腸疾患

##### B. 検査所見

1. *SH2D1A* または *XIAP* 遺伝子の変異
2. リンパ球における *SAP* または *XIAP* 蛋白の発現低下[16, 17]

##### C. 補助事項

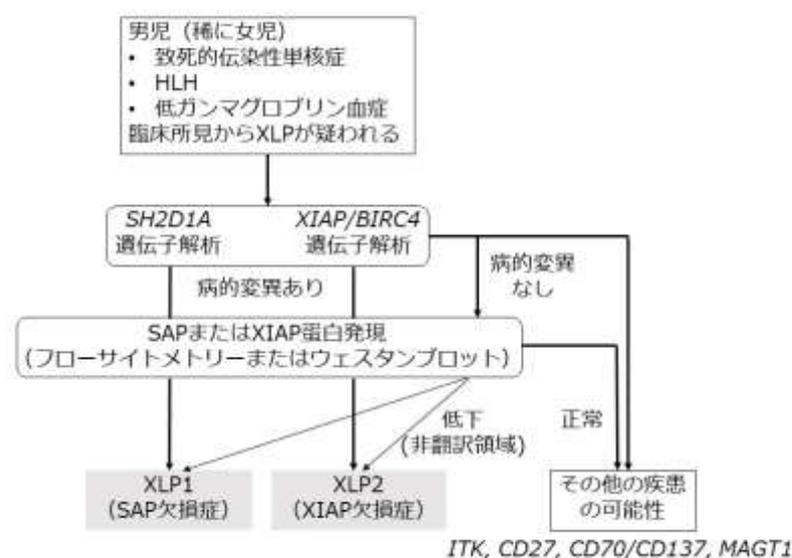
1. XLP1 におけるインバリエント NKT 細胞の低下

2. XLP2 における NOD2 刺激系での TNF- $\alpha$  などのサイトカイン産生低下[18]

D. 診断の進め方 原則として男児に発症する。重症の EB ウイルス感染症を発症または血球貪食性リンパ組織球症を繰り返す場合には本症を疑う。臨床症状ならびに検査所見を調べ、*SH2D1A* または *XIAP* 遺伝子に変異があれば確定診断できる。

E. 診断基準 *SH2D1A* または *XIAP* 遺伝子に変異がある場合に XLP と診断する。ただし稀に非翻訳領域に遺伝子変異を認めないことがあるので注意が必要である。

2) 診断フローチャート (案)



治療

臨床病型に応じた治療が必要とされる。致死的伝染性単核症あるいは重症 HLH に対しては、診断後は速やかにシクロスポリン A やエトポシドを中心とした免疫化学療法を行う。特に XLP1 では死亡率が高いので、早急な対応が必要である。XLP2 でしばしば経験する軽症 HLH に対してはステロイド投与にて対応可能である。XLP に生じる EBV 関連 HLH における EBV 感染細胞は B 細胞と考えられており、抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) の有効性が報告されている[19]。悪性リンパ腫に対しては通常の化学療法が奏功する。低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充療法を定期的に行う。XLP2 における IBD はステロイドやアザチオプリンなどの免疫抑制剤や抗 TNF- $\alpha$  抗体などの生物学的製剤が必要なことが多いが、それでも抵抗性で腸瘻などの外科的介入を必

要とすることもまれではない。

唯一の根治療法は造血細胞移植である。治療強度を弱めた前処置による造血細胞移植の方が成績良好である。

### フォローアップ指針

XLP1 は HLH を発症すると致死的になることがあるので、無症状でも適切なドナーがいれば造血細胞移植を考慮する。XLP2 に合併する IBD は難治であり、IBD を合併した XLP2 は造血細胞移植の適応となる。

### 注意すべき点

重症 EBV 関連 HLH、EBV 陽性悪性リンパ腫、EBV 感染後の低ガンマグロブリン血症では XLP1 の可能性があり、反復性 HLH、乳児期発症の難治性 IBD で特に HLH を合併する場合には XLP2 の可能性があるため、XLP のスクリーニングを行うべきである。

### 予後、成人期の課題

一見 XLP1 に比べて XLP2 の方が軽症だが、長期予後は変わらないとされている[18]。XLP1 においては造血細胞移植を行った場合と行わなかった場合の生存率はそれぞれ 81.4%と 62.5%とされる[22]。わが国では造血細胞移植を行わなかった XLP1 患者における長期生存例はない[3, 14]。

### 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 32
- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 文献

1. Schuster V, Latour S. X-linked lymphoproliferative diseases. In: Ochs HD, et al. (eds), Primary Immunodeficiency Diseases. 3<sup>rd</sup> ed, Oxford University Press, New York, 2014: 557-579.
2. Tangye SG. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. J Clin Immunol 2014; 34: 772-779.
3. Yang X, Miyawaki T, Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Int 2012; 54: 447-454.

4. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet* 1998; 20: 129-135.
5. Sayos J, Wu C, Morra M, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through co-receptor SLAM. *Nature* 1998; 395: 462-469.
6. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in human causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 2006; 444: 110-114.
7. Cannons JL, Tangye SG, Schwartzberg PL. SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 665-705.
8. Claus M, Meinke S, Bhat R, et al. Regulation of NK cell activity by 2B4, NTB-A and CRACC. *Front Biosci* 2008; 1: 956-965.
9. Vaux DL, Silke J. IAPs, RINGs and ubiquitylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 287-297.
10. Damgaard RB, Fiil BK, Speckmann C, et al. Disease-causing mutations in the XIAP BIR2 domain impair NOD2-dependent immune signalling. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 1278-1295.
11. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 39:115-123.
12. Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1131-1141.e9.
13. Yang X, Hoshino A, Taga T, et al. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous *XIAP* mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele. *J Clin Immunol* 2015; 35: 244-248.
14. Veillette A, Pérez-Quintero LA, Latour S. X-linked lymphoproliferative syndromes and related autosomal recessive disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 614-622.
15. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117: 1522-1529.
16. Kanegane H, Yang X, Zhao M, et al. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan

- identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 488-493.
17. Yang X, Kanegane H, Nishida N, et al. Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol* 2012; 32: 411-420.
  18. Ammann S, Elling R, Gyrd-Hansen M, et al. A new functional assay for the diagnosis of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 394-400.
  19. Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 2005; 105: 994-996.
  20. Marsh RA, Rao K, Satwani P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood* 2013; 121: 877-883.
  21. Ono S, Okano T, Hoshino A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2017; 37: 85-91.
  22. Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117: 53-62.

## 2章 推奨

### CQ1. XLP 患者における HLH に対し、リツキシマブは有効か？

#### 推奨

XLP 患者に対し、早期にリツキシマブを投与することは、HLH の発症率および発症後の死亡率を低減させる可能性がある。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 要約

XLP に生じる EBV 関連 HLH において EBV 感染細胞は B 細胞と考えられているため、リツキシマブの有効性が報告されている。

#### 解説

XLP に生じる EBV 関連 HLH における EBV 感染細胞は B 細胞と考えられており [1]、XLP1 においては抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）の有効性が報告されている [2-4]。また XLP1 患者の造血細胞移植時にもリツキシマブを併用することにより、移植後合併症としての HLH を軽減させる可能性があることが報告されている [5]。XLP2 については、HLH での使用や移植関連の使用の報告はないが、合併した肉芽腫性およびリンパ球性間質性肺疾患と肉芽腫性肝炎についてリツキシマブが奏功したという報告がある [6]。

#### 検索式

PubMed で 2022 年 9 月 7 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. “X-linked lymphoproliferative” AND “rituximab” 17 件

#### 参考文献

- 1) Yang X, Wada T, Imadome K, et al. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2. *Herpesviridae* 2012; 3:1.
- 2) Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 2005; 105: 994-996.

- 3) Bond J, Shahdadpuri R, Mc Mahon C, et al. Successful treatment of acute Epstein–Barr virus infection associated with X-linked lymphoproliferative disorder with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:761-762.
- 4) Chellapandian D, Das R, Zellek K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol* 2013; 162: 76-82.
- 5) Shamriz O, Vilk SR, Wolf DG, et al. Hematopoietic stem cell transplantation conditioning with use of rituximab in EBV related lymphoproliferative disorders. *Clin Immunol* 2014; 151:79-83.
- 6) Steele CL, Doré M, Ammann S, et al. X-linked inhibitor of apoptosis complicated by granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) and granulomatous hepatitis. *J Clin Immunol* 2016; 36:733-738.

**CQ2.** どのような XLP 患者に対し、造血細胞移植が適応となるか？

**推奨**

同胞例で XLP1 と診断されたら早期に造血細胞移植を行う必要がある。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**推奨**

XLP2 では治療困難な合併症がある場合に造血細胞移植の適応となる。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**要約**

XLP1 ではほぼ全例、XLP2 では合併症に応じて造血細胞移植の適応と考える。

**解説**

XLP1 は HLH の発症後に造血細胞移植を行うと生存率が低下するといわれているため[1]、HLH 発症前の移植が望ましい。そのためには早期診断が重要である。しかしながら、体細胞復帰変異による軽症例が存在するので、XLP1 の全例が移植適応となるわけではない[2, 3]。一方で、XLP1 と診断された場合には同胞例であれば、無症状であっても早期の移植を考慮する[4]。XLP2 に対する移植適応は慎重に行う[5]。ただし XLP2 に合併した IBD は治療抵抗性であり、造血細胞移植によって治癒が望めるため[6]、IBD 合併例については移植が望ましい。また反復する HLH に対する免疫抑制療法から離脱できない場合にも移植適応と考

えられる。将来的には根治治療として遺伝子治療も可能となるかもしれない<sup>7, 8)</sup>。また XIAP 欠損症に対して natural flavonoid antioxidant である quercetin による治療の可能性が実験室レベルで示されている<sup>9)</sup>。

### 検索式

PubMed で 2022 年 9 月 9 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。さらに重要と思われる 2 件を参考論文に追加した。

1. “X-linked lymphoproliferative” AND “transplantation” 190 件

### 参考文献

- 1) Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117: 3-62.
- 2) Palendira U, Low C, Bell AI, et al. Expansion of somatically reverted memory CD8+ T cells in patients with X-linked lymphoproliferative disease caused by selective pressure from Epstein-Barr virus. *J Exp Med* 2012; 209: 913-924.
- 3) Hoshino A, Yang X, Tanita K, et al. Modification of cellular and humoral immunity by somatically reverted T cells in X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:421-424.e11.
- 4) Tomomasa D, Booth C, Bleasing JJ, et al. Preemptive hematopoietic cell transplantation for asymptomatic patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. *Clin Immunol.* 2022; 237:108993.
- 5) Yang L, Booth C, Speckmann C, et al. Phenotype, genotype, treatment, and survival outcomes in patients with X-linked inhibitor of apoptosis deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 150:456-466.
- 6) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, et al. Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:3767-3780.
- 7) Panchal N, Houghton B, Diez B, et al. Transfer of gene-corrected T cells corrects humoral and cytotoxic defects in patients with X-linked lymphoproliferative disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142:235-245.e6.
- 8) Houghton BC, Panchal N, Haas SA, et al. Genome editing with TALEN, CRISPR-Cas9 and CRISPR-Cas12a in combination with AAV6 homology donor restores T cell function for XLP. *Front Genome Ed.* 2022; 4:828489.

- 9) Chiang SCC, Owsley E, Panchal N, et al. Quercetin ameliorates XIAP deficiency-associated hyperinflammation. *Blood*. 2022; 140:706-715.

**CQ3.** XLP 患者に対し造血細胞移植を行う際、適切な前処置は何か？

**推奨**

XLP1・XLP2 ともに骨髄非破壊的前処置による移植が推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**要約**

移植関連合併症を軽減するために骨髄非破壊的前処置による造血細胞移植が望ましい。

**解説**

XLP1 では骨髄破壊的前処置と非破壊的前処置による移植成績に差はないが、移植関連合併症を抑えるためには骨髄非破壊的前処置による移植が望ましい<sup>[1]</sup>。XLP1 ではアレムツマブ、フルダラビン、メルファランによる骨髄非破壊的前処置が推奨されている<sup>[2]</sup>。XLP2 では骨髄破壊的前処置による移植成績は不良であり<sup>[3]</sup>、骨髄非破壊的前処置が推奨されている。わが国でも XLP2 の造血移植後の生存例はすべてエトポシド、フルダラビン、メルファラン、低用量全身放射線照射を基本とする骨髄非破壊的前処置によるものである<sup>[4]</sup>。しかしながら、急性 GVHD ならびに移植後 HLH が高頻度で認められ、さらなる前処置の工夫が必要と考えられる。欧米ではアレムツマブ、フルダラビン、メルファラン（+チオテパ）による前処置が主に行われている<sup>[5]</sup>。わが国でも小児には未承認ながらアレムツマブが前処置に使用可能となっており、アレムツマブを加えた前処置による評価が望まれる。

**検索式**

PubMed で 2022 年 9 月 7 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. “X-linked lymphoproliferative” AND “transplantation” 190 件

**参考文献**

- 1) Kanegane H, Yang X, Zhao M, et al. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan

identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:488-493.

- 2) Marsh RA, Bleesing JJ, Chandrakasan S, et al. Reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with SLAM-associated protein deficiency/X-linked lymphoproliferative disease type 1. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20:1641-5.
- 3) Marsh RA, Rao K, Satwani P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood* 2013; 121:877-883.
- 4) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, et al. Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:3767-3780.
- 5) Arnold DE, Nofal R, Wakefield C, et al. Reduced-Intensity/Reduced-Toxicity conditioning approaches are tolerated in XIAP deficiency but patients fare poorly with acute GVHD. *J Clin Immunol*. 2022; 42:36-45.

#### CQ4. XLP 患者に対する予防接種はどうするか？

##### 推奨

予防接種は推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

##### 要約

予防接種は推奨されるが、接種後の HLH の発症に注意が必要である。

##### 解説

XL1、XLP2 とともに EB ウイルスのみならず感染症を契機に血球貪食性リンパ組織球症（HLH）を発症する可能性があるため、予防接種は推奨される。ただし XLP2 では MR ワクチンを契機に HLH を発症した報告例があるため、注意が必要である<sup>[1]</sup>。

##### 検索式

PubMed で 2022 年 9 月 7 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。

## 資料

1. “X-linked lymphoproliferative" AND “hemophogocytic lymphohistiocytosis” 130 件

## 参考文献

- 1) Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117:1522-1529.

## 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome)

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome) は、免疫系の制御機構の1つであるアポトーシス機構の障害により起こる疾患である。自己反応性 T 細胞、あるいは自己抗体産生 B 細胞の増殖により、リンパ組織の増殖 (リンパ節腫大、肝脾腫) や多様な自己免疫疾患 (溶血性貧血や血小板減少などの血球減少症など) を合併することを特徴とする<sup>1</sup>。さらに、ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍の発症頻度が高いことも知られている<sup>2</sup>。

ALPS の原因として、最初に報告され、最も良く知られたアポトーシス機構の障害は Fas 蛋白の異常によるものである (ALPS-FAS)<sup>3</sup>。その後、Fas リガンド (FasL) の異常 (ALPS-FASLG)<sup>4</sup> やカスパーゼ 10 の異常 (ALPS-CASP10)<sup>5</sup> など、アポトーシス機構に関わるさまざまな蛋白の異常によって同様の病態を引き起こすことが明らかとなった。このほか、2019 年に発表された原発性免疫不全症の国際分類では、免疫調節障害の ALPS の項に、カスパーゼ 8 の異常による ALPS-Caspase8 (CEDS: Caspase eight deficiency state) と FADD 欠損症が、制御性 T 細胞障害の項に ALPS-V として CTLA4 欠損症が分類されている<sup>6</sup>。さらに、原発性免疫不全症の表現型をとる疾患の中に *FAS* 体細胞突然変異による ALPS-SFAS、*KRAS* あるいは *NRAS* の体細胞突然変異による RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD) がある<sup>6</sup>。また、遺伝子変異が同定されていない ALPS (ALPS-U) も多く存在するが、近年、LRBA 欠損症<sup>7</sup> や STAT3 機能獲得型変異<sup>8</sup> などの ALPS に類似した症状を呈する疾患 (ALPS 類縁疾患) が次々と報告されており、これらの単一遺伝子疾患が ALPS-U に含まれていることが想定される。ALPS および ALPS 類縁疾患の一覧を表 1 に示す<sup>9</sup>。本ガイドラインでは、特に ALPS-FAS に代表される Fas のシグナル伝達経路の異常によって引き起こされる ALPS を中心に記載する。

ALPS の患者数は全世界で 300 家系、500 例程度と推測されている。わが国においてはおよそ 20 例程度と推定されている。一方で、多くの症例が診断されていない、あるいは正しく診断されていないと考えられ、実際の患者数はこれをはるかに上回る可能性が高い。海外の報告によると、ALPS-FAS が ALPS 全体の 70%以上と最も多く、ALPS-SFAS が 10%、遺伝子変異が同定されない ALPS-U が 10-15%を占め、その他のものはまれである<sup>10</sup>。

表 1. ALPS ならびに ALPS 類縁疾患の分類 (文献 6, 9 より引用、一部改変)

現在の分類名	以前の分類名	責任遺伝子	遺伝形式	疾患概念
ALPS-FAS	ALPS type 0	<i>FAS</i>	AR	<i>FAS</i> の生殖細胞系列のホモ接合性変異をもつALPS
	ALPS type I a	<i>FAS</i>	AD	<i>FAS</i> の生殖細胞系列のヘテロ接合性変異をもつALPS
ALPS-SFAS	ALPS type I m	<i>FAS</i>	de novo	<i>FAS</i> の体細胞変異をもつALPS
ALPS-FASLG	ALPS type I b	<i>FASLG</i>	AR	<i>FASLG</i> の生殖細胞系列の変異をもつALPS
ALPS-CASP10	ALPS type II a	<i>CASP10</i>	AD	<i>CASP10</i> の生殖細胞系列の変異をもつALPS
ALPS-U	ALPS type III	不明	不明	遺伝子変異が同定できないALPS
CEDS	ALPS type II b	<i>CASP8</i>	AR	<i>CASP8</i> の生殖細胞系列の変異をもち、リンパ増殖症、DNT微増、易感染性などを特徴とするALPS類縁疾患
RALD	ALPS type IV	<i>KRAS</i> , <i>NRAS</i>	de novo	<i>KRAS</i> あるいは <i>NRAS</i> の体細胞変異をもち、自己免疫疾患、リンパ増殖症などを特徴とするALPS類縁疾患
CTLA4欠損症	ALPS type V	<i>CTLA4</i>	AD	<i>CTLA4</i> の生殖細胞系の変異をもち、自己免疫疾患、低ガンマグロブリン血症などを特徴とするALPS類縁疾患

ALPS: Autoimmune lymphoproliferative syndrome, CEDS: Caspase eight deficiency state, RALD: RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease, DNT: ダブルネガティブT細胞, AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

## 病因・病態

原発性免疫不全症の多くは、免疫担当細胞の機能異常によって易感染性の特徴を示す。一方、免疫調節障害に分類される原発性免疫不全症の一部では、免疫制御機構の欠陥により、多様な自己免疫疾患を合併することが知られている。その代表的疾患がALPSである。

通常、抗原に応答して活性化され、増殖したリンパ球は、抗原が排除された後には速やかに不活化され、排除される必要がある。アポトーシスは、そのような巧みな免疫制御機構の1つとして機能し、活性化Tリンパ球の細胞表面に発現したFas三量体に活性化Bリンパ球、あるいはTリンパ球表面のFasLが結合することによってアポトーシスシグナルが伝達される。その結果、細胞内のカスパーゼ経路が活性化され、細胞死が誘導される。しかし、ALPSにおいてはFas蛋白のFasLとの結合部、あるいは細胞内のデスドメインに欠損があるために、アポトーシスシグナルの伝達が障害され細胞死が誘導されず、リンパ増殖症や自己免疫疾患の臨床像を呈する(図1)<sup>10</sup>。

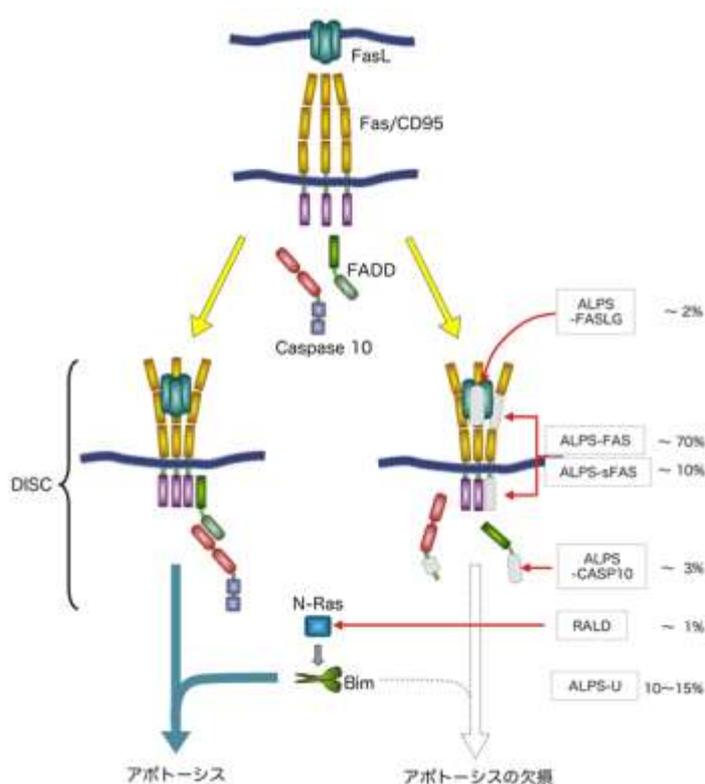


図 1. Fas-FasL を介した細胞アポトーシスの誘導  
(文献 10 より引用、一部改変)

FasL 三量体は Fas 三量体に結合、これにより FADD (Fas-associated death domain)、Caspase 10 あるいは Caspase 8 が会合し、DISC (death-inducing signaling complex) が形成される。

図の左経路は、正常な Fas シグナル伝達を示す。

図の右経路には、ALPS の原因遺伝子と臨床分類、数字はそれぞれの分類の頻度を示す。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

ALPS における最も特徴的な症状は、持続的なリンパ節腫大、肝腫大および脾腫と自己抗体や自己反応性 T リンパ球増殖による自己免疫疾患の合併である。特に、血球系細胞に対する自己抗体が産生されることにより、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)、自己免疫性好中球減少症 (AIN) など、一系統あるいは複数系統の血球減少症をしばしば認める。頻度は低いですが、腎炎、肝炎、ぶどう膜炎、関節炎など、他の臓器においても自己免疫性の炎症を合併することが知られている<sup>1)</sup>。

### 2) 身体所見

ALPS 患者では、リンパ増殖症にともない肝脾腫やリンパ節腫大などが確認される。

### 3) 検査所見

ALPS 患者では、末梢血において TCRαβ 鎖発現ダブルネガティブ T (DNT) 細

胞の増加を認め、ALPS に特徴的な所見である。ALPS の特徴的な臨床症状を認めるにもかかわらず、DNT 細胞の増加を認めない場合には、経過中に DNT 細胞比率が変動する可能性があるため DNT 細胞数を繰り返し測定しつつ、ALPS 類縁疾患を中心とした他疾患の鑑別を行う。末梢血の IL-10 の増加、IL-18 の増加、ビタミン B12 の増加は、ALPS の補助診断として有用である<sup>11,12</sup>。また、可溶性 FasL (sFasL) の増加は ALPS-FAS を強く疑う所見である<sup>12</sup>。

ALPS の特徴的な症状や DNT 細胞の増加を認めた際には、*FAS* 遺伝子をはじめとする ALPS 関連遺伝子解析を行う。*Fas* 経路の異常による ALPS に加えて、ALPS 類縁疾患を含めた遺伝子パネル検査（検索遺伝子: *FAS (TNFRFS6)*、*FASLG*、*CASP8*、*CASP10*、*NRAS*、*KRAS*、*AIRE*、*FOXP3*、*IL2RA*、*CTLA4*、*LRBA*、*STAT3*、*IKZF1*、*PIK3CD*、*PIK3R1*、*PRKCD*、*TNFAIP3*) が保険適用となっている。また、ALPS-SFAS の診断には DNT 細胞をセルソーターなどで単離し、選択的に濃縮して *FAS* 遺伝子解析を行う必要がある<sup>13</sup>。

特徴的な症状や DNT 細胞の増加を認めるにもかかわらず、ALPS 関連遺伝子に病的変異を認めない症例も存在する。そのような症例ではリンパ球の *Fas* 誘導性アポトーシスの障害を確認する。*Fas* 誘導性アポトーシスの評価が可能な施設は限定されるが、ALPS の病態の本質に関わる有用な検査である<sup>12,14</sup>。一方で、RALD では *Fas* 誘導性アポトーシスの障害が認められず、IL-2 依存性アポトーシスの評価を検討する必要がある<sup>15</sup>。

#### 4) 鑑別診断

リンパ節腫大や脾腫は、急性感染症、悪性腫瘍などでしばしば認められる所見であり、これらの疾患を厳密に除外することが重要である。また、ゴーシェ病は肝脾腫や血球減少症を呈するライソゾーム病であり、DNT 細胞の増加や *Fas* 誘導性アポトーシスの障害を認める場合もあるため、ALPS の鑑別疾患として重要である<sup>16</sup>。

免疫調節障害に分類される疾患の中で、*Fas* 経路の異常による ALPS のほかに自己免疫疾患やリンパ増殖症を呈する原発性免疫不全症として、IPEX 症候群、CD25 欠損症、CTLA4 ハプロ不全症、LRBA 欠損症、STAT3 機能獲得型変異、PRKCD 欠損症、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 (APECED) などが知られている。RALD も ALPS 類似の症状を呈するため、鑑別疾患として重要である。他にも複合免疫不全症 (IKAROS 欠損症など)、抗体産生不全症 (活性化 PI3K-delta 症候群 (APDS) など) や自己炎症疾患 (A20 ハプロ不全症など) に分類される疾患の中にも ALPS 様症状を呈する疾患がある<sup>17</sup>。これらの代表的疾患については、ALPS 関連遺伝子パネル検査にて網羅的に検索することが可能である。また、全エクソーム解析技術の進歩によって、

RASGRP1 欠損症<sup>18</sup>や RelA ハプロ不全症<sup>19</sup>など ALPS 様症状を呈する原発性免疫不全症が次々と報告されており、これまで ALPS-U に分類されていた疾患の原因遺伝子が明らかとなってきた。

### 5) 重症度分類

臨床症状を有する ALPS 患者は長期管理を要する例が多く、基本的に重症と考えられる。一方で、同一家系内で患者と同じ *FAS* 遺伝子変異を有し、Fas 誘導性アポトーシスの障害が認められるにもかかわらず、臨床症状を示さない症例の存在が知られている<sup>20</sup>。そのような症例は軽症と考えられるが、後に悪性腫瘍が発生した症例も報告されており<sup>20</sup>、慎重な経過観察が必要と考えられる。

### 合併症

ALPS 患者において、生命予後に関与する最も重要な合併症は悪性腫瘍である。ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などの悪性リンパ腫の合併が最も多く、ALPS 患者における正常対照と比較した発症リスクは、ホジキンリンパ腫で 51 倍、非ホジキンリンパ腫で 14 倍と非常に高リスクであることが知られており<sup>2</sup>、その発症年齢の中央値は 18 歳 (5-60 歳) と報告されている<sup>20</sup>。また、白血病や固形腫瘍の合併例も報告されている<sup>19</sup>。

### 診断

持続的なリンパ節腫脹、脾腫または肝腫大、自己免疫疾患などの ALPS に特徴的な臨床症状を認める場合、DNT 細胞の評価を行う。特徴的な臨床症状、DNT 細胞の増加に加えて、ALPS 関連遺伝子の病的変異、あるいは Fas 誘導性アポトーシスの障害を認める場合に ALPS と診断する。いずれかを満たさない場合は、下記の ALPS 診断基準、ならびに診断フローチャートを参考に診断する<sup>9</sup>。

### ALPS 診断基準 (文献 9 から引用)

---

#### 必須項目

- 1) 6 か月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
- 2) CD3<sup>+</sup>TCRαβ<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 細胞 (DNT 細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、リンパ球全体の 1.5%以上または CD3<sup>+</sup>T 細胞の 2.5%以上)

#### 補助項目

##### 一次項目

- ① リンパ球の Fas 誘導性アポトーシスの障害
- ② *FAS*, *FASLG*, *CASP10* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異

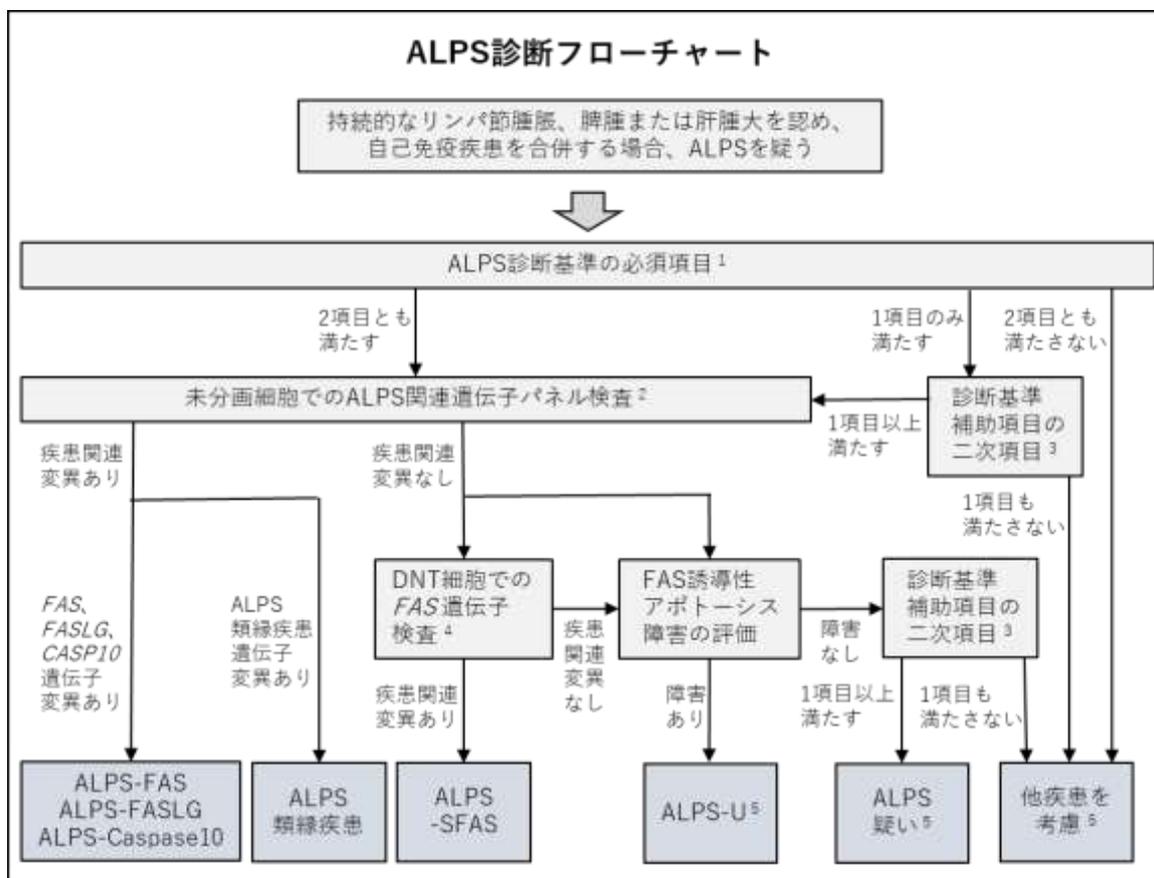
二次項目

- ① 血漿 sFasL の増加 (> 200 pg/mL)
  - ② 血漿 IL-10 の増加 (> 20 pg/mL)
  - ③ 血清または血漿ビタミン B12 の増加 (> 1500 pg/mL)
  - ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質 T 細胞過形成)
  - ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
  - ⑥ 多クローン性 IgG 増加
  - ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ増殖症の家族歴がある
- 

必須項目 2 つと補助項目の一次項目 1 つ以上を満たした場合に ALPS と診断する。

必須項目 2 つと補助項目の二次項目 1 つ以上を満たせば、ALPS が疑われる。

診断フローチャート



1. ALPS診断基準における必須項目
  - ① 6ヶ月以上続く慢性の非悪性・非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
  - ② CD3+ TCR $\alpha\beta$ + CD4- CD8- T細胞 (ダブルネガティブT細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、リンパ球全体の1.5%以上またはCD3+ T細胞の2.5%以上)
2. ALPS関連遺伝子パネル検査に含まれる遺伝子: *FAS*, *FASLG*, *CASP8*, *CASP10*, *NRAS*, *KRAS*, *AIRE*, *FOXP3*, *IL2RA*, *CTLA4*, *LRBA*, *STAT3*, *IKZF1*, *PIK3CD*, *PIK3R1*, *PRKCD*, *TNFAIP3* (2021年1月現在)
3. ALPS診断基準における補助項目の二次項目
  - ① 血漿sFASLの増加 (> 200 pg/mL)
  - ② 血漿IL-10の増加 (> 20 pg/mL)
  - ③ 血清または血漿ビタミンB12の増加 (> 1500 pg/mL)
  - ④ 典型的な免疫組織学的所見 (傍皮質T細胞過形成)
  - ⑤ 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少)
  - ⑥ 多クローン性IgG増加
  - ⑦ 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある
4. DNT細胞を選択的に濃縮した検体で遺伝子解析を行う必要がある
5. FAS-FASLを介したアポトーシス障害以外の原因によって引き起こされるALPS類縁疾患の鑑別を含む

## 治療

治療の中心は、過剰なリンパ増殖の制御と自己免疫性血球減少症に対する治療の二つに大別される。気道閉塞をきたすようなリンパ増殖症や脾機能亢進による血球減少症を認めた場合には、まず副腎皮質ステロイドによる治療が考慮される<sup>21</sup>。しかし、その有効性は明らかとなっておらず、**mTOR** 阻害薬などの免疫抑制薬が有効であったとの報告もある<sup>22</sup>。脾機能亢進がコントロールできない場合や脾破裂のリスクを伴う場合には、脾臓摘出も適応となる。ただし、低年齢時に脾摘が施行された症例で、致死的な敗血症を合併した例が報告されており<sup>20</sup>、脾摘については慎重に検討する必要がある。

自己免疫性血球減少症に対しても、第一選択薬として副腎皮質ステロイド投与が有効と報告されており、免疫グロブリン大量療法が併用される場合もある<sup>21</sup>。ステロイドの有効性は高いものの、治療が長期化するケースが多く、免疫抑制薬の併用が必要となる。海外では、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、リツキシマブ、**mTOR** 阻害薬などによる治療が試みられており、特に **mTOR** 阻害薬の高い有効性が報告されている<sup>22, 23</sup>。本邦では、リツキシマブが慢性 ITP に対して保険適応となっているものの、自己免疫性血球減少症に対する MMF、**mTOR** 阻害薬の使用は保険適用外である。

基本的に生命予後は良好な疾患であり、造血幹細胞移植が治療の第一選択となることはない。ただし、**ALPS-FAS** のホモ接合型変異を有する **Fas** 蛋白完全欠損症例では、生後間もなくから極めて重症の臨床経過を示し、造血幹細胞移植が有効であった症例が報告されている<sup>24</sup>。

## フォローアップ指針

小児期に発症した自己免疫疾患は成長に伴って自然軽快していくものが多いが、成人期まで多様な自己免疫疾患の合併を認める症例もあり、定期的な評価が望ましい<sup>20</sup>。また、**ALPS** の長期予後にとって、悪性腫瘍の合併は重要な問題であり、長期的な悪性腫瘍のモニタリングを十分に行う必要があると考えられる。発端者の家族などの **ALPS** 疾患関連遺伝子変異をもつが無症状である症例においても、後に悪性腫瘍を発症した報告もあるため、長期的なフォローアップが必要である。

## 診療上注意すべき点

**ALPS** 患者の死因として、脾摘後の敗血症と悪性腫瘍の合併が多いことが報告されている<sup>20</sup>。**ALPS** 患者において、脾腫や血球減少症のコントロールが不十分な場合に脾摘が検討されるが、脾摘後の敗血症のリスクを鑑み、その適応については十分に検討する必要がある。

### 予後、成人期の課題

治療によってリンパ増殖症や自己免疫疾患などの臨床症状がコントロールされている場合には、ALPS 患者の生命予後は比較的良好である。ALPS-FAS の 50 歳までの生存率は約 85%と報告されている<sup>20</sup>。一方で、長期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要となるため、成人期においては内科との連携を行うことが望ましい。

### 社会保障

● 小児慢性特定疾患

細分類 33, 告示番号 42 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)

● 指定難病

65 番 原発性免疫不全症候群

## 2章 推奨

### CQ1. ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫に対する治療は必要か？

#### 推奨

ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫は全例が治療の適応とはならない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 推奨

気道閉塞や高度の脾機能亢進を認める重症例に対して、副腎皮質ステロイドによる治療が検討される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

ALPSにおけるリンパ増殖症や脾腫に対する治療は自然軽快する例も多いことから、全例に治療を行うことは推奨されない。ただし、リンパ増殖症による気道閉塞を疑う症例や、著明な脾腫大、あるいは脾機能亢進による血球減少が疑われる症例ではステロイド治療が考慮される。脾摘は摘出後の敗血症のリスクが増大するため、その適応は慎重に検討すべきである。

#### 解説

ALPSにおいて、リンパ増殖症、脾腫は診断基準の必須項目にも上げられる重要な合併症であり、患者の97%にリンパ増殖症を、95%に脾腫を認めると報告されている<sup>[1]</sup>。リンパ増殖症は脾種と比べると、経年的に増加する傾向は少なく、自然軽快する例が多い。脾腫に関しても、程度の違いはあるものの脾破裂にいたる症例は非常にまれであり<sup>[1,2]</sup>、全例に治療介入が必要であるとはいえない。気道閉塞や高度の脾機能亢進を認める重症例で、副腎皮質ステロイドによる治療が行われているが、リンパ増殖症や脾腫に対する有効性は明らかとなっていない<sup>[3]</sup>。最近、mTOR阻害薬を使用したALPS 12例の全例にリンパ増殖症の改善を認めたとの報告があり<sup>[4]</sup>、重症例に対してその有効性が期待される（ただし、本邦では保険適用外）。また、著明な脾腫や血球減少症合併例に対して脾摘が施行された報告があるが、脾摘を行ったALPS症例のうち41%が敗血症を発症し、うち22%が死亡したと報告されており<sup>[1]</sup>、その適応は十分に検討されるべきである。

#### 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4件を参考文献とした。

1. “Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome ” AND “treatment”  
563件
2. “ALPS ” AND “treatment” 1292件
3. “ALPS” AND “lymphoproliferation” 191件
4. “ALPS” AND “splenomegaly” 155件

#### 参考文献

- 1) Price S, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. Blood.2014; 123:1989-99.
- 2) Neven B, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. Blood. 2011;118:4798-807.
- 3) Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood.2011; 118:5741-51.
- 4) Bride KL, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. Blood.2016; 127:17-28.

#### CQ2. ALPSにおける自己免疫性血球減少症に対する有効な治療法はなにか？

##### 推奨

ALPSにおける自己免疫性血球減少症に対する初期治療として副腎皮質ステロイド治療が推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

##### 推奨

ステロイド療法が長期となる場合には、免疫抑制薬の使用が推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

#### 要約

ALPSに合併した自己免疫性血球減少症に対する初期治療として、まずは副腎皮質ステロイド療法が推奨される。症状は経過で改善することが多いものの、長期的な免疫抑制療法を必要とする例も多く、副腎皮質ステロイドに加えて複数の免疫抑制療法が併用される。免疫抑制薬として、ミコフェノール酸モフェチル

(MMF)、リツキシマブ、mTOR 阻害薬などが検討される。その中でも mTOR 阻害薬は有効性が高く、副作用も少ないことから、その有用性が期待されている（本邦では保険適用外）。

## 解説

ALPS において、自己免疫性血球減少症のコントロールはその予後をきめる重要な因子である。ALPS-FAS 患者では、平均 5.6 歳（0-53 歳）から血球減少症を発症し、再発性の多系統におよぶ血球減少症を認める症例が全体の 69%におよぶことが報告されている<sup>[1]</sup>。年齢が大きくなるにつれ軽快する症例も多いが、一方で成人期まで免疫抑制療法を必要とする症例も存在する。

ALPS における自己免疫性血球減少症の初期治療として、副腎皮質ステロイド療法がよく用いられており、Rao ら<sup>[2]</sup>の報告では 90%の症例に有効であったと報告されている。ただし、これらの症例では年齢が高くなるにつれ、治療の必要性は減少するものの、長期の免疫抑制療法が必要となる場合が多く、他の免疫抑制薬を併用する必要性が高い。免疫抑制薬としては、MMF、リツキシマブ、mTOR 阻害薬などの有効性の報告がある。MMF については、以前から有効性の報告が散見され、ALPS-FAS 64 例中 60 例（94%）に有効で、44 例（69%）に長期的な効果を認めたと報告されている<sup>[2]</sup>。リツキシマブについては、ALPS に合併した ITP 9 例中 7 例に有効であったとの報告もあるが、免疫抑制の副作用に注意が必要である<sup>[3]</sup>。mTOR 阻害薬については、自己免疫性血球減少症に対して非常に有効、かつ副作用が少ない薬剤として注目されており、自己免疫性血球減少症を合併した ALPS 症例 12 例に対して、mTOR 阻害薬単剤使用によって全例に有効性を認め、副作用も限定的だったと報告されている<sup>[4]</sup>。

## 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. “Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome ” AND “treatment”  
563 件
2. “ALPS ” AND “treatment”            1292 件
3. “Evans syndrome ” AND “treatment”            482 件
4. “autoimmune cytopenia ” AND “treatment”            874 件

## 参考文献

- 1) Price S, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. Blood.2014; 123:1989-99.

- 2) Rao VK. Approaches to managing autoimmune cytopenias in novel immunological disorders with genetic underpinnings like autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Front Pediatr*.2015; 3:65.
- 3) Rao VK, et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer*.2009; 52:847-52.
- 4) Bride KL, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*.2016; 127:17-28.

### CQ3. ALPS の治療として造血細胞移植は適応となるか？

#### 推奨

ALPS の標準的な治療として、造血細胞移植は推奨されない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

ALPS の生命予後は比較的良好であり、重症複合免疫不全症をはじめとする他の原発性免疫不全症と異なり、標準的治療として造血細胞移植が推奨されることはない。悪性腫瘍合併例や自己免疫性血球減少症などの ALPS に付随する合併症が重篤な症例に対し、慎重にその適応を考慮する。

#### 解説

ALPS の生存率は 50 歳までで 85%とその生命予後は決して悪くない<sup>[1]</sup>。また、自己免疫性血球減少症に対する免疫抑制剤の有効性は高く<sup>[2]</sup>、そのために積極的な造血細胞移植を必要とする場面はほとんどない。悪性腫瘍合併例<sup>[3]</sup>や Fas 蛋白の完全欠損による重症例<sup>[4]</sup>に対して造血細胞移植を施行した例などが少数報告されている。

#### 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 4 件を参考文献とした。

1. “Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome ” AND “treatment”  
563 件
2. “Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome ” AND “transplantation”  
140 件

3. “ALPS " AND “transplantation” 198 件
4. “Evans syndrome " AND “treatment” 85 件

参考文献

- 1) Price S, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood*.2014; 123:1989-99.
- 2) Rao VK. Approaches to managing autoimmune cytopenias in novel immunological disorders with genetic underpinnings like autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Front Pediatr*.2015; 3:65.
- 3) Sleight BJ et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*.1998; 22:375-80.
- 4) Benkerrou M, et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. *Eur J Immunol*.1997; 27:2043-7.

## そ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<sup>1)</sup>。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)<sup>1)</sup>。

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命的となる疾患から、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

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

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

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

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)

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的炎症性疾患であり、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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。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)<sup>4)</sup>。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- $\gamma$  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）。

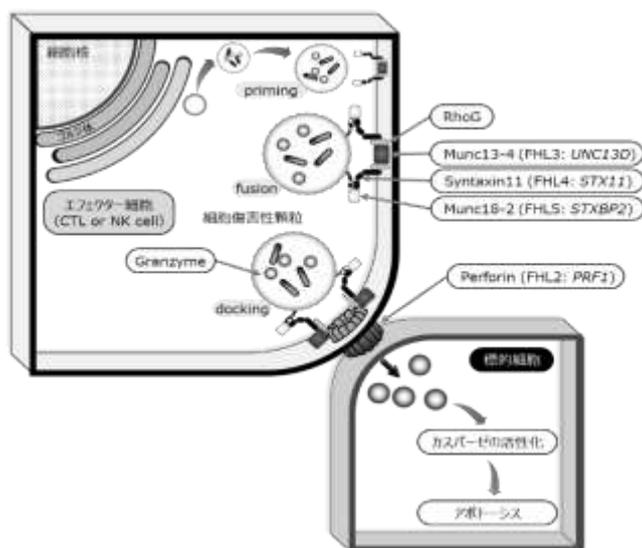


図 1. FHL にかかわる細胞傷害機能のメカニズム

## 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) <sup>6)</sup>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 <sup>7)</sup>、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/ $\mu$ L、③ 好中球<1000/ $\mu$ 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 <sup>8)</sup>。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 <sup>6)</sup>。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 でも低下するケースが多いため、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<sup>9)</sup>。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<sup>10), 11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

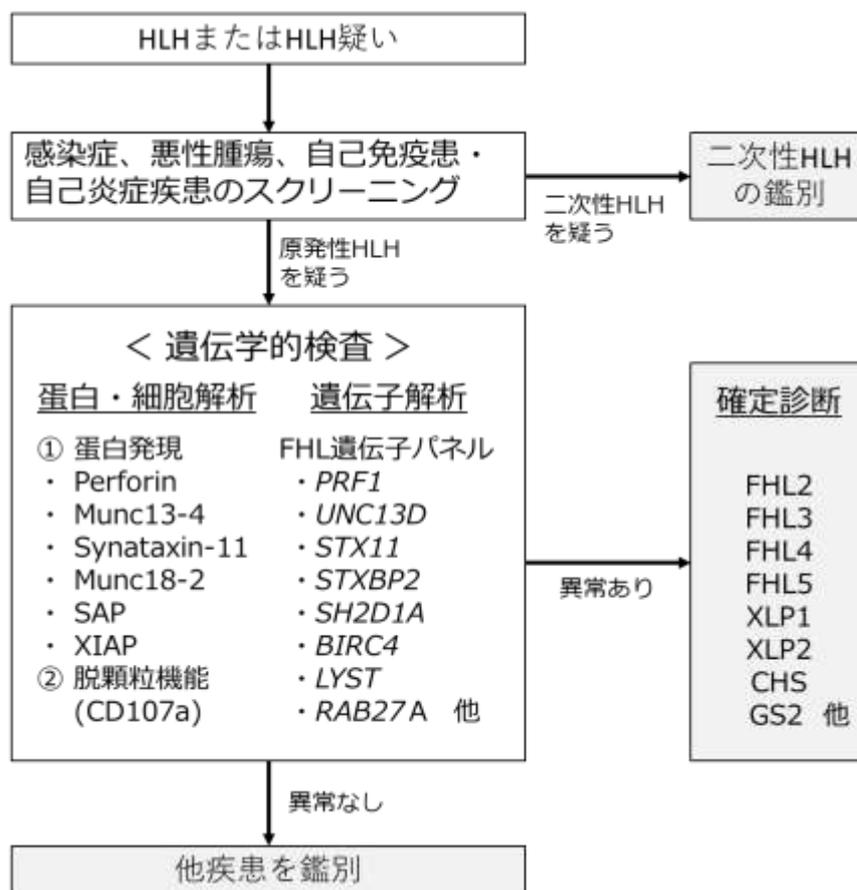
原発性 HLH は最終的に遺伝子検査によって確定診断される。保険診療で FHL 関連遺伝子パネル解析（対象遺伝子: *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*, *FAAP24*, *SLC7A7*, *LYST*, *RAB27A*, *AP3B1*, *AP3D1*, *SH2D1A*, *XIAP (BIRC4)*）を施行することが可能である。

## 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<sup>13)</sup>。近年、海外では IFN- $\gamma$  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<sup>14)</sup>、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<sup>13)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。また、神経症状合併例の予後は不良とされている<sup>17)</sup>。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) (immunedysregulation, 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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。

### 病因・病態

Treg は CTLA-4 などの抑制性補助受容体や IL-10、TGF- $\beta$  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)<sup>19)</sup>。

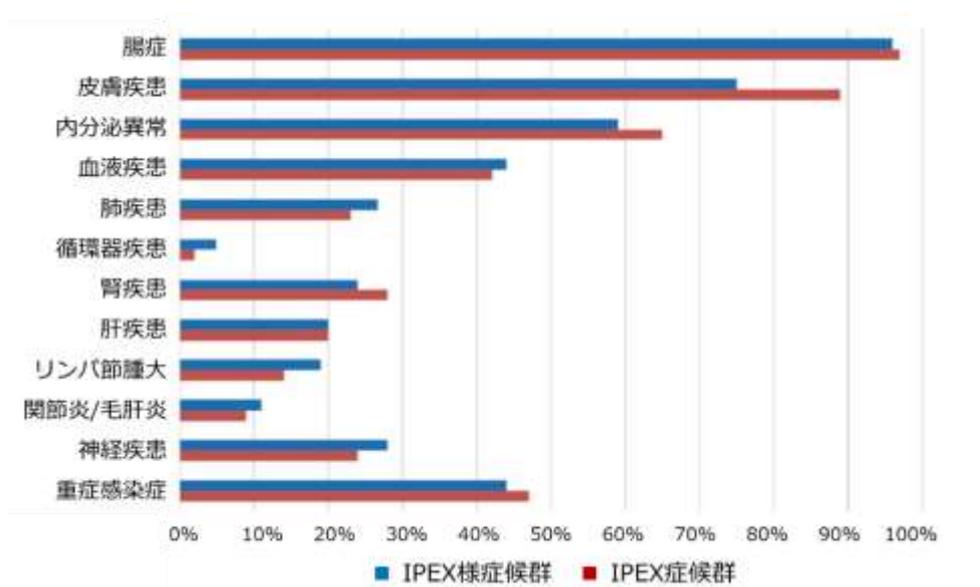


図 2. IPEX 様症候群と IPEX 症候群の臨床症状 (文献 19 より引用)

## 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<sup>20</sup>、抗 Villin 抗体<sup>21</sup>)、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<sup>19</sup>。

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<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>T 細胞解析がスクリーニングに有用である<sup>22</sup>。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、これら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、無治療では致命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<sup>23)</sup>、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%）<sup>23)</sup>。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<sup>23)</sup>。

### 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。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<sup>19)</sup>。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<sup>24)</sup>、<sup>25)</sup>、それ以降国内からの報告も散見される<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。

### 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<sup>28)</sup>。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<sup>28)</sup>。

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<sup>29)</sup>。

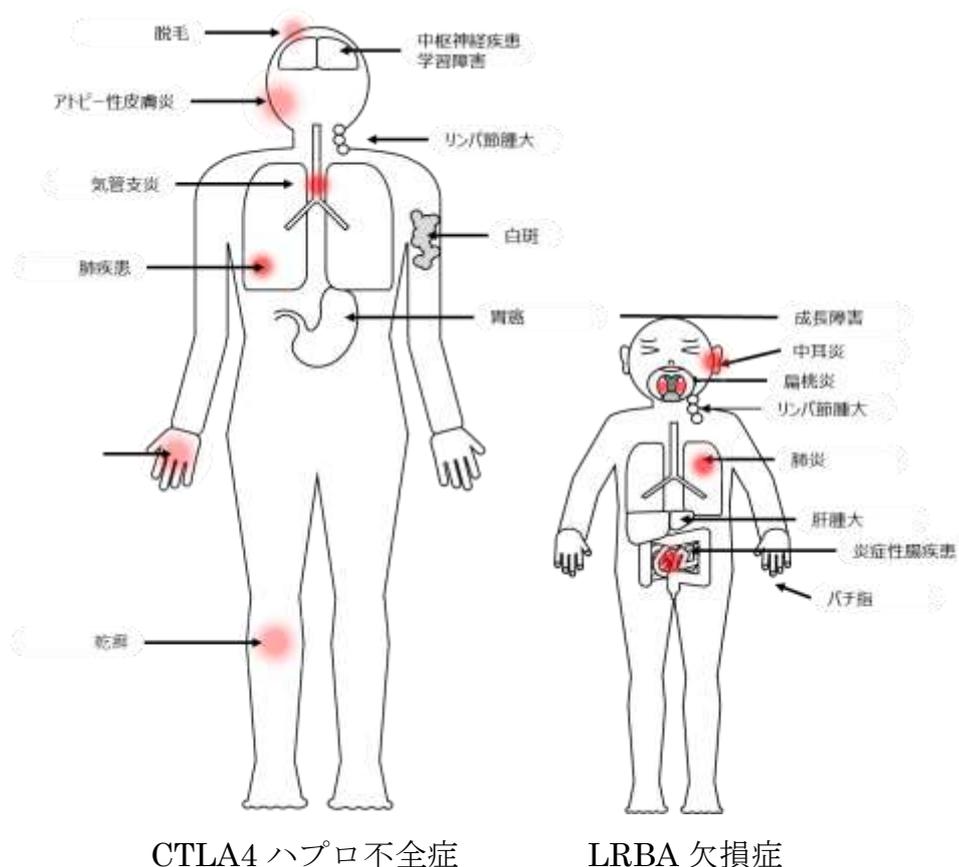


図 3. CTLA4 ハプロ不全症と LRBA 欠損症の臨床像 (文献 29 より引用改変)

#### 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- $\alpha$ 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<sup>27)</sup>。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<sup>28),30)</sup>。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<sup>28),31)</sup>。

#### 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<sup>28)</sup>。

## 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<sup>32</sup>、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<sup>33</sup>。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<sup>34</sup>。

## 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)<sup>35</sup>。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<sup>35)</sup>。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<sup>35)</sup>。

## 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-β1	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<sup>36</sup>、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<sup>37</sup>。また、重篤な肛門病変、皮疹や毛囊炎、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<sup>38</sup>、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<sup>39</sup>、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<sup>40</sup>。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<sup>41</sup>。

### 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<sup>38)</sup>、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<sup>41)</sup>、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<sup>42)</sup>、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<sup>38)</sup>。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. *JPediatr.* 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) Bruserud 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.

## 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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>、血清ビリルビン高値<sup>3)</sup>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の方が有用であると報告されている<sup>4)</sup>。

### 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

未発症例に対するHCTの有効性についてはは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<sup>3)</sup>。

## 解説

FHLに対する治療は、HLH-94のプロトコールを参考にまずは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<sup>1)</sup>。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 ( $p=0.02$ )<sup>2)</sup>。IS と比較した別の報告でも、15 歳時点での生存率には有意な差は認められなかったものの (HCT 群 73.2% vs IS 群 86.8%)、IS 群の 24 歳時点での生存率が 65.1%と低下しているのに対し、移植施行 2.5 年後まで生存した症例に限定すると最大 15 年後まで死亡は認められず、長期的な予後が改善される事が示唆された<sup>3)</sup>。また、HCT 群での新たな自己免疫疾患の発症は 17%と IS 群 51%と比較して有意に低く ( $p=0.01$ )、寛解維持に有効であると考えられる<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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) 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) 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.

## 重症先天性好中球減少症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia: SCN) は末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count, ANC) が  $500/\mu\text{L}$  未満 (多くは  $200/\mu\text{L}$  未満) の重症慢性好中球減少、骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。表 1 に 2019 年の International Union of Immunological Society Experts Committee (IUIS) が提案した先天性好中球減少症の一覧を示す[1]。先天性好中球減少症の中で SCN に分類されているのは 5 種類の遺伝子 (*ELANE*, *GF11*, *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*) 異常に起因する先天性好中球減少症である。その中で *ELANE* 異常症は、SCN と、ANC が正常レベルから重症好中球減少まで約 21 日周期で変動を示す周期性好中球減少症の 2 病型を示す。2018 年に SCN の新たな責任遺伝子として、*SRP54* が報告された[2]。*SRP54* 異常症は、今回 IUIS が提唱した分類では、先天性好中球減少症には分類されているものの、SCN には含まれていない。しかし SCN の原因として *ELANE* 異常症の次に頻度が多いとの報告もあり、本邦でも症例報告が挙がってきていることから、本ガイドラインでは *SRP54* 異常症も SCN に含めた。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990 年代に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) が治療に使用されるようになり、感染症による生命予後は劇的に改善した。しかし、国際先天性好中球減少症の登録事業 (severe chronic neutropenia international registry, SCNIR) からは、長期間の G-CSF 製剤使用により骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病 (myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML) に進展する症例の増加が報告されている。したがって、感染症対策として G-CSF の使用は有用であるが、MDS/AML への進展を考慮したフォローが必要となる。現段階での唯一の根治療法は造血幹細胞移植であるが、その適応、移植時期、移植方法等の判断は難しいのが現状である。

#### 病因・病態

発生頻度：世界では 100 万人に 3~8.5 人と推定されている[3]。確定的な数字はないが、本邦ではこれまでの集積から 100 万人に 1-2 人の発生頻度と推測される。本邦では現在までに 100 例程度の患者数が集積されている。遺伝子解析が施行されている症例の集計から、本邦の SCN は主として *ELANE* 異常症

(SCN1)と HAX1 欠損症(SCN3)に限定されていたが、2016年に G6PC3 欠損症(SCN4)の本邦第一例目が報告されている[4]。常染色体性優性遺伝形式をとる ELANE 異常症が最も頻度が高く約 75~80%を占めている。HAX1 欠損症は Kostmann 病と呼ばれ、その頻度は約 15%である。全例が HAX1 遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で、常染色体劣性遺伝形式をとる。その他の GFI1 欠損症(SCN2)、G6PC3 欠損症、VPS45 欠損症(SCN5)の頻度は明らかではないが、非常に稀と考えられる。SRP54 異常症の頻度は不明であるが、フランスの先天性好中球減少症のレジストリーでは ELANE 異常症に次いで2番目に頻度が高いと報告されている[2]。

## 臨床症状と重症度分類

### 1) 臨床症状

感染症の反復、重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通した臨床所見と経過である。乳児期早期より皮膚感染症(皮下膿瘍、皮膚蜂巣炎)、細菌性肺炎、中耳炎、臍帯炎、口腔内感染症などの感染の反復と同時に重症化、慢性化が認められる。

### 2) 身体所見

表 1 に示すように、一部の SCN は特徴的な合併所見を呈する。HAX1 欠損症ではてんかんをはじめとした中枢神経系(神運動発達遅滞、高次脳機能障害など)の合併症の頻度が高く、変異の部位によっては必発の症状であることが報告されている。G6PC3 欠損症は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張が高率に認める。VPS45 欠損症では腎肥大と骨髄線維化が認められる。SRP54 遺伝子異常は、SCN だけでなく Shwachman-Diamond 症候群(SDS)でも同定されており、膵外分泌不全や神経症状、骨格異常の合併に注意が必要である[5]。

### 3) 検査所見

末梢血血液検査では好中球減少、特に末梢血での ANC が 500/ $\mu$ L 未満(多くは 200/ $\mu$ L 未満)が持続し、単球増加、好酸球増加が認められることが多い。周期性好中球減少症では、3 週間隔で好中球減少(ANC が 150/ $\mu$ L 以下)と単球増加を相反して認め、SCN との鑑別に有用な所見となる。骨髄像では、骨髄顆粒球系細胞は正形成から低形成であり、前骨髄球あるいは骨髄球での成熟障害が特徴である。明らかな形態異常はみられない。赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。骨髄像から先天性好中球減少症を考慮し、遺伝子検査で確定診断することになる。ELANE 異常症が最も頻度が高いので、頻度順や特徴的な臨床症状を加味して、

候補遺伝子の変異を解析することが望ましい。表 1 に示す責任遺伝子の変異が同定される。

#### 4) 鑑別診断

乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。乳幼児自己免疫性好中球減少症 (autoimmune neutropenia, AIN) は、好中球特異抗原に対する自己抗体産生により、末梢での好中球破壊の亢進が起こり好中球減少症を呈する疾患である。現在施行されている抗好中球抗体の検査は感度、特異性において十分ではなく、検査としての限界がある。そのため、血清中の抗好中球抗体が陽性であってもそれだけで免疫性好中球減少症の確定診断にはいたらない点に留意し、臨床所見と経過、骨髄像を併せて診断することが重要である。血清中の G-CSF 濃度測定 (保険適用外) では SCN は著明な高値、AIN ではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。また、他の先天性骨髄不全症である SDS、先天性角化不全症などで好中球減少を示す疾患の除外が必要である。

#### 5) 重症度分類

重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。G-CSF の使用の有無にかかわらず、MDS/AML への移行・進展症例は最重症であり、造血幹細胞移植以外に治療法はない。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。

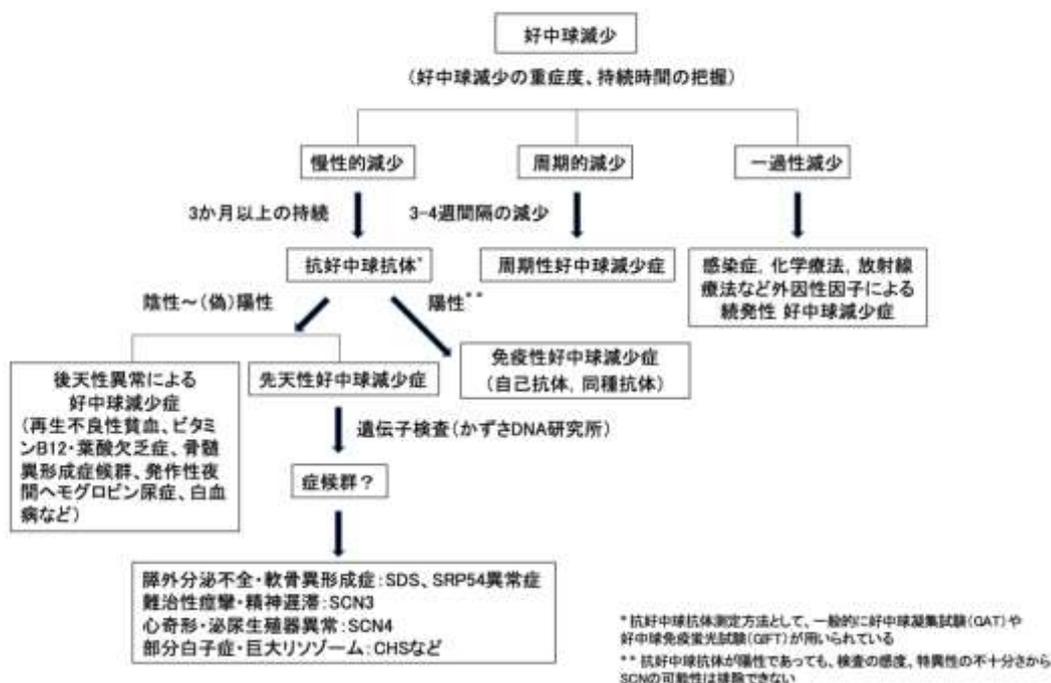
### 合併症

上記の身体所見の項目で記したように、責任遺伝子により特徴的な合併所見を呈する。感染症の反復、重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通して認められる。

### 診断

診断フローチャートを簡単に図に示す。3 か月以上にわたる慢性好中球減少を認めた場合、複数回の好中球数測定、周期性の有無、抗好中球抗体の存在などが診断の助けとなる。すべての好中球減少患者に対して一律に骨髄検査をする必要はない。感染症の重症度や反復性、感染症併発時の好中球の増加所見、自然治癒傾向の有無などの臨床経過を観察することが重要である。それでも乳幼児自己免疫性好中球減少症との鑑別が困難な場合、骨髄検査や遺伝子検査に進むべきである。

診断フローチャート (図)



治療

感染症対策が重要であり、sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤 (0.1g/kg/day、分2) の連日投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアが必要である。ST 合剤の副作用として、発疹や血液障害があり、注意が必要である。G-CSF 投与で約 90% の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。ただし、長期間の G-CSF 投与、特に高用量 (8 μg/kg 以上) の場合に MDS/AML への進展が高率に認められるので注意が必要である [6]。

現在、根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えているが、どの時点で造血細胞移植を行うか、確定したものはない。適切なドナーがいる場合には骨髓非破壊的前処置での移植が推奨されるが、生着不全には注意が必要である。MDS/AML に移行した場合は、造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、その予後は不良である。MDS/AML 移行例では、抗がん剤による化学療法、寛解導入療法を行うと好中球の回復が認めないため注意が必要となる。

フォローアップ指針

G-CSF の投与で、感染症 (敗血症) での生命予後は格段に進歩している。しかし G-CSF の長期投与と MDS/AML の発症頻度の関連が報告されており、慎重な

経過観察が必要である。近年、本症における白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。第一段階として、G-CSF 受容体 (*CSF3R*) に後天的な変異が発生する。それにより、C 末端を欠失した異常な G-CSF 受容体を持つ pre-leukemic 細胞となる。一部の症例では、これらの pre-leukemic 細胞に *RUNX1*、*ASXL1* などの遺伝子変異や、monosomy 7 などの染色体異常が加わり、AML へ進展すると考えられている[3][7]。従って、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髄検査、染色体検査、monosomy 7 の有無や、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。

### 診療上注意すべき点

SCN では、口腔所見の悪化を ST 合剤の投与で予防することは、多くの症例で不可能である。G-CSF は好中球増加のみならず、口腔所見を劇的に改善させるが、G-CSF の投与を継続する場合（特に G-CSF 投与量が多い場合）には、根治療法である造血細胞移植を念頭に入れた経過観察が重要である。

### 予後、成人期の課題

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行進展が予後を左右する。慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発で、永久歯の維持が困難となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる場合があり、QOL はかなり損なわれることとなる。

### 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 35
- 指定難病
- 原発性免疫不全症候群 告知番号 65

表 1 先天性好中球減少症の分類

先天性好中球減少症	責任遺伝子	遺伝形式	合併所見
1. 重症先天性好中球減少症 (SCN)			
SCN1 (ELANE異常症)	<i>ELANE</i>	AD	MDS/白血病、SCNもしくは周期性好中球減少症
SCN2 (GFI1欠損症)	<i>GFI1</i>	AD	B/Tリンパ球減少
SCN3 (HAX1欠損症、kostmann症候群)	<i>HAX1</i>	AR	認知・神経学的障害、MDS/白血病
SCN4 (G6PC3欠損症)	<i>G6PC3</i>	AR	先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張
SCN5 (VPS45欠損症)	<i>VPS45</i>	AR	髄外造血、骨髓線維化、腎肥大
2. 糖原病1b型	<i>G6PT1</i>	AR	空腹時低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症、肝腫大
3. X連鎖性好中球減少症	<i>WAS</i>	XL GOF	好中球減少、骨髄球分化障害、単球減少、リンパ球異常
4. P14/LAMTOR2欠損症	<i>LAMTOR2</i>	AR	好中球減少、低ガンマグロブリン血症、CD8T細胞障害活性低下、部分白子症、成長障害
5. Barth症候群	<i>TAZ</i>	XL	心筋症、筋疾患、成長障害、好中球減少
6. Cohen症候群	<i>VPS13B</i>	AR	顔面奇形、精神発達遅滞、肥満、難聴、好中球減少
7. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	<i>USB1</i>	AR	網膜症、発達遅滞、顔面奇形、多形皮膚萎縮
8. JAGN1欠損症	<i>JAGN1</i>	AR	骨髄球分化障害、骨減少症
9. 3-Methylglutaconic aciduria	<i>CLPB</i>	AR	神経認知発達異常、小頭症、低血糖、筋緊張低、運動失調、痙攣、白内障、子宮内発育遅延
10. G-CSF受容体欠損症	<i>CSF3R</i>	AR	
11. SMARCD2欠損症	<i>SMARCD2</i>	AR	好中球減少症、発達障害、骨、造血幹細胞、骨髄異形成
12. Specific granule欠損症	<i>CEBPE</i>	AR	好中球減少、分葉核好中球
13. Shwachman-Diamond症候群			
	<i>SBDS</i>	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成
	<i>DNAJC21</i>	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成
	<i>EFL1</i>	AR	
14. HYOU1欠損症	<i>HYOU1</i>	AR	低血糖、炎症性合併症
15. SRP54欠損症	<i>SRP54</i>	AD	好中球減少、膵外分泌不全

表2 重症度分類

表2 重症度分類			
軽症から中等症	咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、皮膚感染症、		
	蜂窩織炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍		
重症	肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、		
	中枢神経系感染症（比較的稀）、MDS/AMLへの進展		

## 2章 推奨

### CQ1. ST合剤をはじめとした抗菌薬は感染症予防に有効か？

#### 推奨

重症先天性好中球減少症例の感染予防に ST 合剤投与は推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 要約

有効性を示す強いエビデンスはないが、ST合剤が重症先天性好中球減少症の感染予防に推奨される。

#### 解説

ST合剤の有効性についてのランダム化比較試験の報告はない。しかし、白血病における好中球減少や、慢性肉芽腫症等の好中球機能異常を有する他疾患におけるST合剤の有効性を考慮すると、感染症の合併頻度や重症度に応じて推奨される治療法である。歯肉炎、口内炎には部分的にしか効果はない[1]。

#### 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 1 件を参考文献とした。

1. “congenial neutropenia" AND “sulfamethoxazole/trimethoprim” 5件

#### 参考文献

- 1) Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB: Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. Orphanet J Rare Dis 2011; 6:26.

### CQ2. SCN の感染症予防・治療として G-CSF は有効か？

#### 推奨

重症先天性好中球減少症の感染症予防・治療として G-CSF 投与は推奨される。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

#### 要約

強いエビデンスにもとづき、G-CSF 投与は重症先天性好中球減少症の感染予防・治療に推奨されている。

## 解説

SCN に対する G-CSF 投与の有効性と安全性について検討した試験として、ランダム化比較試験と多施設共同観察研究の報告がある<sup>[1,2]</sup>。ランダム化比較試験では、G-CSF 投与を受けた 120 例中 108 例で好中球絶対数 (ANC) の増加 (1,500/ $\mu$ L 以上)、骨髄での成熟好中球割合の増加を認めた。感染関連事象は 50% 減少、抗菌薬投与は 70% 減少した<sup>[1]</sup>。多施設共同観察研究においては、G-CSF 投与により感染および入院の頻度の減少を認めている<sup>[2]</sup>。G-CSF 投与の副作用として血小板減少、脾腫大、中等度の貧血、骨痛、皮疹等が報告されている。

G-CSF の投与量や投与頻度、定期投与とするか感染時のみの投与とするかは、G-CSF への反応性や感染症の合併頻度に応じて、個々に決定することが推奨される。長期間の G-CSF 投与と MDS/AML 発症の関連性を示す複数の報告があるため、その使用には十分な注意が必要である<sup>[3,4-7]</sup>。長期に G-CSF 投与を受けている SCN 患者 374 名について解析を行った SCINR の最新の報告では、15 年間 G-CSF 製剤の使用した患者における MDS/AML の累積発症率は 22% であった<sup>[3]</sup>。投与量を 8 $\mu$ g/kg 未満とそれ以上に区別すると、前者での MDS/AML の発症頻度は 15% であり、後者の場合には MDS/AML の発症頻度は 34% であったことが報告されている<sup>[3]</sup>。

SCINR では、周期性好中球では 1-3 $\mu$ g/kg/day、重症先天性好中球減少症では 5 $\mu$ g/kg/day の低用量から投与を開始することを推奨している<sup>[8,9]</sup>。投与量を 10-14 日毎に徐々に増量し ANC が 1,000/ $\mu$ L 以上が維持できるように調整する。最小用量が決定したら投与回数の調整を行う。モニタリングは 4-6 か月毎が推奨される<sup>[9]</sup>。G-CSF 投与量が 25-50  $\mu$ g/kg/day 以上でも ANC が 500/ $\mu$ L 未満であれば、G-CSF 抵抗性として造血細胞移植が推奨されている<sup>[8]</sup>。

## 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 9 件を参考文献とした。

1. “severe congenial neutropenia” AND “G-CSF” 280 件

## 参考文献

- 1) Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, Wang W, Jakubowski A, Winton E, Lalezari P, et al.: A randomized

- controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993; 81:2496-2502.
- 2) Donadieu J, Boutard P, Bernatowska E, Tchernia G, Couillaud G, Philippe N, Le Gall E: A European phase II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children. Lenograstim Study Group. *Eur J Pediatr* 1997; 156:693-700.
  - 3) Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, Dror Y, Kinsey S, Link DC, Newburger PE, et al.: Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 2010; 150:196-199.
  - 4) Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, Brown S, Cham B, Kannourakis G, Kinsey SE, et al.: Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000; 96:429-436.
  - 5) Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, et al.: Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005; 90:45-53.
  - 6) Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey 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; 107:4628-4635.
  - 7) Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, et al.: Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 2004; 103:4119-4125.
  - 8) Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K: Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17032.
  - 9) Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB: Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:26.

### CQ3. 造血細胞移植は根治治療として推奨されるか？

#### 推奨

G-CSF に反応不良の SCN 患者や MDS/AML を発症した患者において推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 要約

有効性を示す強いエビデンスはないが、SCN 患者が MDS/AML に移行した場合は、造血細胞移植が唯一の治療法となる。悪性転化前に移植を行うという点から、適切なドナーが存在し、G-CSF に反応不良の患者においても造血細胞移植は推奨される。

#### 解説

G-CSF が SCN 患者における感染症コントロールに有効であるため、欧米では造血細胞移植は必須の選択肢ではなく、G-CSF に無反応もしくは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者に限定されていることが多い<sup>[1-5]</sup>。造血細胞移植の適応があると考えられている G-CSF に無反応な患者においても、造血細胞移植はさまざまな合併症の危険性を有するため、移植の適切な時期についてのコンセンサスは得られていない。MDS/AML に進展した患者においては、造血細胞移植は生存のためにほぼ不可欠な選択肢となる。Choi ら<sup>[6]</sup>の報告では 1997-2001 年に MDS/AML に対して HSCT を施行された SCN 患者のうち、MDS で移植された 2 例は生存しているが、4 例の AML 合併例では HSCT 前に全例寛解導入療法を施行され、全例死亡しており、より早期の骨髄移植を推奨している。

欧州 (EBMT) からの報告では、1999 年から 2012 年に欧州や中東で HSCT を施行した 136 名の SCN 患者について解析を行った結果、3 年 OS は 82%、3 年 EFS は 71%、TRM は 17%であった<sup>[5]</sup>。多変量解析の結果、10 歳以下、最近施行された HSCT、HLA 一致血縁もしくは非血縁ドナーにおいて、有意差をもって OS が高かった。生着不全が 10%、grade2-4 の急性 GVHD が 21%と報告されている。慢性 GVHD の 1 年累積発症率は 20%であった。中央値 4.6 年の観察期間で二次がんの発症は認めていない。このことから HLA 一致ドナーからの移植や、10 歳以下の低年齢での移植は考慮されてもよいと報告している。複数の症例報告においても良好な移植成績が得られている。また最近のフランスからの報告では、2005 年から SCN の移植適応を、それまでの G-CSF に無反応もし

くは低反応を示す患者や AML/MDS を合併した患者から、G-CSF を 15µg/kg/day 以上の定期投与を受けている患者まで拡大したところ、2005 年以降白血病の合併を認めなかった<sup>[7]</sup>。このことから HLA 一致率の高い本邦での移植対象については、悪性転化前に移植を行うという点から、適切なドナーがいる場合には、G-CSF に反応性がない患者や AML/MDS を合併した患者以外にも適応されうる。

### 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 7 件を参考文献とした。

1. “severe congenial neutropenia” AND “transplantation” 123 件

### 参考文献

- 1) Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, Pillon M, Martire B, Ghilardi R, Ramenghi U, et al.: Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol* 2012; 87:238-243.
- 2) Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, Cornu G, Cowan MJ, Dale DC, Flood T, et al.: Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000; 95:1195-1198.
- 3) Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, Kato K, Nagatoshi Y, Tabuchi K, Kato S: Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases. *Pediatr Transplant* 2010; 14:657-663.
- 4) Ferry C, Ouachee M, Leblanc T, Michel G, Notz-Carrere A, Tabrizi R, Flood T, Lutz P, Fischer A, Gluckman E, et al.: Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:45-50.
- 5) Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, et al.: Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2015; 126:1885-1892; quiz 1970.

- 6) Choi SW, Boxer LA, Pulsipher MA, Roulston D, Hutchinson RJ, Yanik GA, Cooke KR, Ferrara JL, Levine JE: Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia with evidence of leukemic transformation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:473-477.
- 7) Rotulo GA, Beaupain B, Riolland F, Paillard C, Nachit O, Galambrun C, Gandemer V, Bertrand Y, Neven B, Dore E, et al.: HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55:1614-1622.

## 周期性好中球減少症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

周期性好中球減少症 (cyclic neutropenia, CyN) は、末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count, ANC) の周期的変動を示す疾患で、ANC は正常レベルから重症好中球減少 (150/ $\mu$ l 未満) まで約 21 日周期で変動する[1, 2]。好中球の減少期間は 1 週間以内であり、好中球減少期に一致して発熱、全身倦怠感、口内炎、咽頭扁桃炎、副鼻腔炎、リンパ節炎などの症状を合併する。時に肺炎、敗血症などの生命を脅かす重症感染症を示す。慢性的には、ほとんどの症例で慢性歯肉炎、歯周病を伴い、年齢とともに悪化し、永久歯の脱落となると健康関連 QOL の著明な低下となる。末梢血血液検査所見では、好中球の周期的変動以外に好中球減少と相反した単球の周期的変動を認め、好中球減少時には軽度の白血球減少も認める。赤血球系、血小板系に大きな変化は認めない。本症の約 90% が好中球エラスターゼをコードする遺伝子、ELANE のヘテロ接合性変異に基づく常染色体優性遺伝形式をとる先天性疾患である[1]。重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia, SCN) も同遺伝子変異で発症するが、両疾患の病因、病態からの差異は明らかとされていない。ELANE 異常症以外にも、先天性好中球減少症に分類されている HAX1 異常症[3, 4]、G6PC3 異常症[5]、Barth 症候群[6, 7]や SRP54 異常症[8]、Shwachman-Diamond 症候群[9]においても CyN を呈する症例報告が挙がっており、遺伝子型に関わらず CyN の表現型を示す可能性はあると考えられる。

発症頻度について、確定的な数字はないが、100 万人に 1~2 人と推定されている。症状が軽微なために、診断に至っていない例が多数存在している可能性があり、実際はより高頻度に存在すると考えられる。好中球減少時に認める軽微な感染症は、好中球の増加に伴い数日で自然軽快するので、血液検査が施行されない場合には単なる感染症として放置されることが多い。発端者の約半数は小児期に診断されており、早い例では乳幼児期に診断されるが、遅い例では妊娠や発端者からの家系内遺伝子解析などを契機に 20 代から成人にかけて初めて診断されることもある。

#### 病因・病態

最も頻度が高い ELANE 異常症においても、周期的に好中球が減少する機序、特に ELANE 変異との関係についての詳細は明らかではない。ELANE 異常症においては、図 1 に示すように SCN および CyN のそれぞれにおいて

ELANE 変異部位が報告されているが、両者に共通の変異も認められている。SCN では骨髓像で前骨髓球，骨髓球での成熟障害を特徴とし，小胞体ストレス（UPR）により，細胞死が誘導されることが病因として考えられているが，CyN での骨髓像には周期にもよるが，特徴的所見はなく，基本的に成熟障害は認められない[10]。CyN において，周期毎での細胞死の検討から，好中球減少前期での細胞死（アポトーシス）の亢進が認められることから，好中球寿命の短縮が推測される。また，好中球の細胞死にオートファジーの関与が考えられており，好中球一次顆粒に存在する変異好中球エラスターゼの関与が好中球寿命の短縮に影響していることが推測されている。2020 年 Mir らは，ELANE 変異をもつ CyN の患者では，特に Nadir 期に，変異好中球エラスターゼによる UPR 及び ROS 産生亢進により造血幹細胞や造血前駆細胞が障害されることを報告した [11]。彼らは，SCN と CyN の違いとして，CyN では細胞死を逃れたわずかな造血幹細胞や造血前駆細胞が G-CSF に反応し，ANC の peak から nadir にかけて増殖し好中球を産生するが，SCN では UPR がより重度であり，細胞死を逃れる造血幹細胞や造血前駆細胞がないことが両者の違いを生むとの仮説をたてている。また増殖速度の異なる 2 種類の幹細胞分画が存在することも，病態に関与している可能性を示唆している。

図 1



## 臨床像

### 1) 臨床症状，身体所見：

周期的に好中球減少期に一致した全身倦怠感，発熱，口内炎，咽頭扁桃炎，リンパ節炎，蜂窩織炎，中耳炎などがみられ，時には肺炎，敗血症が認められる。慢性歯肉炎，歯周病は年齢とともに顕著となる。

### 2) 検査所見：

末梢血血液検査では 21 日周期で，好中球減少（多くは ANC が  $150/\mu\text{l}$  未満）とそれと相反した単球増加，好酸球増加が特徴である。網状赤血球，血小板も好中球と同様の周期的変化をするが好中球ほど顕著ではない。全体的に白血球数は減少しており，特に好中球減少期には  $2,000\sim 3,000/\mu\text{l}$  の白血球数となることが多い。骨髓像では末梢血での変化に先行して周期的な変化を認め，好中球減少期の数日前の骨髓像では全体的な低形成とともに，骨髓系細胞全体の減少が認められ，回復前期ではほぼ正常な骨髓像が認められる。骨髓所見は周期に伴って変化することから，1 回の骨髓所見から診断をすることは困難である。

### 特殊検査：

周期性が明らかな症例では 90%以上で，ELANE 遺伝子のヘテロ接合性変異が認められるので，好中球数の周期的変動と遺伝子検査で診断が可能となる。周期性が曖昧で遺伝子検査で変異が同定されない場合には特発性好中球減少症として考えられている。

### 3) 鑑別診断：

前述のように ELANE 異常症以外にも，HAX1 異常症，G6PC3 異常症や，Barth 症候群，SRP54 異常症，Shwachman-Diamond 症候群で周期性好中球減少症を呈する症例報告がされているため，責任遺伝子の検索は重要である。好中球減少を示す先天性角化不全症など他の先天性骨髓不全症の除外も必要である。周期性が確認できれば鑑別は容易であるが，乳幼児期には周期性が明らかでない場合もあるので，注意が必要である。また，乳幼児期に好発する自己免疫性好中球減少症（AIN）との鑑別も必要である。血清中の抗好中球抗体の有無だけで鑑別することは困難である。一般的には抗好中球抗体は陰性であるが，まれに偽陽性と判断される場合があるので注意が必要である。臨床経過を慎重に観察することが重要である。

### 4. 合併症

上記の臨床症状としての感染症が合併症である。長期的なものとしては G-CSF を治療として使用されている症例では SCN と同様に，骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia，

MDS/AML) に進展する場合がある。ただしその頻度は非常に稀であり、2012年までの報告では皆無であったが、2016年に G-CSF 受容体 (CSF3R) の細胞内ドメインの切断変異 (SCN で認められる変異と同じ) を認めた 2 症例が報告され、1 例が AML を発症している [12]。

#### 5. 重症度分類

重症度は好中球減少期の感染症の重症度による。好中球減少期には必ず症状があるわけではないが、多くは全身倦怠感、発熱、口内炎、咽頭扁桃炎、皮膚感染症、蜂窩織炎、リンパ節炎、歯肉炎の悪化を伴うが、長くて数日間である。好中球の増加につれて、症状は軽快する。時に、高熱と強度の炎症所見を伴った敗血症様の症状を認める。また肺炎を合併することがあるので、早期の入院加療が必要となる (表)。慢性的には慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、口腔ケアが不十分な症例では歯牙の喪失につながる可能性があることから、健康関連 QOL 低下の要因となる。

表

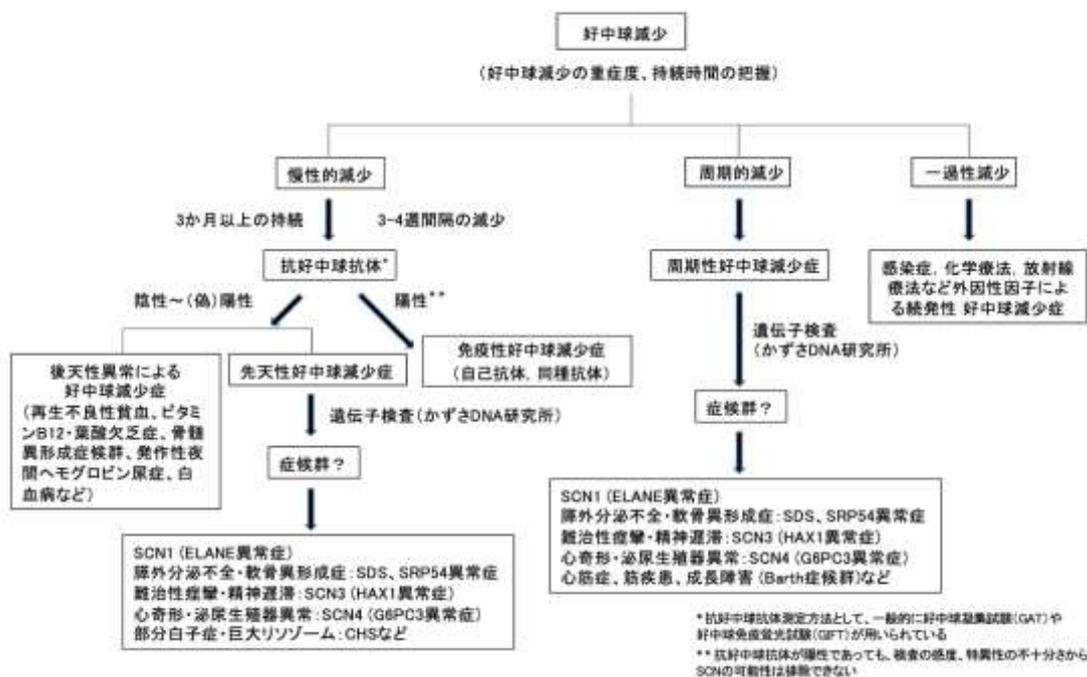
表 重症度分類

軽症から中等症	咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、皮膚感染症、蜂窩織炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍
重症	肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、中枢神経系感染症 (比較的稀)、MDS/AML への進展

#### 診断

小児期の好中球減少における診断へのアルゴリズムを簡単に図 2 に示す。周期性好中球減少症では好中球減少が常に認められる所見ではないので、末梢血血算を週 1 回、4-8 週間連続で行い、約 21 日周期の好中球減少を確認する必要がある。好中球周期と単球周期の逆相関も重要な所見である。

図 2



\* 抗好中球抗体測定方法として、一般的に好中球凝集試験(GAT)や好中球免疫蛍光試験(GIFT)が用いられている  
 \*\* 抗好中球抗体が陽性であっても、検査の感度、特異性の不十分さからSCNの可能性は排除できない

## 治療

好中球減少期に認める症状のほとんどは、一時的で自然に軽快するが、時に重症な咽頭扁桃炎、肺炎、敗血症に進展することがあるので、感染予防に留意し感染症罹患時には適切な抗菌薬で速やかに治療を開始する必要がある。好中球が減少する時期をある程度推測できれば、ST合剤などの抗菌剤を好中球減少前から1週間予防内服も試みられているが、科学的根拠は証明されていない。学童期後半から成人にかけては多くの例が倦怠感等から好中球減少期を推測できるので、この時期にあわせた内服は重症感染症の頻度を減少させることができる。また、好中球減少時の低用量G-CSF (2~3µg/kg/日) 投与は、好中球減少期間を短縮し、好中球減少時のANCを増加させるため、感染症の頻度を減少させる。最近のSCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry) からの報告では、登録されたCyN 239症例において、G-CSF定期的投与群では非投与群に比較して有意に敗血症発症の確率が低い (p = 0.02) ことが示された[13]。この事実から、G-CSFを週に2-3回の投与を行うことを推奨しているが、MDS/AML進展例が報告されたことから、慎重な投与を考えなければならない。また、加齢とともに好中球減少の周期性がわかりにくくなる例や、好中球減少期のANCが増加していく例もあり、油断したときに重症感染症を併発する場合があるので、十分な指導は必要である。周期的に好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病は多くの症例で問題

となる[14]。歯科医と相談した幼小児期からの口腔ケアが長期管理の上では重要である。

#### フォローアップ指針

G-CSFの投与で、感染症（敗血症）での生命予後は格段に進歩している。しかし本疾患においても稀ではあるがMDS/AMLの発症例が報告されており、慎重な経過観察が必要である。

#### 診療上注意すべき点

乳幼児期に好中球減少を認める場合には、1回の末梢血検査では診断に至らないので、周期性を考慮した経過観察が重要である。特に周期的に口内炎、咽頭扁桃炎を認める場合や、幼小児で歯肉の腫脹や発赤がある場合には慢性的あるいは一時的な好中球減少を考えなければならないので、周期性好中球減少症を鑑別診断の一つとして考慮する必要がある。また、感染症を併発しても好中球の増加とともに自然軽快するため、成人期になって診断される症例や、児の診断から親を含めた親族の診断がなされる場合がある。また、予防接種の禁忌はないので定期接種を怠らないことが重要である

#### 予後、成人期の課題

確実な診断と、重症感染症併発時の迅速な対応を行えば生命予後を心配する必要はないが、敗血症での死亡例も報告されている。G-CSFを定期的あるいは一時的に使用していく症例においては、非常に稀ではあるがMDS/AMLへの進展があることは念頭におくべきで、定期的な骨髄検査とCSF3Rの後天的変異の有無を確認する必要がある。

周期的な好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病、口内炎は成人期にはほぼ必発の症状となる。重症化すると歯槽骨の溶解から、永久歯の脱落に繋がる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる例があり、QOLはかなり損なわれることとなる。幼小児期からの口腔ケアの指導とケアの持続が最も重要である。

#### 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 36

- 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

文献

1. M. Horwitz, K.F. Benson, R.E. Person, A.G. Aprikyan, D.C. Dale, Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis, *Nat Genet* 23(4) (1999) 433-6.
2. D.C. Dale, How I manage children with neutropenia, *Br J Haematol* 178(3) (2017) 351-363.
3. F.E. Cipe, M.H. Celiksoy, B. Erturk, Ç. Aydogmus, Cyclic manner of neutropenia in a patient with HAX-1 mutation, *Pediatr Hematol Oncol* 35(3) (2018) 181-185.
4. A. Tayal, J.P. Meena, R. Kaur, P. Tanwar, N. Gupta, M. Kabra, S.K. Kabra, A Novel Homozygous HAX1 Mutation in a Child With Cyclic Neutropenia: A Case Report and Review, *J Pediatr Hematol Oncol* (2021).
5. A.A. Alangari, A. Alsultan, M.E. Osman, S. Anazi, F.S. Alkuraya, A novel homozygous mutation in G6PC3 presenting as cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in the same family, *J Clin Immunol* 33(8) (2013) 1403-6.
6. A.A. Dinca, W.M. Chien, M.T. Chin, Identification of novel mitochondrial localization signals in human Tafazzin, the cause of the inherited cardiomyopathic disorder Barth syndrome, *J Mol Cell Cardiol* 114 (2018) 83-92.
7. H.N. Sabbah, Elamipretide for Barth syndrome cardiomyopathy: gradual rebuilding of a failed power grid, *Heart Fail Rev* (2021).
8. R. Carapito, M. Konantz, C. Paillard, Z. Miao, A. Pichot, M.S. Leduc, Y. Yang, K.L. Bergstrom, D.H. Mahoney, D.L. Shardy, G. Alsaleh, L. Naegely, A. Kolmer, N. Paul, A. Hanauer, V. Rolli, J.S. Muller, E. Alghisi, L. Sauter, C. Macquin, A. Morlon, C.S. Sancho, P. Amati-Bonneau, V. Procaccio, A.L. Mosca-Boidron, N. Marle, N. Osmani, O. Lefebvre, J.G. Goetz, S. Unal, N.A. Akarsu, M. Radosavljevic, M.P. Chenard, F. Rialland, A. Grain, M.C. Bene, M. Eveillard, M. Vincent, J. Guy, L. Faivre, C. Thauvin-Robinet, J. Thevenon, K. Myers, M.D. Fleming, A. Shimamura, E. Bottollier-Lemallaz, E. Westhof, C. Lengerke, B. Isidor, S. Bahram, Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features, *J Clin Invest* 127(11) (2017) 4090-4103.
9. J.H. Lee, S.H. Bae, J.J. Yu, R. Lee, Y.M. Yun, E.Y. Song, A case of

- Shwachman-Diamond syndrome confirmed with genetic analysis in a Korean child, *J Korean Med Sci* 23(1) (2008) 142-5.
10. I. Kollner, B. Sodeik, S. Schreek, H. Heyn, N. von Neuhoff, M. Germeshausen, C. Zeidler, M. Kruger, B. Schlegelberger, K. Welte, C. Beger, Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response, *Blood* 108(2) (2006) 493-500.
  11. P. Mir, M. Klimiankou, B. Findik, K. Hahnel, S. Mellor-Heineke, C. Zeidler, J. Skokowa, K. Welte, New insights into the pathomechanism of cyclic neutropenia, *Ann N Y Acad Sci* 1466(1) (2020) 83-92.
  12. M. Klimiankou, S. Mellor-Heineke, O. Klimenkova, E. Reinel, M. Uenalan, S. Kandabarau, J. Skokowa, K. Welte, C. Zeidler, Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML, *Blood* 127(21) (2016) 2638-41.
  13. D.C. Dale, A. Bolyard, T. Marrero, V. Makaryan, M. Bonilla, D.C. Link, P. Newburger, A. Shimamura, L.A. Boxer, C. Spiekerman, Long-Term Effects of G-CSF Therapy in Cyclic Neutropenia, *N Engl J Med* 377(23) (2017) 2290-2292.
  14. M.E. Peacock, R.M. Arce, C.W. Cutler, Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases, *Oral Dis* 23(7) (2017) 866-888.

## 2章 推奨

CQ1. \_\_\_\_\_の定期的投与は感染症予防に有効か？

## 推奨

周期的に易感染性が認められることから、週2-3回の定期的G-CSF投与は感染予防に用いることが推奨される。ただし、MDS/AMLへの進展には注意が必要である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

## 要約

\_\_\_\_\_の定期投与は感染予防に有効であるとの報告があり、推奨される。

## 解説

本疾患を前方視的にG-CSFの有効性を示した論文が、2017年にSCNIR より報告された。CyN 239例において、G-CSFを定期的に投与した群では非投与群に比較して有意に敗血症発症の確率が低い ( $p=0.02$ ) ことが示された<sup>1)</sup>。しかし、フランスからの報告によると、49例のCyN患者について解析した結果、G-CSF定期投与は口腔内感染症の発症には有効であったが、重症および軽症感染症における有効性は認められなかった<sup>2)</sup>。個々の症例に応じた判断が求められる。また、従来は本疾患でのG-CSF長期投与によるMDS/AMLへの進展例の報告されていなかったが、この2-3年でAMLが1例、*CSF3R*変異が1例報告された<sup>3)</sup>。長期投与によるMDS/AML進展に対する経過観察は重要である。

## 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 2 件を参考文献とした。

1. "cyclic neutropenia" AND "G-CSF" 124 件

## 参考文献

- 1) Dale DC, Bolyard AA, Marrero V, Makaryan V, Bonilla MA, Link DC, Newburger P, Shimamura A, Boxer LA, Spiekerman C: Long-term effects of G-CSF therapy in cyclic neutropenia. N Engl J Med 2017; 377:2290-2292.
- 2) Rotulo GA, Plat G, Beaupain B, Blanche S, Moushous D, Sicre de Fontbrune

F, Leblanc T, Renard C, Barlogis V, Vigue MG, Freycon C, Piguët, C Pasquet M, Fieschi C, Abou-Chahla W, Gandemer V, Rialland F, Millot F, Marie-Cardine A, Paillard C, Levy P, Aladjidi N, Biosse-Duplan M, Bellanne-Chantelot C, Donadieu, J. French Severe Chronic Neutropenia, Registry. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with ELANE-related neutropenia: a French Severe Chronic Neutropenia Registry study. Br J Haematol. 2021; 194:908-920

- 3) Klimiankou M, Mellor-Heineke S, Klimenkova O, Reinel E, Uenalan M, Kandabarau S, Skokowa, J. Welte K, Zeidler, C. Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML. Blood. 2016; 127:2638-41

## CQ2. 定期的歯科健診（口腔ケア）は必要か？

### 推奨

慢性歯肉炎，歯周病はほぼ必発の所見であることから，定期的歯科検診での口腔ケアを行うことは推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

本症における慢性歯肉炎，歯周病は共通の臨床所見であり，定期的な歯科による口腔ケアが望ましい。

### 解説<sup>1-3</sup>

本症の自然経過として慢性歯肉炎，歯周病は早期から認められるが，年齢とともに悪化し，永久歯の脱落に繋がることが報告されている。歯槽骨の融解も認められるのでインプラントも困難であるため，幼少期からの定期的（最低でも月1回程度）な歯科健診と口腔ケアが推奨されている。

### 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 2 件を参考文献とした。

1. “cyclic neutropenia ” AND “periodontitis” 29 件

### 参考文献

- 1) Lu RF, Meng HX: Severe periodontitis in a patient with cyclic neutropenia:

- a case report of long-term follow-up. *J Dental Res.* 2012; 15: 159-163.
- 2) Chen Y, Fang L, Yang X: Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. *J Clin Pediatr Dent.* 2013; 37: 307-308.

## そのほかの慢性の経過をたどる好中球減少症

### 1 章 疾患の解説

重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia: SCN）以外に先天性好中球減少症に分類された疾患について概説する。

#### 1.糖原病 1b 型

##### 疾患背景

糖原病 1b 型は、glucose-6-phosphatase translocase (G6PT) の欠損を背景に、グルコース産生障害とグリコーゲン蓄積による低血糖、肝腫大、好中球の減少と機能障害による易感染性、炎症性腸疾患を呈する常染色体劣性遺伝性疾患である。糖原病 1b 型の罹患率は、50 万出生に 1 人と推計されている[1]。

##### 病因・病態

糖原病 1b 型は、責任遺伝子 G6PT1 の機能喪失型変異により発症する。G6PT は、glucose-6-phosphate (G6P) の小胞体内への輸送を担う他、好中球を含む非糖新生組織においては glucose-6-phosphatase-β (G6Pase-β) と複合体を形成し、エネルギー恒常性と機能維持に寄与している。G6PT 欠損によるエネルギー恒常性の破綻が、好中球減少と機能障害を引き起こす原因と考えられる[2]。

##### 臨床像

- ① 臨床症状 通常、生後 3～6 か月頃に肝腫大、空腹時の低血糖症状、成長障害、人形様顔貌で発症する。患者のおよそ半数に反復性細菌感染症を認める[3]。
- ② 身体所見 肝腫大、腹部膨満、低身長、筋緊張低下、人形様顔貌
- ③ 検査所見 低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症（高トリグリセリド血症）、高尿酸血症などの代謝異常を呈する。栄養不足や合併症などの影響から貧血を伴うことがある。患者の多くに断続的ないしは持続的な好中球減少を認める[4]。

##### 診断

臨床症状、検査所見から糖原病 1 型の診断は可能である。糖原病 1b 型の確定診断のためには、遺伝子検査で G6PT1 遺伝子の機能喪失型変異を確認する必要がある。

##### 治療

食事療法を中心に低血糖の治療と予防を行う。G-CSF への反応は良好であり、感染症罹患回数の減少、炎症性腸疾患の重症度軽減の効果が認められる [5]。また少数例の検討ではあるが、ビタミン E 補充により G-CSF の減量が可能であったことが報告されている [6]。骨髄異形成症候群 (MDS) /急性骨髄性白血病 (AML) への進展例が報告されている [5]。

### 合併症

炎症性腸疾患、肝腫瘍、腎障害、骨粗鬆症、甲状腺機能低下症、MDS/AML

### 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

#### 8 先天性代謝異常

大分類 5 糖質代謝異常症

細分類 66 糖原病 I 型

・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

肝型糖原病 告知番号 257

## 2. X 連鎖性好中球減少症

### 疾患背景

X 連鎖性先天性好中球減少症 (XLN: X-linked neutropenia) は、X 染色体上に存在する WAS 遺伝子の機能獲得型変異により発症し、好中球減少症による再発性細菌感染症と骨髄分化の停止を特徴とする疾患である [7, 8]。

### 病因・病態

WAS タンパク (WASP) は、造血細胞の細胞質に発現するアクチン細胞骨格の調節因子であり、細胞内シグナル伝達および細胞遊走、細胞分裂、細胞間相互作用において重要な役割を果たしている。XLN では、WASP の自己抑制ドメインをコードする領域の変異により、WASP が恒常的に活性化し、アクチン重合制御の破綻をきたすことが細胞増殖減少、アポトーシス増加、ゲノム不安定性を引き起こすと考えられている [9]。

### 臨床像 [7, 8, 10, 11]

- ① 臨床症状 反復性細菌感染症
- ② 身体所見 本疾患に特異的といえる身体的特徴の報告はない。
- ③ 検査所見 血液：好中球減少、単球減少、NK 細胞減少、CD4/CD8 比低下、血清 IgA 値低下、IgA+B 細胞およびメモリーB 細胞サブセットの減少、メモリーB 細胞減少。骨髄：前骨髄球から骨髄球への分化停止。

### 診断

遺伝子検査で WAS 遺伝子変異を確認する。

### 治療

感染症に対しては、罹患時の適切な抗菌薬治療と予防的抗菌薬投与が行われる。好中球減少に対する G-CSF は有効であるが、好中球数と感染症罹患率に関連が乏しいことや、骨髄異形成症候群合併時の急性骨髄性白血病転化への懸念から、乳児期あるいは重症感染症時の使用が推奨されている。

### 合併症

骨髄異形成症候群

### 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 3. P14/LAMTOR2 欠損症

#### 疾患背景

p14 欠損症は、*p14 (LAMTOR2)* 遺伝子のホモ接合性変異によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。2007 年に Bohn らが 1 家系 4 人の p14 欠損症患者を報告しており、重度の好中球減少、皮膚色素脱失、低身長を特徴とする [12]。

### 病因・病態 [12-14]

p14 は後期エンドソーム/リソソームに局在するアダプタータンパクで、LAMTOR2 または MAPBPIP としても知られる。p14 は、p18 (LAMTOR1)、MP1 (LAMTOR3)、C7ORF59 (LAMTOR4)、HBXIP (LAMTOR5) と共に LAMTOR 複合体を形成している。LAMTOR 複合体は、後期エンドソームに局在した足場タンパクとして機能しており、ERK-MAPK や mTOR シグナル伝達カスケードを介したエンドソーム輸送、細胞増殖に関与している。本疾患の病態は、p14 欠損による好中球、B 細胞、細胞傷害性 T 細胞、メラノサイトにおけるリソソームの動態と機能の障害に起因すると考えられるが、詳細な機序は不明である。

### 臨床像 [12]

- ① 臨床症状 肺炎レンサ球菌による反復性呼吸器感染症
- ② 身体所見 低身長、皮膚色素低下、粗造な顔貌
- ③ 検査所見 血液：好中球減少 (500/ $\mu$ L 未満)、細胞傷害性 T 細胞活性低下、メモリー B 細胞サブセットの減少、血清 IgM 低値、血清 IgG 低値。骨髄：好中球成熟正常。

### 診断

遺伝子検査で p14 遺伝子変異を確認する。

### 治療

好中球減少症に対しては G-CSF 投与が行われる。低用量の G-CSF で好中球数の正常化が期待できる。

### 合併症

特記事項なし

### 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

#### 4. Barth 症候群

##### 疾患背景

Barth 症候群 (BTHS) は、Xq28 に存在する TAZ 遺伝子の機能喪失型変異によって生じる X 連鎖性遺伝性疾患であり、心筋症、好中球減少症、骨格筋ミオパチー、成長障害、有機酸尿症を特徴とする。未診断例が多く存在すると考えられ、罹患率は 14~40 万出生に 1 人程度と幅がある[15]。

##### 病因・病態

TAZ 遺伝子は、ミトコンドリア内膜に局在する Tafazzin をコードしている。Tafazzin はミトコンドリア固有のリン脂質であるカルジオリピン (CL) の代謝に関わるトランスアシラーゼであり、未熟な CL から成熟した tetralinoleoyl cardiolipin (L4-CL) へのリモデリングを触媒している。心筋や骨格筋のようにエネルギー需要の高い組織の CL は約 70~80% が L4-CL で構成されているが、BTHS では L4-CL が減少し、前駆物質 monolyso CL (ML-CL) が蓄積している。この CL 組成の変化が、ミトコンドリアの構造と機能を障害し、ATP の産生低下をきたすことが本疾患の病態と考えられている[15, 16]。

##### 臨床像 [15, 16]

- ① 臨床症状 拡張型心筋症、心内膜線維弾性症、左室緻密化障害、肥大型心筋症などの心筋症を呈する。好中球減少症の影響は、持続的な口腔内感染症など軽微なものが多いが、時に重症感染症を発症することがある。
- ② 身体所見 多くの症例で思春期前の低身長と骨年齢遅延を認めるが、思春期以降の成長は良好である。また小児期には筋緊張低下に伴う運動発達遅滞、特徴的顔貌を呈するが、成長に伴い目立たなくなる。
- ③ 検査所見 血液：好中球減少の程度は、正常から重度の減少を示すものまで様々であり、経時的な変動を認める。骨髄：骨髄球の分化停止。

##### 診断

臨床症状、尿中 3-メチルグルタコン酸高値、遺伝子検査から診断されるが、典型的症状が揃わないこともあり注意を要する。液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) 等を用いた ML-CL/L4-CL 比測定の有用性が報告されている[17]。

##### 治療

治療は対症療法が基本である。好中球減少症に対しては、**G-CSF** と予防的抗菌薬の投与を行う。好中球数の経時的変動が大きいため、投与タイミングによっては好中球増多を呈することがある。好中球数の恒常的な正常化を目指すのではなく、平均を押し上げることを目標とする。**G-CSF** 投与を受けた多くの患者で、アフタ性潰瘍や歯肉痛の予防、細菌感染症の減少、倦怠感の改善が認められる [15]。

## 合併症

不整脈による突然死のリスクがある。

## 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

- ・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 5. Cohen 症候群

### 疾患背景

Cohen 症候群は、成長障害、体幹部肥満、筋緊張低下、関節過伸展、精神運動発達遅滞、知的障害、小頭症を伴う特徴的顔貌、脈絡網膜ジストロフィーや高度近視、間欠性好中球減少症を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。

1973 年の Cohen らによる初報以降約 200 例の報告があるが、未診断例が多く存在すると考えられ、正確な有病率・罹患率は不明である。特定地域に症例が集簇する創始者効果が認められる。

### 病因・病態

Cohen 症候群は、VPS13B 遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。VPS13B は、ゴルジ体におけるタンパク質への糖鎖付加の他、エンドソーム-リソソーム輸送、細胞内小胞の輸送・選別に重要な役割を果たしている。VPS13B 欠損による糖鎖合成障害が、Cohen 症候群の多彩な臨床症状をもたらす一因と考えられるが、詳細な機序は不明である[18, 19]。

### 臨床像

- ① 臨床症状 幼児期から進行する高度近視、脈絡網膜ジストロフィーを認める。再発性口内炎、歯肉炎、中耳炎、皮膚感染症を反復するが、通常は軽症であり重症感染症は少ない。様々な程度の精神運動発達遅滞、知的障害を示すが、性格は明るく友好的で社会性は保たれる。
- ② 身体所見 小頭症、短い人中、突出した上顎および上顎切歯などの特徴的顔貌を示す[20]。出生時から乳幼児期にかけては成長障害を示すが、10 歳代にかけて急激な体重増加をきたし体幹部肥満となる。乳幼児期早期からの筋緊張低下に付随した哺乳障害、摂食障害、呼吸障害、関節過伸展などの筋骨格系症状を認める。
- ③ 検査所見 血液：軽度から中等度の好中球減少を示すが、周期性はない、好中球接着能の増加を認める[21]。骨髄：正常ないし過形成。

### 診断

網膜ジストロフィーと高度近視、小頭症、発達遅滞、関節過伸展、特徴的顔貌、細い四肢と体幹部肥満、社交的な性格、好中球減少症の 8 つの主要な特徴のうち少なくとも 6 つの特徴を認めるか、遺伝子検査で VPS13B 遺伝子の機能喪失型変異を認めた場合に確定診断する。

## 治療

治療は対症療法が基本である。感染症に対しては適切な抗菌薬治療を行う。  
G-CSF に対する反応は良好であり、状況に応じて使用を検討する。

## 合併症

特記事項なし

## 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 6. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症（Clericuzio 症候群）

### 疾患背景

Clericuzio 症候群は、好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症とも呼ばれ、炎症性湿疹に続発する多形皮膚萎縮症と慢性好中球減少症に伴う反復性気道感染症を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である[22]。1991年に Clericuzio らによるアメリカ南西部の先住民族 Navajo 族における 14 例の報告以降 100 例程の文献報告があるが、正確な有病率・罹患率は不明である。

### 病因・病態

Clericuzio 症候群は、USB1 遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。USB1 は、RNA の核酸配列を末端から逐次的に切断するエクソリボヌクレアーゼの一つである。特に、スプライソソーム複合体を構成する snRNA U6 の転写後修飾に関わっており、同分子の細胞内安定化に寄与している。USB1 欠損による U6 活性低下と、それに伴うスプライシング異常が、本疾患の病態と考えられている[23]。

### 臨床像 [22]

① 臨床症状 小児期より反復する呼吸器感染症、副鼻腔炎、中耳炎を認め、気管

支拡張症を伴うことが多い。

- ② 身体所見 出生時の皮膚は正常である。生後 6～12 か月頃から四肢末端を中心とした炎症性湿疹を生じ、その後全身へと拡大する。炎症性湿疹は徐々に改善するが、色素沈着、色素脱失、萎縮、毛細血管拡張などを伴う多型皮膚萎縮症へと移行する。通常、掌蹠の過角化と爪甲肥厚を認める。
- ③ 検査所見 血液：中等度から重度の好中球減少を示す。骨髄：幼若細胞数の増加や骨髄球分化障害を含む前骨髄異形成様の像を呈することがある。

## 診断

特徴的な皮膚症状と好中球減少症の合併を認めるか、遺伝子検査で **USB1** 遺伝子の機能喪失型変異を認めた場合に確定診断する。

## 治療

感染症に対しては、罹患時の適切な抗菌薬治療と予防的抗菌薬投与を行う。好中球減少に対する **G-CSF** は必ずしも有効ではなく、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病発症への懸念もあることから、重度の好中球減少を伴う重症感染症罹患時など限定的な使用が推奨される[24]。

## 合併症

骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病の合併報告がある。

## 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

- ・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 7. JAGN1 欠損症

### 疾患背景

2014 年 Boztug らにより、9 家族 14 人の患者において重症先天性好中球減少症の責任遺伝子として、**jagunal homolog 1** をコードする **JAGN1** 遺伝子が同定

された[25]。常染色体劣性遺伝形式をとり、他の SCN と同様に好中球減少による易感染性を示す。

### 病因・病態

JAGN1 は小胞体に常駐し、初期分泌経路で機能するタンパク質である。JAGN1 変異体の好中球は、小胞体の超微細構造の欠損、顆粒の欠如、複数のタンパク質の N-グリコシル化の異常、アポトーシスの増加などの特徴をもつ。また JAGN1 は顆粒球コロニー刺激因子 (G-SCF) 受容体を介したシグナル伝達に必要であることが示されている。これらより JAGN1 は、好中球の分化と維持に重要な因子として考えられている。

### 臨床像[25]

- ① 臨床症状 好中球減少による呼吸器感染症、敗血症、皮膚膿瘍などの細菌感染症を繰り返す。
- ② 身体所見 骨や歯牙形成に異常をきたす症例が多く、逆三角形の顔などの特異顔貌を示す例もある。
- ③ 検査所見 骨髄では前骨髄球から骨髄球期での **maturation arrest** を示し、全例で好中球減少症を呈する。また低ガンマグロブリン血症を呈した症例も報告されている。

### 診断

好中球減少を認める患者に対し、責任遺伝子 (JAGN1) の解析を行うことで確定診断にいたる。

### 治療

G-CSF がほとんどの症例で投与されているが、反応性は不良であり、好中球数の有意な改善が得られない例が多い。予後は比較的良好であるが、感染症コントロール不良例や急性骨髄性白血病に移行した例では造血幹細胞移植が施行されている。

### 合併症

造血器外症状として、低身長、幽門狭窄症、脊柱管狭窄症、痙攣、股関節形成不全、骨粗鬆症、骨形成異常、膵臓機能不全、エナメル形成不全、大動脈縮窄症、泌尿器系奇形、甲状腺機能低下などの合併が報告されている。骨関連の合併症が多く、本疾患の特徴かもしれない。

### 社会保障

## 資 料

- ・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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

- ・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 8. 3-Methylglutaconic aciduria

### 疾患背景

3-メチルグルタコン酸尿症 (3-methylglutaconic aciduria: MGCA) はロイシン異化過程の代謝産物である 3-メチルグルタコン酸 (MGA) の尿中排泄を認める疾患群の総称であり、現在 I 型から VII 型に分類されている。2015 年 Wortmann らにより、神経学的症状と好中球減少を伴う 3-MGCA の 9 家族 14 人の患者において、CLPB 遺伝子のホモ接合変異もしくはヘテロ接合複合変異が同定された [26]。本症は MGCA VII 型に分類され、常染色体劣性遺伝形式をとる。また 2021 年 Warren らにより、MGCA がない先天性重症好中球減少症の 5 人の患者から、CLPB 遺伝子のヘテロ接合性ドミナントネガティブ変異が責任遺伝子として同定されている [5]。

### 病因・病態

CLPB 遺伝子は、ATP 結合部位を持つ AAA+タンパク質ファミリーに属する ClpB caseinolytic peptidase B homolog をコードする [27, 28]。CLPB タンパク質はミトコンドリアに局在し、ヒトの組織に広く発現しており、成人の脳では高発現、顆粒球では低発現であることが示されている [26, 27]。CLPB 遺伝子異常による 3MGA の尿中排泄増加の詳細な機序は不明であるが、ロイシン生合成に関与するリンゴ酸脱水素酵素の可溶化とリフォールディングに ClpB タンパク質が重要なことから、ロイシン生合成に関与している可能性が考えられている [26]。また好中球減少の詳細な機序も不明であるが、CLPB タンパク質は ATPase 活性を持ち、HAX1 などの重要なタンパク質と相互作用することから、過剰なアポトーシスが関連していると考えられている。

### 臨床像

- ① 臨床症状 表現型は非常に多様であるが、ほとんどの患者は幼児期に発症し、さまざまな運動異常や精神運動発達遅滞を伴う進行性の脳症を示す。重症度も様々で、生後早期から重度の神経障害を認める例から神経発達が正常な例まで報告されている。好中球減少も程度はさまざまであるが、その重症度は神経学的な表現型の重症度と一致する。また急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群/骨髄単球性前白血病に進行した例も報告されている [26]。
- ② 身体所見 ほとんどの症例で錐体路に病変がみられ、生後数ヶ月から重度の筋緊張低下を認め、その後重度の両側性痙縮へ進行する。最重症例では出生時から全身の筋緊張が高まった「stiff baby」として生まれた。約半数の例で小頭症を示し、顔面奇形を認める例もある。

- ③ 検査所見 全例で尿中 3-MGA の増加を認める。骨髄検査では、前骨髄球の段階での maturation arrest を示す。

### 診断

特徴的な臨床症状や尿中 3-MGS の増加を認める患者に対し、責任遺伝子 (CLPB) の解析を行うことで確定診断にいたる。ただし、先天性好中球減少症の患者に対しても CLPB 遺伝子変異は考慮されるべきである。

### 治療

現在のところ特異的治療はなく、対症療法のみ行われている。

### 合併症

白内障を 14 例中 5 例に認めた他、痙攣や心筋症、甲状腺機能低下、注意欠陥多動性障害、失読症、書字障害などが報告されている。

### 社会保障

- ・小児慢性特定疾患

8 有機酸代謝異常症 大分類 2 メチルグルタコン尿症 細分類 28

- ・指定難病

メチルグルタコン酸尿症 告知番号 324

## 9. G-CSF 受容体欠損症

### 疾患背景

2014年 Triot らにより、2家族4人の患者において重症先天性好中球減少症の責任遺伝子として、顆粒球コロニー刺激因子(**granulocyte-colony stimulation factor: G-CSF**)受容体をコードする **CSF3R** 遺伝子が同定された[29]。常染色体劣性遺伝形式をとり、乳児期より好中球減少による感染を繰り返す。

### 病因・病態

G-CSF は単球・マクロファージ、血管内皮細胞、骨髄間質細胞、線維芽細胞などで産生される造血系サイトカインの一つであり、顆粒球・好中球系前駆細胞や顆粒球・マクロファージ系前駆細胞に作用して、細胞の分裂を促し、成熟好中球への分化を誘導する。このような細胞の分化増殖作用は、G-CSF 受容体との結合に強く依存する。本疾患は、G-CSF 受容体の細胞外ドメインをコードする **CSF3R** 遺伝子の変異が原因である。報告されている変異の機能解析では、G-CSF と G-CSF 受容体との結合能は正常だが、**WSXWS** モチーフが不安定となることで、活性タンパク質の適切なフォールディングが阻害され細胞膜への輸送が障害される。そのため好中球減少が起こるとされるが、詳細な病態は不明である。

### 臨床像 [29]

- ① 臨床症状 乳児期より重症細菌感染症を繰り返す。
- ② 身体所見 特記すべき身体所見は認めない。
- ③ 検査所見 骨髄では **ELANE** や **HAX1** 遺伝子異常とは異なり、好中球の成熟障害はみられない。

### 診断

好中球減少を認める患者に対し、責任遺伝子 (**CSF3R**)の解析を行うことで確定診断にいたる。

### 治療

G-CSF 製剤に対して反応不良である。GM-CSF の投与により好中球数が回復した症例も報告されている[30]。

### 合併症

これまでに 13 名の患者が報告されているが、MDS/AML の発症は報告されていない[29-31]。また、その他の疾患の合併の報告もない。

## 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

- ・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 10. SMARCD2 欠損症

### 疾患背景

2017年 Witzel らにより、好中球減少症、特異的顆粒欠乏症、芽球増加を伴う骨髄異形成、および様々な発生異常を特徴とする3家族4人の患者から、SMARCD2 遺伝子のホモ接合性機能喪失変異が同定された[32]。常染色体劣性遺伝形式をとり、好中球二次顆粒欠損症 (neutrophil-specific granule deficiency: SGD) の2型に分類される。

### 病因・病態

SMARCD2 遺伝子は、SWI/SNF(SWIch/Surose Non-Fermenting)クロマチンリモデリング複合体のサブユニットである SMARCD2 をコードする。SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体は、骨髄系細胞に特異的な転写因子である CCAAT/Enhancer Binding Protein-ε (CEBPε) を好中球の二次顆粒遺伝子のプロモーターに誘導し、顆粒球の分化に必要である。本疾患では SMARCD2 タンパクの欠損により、二次顆粒遺伝子の発現が障害される。二次顆粒の産生は、前骨髄球から骨髄球の分化に重要であり、また二次顆粒欠損により機能的にも異常をきたす。

### 臨床像

- ① 臨床症状 新生児期に臍帯脱落遅延を呈し、その後、肺炎、敗血症、慢性下痢などの重篤な再発性細菌感染症や真菌感染症を発症する。
- ② 身体所見 耳介低位や特異顔貌、歯牙形成不全などが報告されている。
- ③ 検査所見 血液学的検査では、ミエロペルオキシダーゼやラクトフェリンなどの二次顆粒の発現低下または欠如を伴う好中球減少を認める。骨髄では好中球顆粒球の減少、好中球の成熟停止、異形巨核球などを伴う過形成像を認め、進行性の骨髄異形成を呈する。4名中2名は貧血を呈し、1名は血小板減少症を呈していた。

### 診断

好中球減少、二次顆粒欠損を認める患者に対し、責任遺伝子 (SMARCD2) の解析を行うことで確定診断にいたる。

### 治療

これまで報告されている 6 例のうち、4 例で造血幹細胞移植が行われたいずれも生存している。一方、移植が行われなかった 2 例はともに幼児期に死亡している。症例数は限られるが、造血幹細胞移植が有効な可能性がある。G-CSF 製剤に対する反応は不良と考えられる。

### 合併症

軽度から中等度の発達遅滞や学習障害、特異顔貌や骨粗鬆症、股関節形成不全など骨の異常、歯牙形成不全などが報告されている。

### 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

- ・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 11. Specific granule 欠損症

### 疾患背景

好中球特異的顆粒欠損症 (SGD) 1 型は、好中球の機能障害、好中球核の両葉化、好中球特異的顆粒の欠如を特徴とするまれな常染色体劣性の原発性免疫不全症である。SGD の責任遺伝子として CCAAT/Enhancer Binding Protein-ε をコードする CEBPE 遺伝子が同定されており、これまでに 3 例が報告されている [33-35]。

### 病因・病態

C/EBPε は、広く発現する転写因子である CEBP ファミリーのメンバーであり、顆粒球の分化に必須である。また C/EBPε は、ラクトフェリンやディフェンシンなどの二次顆粒タンパク質をコードする遺伝子の発現に不可欠である。C/EBPε 異常症の患者の好中球は、非典型的な両葉状の核を示し、すべての二次および三次顆粒タンパク質の発現を欠き、走化性、凝集性、受容体のアップレギュレーション、および殺菌活性などの機能にも欠陥があるため、再発性の重篤な細菌感染症を引き起こす。

### 臨床像

- ① 臨床症状 好中球の機能異常により、生後早期から特に皮膚、耳、肺、リンパ節などの重篤な細菌感染症を繰り返す。
- ② 身体所見 明らかな身体的異常は報告されていない。
- ③ 検査所見 末梢血塗末標本で好中球に特徴的な両葉状の核と細胞質顆粒の欠如を認める。

### 診断

重症細菌感染症を繰り返し、二次顆粒欠損を認める患者に対し、責任遺伝子 (CEBPE) の解析を行うことで確定診断にいたる。

### 治療

感染症治療を中心とした対症療法を行う。これまでに造血幹細胞移植を試行した報告はない。また G-CSF を使用した報告はなく、その有効性は不明である。

### 合併症

SGD2 型のような神経、骨の合併症はこれまでに報告されていない。MDS/AML を発症した報告もない。

## 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

- ・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 12. Schwachmann-Diamond 症候群

### 疾患背景

Schwachmann-Diamond 症候群 (SDS) は、膵外分泌不全、骨髄不全、骨格異常を主徴とする先天性骨髄不全症候群である。1964 年に Schwachman らによって初めて報告された。常染色体劣性遺伝形式をとり、これまでに責任遺伝子として SBDS、DNAJC21、EFL1 が報告されている[36-38]。SDS のほとんどは SBDS 遺伝子異常により、DNAJC21 遺伝子異常、EFL1 遺伝子異常はそれぞれ 1%未満と稀である。

### 病因・病態

SBDS、DNAJC21、EFL1 タンパクはいずれもリボソーム生成、特に 60S サブユニットの成熟に重要な役割を果たす。これらのタンパクの異常により、成熟したリボソームの形成が阻害されることで骨髄不全などの症状をきたすと考えられている[38, 39]。特に SDS 患者の CD34 陽性骨髄細胞では、Fas を介したアポトーシスが亢進していることが報告されている[40]。

### 臨床像

#### ① 臨床症状

血液学的異常：ほとんどの症例で好中球減少を認め、幼少期からの再発性細菌感染症をきたす。貧血、血小板減少も大部分に認められ、多くは断続的であったり、臨床的に無症状であったりするが、一部の患者では重症再生不良性貧血の診断基準を満たす。また SDS では骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の発症リスクが高く、これらの予後は不良である。

膵外分泌不全：乳児期より脂肪性下痢、発育不全をきたす。重症度は軽症から重症までさまざまであるが、多くの患者で年齢とともに症状が改善し、4 歳までに脂肪吸収が正常となり、半数の患者で膵酵素補充を中止することができる。

#### ② 身体所見 胸郭異常や骨幹端形成異常証などの骨格異常を高率に認め、約半数で低身長を認める。

#### ③ 検査所見

血液学的検査：末梢血では上記のような血球減少を認め、MCV、HbF の高値がしばしば認められる。骨髄では、軽度の異形成がしばしば認められる。また MDS/AML を発症していないにもかかわらず del(20)(q11)や i(7)(q10)などの染色体異常を起こすことが知られている。これらは自然に消

失する 경우가多く、解釈には注意が必要である。また、好中球の遊走能異常が報告されており、細菌感染症の重要な要因と考えられる。

膵外分泌不全：血清トリプシノーゲン、膵型アミラーゼの低値、便中脂肪定量検査の異常、腹部画像検査で膵臓脂肪腫症などを認める。病理学的には腺房が広範に脂肪に置換されている。

骨異常：低回転性の骨粗鬆症が報告されている。

## 診断

膵外分泌不全および血液学的異常を認める症例について、責任遺伝子 (DNAJC21、EFL1、SBDS) の解析を行い、両アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

## 治療

膵外分泌不全に対しては、膵酵素の経口投与と脂溶性ビタミンの補給が行われる。貧血や血小板減少に対しては、赤血球や血小板の輸血が考慮される。重症感染症や、好中球数が  $500/\text{mm}^3$  以下の状態が続く場合には、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) が使用される。重度の汎血球減少症、MDS/AML の治療には造血幹細胞移植 (HSCT) を考慮すべきである。

## 合併症

血清アミノトランスフェラーゼの上昇を伴う肝腫大および肝機能障害がしばしば認められ、特に DNAJC21 異常症で多い。そのほか認知障害、行動障害、皮膚の異常、歯牙の異常、先天性下垂機能低下症、糖尿病、成長ホルモン欠乏症、心疾患などが報告されている。

## 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：シュワッハマン・ダイヤモンド (Shwachman-Diamond) 症候群

- ・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 13. HYOU1 欠損症

#### 疾患背景

2017年に好中球減少、複合免疫不全、糖代謝異常を示す45歳の女性の症例において HYOU1 遺伝子異常が同定された[41]。現時点でこの一例の報告のみである。

#### 病因・病態

HYOU1は小胞体やミトコンドリアに局在するシャペロンであり、酸化ストレスや小胞体ストレス反応等の細胞ストレス反応に関与する分子である。HYOU1のATPase domainの変異によりシャペロン機能に必要な構造変化が障害され、小胞体ストレス反応やミトコンドリア機能障害から細胞死が誘導されると考えられている[41]。

#### 臨床像

- ① 臨床症状 出生時より発育不全、複合免疫不全、糖代謝異常（ストレス誘導性低血糖）や、重症の細菌ヘルペス歯肉口内炎、成人期にヘルペス脳炎、外陰部疣贅を発症する。免疫調節障害の症状として、思春期に化膿性汗腺炎、成人期に高安病を発症する。HPV感染様々な程度の好中球減少を認め、生後より細菌感染症を反復する。また遅発月経を認める。
- ② 身体所見 成長障害、顔面形成異常（瓜実顔、傾斜の大きい前額、毛髪線高位、耳介低位、高口蓋など）鳩胸、長管骨の骨幹端の拡大が認められる。
- ③ 検査所見 好中球減少症、樹状細胞、B細胞欠損の他、小球性低色素性貧血や変動性の血小板減少症を認める。好中球遊走能の軽度低下、活性酸素産生能の亢進も合併する。骨髄所見では顆粒球の成熟障害を認める。

#### 診断

好中球減少及び複合免疫不全、成長障害や糖代謝異常を認める症例において、責任遺伝子（HYOU1）の解析を行い、両アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

#### 治療

1症例のみの報告であるが、G-CSF製剤の投与により骨髄でみられた顆粒球成熟障害は改善されている。またガンマグロブリン製剤の投与により細菌感染症の頻度が低下している。悪性転化は認められていない。

## 合併症

成長障害、顔面形成異常、複合免疫不全、糖代謝異常

## 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 14. SRP54 欠損症

### 疾患背景

2017年に Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) において SRP54 遺伝子異常が同定された[42]。その後 2018年に SCN においても新たな責任遺伝子として、SRP54 が報告された[43]。SCN の原因として ELANE 異常症の次に頻度が多いとの報告もあり、本邦でも症例報告が挙がってきている。

### 病因・病態

SRP (Signal Recognition Particle)は一つの RNA 分子と 6つの蛋白質 (SRP54, SRP19, SRP68, SRP72, SRP9, SRP14)より構成されているリボ核蛋白質複合体であり、リボソームで翻訳が始まった新生蛋白質の小胞体内への輸送に関与する。GTPase 蛋白質である SRP54 遺伝子異常により、小胞体ストレス及びオートファジーが誘導され細胞死に至ると考えられている[43]。SRP54 の G1 ドメインの変異は血液学的異常のみ呈し、G4, G5 ドメインの変異は血液学的異常に加えて神経発達遅滞や膵外分泌不全と関連がある推定されている。参考までに SRP72 遺伝子異常は再生不良性貧血及び MDS を呈した 2 家系で同定されている。また、最近 SRP68 のホモ接合性変異が好中球減少症において同定されている[44]。

### 臨床像と重症度分類

- ① 臨床症状 多くの患者において ANC 500/ $\mu$ l 未満の好中球減少を認め、生後より細菌感染症を反復する。周期性好中球減少症を呈する症例報告もある。一部の患者に膵外分泌不全や神経症状 (神経発達遅滞、学習障害、てんかん、自閉症など)、骨症状がみられる。
- ② 身体所見 神経発達遅滞や骨格異常を合併することがある。骨異常を呈する症例では、胸郭異常や骨幹端形成異常証などの骨格異常を認める。
- ③ 検査所見 好中球減少症が認められる。便中エラスターゼ、血清リパーゼ、血清トリプシノーゲン、膵型アミラーゼの低値、便中脂肪定量検査の異常があれば膵外分泌不全を疑う。通常骨髄では前骨髄球の段階での成熟障害を認めるが、成熟障害が間欠的にみられる場合も報告されている[45]。

### 診断

生後より好中球減少症を呈する症例について、責任遺伝子 (SRP54) の解析を行い、片アレルに病原性変異を確認することで確定診断にいたる。

## 治療

多くの患者において G-CSF 投与で好中球増加が認められているが、約 40%の患者は G-CSF 抵抗性もしくは高用量を必要としている[45]。膵外分泌不全に対しては、膵酵素の経口投与と脂溶性ビタミンの補給が行われる。歯肉口内炎も多くの患者で認められており、幼小児期からの口腔ケアの指導とケアの持続が最も重要である。

## 合併症

膵外分泌不全や神経症状、骨格異常の合併に注意が必要である。悪性転化の報告は現時点で認めていない。

## 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 37：35 及び 36 に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症 原発性食細胞機能不全症および欠損症

- ・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

## 診断

好中球減少を認めた場合の診断フローチャートを示す。

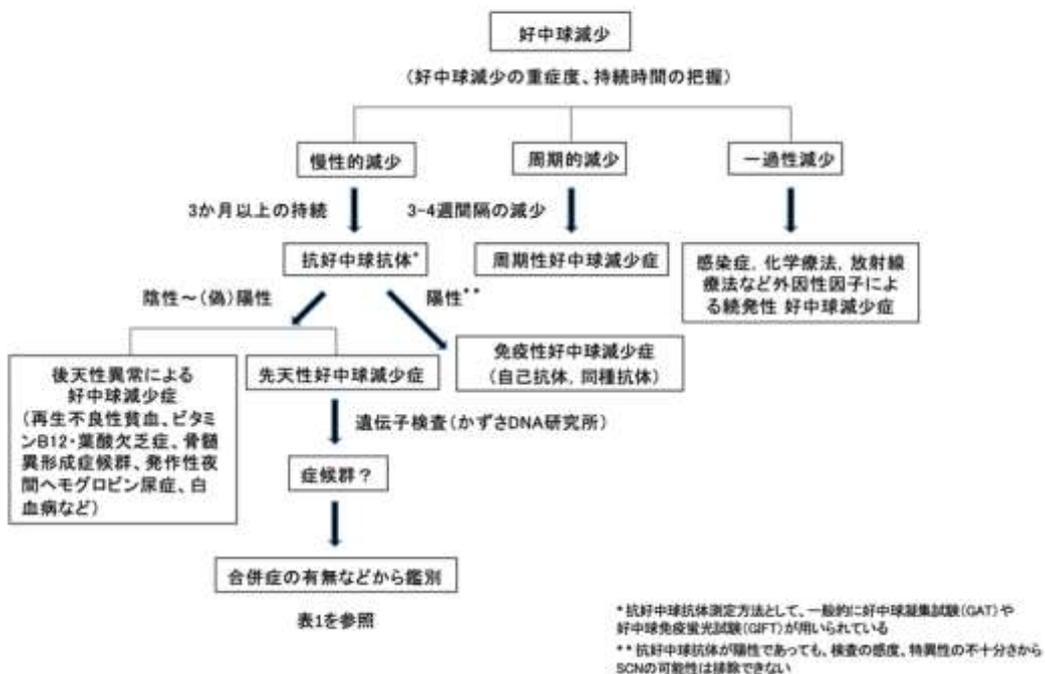


表 1

先天性好中球減少症	責任遺伝子	遺伝形式	合併所見	G-CSFへの反応性	MDS/AMLのリスク
1. 糖尿病1b型	<i>G6PT1</i>	AR	空腹時低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症、肝腫大	有り	報告有り
2. X連鎖性好中球減少症	<i>WAS</i>	XL GOF	好中球減少、骨髓球分化障害、単球減少、リンパ球異常	有り	報告有り
3. PI4/LAMTOR2 欠損症	<i>LAMTOR2</i>	AR	好中球減少、低ガンマグロブリン血症、CD8T細胞障害活性低下、部分白子症、成長障害	有り	報告無し
4. Barth症候群	<i>TAZ</i>	XL	心筋症、筋疾患、成長障害、好中球減少	有り	報告無し
5. Cohen症候群	<i>VPS13B</i>	AR	顔面奇形、精神発達遅滞、肥満、難聴、好中球減少	有り	報告無し
6. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	<i>USB1</i>	AR	網膜炎、発達遅滞、顔面奇形、多形皮膚萎縮	有り	報告有り
7. JAGNI 欠損症	<i>JAGNI</i>	AR	骨髓球分化障害、骨減少症	無し	報告有り
8. 3-Methylglutaconic aciduria	<i>CLPB</i>	AR	神経認知発達異常、小頭症、低血糖、筋緊張低、運動失調、痙攣、白内障、子宮内発育遅延	有り	報告有り
9. G-CSF受容体欠損症	<i>CSF3R</i>	AR	ストレス応答性好中球産生障害	無し	報告無し
10. SMARCD2 欠損症	<i>SMARCD2</i>	AR	好中球減少症、発達障害、骨、造血幹細胞、骨髓異形成	無し	報告有り
11. Specific granule 欠損症	<i>CEBPE</i>	AR	好中球減少、分葉核好中球	不明	報告無し
12. Shwachman-Diamond症候群	<i>SBDS</i>	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成	有り	報告有り
	<i>DNAJC21</i>	AR	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成		報告有り
	<i>EFL1</i>	AR			報告無し
13. HYOU1 欠損症	<i>HYOU1</i>	AR	低血糖、炎症性合併症	有り	報告無し
14. SRP54 欠損症	<i>SRP54</i>	AD	好中球減少、膵外分泌不全、骨形成不全	有り	報告無し

## 重症度分類

好中球減少症における重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は好中球絶対数の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。G-CSF の使用の有無にかかわらず、MDS/AML への移行・進展症例は最重症である。

表 2 重症度分類

軽症から中等症	咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、皮膚感染症、 蜂窩織炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍
重症	肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、 中枢神経系感染症（比較的稀）、MDS/AML への進展

## フォローアップ指針

好中球減少症のみならず、合併症に応じたフォローアップが必要である。一部の疾患で MDS/AML へ進展が報告されており、慎重な経過観察が必要である。

## 診療上注意すべき点

好中球減少症に伴う感染症のコントロールが重要である。疾患によって G-CSF 製剤に不応であるため、遺伝子型による疾患に応じた治療管理が求められる。MDS/AML 合併例が報告されている疾患については特に注意深いフォローが必要である。

## 予後、成人期の課題

各疾患において、好中球減少症及び他の身体症状、合併症に応じた治療及びフォローアップが望まれる。

## 文献

1. A.M. Li, S. Thyagu, D. Maze, R. Schreiber, S. Sirrs, S. Stockler-Ipsiroglu, H. Sutherland, S. Vercauteren, K.R. Schultz, Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length, *Pediatr Hematol Oncol* 35(1) (2018) 45-51.
2. J.Y. Chou, H.S. Jun, B.C. Mansfield, Neutropenia in type 1b glycogen storage disease, *Curr Opin Hematol* 17(1) (2010) 36-42.
3. J.P. Rake, G. Visser, P. Labrune, J.V. Leonard, K. Ullrich, G.P. Smit,

- Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I), *Eur J Pediatr* 161 Suppl 1 (2002) S20-34.
4. G. Visser, J.P. Rake, J. Fernandes, P. Labrune, J.V. Leonard, S. Moses, K. Ullrich, G.P. Smit, Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I, *J Pediatr* 137(2) (2000) 187-91.
  5. D.C. Dale, A.A. Bolyard, T. Marrero, M.L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L.A. Boxer, P.S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I.A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D.A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor, *Curr Opin Hematol* 26(1) (2019) 16-21.
  6. D. Melis, G. Minopoli, F. Balivo, P. Marcolongo, R. Parini, S. Paci, C. Dionisi-Vici, R. Della Casa, A. Benedetti, G. Andria, G. Parenti, Vitamin E Improves Clinical Outcome of Patients Affected by Glycogen Storage Disease Type Ib, *JIMD Rep* 25 (2016) 39-45.
  7. K. Devriendt, A.S. Kim, G. Mathijs, S.G. Frints, M. Schwartz, J.J. Van Den Oord, G.E. Verhoef, M.A. Boogaerts, J.P. Fryns, D. You, M.K. Rosen, P. Vandenberghe, Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia, *Nat Genet* 27(3) (2001) 313-7.
  8. P.J. Ancliff, M.P. Blundell, G.O. Cory, Y. Calle, A. Worth, H. Kempfski, S. Burns, G.E. Jones, J. Sinclair, C. Kinnon, I.M. Hann, R.E. Gale, D.C. Lynch, A.J. Thrasher, Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia, *Blood* 108(7) (2006) 2182-9.
  9. D.A. Moulding, M.P. Blundell, D.G. Spiller, M.R. White, G.O. Cory, Y. Calle, H. Kempfski, J. Sinclair, P.J. Ancliff, C. Kinnon, G.E. Jones, A.J. Thrasher, Unregulated actin polymerization by WASp causes defects of mitosis and cytokinesis in X-linked neutropenia, *J Exp Med* 204(9) (2007) 2213-24.
  10. K. Beel, M.M. Cotter, J. Blatny, J. Bond, G. Lucas, F. Green, V. Vanduppen, D.W. Leung, S. Rooney, O.P. Smith, M.K. Rosen, P. Vandenberghe, A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene, *Br J Haematol* 144(1) (2009) 120-6.
  11. M. He, M.B. Saeed, J. Record, M. Keszei, L. Goncalves Pinho, L. Vasconcelos-Fontes, R. D'Aulerio, R. Vieira, M.M.S. Oliveira, C. Geyer, L.

- Bohaumilitzky, M. Thiemann, E. Deordieva, L. Buedts, J.P. Matias Lopes, D. Pershin, L. Hammarstrom, Y. Xia, X. Zhao, C. Cunningham-Rundles, A.J. Thrasher, S.O. Burns, V. Cotta-de-Almeida, C. Liu, A. Shcherbina, P. Vandenberghe, L.S. Westerberg, Overactive WASp in X-linked neutropenia leads to aberrant B-cell division and accelerated plasma cell generation, *J Allergy Clin Immunol* (2021).
12. G. Bohn, A. Allroth, G. Brandes, J. Thiel, E. Glocker, A.A. Schaffer, C. Rathinam, N. Taub, D. Teis, C. Zeidler, R.A. Dewey, R. Geffers, J. Buer, L.A. Huber, K. Welte, B. Grimbacher, C. Klein, A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14, *Nat Med* 13(1) (2007) 38-45.
  13. D. Teis, N. Taub, R. Kurzbauer, D. Hilber, M.E. de Araujo, M. Erlacher, M. Offterdinger, A. Villunger, S. Geley, G. Bohn, C. Klein, M.W. Hess, L.A. Huber, p14-MP1-MEK1 signaling regulates endosomal traffic and cellular proliferation during tissue homeostasis, *J Cell Biol* 175(6) (2006) 861-8.
  14. F. Sparber, J.M. Scheffler, N. Amberg, C.H. Tripp, V. Heib, M. Hermann, S.P. Zahner, B.E. Clausen, B. Reizis, L.A. Huber, P. Stoitzner, N. Romani, The late endosomal adaptor molecule p14 (LAMTOR2) represents a novel regulator of Langerhans cell homeostasis, *Blood* 123(2) (2014) 217-27.
  15. S.L. Clarke, A. Bowron, I.L. Gonzalez, S.J. Groves, R. Newbury-Ecob, N. Clayton, R.P. Martin, B. Tsai-Goodman, V. Garratt, M. Ashworth, V.M. Bowen, K.R. McCurdy, M.K. Damin, C.T. Spencer, M.J. Toth, R.I. Kelley, C.G. Steward, Barth syndrome, *Orphanet J Rare Dis* 8 (2013) 23.
  16. C. Ferreira, G. Pierre, R. Thompson, H. Vernon, Barth Syndrome, in: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, G. Mirzaa, A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®), University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), 1993.
  17. A. Bowron, R. Frost, V.E. Powers, P.H. Thomas, S.J. Heales, C.G. Steward, Diagnosis of Barth syndrome using a novel LC-MS/MS method for leukocyte cardiolipin analysis, *J Inherit Metab Dis* 36(5) (2013) 741-6.
  18. L. Duplomb, S. Duvet, D. Picot, G. Jegou, S. El Chehadeh-Djebbar, N. Marle, N. Gigot, B. Aral, V. Carmignac, J. Thevenon, E. Lopez, J.B. Riviere, A. Klein, C. Philippe, N. Droin, E. Blair, F. Girodon, J. Donadieu, C. Bellanne-Chantelot, L. Delva, J.C. Michalski, E. Solary, L. Faivre, F. Foulquier, C.

- Thauvin-Robinet, Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects, *Hum Mol Genet* 23(9) (2014) 2391-9.
19. S. Koike, R. Jahn, SNAREs define targeting specificity of trafficking vesicles by combinatorial interaction with tethering factors, *Nat Commun* 10(1) (2019) 1608.
  20. K. Hurmerinta, S. Pirinen, O. Kovero, S. Kivitie-Kallio, Craniofacial features in Cohen syndrome: an anthropometric and cephalometric analysis of 14 patients, *Clin Genet* 62(2) (2002) 157-64.
  21. O. Olivieri, S. Lombardi, C. Russo, R. Corrocher, Increased neutrophil adhesive capability in Cohen syndrome, an autosomal recessive disorder associated with granulocytopenia, *Haematologica* 83(9) (1998) 778-82.
  22. L. Wang, C. Clericuzio, L. Larizza, Poikiloderma with Neutropenia, in: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, G. Mirzaa, A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®), University of Washington, Seattle
  23. Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), 1993.
  24. H. Vahidnezhad, L. Youssefian, A.H. Saeidian, L.M. Boyden, A. Touati, N. Harvey, M. Najj, M. Zabihi, M. Barzegar, S. Sotoudeh, L. Liu, A. Guy, A. Kariminejad, S. Zeinali, K.A. Choate, J.A. McGrath, J. Uitto, Kindler epidermolysis bullosa-like skin phenotype and downregulated basement membrane zone gene expression in poikiloderma with neutropenia and a homozygous USB1 mutation, *Matrix Biol* 99 (2021) 43-57.
  25. S. Bilgic Eltan, A.P. Sefer, I.S. Karakus, A. Ozen, E. Karakoc-Aydiner, S. Baris, Lymphopenia with Low T and NK Cells in a Patient with USB1 Mutation, Rare Findings in Clericuzio-Type Poikiloderma with Neutropenia, *J Clin Immunol* 41(5) (2021) 1106-1111.
  26. K. Boztug, P.M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, A. Antonopoulos, S.M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J.W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C.D. Conde, M.H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J.M. Penninger, K.L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia, *Nat Genet* 46(9) (2014) 1021-7.

27. S.B. Wortmann, S. Zietkiewicz, M. Kousi, R. Szklarczyk, T.B. Haack, S.W. Gersting, A.C. Muntau, A. Rakovic, G.H. Renkema, R.J. Rodenburg, T.M. Strom, T. Meitinger, M.E. Rubio-Gozalbo, E. Chrusciel, F. Distelmaier, C. Golzio, J.H. Jansen, C. van Karnebeek, Y. Lillquist, T. Lucke, K. Ounap, R. Zordania, J. Yapfite-Lee, H. van Bokhoven, J.N. Spelbrink, F.M. Vaz, M. Pras-Raves, R. Ploski, E. Pronicka, C. Klein, M.A. Willemsen, A.P. de Brouwer, H. Prokisch, N. Katsanis, R.A. Wevers, CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder, *Am J Hum Genet* 96(2) (2015) 245-57.
- C. Saunders, L. Smith, F. Wibrand, K. Ravn, P. Bross, I. Thiffault, M. Christensen, A. Atherton, E. Farrow, N. Miller, S.F. Kingsmore, E. Ostergaard, CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria, *Am J Hum Genet* 96(2) (2015) 258-65.
28. J.M. Capo-Chichi, S. Boissel, E. Brustein, S. Pickles, C. Fallet-Bianco, C. Nassif, L. Patry, S. Dobrzyniecka, M. Liao, D. Labuda, M.E. Samuels, F.F. Hamdan, C. Vande Velde, G.A. Rouleau, P. Drapeau, J.L. Michaud, Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria, *J Med Genet* 52(5) (2015) 303-11.
29. A. Triot, P.M. Jarvinen, J.I. Arostegui, D. Murugan, N. Kohistani, J.L. Dapena Diaz, T. Racek, J. Puchalka, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, D. Kotlarz, D. Pfeifer, C. Diaz de Heredia Rubio, M.A. Ozdemir, T. Patiroglu, M. Karakukcu, J. Sanchez de Toledo Codina, J. Yague, I.P. Touw, E. Unal, C. Klein, Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia, *Blood* 123(24) (2014) 3811-7.
30. M. Klimiankou, O. Klimenkova, M. Uenalan, A. Zeidler, S. Mellor-Heineke, S. Kandabarau, J. Skokowa, C. Zeidler, K. Welte, GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations, *Blood* 126(15) (2015) 1865-7.
31. E.G.G. Sprenkeler, A.T.J. Tool, I.C. Kreft, F.P.J. van Alphen, S.L. Seneviratne, J. Maimaris, A. Luqmani, K. van Leeuwen, R. van Bruggen, S.O. Burns, T.W. Kuijpers, Loss-of-function mutations in CSF3R cause moderate neutropenia with fully mature neutrophils: two novel pedigrees, *Br J Haematol* 191(5) (2020) 930-934.

32. M. Witzel, D. Petersheim, Y. Fan, E. Bahrami, T. Racek, M. Rohlfs, J. Puchalka, C. Mertes, J. Gagneur, C. Ziegenhain, W. Enard, A. Stray-Pedersen, P.D. Arkwright, M.R. Abboud, V. Pazhakh, G.J. Lieschke, P.M. Krawitz, M. Dahlhoff, M.R. Schneider, E. Wolf, H.P. Horny, H. Schmidt, A.A. Schaffer, C. Klein, Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes, *Nat Genet* 49(5) (2017) 742-752.
33. J.A. Lekstrom-Himes, S.E. Dorman, P. Kopar, S.M. Holland, J.I. Gallin, Neutrophil-specific granule deficiency results from a novel mutation with loss of function of the transcription factor CCAAT/enhancer binding protein epsilon, *J Exp Med* 189(11) (1999) 1847-52.
34. A.F. Gombart, M. Shiohara, S.H. Kwok, K. Agematsu, A. Komiyama, H.P. Koefler, Neutrophil-specific granule deficiency: homozygous recessive inheritance of a frameshift mutation in the gene encoding transcription factor CCAAT/enhancer binding protein--epsilon, *Blood* 97(9) (2001) 2561-7.
35. T. Wada, T. Akagi, M. Muraoka, T. Toma, K. Kaji, K. Agematsu, H.P. Koefler, T. Yokota, A. Yachie, A Novel In-Frame Deletion in the Leucine Zipper Domain of C/EBPepsilon Leads to Neutrophil-Specific Granule Deficiency, *J Immunol* 195(1) (2015) 80-6.
36. J.R. Woloszynek, R.J. Rothbaum, A.S. Rawls, P.J. Minx, R.K. Wilson, P.J. Mason, M. Bessler, D.C. Link, Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome, *Blood* 104(12) (2004) 3588-90.
37. S. Dhanraj, A. Matveev, H. Li, S. Lauhasurayotin, L. Jardine, M. Cada, B. Zlateska, C.S. Taylor, J. Zhou, R. Mendoza-Londono, A. Vincent, P.R. Durie, S.W. Scherer, J.M. Rommens, E. Heon, Y. Dror, Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome, *Blood* 129(11) (2017) 1557-1562.
38. S. Tan, L. Kermasson, A. Hoslin, P. Jaako, A. Faille, A. Acevedo-Arozena, E. Lengline, D. Ranta, M. Poirée, O. Fenneteau, H. Ducou le Pointe, S. Fumagalli, B. Beaupain, P. Nitschké, C. Bôle-Feysot, J.P. de Villartay, C. Bellanné-Chantelot, J. Donadieu, C. Kannengiesser, A.J. Warren, P. Revy, EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman-Diamond syndrome, *Blood* 134(3) (2019) 277-290.
39. C.C. Wong, D. Traynor, N. Basse, R.R. Kay, A.J. Warren, Defective ribosome

- assembly in Shwachman-Diamond syndrome, *Blood* 118(16) (2011) 4305-12.
40. Y. Dror, M.H. Freedman, Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway, *Blood* 97(10) (2001) 3011-6.
41. E.M. Haapaniemi, C.L. Fogarty, S. Keskitalo, S. Katayama, H. Vihinen, M. Ilander, S. Mustjoki, K. Krjutskov, M. Lehto, T. Hautala, O. Eriksson, E. Jokitalo, V. Velagapudi, M. Varjosalo, M. Seppanen, J. Kere, Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1, *J Allergy Clin Immunol* 139(4) (2017) 1391-1393 e11.
42. R. Carapito, M. Konantz, C. Paillard, Z. Miao, A. Pichot, M.S. Leduc, Y. Yang, K.L. Bergstrom, D.H. Mahoney, D.L. Shardy, G. Alsaleh, L. Naegely, A. Kolmer, N. Paul, A. Hanauer, V. Rolli, J.S. Muller, E. Alghisi, L. Sauteur, C. Macquin, A. Morlon, C.S. Sancho, P. Amati-Bonneau, V. Procaccio, A.L. Mosca-Boidron, N. Marle, N. Osmani, O. Lefebvre, J.G. Goetz, S. Unal, N.A. Akarsu, M. Radosavljevic, M.P. Chenard, F. Rialland, A. Grain, M.C. Bene, M. Eveillard, M. Vincent, J. Guy, L. Faivre, C. Thauvin-Robinet, J. Thevenon, K. Myers, M.D. Fleming, A. Shimamura, E. Bottollier-Lemallaz, E. Westhof, C. Lengerke, B. Isidor, S. Bahram, Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features, *J Clin Invest* 127(11) (2017) 4090-4103.
43. C. Bellanné-Chantelot, B. Schmaltz-Panneau, C. Marty, O. Fenneteau, I. Callebaut, S. Clauin, A. Docet, G.L. Damaj, T. Leblanc, I. Pellier, C. Stoven, S. Souquere, I. Antony-Debré, B. Beaupain, N. Aladjidi, V. Barlogis, F. Bauduer, P. Bensaid, O. Boespflug-Tanguy, C. Berger, Y. Bertrand, L. Carausu, C. Fieschi, C. Galambrun, A. Schmidt, H. Journal, F. Mazingue, B. Nelken, T.C. Quah, E. Oksenhendler, M. Ouachée, M. Pasquet, V. Saada, F. Suarez, G. Pierron, W. Vainchenker, I. Plo, J. Donadieu, Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome, *Blood* 132(12) (2018) 1318-1331.
44. B. Schmaltz-Panneau, A. Pagnier, S. Clauin, J. Buratti, C. Marty, O. Fenneteau, K. Dieterich, B. Beaupain, J. Donadieu, I. Plo, C. Bellanné-Chantelot, Identification of biallelic germline variants of SRP68 in a sporadic case with severe congenital neutropenia, *Haematologica* 106(4) (2021) 1216-1219.

45. F. Saettini, A. Cattoni, M. D'Angio, P. Corti, S. Maitz, F. Pagni, D. Seminati, L. Pezzoli, M. Iascone, A. Biondi, S. Bonanomi, Intermittent granulocyte maturation arrest, hypocellular bone marrow, and episodic normal neutrophil count can be associated with SRP54 mutations causing Shwachman-Diamond-like syndrome, *Br J Haematol* 189(4) (2020) e171-e174.

## 2章 推奨

### CQ1. 先天性好中球減少症を呈する疾患において造血細胞移植は必要か？

#### 推奨

G-CSF に不応で重症感染症を繰り返す場合や、MDS/AML の発症あるいはそのリスクが高い疾患では、根治療法として造血細胞移植が有用である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

感染症管理が困難な場合や MDS/AML の発症あるいはハイリスクである場合に、造血細胞移植は根治療法として考慮される。

#### 解説

多くの疾患で、G-CSF により好中球の上昇が認められ、抗菌薬との併用により、感染症管理が可能である。一方、糖原病 1b 型<sup>[1]</sup>や JAGN1 欠損症<sup>[2]</sup>、SMARCD2 欠損症<sup>[3]</sup>、Scwachmann-Diamond 症候群<sup>[4]</sup>などでは造血細胞移植の有効性が報告されており、特に G-CSF に不応で重症感染症を繰り返す場合や、MDS/AML の発症あるいはそのリスクが高い場合に検討される。ただし、合併症などが存在する場合には総合的な判断が必要である。

#### 検索式

Pubmed で以下の通り検索を行なったが、heterogenous な稀少疾患群のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。

1. “congenital neutropenia” and “hematopoietic stem cell transplantation”  
79 件

#### 参考文献

- 1) D.C. Dale, A.A. Bolyard, T. Marrero, M.L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L.A. Boxer, P.S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I.A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D.A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.* 2019; 26(1):16-21.
- 2) K. Boztug, P.M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, A. Antonopoulos, S.M. Haslam, L. Schieck, J.

- Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J.W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C.D. Conde, M.H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J.M. Penninger, K.L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. Nat Genet. 2014; 46(9):1021-7.
- 3) E. Yucel, I.S. Karakus, A. Krolo, A. Kiykim, R.J. Heredia, Z. Tamay, F.E. Cipe, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen, S. Karaman, K. Boztug, S. Baris, Novel Frameshift Autosomal Recessive Loss-of-Function Mutation in SMARCD2 Encoding a Chromatin Remodeling Factor Mediates Granulopoiesis, J Clin Immunol. 2021; 41(1) :59-65.
- 4) Y. Dror, J. Donadieu, J. Koglmeyer, J. Dodge, S. Toiviainen-Salo, O. Makitie, E. Kerr, C. Zeidler, A. Shimamura, N. Shah, M. Cipolli, T. Kuijpers, P. Durie, J. Rommens, L. Siderius, J.M. Liu, Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1242 (2011) :40-55.

**CQ2.** 先天性好中球減少症を呈する疾患において G-CSF の投与は有用か？

**推奨**

G-CSF 製剤への反応性は疾患毎に異なる。G-CSF の有効性が報告されている疾患においては、患者の臨床症状に応じた G-CSF 投与が推奨される。ただし、MDS/AML の発症リスクが報告されている疾患においては、G-CSF 投与の利点とリスクを考慮した慎重な判断が求められる。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

**要約**

多くの疾患で G-CSF に対する反応は良好であるが、一部の疾患で臨床的効果が乏しいことが報告されている。また MDS/AML の素因がある疾患については、定期的なモニタリングとともに、重症感染症罹患時に使用を限定するなどの配慮が必要である。

**解説**

糖原病 1b 型<sup>[1]</sup>、P14/LAMTOR2 欠損症<sup>[2]</sup>、Barth 症候群<sup>[3]</sup>、Cohen 症候群<sup>[4]</sup>、3-メチルグルタコン酸尿症<sup>[5]</sup>は、G-CSF に対する反応は良好であり、好中球

数の増加と共に感染症罹患頻度の減少など臨床的有用性が報告されている。一方、JAGN1 欠損症<sup>[6]</sup>や G-CSF 受容体欠損症<sup>[7]</sup>、SMARCD2 欠損症<sup>[8, 9]</sup>については、G-CSF に対する反応は不良とされる。X連鎖好中球減少症<sup>[10, 11]</sup>と Clericuzio 症候群<sup>[12]</sup>に関しては、好中球数の増加作用はあるものの臨床的に必ずしも有効とはいえないため、重症化リスクの高い乳児期、重度の好中球減少を伴う重症感染症罹患時などに限定した使用が推奨される。また、MDS/AML の発症あるいはその素因が報告されている糖原病 1b 型<sup>[1]</sup>、X連鎖好中球減少症<sup>[10]</sup>、Clericuzio 症候群<sup>[12]</sup>、JAGN1 欠損症<sup>[6]</sup>、3-メチルグルタコン酸尿症<sup>[5]</sup>、SMARCD2 欠損症<sup>[8]</sup>、Scwachmann-Diamond 症候群<sup>[13]</sup>では、G-CSF の漫然とした投与を避け、定期的な骨髄検査を考慮する必要がある。

### 検索式

Pubmed で以下の通り検索を行なったが、heterogenous な稀少疾患群のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。

1. “congenital neutropenia” and “G-CSF” 363 件

### 参考文献

- 1) D.C. Dale, A.A. Bolyard, T. Marrero, M.L. Kelley, V. Makaryan, E. Tran, J. Leung, L.A. Boxer, P.S. Kishnani, S. Austin, C. Wanner, I.A. Ferrecchia, D. Khalaf, D. Maze, J. Kurtzberg, C. Zeidler, K. Welte, D.A. Weinstein, Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.* 2019; 26(1) :16-21.
- 2) G. Bohn, A. Allroth, G. Brandes, J. Thiel, E. Glocker, A.A. Schaffer, C. Rathinam, N. Taub, D. Teis, C. Zeidler, R.A. Dewey, R. Geffers, J. Buer, L.A. Huber, K. Welte, B. Grimbacher, C. Klein, A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med.* 2007; 13(1) :38-45.
- 3) S.L. Clarke, A. Bowron, I.L. Gonzalez, S.J. Groves, R. Newbury-Ecob, N. Clayton, R.P. Martin, B. Tsai-Goodman, V. Garratt, M. Ashworth, V.M. Bowen, K.R. McCurdy, M.K. Damin, C.T. Spencer, M.J. Toth, R.I. Kelley, C.G. Steward, Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8 :23.
- 4) S. Kivittie-Kallio, J. Rajantie, E. Juvonen, R. Norio, Granulocytopenia in Cohen syndrome. *Br J Haematol.* 1997; 98(2) :308-11.
- 5) S.B. Wortmann, S. Zietkiewicz, M. Kousi, R. Szklarczyk, T.B. Haack, S.W. Gersting, A.C. Muntau, A. Rakovic, G.H. Renkema, R.J. Rodenburg, T.M.

- Strom, T. Meitinger, M.E. Rubio-Gozalbo, E. Chrusciel, F. Distelmaier, C. Golzio, J.H. Jansen, C. van Karnebeek, Y. Lillquist, T. Lucke, K. Ounap, R. Zordania, J. Yaplito-Lee, H. van Bokhoven, J.N. Spelbrink, F.M. Vaz, M. Pras-Raves, R. Ploski, E. Pronicka, C. Klein, M.A. Willemsen, A.P. de Brouwer, H. Prokisch, N. Katsanis, R.A. Wevers, CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet.* 2015; 96(2) :245-57.
- 6) K. Boztug, P.M. Jarvinen, E. Salzer, T. Racek, S. Monch, W. Garncarz, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, A. Antonopoulos, S.M. Haslam, L. Schieck, J. Puchalka, J. Diestelhorst, G. Appaswamy, B. Lescoeur, R. Giambruno, J.W. Bigenzahn, U. Elling, D. Pfeifer, C.D. Conde, M.H. Albert, K. Welte, G. Brandes, R. Sherkat, J. van der Werff Ten Bosch, N. Rezaei, A. Etzioni, C. Bellanne-Chantelot, G. Superti-Furga, J.M. Penninger, K.L. Bennett, J. von Blume, A. Dell, J. Donadieu, C. Klein, JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Gene.* 2014; 46(9):1021-7.
- 7) A. Triot, P.M. Jarvinen, J.I. Arostegui, D. Murugan, N. Kohistani, J.L. Dapena Diaz, T. Racek, J. Puchalka, E.M. Gertz, A.A. Schaffer, D. Kotlarz, D. Pfeifer, C. Diaz de Heredia Rubio, M.A. Ozdemir, T. Patiroglu, M. Karakukcu, J. Sanchez de Toledo Codina, J. Yague, I.P. Touw, E. Unal, C. Klein, Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. *Blood.* 2014; 123(24) :3811-7.
- 8) M. Witzel, D. Petersheim, Y. Fan, E. Bahrami, T. Racek, M. Rohlf, J. Puchalka, C. Mertes, J. Gagneur, C. Ziegenhain, W. Enard, A. Stray-Pedersen, P.D. Arkwright, M.R. Abboud, V. Pazhakh, G.J. Lieschke, P.M. Krawitz, M. Dahlhoff, M.R. Schneider, E. Wolf, H.P. Horny, H. Schmidt, A.A. Schaffer, C. Klein, Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. *Nat Genet.* 2017; 49(5) :742-752.
- 9) E. Yucel, I.S. Karakus, A. Krolo, A. Kiykim, R.J. Heredia, Z. Tamay, F.E. Cipe, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen, S. Karaman, K. Boztug, S. Baris, Novel Frameshift Autosomal Recessive Loss-of-Function Mutation in SMARCD2 Encoding a Chromatin Remodeling Factor Mediates Granulopoiesis. *J Clin Immunol.* 2021; 41(1) :59-65.

- 10) P.J. Ancliff, M.P. Blundell, G.O. Cory, Y. Calle, A. Worth, H. Kempfski, S. Burns, G.E. Jones, J. Sinclair, C. Kinnon, I.M. Hann, R.E. Gale, D.C. Linch, A.J. Thrasher, Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. *Blood*. 2006; 108(7):2182-9.
- 11) K. Beel, M.M. Cotter, J. Blatny, J. Bond, G. Lucas, F. Green, V. Vanduppen, D.W. Leung, S. Rooney, O.P. Smith, M.K. Rosen, P. Vandenberghe, A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene. *Br J Haematol*. 2009; 144(1) :120-6.
- 12) S. Bilgic Eltan, A.P. Sefer, I.S. Karakus, A. Ozen, E. Karakoc-Aydiner, S. Baris, Lymphopenia with Low T and NK Cells in a Patient with USB1 Mutation, Rare Findings in Clericuzio-Type Poikiloderma with Neutropenia. *J Clin Immunol*. 2021; 41(5) :1106-1111.
- 13) Y. Dror, J. Donadieu, J. Koglmeyer, J. Dodge, S. Toiviainen-Salo, O. Makitie, E. Kerr, C. Zeidler, A. Shimamura, N. Shah, M. Cipolli, T. Kuijpers, P. Durie, J. Rommens, L. Siderius, J.M. Liu, Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1242 :40-55.

## 白血球接着不全症 (leukocyte adhesion deficiency: LAD)

### 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<sup>[1]</sup>。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 はセレクチ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  $\beta$  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<sup>[2]</sup>、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<sup>[3]</sup>。

#### 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<sup>[4]</sup>。

- セレクチン：セレクチンは血管内皮細胞に発現しており、白血球表面上のセレクチンリガンド (フコシル化炭水化物) と結合することで、血管内面での白血球のローリングが起こる。
- インテグリン：インテグリンは白血球表面に発現している蛋白質であり、 $\alpha$  サブユニット (CD11a、CD11b、CD11c、CD11d) と  $\beta$  サブユニット (CD18) のヘテロ二量体受容体を形成する<sup>[5]</sup>。 $\alpha$  サブユニットと  $\beta$  サブユニットは細胞内で対になるため、 $\beta$  サブユニットが減少すると細胞表面での  $\alpha$  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) ことで、血管

内皮と接着、血管外へ移行を促進する。

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

#### 白血球遊走の概要

白血球が血管内から組織への移行する際、まず血管内皮細胞に発現するセレクトインに、白血球表面のセレクトインリガンド（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<sup>[6, 7]</sup>。

白血球接着不全症（leukocyte adhesion deficiency: LAD）の分類：

##### 1) LAD-I

β2 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<sup>[8, 9]</sup>。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<sup>[10]</sup>。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<sup>[11]</sup>、LAD-I の臨床像との関連が指摘されている。

##### 2) LAD-II

セレクトイ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<sup>[6, 12, 13]</sup>。LAD-II における好中球は、β2 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<sup>[14]</sup>。

##### 3) LAD-III

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

#### 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<sup>[17]</sup>。

- 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<sup>[18]</sup>。

#### 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<sup>[16, 19]</sup>。

## 2) 身体所見

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

## 3) 検査所見

- ① 末梢血白血球増多（典型例では、25,000/ $\mu$ 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）

- 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<sup>[20, 21]</sup>。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<sup>[17]</sup>。

##### 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<sup>[18]</sup>。

##### 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<sup>[22-24]</sup>、LAD-III では、症状の変動が大きく、移植に先駆けての正確な重症度評価は困難とされる。

#### 診断

感染症や臍帯脱落遅延、創傷治癒遅延、歯肉炎などの臨床症状から LAD が疑われた場合、顆粒球機能検査 (遊走能、貪食能、接着能) を実施する。

CD11/CD18、CD15a、血小板凝集能異常などがあれば、遺伝子検査 (保険診療) を行い、診断を確定することが推奨される。

診断基準：

##### 1) LAD-I

好中球の CD18 発現が低下 (正常の 5%未満) し、*ITGB2* の遺伝子変異あるいは mRNA の欠損がある。LAD-I の中でも CD18 が発現している、もしくは発現が低下している症例が存在するが CD11 の低下が診断に有用である。

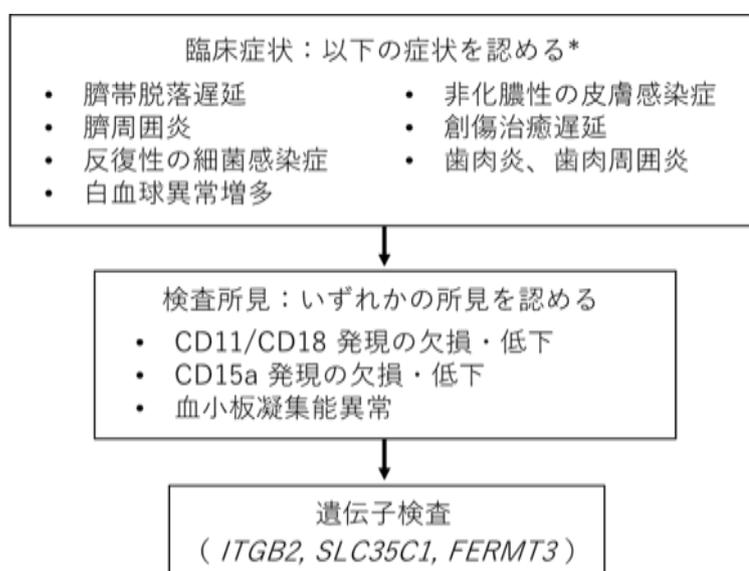
##### 2) LAD-II

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

### 3) LAD-III

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

なお、LAD の臨床症状では、反復性あるいは難治性の細菌感染症や真菌感染症、白血球増多 (25,000/ $\mu$ 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<sup>[20, 21]</sup>。軽症～中等症の患者では、従来 of 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<sup>[24]</sup>。出血性合併症の管理として、遺伝子組換え活性型第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<sup>[23]</sup>。

### 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2-17]</sup>。移植後の混合キメリズムは 43% で認められ、CD18 陽性好中球が 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 陽性好中球と単球の発現は 20% 以上必要と推測されている<sup>[13]</sup>。

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<sup>[3, 15, 18, 19]</sup>。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<sup>[15, 18, 19]</sup>。

LAD- I および LAD-III の移植における Event-free survival への影響を調べた多変量解析では、移植ソースとして、骨髄移植に対して臍帯血移植[HR 3.03 (0.90-10.36)]、末梢血幹細胞移植[HR 1.92 (0.71-5.14)]では有意差はない<sup>[3]</sup>。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<sup>[15, 20]</sup>。

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<sup>[15]</sup>。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<sup>[1-3]</sup>。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-Groszpierska 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<sup>[1]</sup>。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<sup>1)</sup>。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 (SDS)

### 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<sup>[1]</sup>により初めて報告された。骨髄異形成症候群 (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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。

#### 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<sup>[4]</sup>。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。<sup>[5-8]</sup> *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<sup>[4]</sup>。*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<sup>[7,9]</sup>。*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<sup>[10]</sup>。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<sup>[8, 11]</sup>。

#### 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<sup>[12]</sup>。

## 2) 身体所見

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、**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<sup>[13]</sup>。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<sup>[14, 15]</sup>。

## 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<sup>[16]</sup>。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<sup>[17, 18]</sup>、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<sup>[19-21]</sup>。

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		
			網赤血球	60,000 / $\mu$ L 未満
			好中球	1,000 / $\mu$ L 未満
			血小板	50,000 / $\mu$ 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 / $\mu$ L 未満
			好中球	1,000 / $\mu$ L 未満
			血小板	50,000 / $\mu$ L 未満
stage4	重症	以下の2項目以上を満たす		
			網赤血球	40,000 / $\mu$ L 未満
			好中球	500 / $\mu$ L 未満
			血小板	20,000 / $\mu$ L 未満
stage5	最重症	好中球 200 / $\mu$ 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 / $\mu$ L 未満
			血小板	20,000 / $\mu$ 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

- a. 好中球減少（1500 / $\mu$ L 未満）（3 か月間に少なくとも2回）
- b. 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）

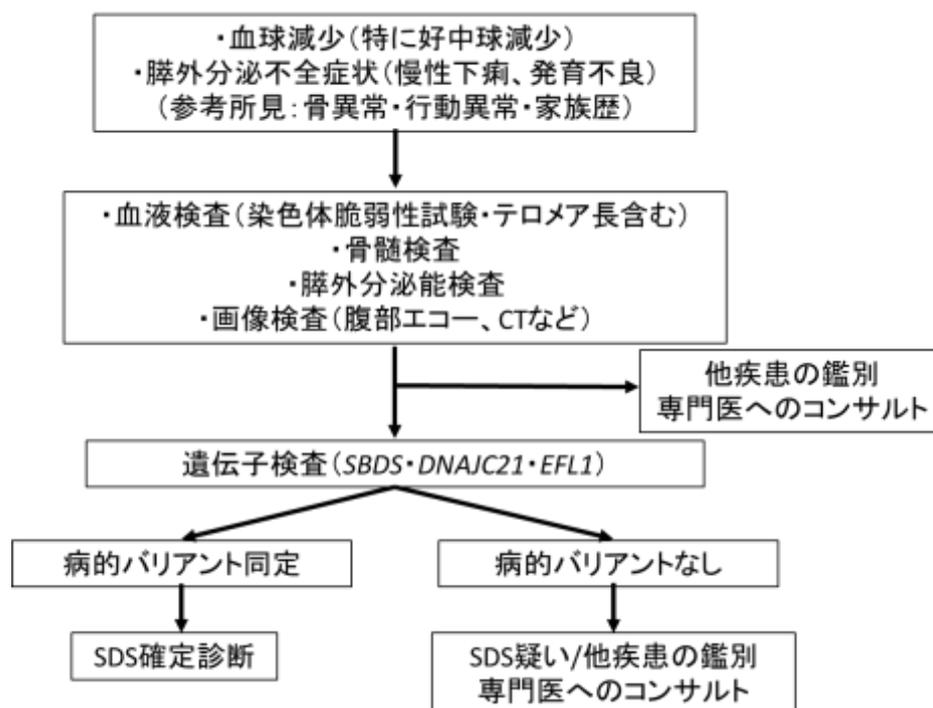
#### a. HbF の持続高値

- b. 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

- a. 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）  
（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 の発症前に移植を行うことが望ましい<sup>[13, 22, 23]</sup>。

#### (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<sup>[22, 23]</sup>。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<sup>[19-21]</sup>。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<sup>[24]</sup>。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<sup>[15]</sup>。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<sup>[13, 25]</sup>。MDS/AML 合併例は予後不良である<sup>[26]</sup>。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

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) Bezzerri, 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<sup>[1]</sup>。

#### 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<sup>[2,3]</sup>。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<sup>[1]</sup>。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<sup>[1,2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。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、定期的な骨髄検査で細胞形態、細胞密度、および核型を評価することが MDS 進展の早期検出に有用である可能性がある<sup>[4,5]</sup>。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。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<sup>[1]</sup>。TP53 遺伝子の体細胞バリエントが MDS/AML の発症リスクの程度と関連している可能性がある<sup>[6,7]</sup>。

## 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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関連する可能性などの交絡から明確には示されていない<sup>[3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。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<sup>[1,3]</sup>、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.

## 慢性肉芽腫症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease: CGD）は、殺菌作用を示す活性酸素の産生障害によって、乳児期から重篤な感染症を繰り返す食細胞機能異常症である。国内では約300名が登録され、発症割合は16万人あたり約1人と推定される希少疾患である。日本人では、X連鎖遺伝のgp91<sup>phox</sup>型CGD（X-CGD）が約70%を占めるため、男女比はおおよそ7：1であり、地域による分布の偏りはない。

本来、好中球や単球、マクロファージなどの食細胞では、NADPHオキシダーゼ複合体によって活性酸素が産生され、病原体を殺菌する。しかし、本疾患では、NADPHオキシダーゼ複合体を構成するタンパク質の先天的な異常によって、活性酸素の産生が障害され殺菌能が低下する。特に、非H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>産生カタラーゼ陽性菌に対する殺菌作用が著明に低下するため、肺や肝臓、リンパ節、皮膚、骨など全身の臓器で、これらの病原体による感染症を発症する。また、さまざまな臓器で炎症に伴う肉芽腫が形成され、特に、広義の炎症性腸疾患に分類される肉芽腫性腸疾患は、本疾患の約半数に合併する。

本疾患の診断では、dihydrorhodamine 123（DHR123）を用いた食細胞機能検査（殺菌能検査）と遺伝子検査が有用である。治療は、主に対症療法と感染予防治療が行われ、根治療法として造血幹細胞移植が有効である。造血幹細胞移植を行わない場合、成人期に達する割合は約40%と推定され、結婚や出産[1]、成人病などを考慮し成人診療科との連携が必要となる。また、本疾患は遺伝性疾患のため、適切な時期に遺伝カウンセリングを実施することが推奨される。

#### 病因・病態

NADPHオキシダーゼ複合体は、主に、細胞膜タンパク質のgp91<sup>phox</sup>とp22<sup>phox</sup>、および細胞質内タンパク質のp47<sup>phox</sup>、p67<sup>phox</sup>、p40<sup>phox</sup>で構成される。この構成タンパク質のいずれかが障害されると活性酸素の産生障害をきたし、CGDを発症する。また、CYBC1はgp91<sup>phox</sup>の発現に関与するタンパク質で、CYBC1の機能喪失変異によってgp91<sup>phox</sup>の発現が低下し、CGDを発症する[2]。この構成成分により、本疾患は6つの病型（gp91<sup>phox</sup>型、p22<sup>phox</sup>型、p47<sup>phox</sup>型、p67<sup>phox</sup>型、p40<sup>phox</sup>型、CYBC1型）に分類される。このうち、gp91<sup>phox</sup>をコードするCYBBは、X染色体に存在するため、gp91<sup>phox</sup>型CGDはX連鎖の遺伝形式を

示し（X-CGD）、他の5病型は常染色体劣性の遺伝形式を示す（AR-CGD）。国内では、X-CGDの頻度が約70%を占めるため、CGDは男性に多くみられる[3]。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

AR-CGDでは、X-CGDよりも感染症の罹患頻度が低い傾向がみられるが、重篤な感染症やBCG感染症を発症する危険性はX-CGDと同様に高い[4, 5]。

#### 1) 感染症

乳児期から深部感染症を繰り返し、難治性の経過を示す。主な感染症は、肺炎、膿瘍形成（皮下膿瘍、肝膿瘍、肺膿瘍、肛門周囲膿瘍、脳膿瘍）、化膿性リンパ節炎、骨髄炎、菌血症、蜂窩織炎、髄膜炎などである。

罹患部位によって原因菌は異なるが、主な病原体は、アスペルギルス、ブドウ球菌、セパチア、ノカルジア、非結核性抗酸菌、セラチア、クレブシエラ、緑膿菌、大腸菌、カンジダなどである[6]。また、BCGワクチン接種により、BCG感染症を発症する。

#### 2) 肉芽腫病変

CGDでは、呼吸器系、消化管、腎尿路系、リンパ節、肝臓、脾臓、脳、眼などあらゆる臓器で、炎症に伴い肉芽腫が形成される。詳細な機序は検討中だが、アポトーシスを起こした細胞に発現するphosphatidyl-serineの表出障害とエフェロサイトーシスの低下[7]、オートファジーの障害、IL-18の過剰産生[8]に伴うTNF $\alpha$ とIL-6の産生亢進[9]などの関与が報告されている。

また、これらの過剰炎症の機序に関連して、本疾患では肉芽腫性腸疾患を合併する。CGDに関連する腸疾患は、①肉芽腫性腸炎（CGD腸炎）、②閉塞性病変、③肛門周囲膿瘍・痔瘻に大別される。CGD腸炎は広義の炎症性腸疾患に分類され、下痢や血便、腹痛、発熱などの症状が持続する。閉塞性病変は、上部および下部消化管に発症し、肉芽腫により腸管壁が肥厚し、通過障害や逆流性食道炎をきたす。肛門病変の多くは、CGD腸炎や狭窄性病変に合併する。

### 2) 身体所見

成長障害や脾腫をきたすことがある。

### 3) 検査所見

血液検査では、顆粒球機能検査で殺菌能（活性酸素産生能）の欠損あるいは低下がみられる。

CGD腸炎では、内視鏡検査で非特異的な炎症性腸疾患の所見として血管透見像の消失や易出血、潰瘍などの所見を呈する。病理組織検査では、肉芽腫形成や泡沫状組織球の集簇、炎症細胞浸潤を特徴とする。

#### 4) 鑑別診断

白血球接着不全症や高IgE症候群では、CGDで易感染性を示す病原体によって感染症を発症することが多い。また、サルコイドーシスは類上皮細胞やリンパ球浸潤を伴う肉芽腫を形成する。そのため、これらの疾患の鑑別を要する。

#### 5) 重症度分類

##### 1) 重症（全症例の90%）

食細胞の活性酸素産生能が全くみられず、抗菌薬や抗真菌薬等の感染予防（ST合剤・イトラコナゾールの内服、IFN $\gamma$ 皮下注）を行っても深部感染症が続発する症例。

##### 2) 中等症（全症例の10%）

活性酸素産生能を有する食細胞が5%程度、あるいはIFN $\gamma$ 療法によって活性酸素産生能が誘導される症例。X-CGD保因者で、X染色体の不活化により活性酸素産生能を有する食細胞が5%程度存在する症例。抗菌薬や抗真菌薬などの感染予防によって深部感染症を発症しない症例。

##### 3) 軽症（なし）

上記の感染予防が不要な症例。

### 診断

感染症や腸疾患などの臨床症状からCGDが疑われた場合、顆粒球機能検査（保険診療）により殺菌能を測定する。その際、DHR法を用いたフローサイトメトリー検査が推奨される。細胞膜タンパク質（gp91<sup>phox</sup>、p22<sup>phox</sup>）の発現は、抗gp91<sup>phox</sup>モノクローナル抗体（7D5）を用いたフローサイトメトリー解析で評価できる。また、細胞質内タンパク質（p47<sup>phox</sup>、p67<sup>phox</sup>）の発現は、各モノクローナル抗体を用いたウエスタンブロット解析やフローサイトメトリー解析で評価できる。これらタンパク質の発現解析は検査施設では実施できないが、日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）へ相談することとよい。

CGDの疾患関連遺伝子は、*CYBB* (gp91<sup>phox</sup>)、*CYBA* (p22<sup>phox</sup>)、*NCF1* (p47<sup>phox</sup>)、*NCF2* (p67<sup>phox</sup>)、*CYBC1* (CYBC1) であり、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。

#### （1）診断基準

##### 1) 確定診断

末梢血好中球の活性酸素産生能が5%未満で、以下のいずれかを満たす。

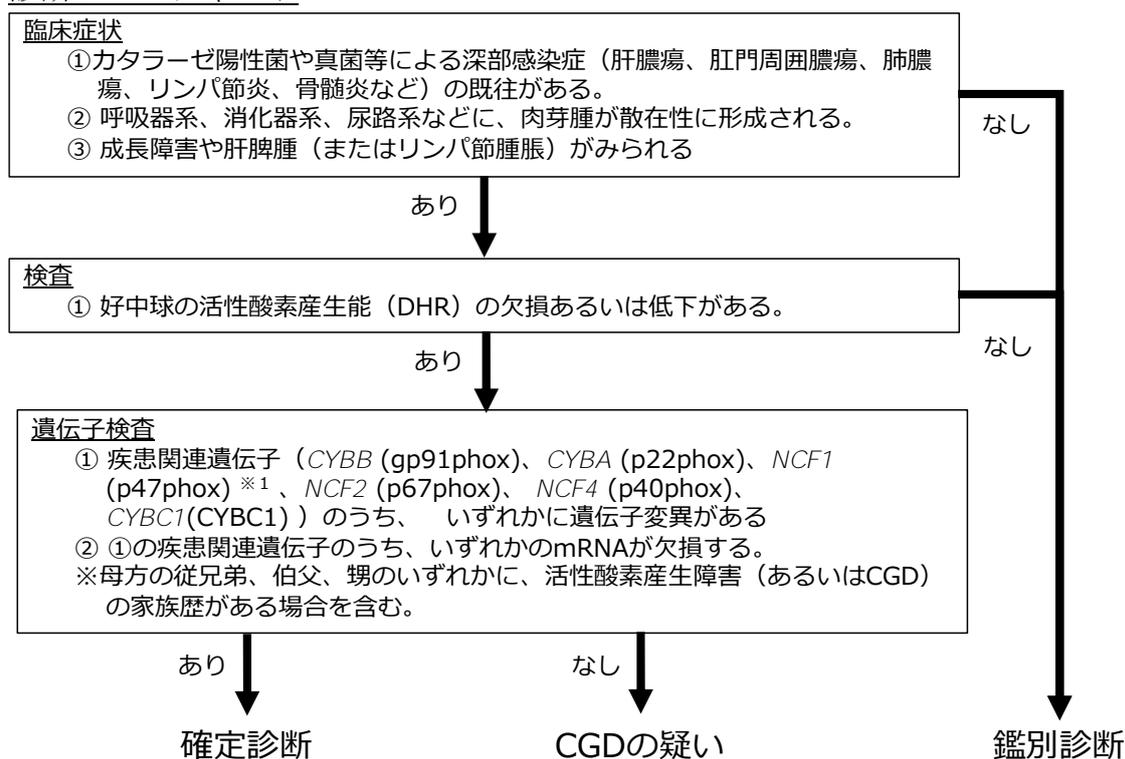
- ① 疾患関連遺伝子（*CYBB* (gp91<sup>phox</sup>)、*CYBA* (p22<sup>phox</sup>)、*NCF1* (p47<sup>phox</sup>)、*NCF2* (p67<sup>phox</sup>)、*NCF4* (p40<sup>phox</sup>)、*CYBC1* (CYBC1) ) のうち、いずれかに遺伝子変異がある。
- ② ①の疾患関連遺伝子のうち、いずれかのmRNAが欠損する。
- ③ 母方の従兄弟、伯父、甥のいずれかに、活性酸素産生障害（あるいはCGD）の家族歴がある。

## 2) CGD疑い

末梢血好中球の活性酸素産生能が5%未満で、以下のいずれかを満たす。

- ① カタラーゼ陽性菌や真菌等による深部感染症（肝膿瘍、肛門周囲膿瘍、肺膿瘍、リンパ節炎、骨髄炎など）の既往がある。
- ② 呼吸器系、消化器系、尿路系のいずれかに、肉芽腫が散在性に形成される。
- ③ 成長障害や肝脾腫（またはリンパ節腫脹）がみられる。

### 診断フローチャート



※1. *NCF1*には2つの偽遺伝子（*NCF1b*, *NCF1c*）があるため、エクソン2のc.73-74del GTを含んだGene Scanによる量比解析およびMLPA法による偽遺伝子とのcross over解析が必要

## 治療

### (1) 感染症の予防

定期的な通院と検査、予防内服を継続し、感染症を早期に発見して重症化を防ぐことが重要となる。複数の後方視的検討により、ST合剤による細菌感染症の罹患頻度の減少が報告されている[10, 11]。また、イトリコナゾールにより、真菌感染症の予防効果が報告されている[12]。ST合剤とイトリコナゾールの予防内服は、すべてのCGD症例で推奨される。

IFN $\gamma$ 療法は、国内で臨床試験が行われ、約1/3の症例でCRP低下や感染症の罹患頻度の減少が認められた[13]。

### (2) 対症療法

病原体の同定および抗菌薬の感受性検査に基づき、適切な抗菌薬と抗真菌薬を選択する。病原体が同定されない場合、CGDの感染症で比較的頻度の高い病原体を標的とした抗菌薬と抗真菌薬を選択する。

CGD腸炎では、炎症性腸疾患に準じたステロイドや免疫調節薬による治療が報告されているが、感染症のリスクが高く、確立された治療法はない。そのため、JSIADや専門医療機関と連携し診療を行う。

### (3) 根治療法

造血幹細胞移植は、重症CGD症例および重篤な感染症に罹患したことのあ  
るCGD症例に推奨される。国内の報告（TRUMP報告2016）によると、臍帯  
血造血幹細胞移植と比較して、骨髄造血幹細胞移植の方が有意に優れていた。

今後、造血幹細胞移植における前処置やHLA半合致移植（ハプロ移植）の  
検討のほか、レンチウイルスベクターを介した造血幹細胞遺伝子治療[14]の開  
発が期待される。

## フォローアップ指針

定期的な血液検査（ $\beta$ Dグルカン、真菌抗原検査を含む）を行い、異常な兆候  
がある場合、速やかにCT検査などの画像評価を行い、感染症の早期発見に務め  
る。

## 診療上注意すべき点

BCG感染症やアスペルギルスなど日和見感染症だけでなく、乳児期に腸炎や  
肛門周囲膿瘍を初発症状とすることもある。

## 予後、成人期の課題

重症感染症やBCG感染症をきっかけに、免疫不全症が疑われ診断されることが多い。造血幹細胞移植を行わない場合、成人期に達する症例は約40%と推定され、結婚や出産[1]、成人病などを考慮し成人診療科との連携が必要となる。また、小児期に診断される場合が多いため、遺伝カウンセリングは小児期だけでなく、患者が成人期（あるいは遺伝を理解できる年齢）に達した段階でも、実施することが推奨される。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾患
- 指定難病

## 2章 推奨

CQ1. 慢性肉芽腫症に対して、生ワクチンや不活化ワクチンの接種は可能か？

### 推奨

BCG ワクチンの接種は禁忌である。

しかし、BCG ワクチン以外の生ワクチンと不活化ワクチンは、積極的に接種することが推奨される。

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

### 要約

BCG ワクチンの接種時期は、乳幼児の結核予防効果を高める目的で、平成 17 年に 4 歳未満から生後 6 か月未満へ変更されたが、平成 25 年以降は生後 1 歳までとなった。標準的な接種期間は生後 5~8 か月となっているが、自治体によっては、より早い時期に BCG ワクチンを接種することが勧められている。本疾患は、BCG 菌を含む抗酸菌および非結核性抗酸菌など細胞内寄生菌に対して易感染性を示す。BCG ワクチンの接種時期が早まることで、CGD の診断前に BCG ワクチンが接種され、重篤な BCG 感染症を発症する危険性が高まる。

### 解説

本疾患は、食細胞機能異常症であり、リンパ球を主体とする獲得免疫に異常はみられず、ウイルスに対する抗体産生能は維持される。そのため、麻疹や風疹、流行性耳下腺炎、ロタウイルス胃腸炎などウイルス感染症予防の生ワクチンでは、積極的な接種が推奨される。獲得免疫は障害されないため、細菌を含む不活化ワクチンの接種も推奨される。なお、T 細胞機能不全やメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症では、重篤な播種性 BCG 感染症を合併する頻度が高いが、CGD ではワクチン接種局所や所属リンパ節に留まりやすい傾向がみられる。

CQ2. インターフェロン $\gamma$ 療法は、感染予防として必要か？

### 推奨

難治性あるいは重篤な感染症を繰り返す CGD 患者に対して、インターフェロン $\gamma$ 療法を併用することを考慮しても良い。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

### 要約

難治性あるいは重篤な感染症を繰り返す場合、国内の臨床試験に基づき、インターフェロン $\gamma$ 皮下注療法による感染予防を考慮しても良い。なお、インターフェロン $\gamma$ 皮下注療法による感染予防について、欧米で大規模な二重盲検比較試験が実施され、重篤な感染症の予防効果が報告されたが、異論もあり、欧州ではあまり普及していない。

### 解説

1994年に崎山らは、国内のCGD患者を対象として、「慢性肉芽腫症におけるインターフェロン $\gamma$ 長期投与の感染抑制効果」を検証する臨床試験を実施し、約1/3の患者でCRPの低下と感染症の罹患頻度が減少したことを報告した<sup>[13]</sup>。有効例のうち、スプライス異常によってCGDを発症した患者の一部で、mRNAが是正され活性酸素が産生される機序が報告された。

**CQ3.** 慢性肉芽腫症に関連した肉芽腫性腸炎に対して、サリドマイドによる治療は必要か？

### 推奨

慢性肉芽腫症の肉芽腫性腸炎では、サリドマイド治療を考慮しても良い。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

### 要約

慢性肉芽腫症では、感染性腸炎ではない慢性の肉芽腫性腸炎を発症することがある。これまで、炎症性腸疾患に準じて、ステロイドや免疫抑制剤による免疫抑制治療が行われてきた。これらの治療は、腸炎に対して一定の抗炎症効果がみられるが、感染症が悪化するリスクもあった<sup>[15]</sup>。慢性肉芽腫症の肉芽腫性腸炎では、易感染性を悪化させない抗炎症治療が期待されている。

サリドマイドは、炎症性サイトカインを選択的に阻害することで、病原体への生体防御反応は抑制せず、抗炎症作用を示すと考えられている<sup>[16]</sup>。海外では、小児クローン病と小児潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験（ランダム化二重盲検比較試験）が行われ、サリドマイドの有効性と安全性が報告された<sup>[17, 18]</sup>。慢性肉芽腫症では、国内外で約20名のサリドマイド治療例が報告され、重篤な感染症はみられない。なお、サリドマイド治療を行う際には、サリドマイド安全管理手順（TERMS）を遵守しなければならない。

### 解説

慢性肉芽腫症では、感染性腸炎とは異なる肉芽腫性腸炎を発症することがあり、従来、ステロイドや免疫抑制薬による治療が行われた。しかし、常に重篤な感染症のリスクに曝される免疫不全症において、これらの治療は、新たな感染症の合併や既存の感染症の悪化など、さらなる感染症のリスクが懸念される。そのため肉芽腫性腸炎の治療が制限されることから、新たな治療法の開発が期待されている。

サリドマイドは、従来の免疫抑制剤と異なる機序で抗サイトカイン作用を示すため、免疫不全症でも易感染性の悪化を回避し、抗炎症作用を示す可能性がある。小児クローン病と小児潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では、約 65%で寛解あるいは改善がみられ、重症感染症の有害事象はなかった<sup>[17, 18]</sup>。慢性肉芽腫症肉芽腫性腸炎の症例報告によると、約 70%で改善がみられ、重症感染症の合併は報告されていない。なお、サリドマイドは催奇形性の強い薬剤のため、国内では TERMS によって厳密に安全管理が行われおり、治療の際には、TERMS を遵守する必要がある。また、国内では、慢性肉芽腫症肉芽腫性腸炎に対するサリドマイド医師主導治験が実施されている。

#### 参考文献

- 1) M. Hisano, K. Sugawara, O. Tatsuzawa, et al: Bacteria-associated haemophagocytic syndrome and septic pulmonary embolism caused by Burkholderia cepacia complex in a woman with chronic granulomatous disease. *Journal of medical microbiology*. 2007; 56:702-705.
- 2) GA. Arnadottir, GL. Norddahl, S. Gudmundsdottir, et al: A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun*. 2018; 9(1):4447-4455.
- 3) H. Nunoi, [Two breakthroughs in CGD studies], *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2007;30: 1-10.
- 4) D.B. Kuhns, W.G. Alvord, T. Heller, et al: Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2600-2610.
- 5) T. Ishikawa, M. Okai, E. Mochizuki, et al: BCG infections at high frequency in both AR-CGD and X-CGD patients following BCG vaccination. *Clin Infect Dis*. 2020.
- 6) J.A. Winkelstein, M.C. Marino, R.B. Johnston, et al: Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79:155-169.
- 7) J.R. Brown, D. Goldblatt, J. Buddle, et al: Diminished production of anti-

- inflammatory mediators during neutrophil apoptosis and macrophage phagocytosis in chronic granulomatous disease (CGD). *J Leukoc Biol.*2003; 73:591-599.
- 8) F.L. van de Veerdonk, C.A. Dinarello, Deficient autophagy unravels the ROS paradox in chronic granulomatous disease. *Autophagy.* 2014; 10:1141-1142.
  - 9) J. Bylund, K.L. MacDonald, K.L. Brown, et al: Enhanced inflammatory responses of chronic granulomatous disease leukocytes involve ROS-independent activation of NF-kappa B. *Eur J Immunol.* 2007; 37:1087-1096.
  - 10) D.M. Margolis, D.A. Melnick, D.W. Alling, J.I. Gallin: Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis.*1990; 162:723-726.
  - 11) Y. Kobayashi, D. Amano, K. Ueda, Y. Kagosaki, T. Usui: Treatment of seven cases of chronic granulomatous disease with sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP). *Eur J Pediatr.*1978; 127:247-254.
  - 12) J.I. Gallin, D.W. Alling, H.L. Malech, et al: Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.*2003; 348:2416-2422.
  - 13) 崎山幸雄、倉辻忠俊、布井博幸、他：慢性肉芽腫症におけるインターフェロン $\gamma$ 長期投与の感染抑制効果. *日本小児科学会雑誌.* 1994 ; 98:1048-1056.
  - 14) DB. Kohn, C. Booth, EM Kang, et al: Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease. *Nat Med.* 2020;26(2):200-206.

## 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 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) と塩素イオン (Cl<sup>-</sup>) 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>、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<sup>[3]</sup>。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。<sup>[4]</sup>

#### 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<sup>[5]</sup>。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<sup>[2, 6, 7]</sup>。

#### 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<sup>[8, 9]</sup>。

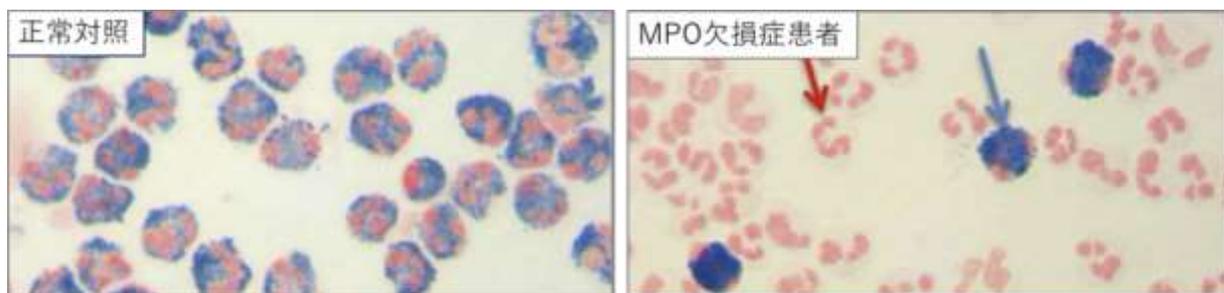
2) 身体所見

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

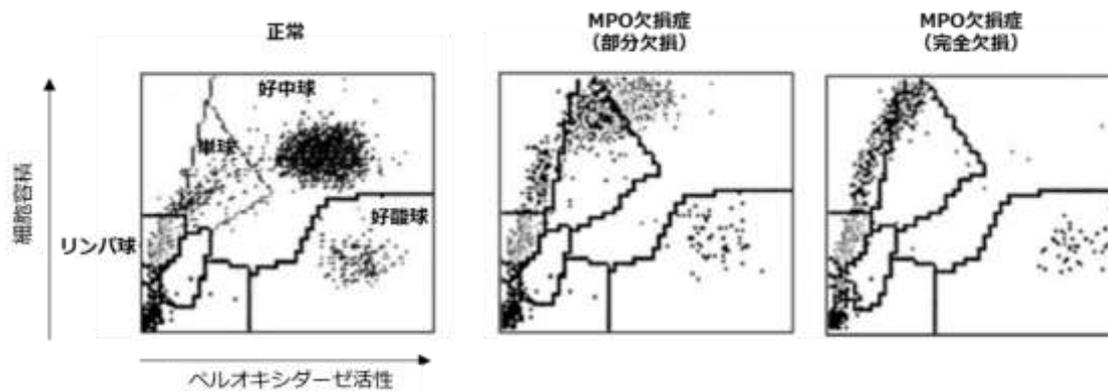
MPO 欠損症患者では、好中球のペルオキシダーゼ染色が陰性であり、診断に有用である (図 1) [10]。一部の医療機関に導入されているペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類装置では、患者の好中球が MPO 活性のない、異常な顆粒球分画として認識される (図 2) [11]。また、食細胞機能異常症遺伝子検査 (検索遺伝子: *RAC2*, *ACTB*, *FPR1*, *CTSC*, *WDR1*, *MKL1*, *SLC11A1*, *CEBPE*, *G6PD*, *MPO*) が保険適用となっており、診断に有用である。

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]

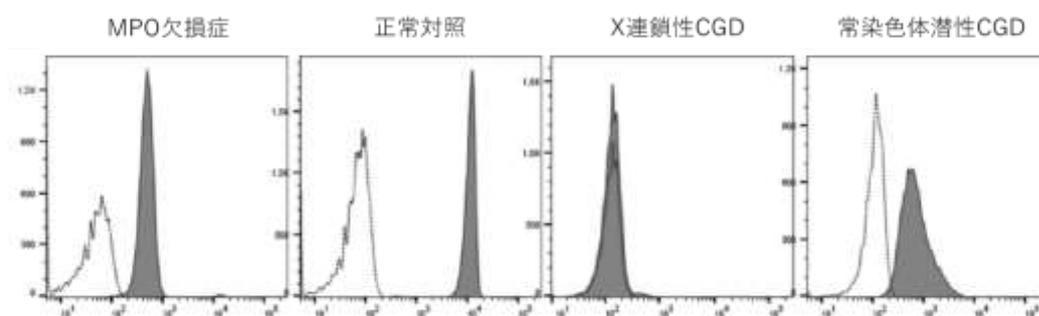


MPO 欠損症患者では、ペルオキシダーゼ活性による自動白血球分類機で白血球分画を測定した際に、ペルオキシダーゼ活性の低下により、見かけ上の好中球減少を認める。

## 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。

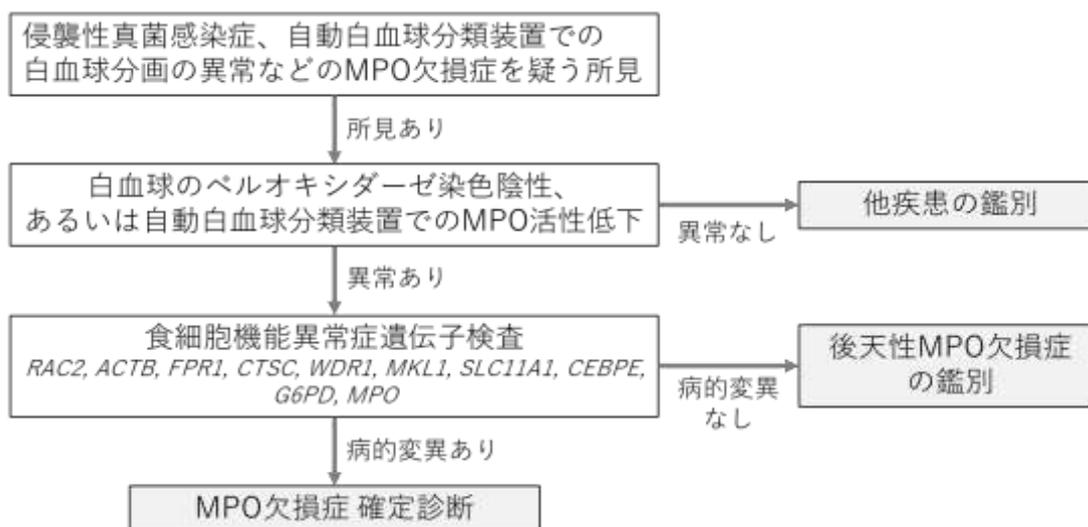
## 合併症

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<sup>6)</sup>。

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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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<sup>[1]</sup>。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<sup>[3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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。

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*, 2006. 47(3):195-199.
- 4) Nauseef W.M. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cell Microbiol* 2014; 16:1146-1155.

## メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease; MSMD) は、マイコバクテリア、サルモネラなどの細胞内寄生菌に対する易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。細胞内寄生菌の排除に IFN- $\gamma$  が重要で、患者の多くは基本病態として IFN- $\gamma$  産生障害、ないしは IFN- $\gamma$  作用障害を持つ。本症の最初の報告は 1996 年で、重篤なマイコバクテリア感染を示した 4 症例において、IFN- $\gamma$  の受容体の一つである IFN- $\gamma$ R1 の欠損が同定されている(1)。その後の検討で、現在までに 18 の遺伝子 (*IL12RB1*, *IL12B*, *IL12RB2*, *IL23R*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *CYBB*, *IRF8*, *TYK2*, *TBX21*, *RORC*, *JAK1*, *IKBKG*, *ISG15*, *SPPL2A*, *ZNFX1*) が MSMD の責任遺伝子として報告されている(2-4)。これらのうち、*CYBB*, *IKBKG* は X 連鎖の遺伝形式により、*IFNGR1*, *STAT1*, *IRF8* は常染色体顕性 (優性) 遺伝 (AD) と常染色体潜性 (劣性) 遺伝 (AR) の双方の遺伝形式により MSMD を発症する。残りの 13 遺伝子は、AR の遺伝形式を示す。このように数多くの責任遺伝子が報告されている一方で、約半数の MSMD 患者は発症原因が不明である。

#### 病因・病態

細胞内寄生菌を貪食した食細胞は IL-12 を産生する。IL-12 は T 細胞、NK 細胞に作用し、その結果 IFN- $\gamma$  が産生される。IFN- $\gamma$  により食細胞は活性化され、貪食した細胞内寄生菌の殺菌、さらなる IL-12 の産生が行われる。この IFN- $\gamma$ /IL-12 の共同作業の障害により MSMD が発症する。なかでも、細胞内寄生菌の排除の鍵となるのは IFN- $\gamma$  であり、MSMD 患者の多くは、IFN- $\gamma$  産生障害 (*IL12RB1*, *IL12B*, *IFNG*, *IRF8*, *TYK2*, *TBX21*, *RORC*, *IKBKG*, *ISG15*, *SPPL2A*)、ないしは IFN- $\gamma$  作用障害 (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*) を発症分子基盤とする(5, 6)。

MSMD は非常に稀な原発性免疫不全症であり、本邦では AD IFN- $\gamma$ R1 異常症 (6 家系 7 例)、AR IFN- $\gamma$ R2 異常症 (1 例)、AR IL-12R $\beta$ 1 異常症 (1 例)、AD STAT1 異常症 (4 家系 11 症例)、AR STAT1 異常症 (1 例)、X 連鎖 NEMO (*IKBKG*) 異常症 (1 例) の報告がある(7-15)。一方、海外では AR IL-12R $\beta$ 1 (*IL12RB1*) 異常症の頻度が高く (44%)、AD IFN- $\gamma$ R1 (*IFNGR1*) 異常症 (17%)、AR IL-12p40 (*IL12B*) 異常症 (12%) がそれに続く(5)。AD STAT1

異常症や AR IL-12RB1 異常症に代表される一部の MSMD は不完全浸透が知られており、遺伝子変異を有する無症状保因者が存在する(16)。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

結核菌、非結核性抗酸菌 (NTM)、BCG による感染症 (皮膚病変、リンパ節炎、播種性感染症) を発症する。AR IL-12RB1 異常症などの一部の MSMD では、重篤なサルモネラ感染症も認める。半数以上の患者は BCG ワクチン後の副反応を示し、接種部位のびらん・潰瘍、所属リンパ節腫大、播種性 BCG 感染症などを発症する。マイコバクテリア感染に伴う多発性骨髄炎は本症に特徴的な症状であり、特に IFN- $\gamma$  作用障害 (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*) を持つ患者で頻繁に認められる。細胞内寄生菌による一連の感染症は、難治性・反復性の経過をたどる。

一部の遺伝子異常では、細胞内寄生菌以外の病原体にも易感染性を示す。AR IL-12RB1 異常症、AR IL-12p40 異常症、ROR $\gamma$ T (*RORC*) 異常症では、慢性皮膚粘膜カンジダ感染を合併する。AR STAT1 異常症では、ヘルペス族に代表されるウイルスにも易感染性を示す。

### 2) 所見身体

NEMO 異常症では、外胚葉形成不全を合併する。ISG15 異常症では、頭蓋内石灰化を合併する。

### 3) 検査所見

- a) 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。
- b) 遺伝子検査 (*IL12RB1*, *IL12B*, *IL12RB2*, *IL23R*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *CYBB*, *IRF8*, *TYK2*, *TBX21*, *RORC*, *JAK1*, *IKBKG*, *ISG15*, *SPPL2A*, *ZNF1*) が診断に有用。これらの責任遺伝子群のうち、*IL12RB1*, *IL12B*, *IL12RB2*, *IL23R*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB*, *IRF8*, *TYK2*, *RORC*, *JAK1*, *IKBKG* は、かずさ DNA 研究所において医療保険にて検査可能 (メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症遺伝子検査: 8,000 点)。遺伝子検査提出にあたり、実施施設とかずさ DNA 研究所との間で直接契約が必要であり、詳細はリンクを参照されたい (<https://www.kazusa.or.jp/genetest/initial.html>)。ただし、約半数の症例で既知の責任遺伝子に変異を認めないことに留意が必要である。
- c) 遺伝子検査にて未知の変異が同定された場合、FACS による IFN- $\gamma$ R1 の発現低下 (AD IFN- $\gamma$ R1 異常症では IFN- $\gamma$ R1 発現亢進)、IL-12RB1 の発現低下、IFN- $\gamma$  刺激に対する STAT1 のリン酸化低下などの機能検査による変異の質的評価が診断確定に有用である(10, 17)。

4) 鑑別診断

- a) T 細胞障害を伴う既知の原発性免疫不全症、慢性肉芽腫症が主要な鑑別疾患となる。
- b) 多発性骨髄炎をきたしランゲルハンス細胞組織球症との鑑別が必要なことがある(18)。
- c) IFN- $\gamma$  に対する自己抗体が原因で、本症に類似した臨床像を呈することがある(19)。

5) 重症度分類

- a) 重症：BCG、NTM による難治性・重症感染症を起こす場合。欠損分子の機能障害の程度により重症度は異なり、一部の完全欠損症 (AR IFN- $\gamma$ R1、AR IFN- $\gamma$ R1、AR STAT1、AR IRF8) は最重症で、造血幹細胞移植が唯一の根治療法となる。
- b) 中等症：BCG、NTM による感染症に対して継続した治療や予防法を行う場合。
- c) 軽症：症状が軽微で有り、継続した治療や予防法を要しない場合。不完全浸透が知られており、遺伝子異常を持つ無症状保因者の存在も知られている。

診断

以下に示す①あるいは②のいずれかを満たした場合、MSMD と確定診断する。約半数の症例は既知の責任遺伝子に病的変異を認めず、発症原因が不明であることに留意が必要である。

① i), ii)の主要症状のうち1つ以上を満たし、かつT細胞障害を伴う既知の原発性免疫不全症、慢性肉芽腫症が否定される。

i) BCG、非定型抗酸菌 (NTM) 感染による播種性感染症や多発性骨髄炎をきたす。

ii) 難治性・反復性の BCG 感染症、NTM 感染症をきたす。

② 遺伝子検査で MSMD の既知遺伝子 (*IL12RB1*, *IL12B*, *IL23R*, *IL12RB2*, *SPPL2A*, *IRF8*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *IKBKKG*, *CYBB*, *TYK2*, *JAK1*, *TBX21*, *RORC*, *ISG15*, *ZNFX1*) に病的変異を認める。

診断フローシート



図1 MSMD 診断のフローチャート

\*クオンティフェロンで陽性コントロールの結果が測定感度以下になる場合、抗IFN-γ抗体の測定を考慮する

## 治療

播種性 BCG 感染症では、イソニアジド (INH)、リファンピシン (REF)、ストレプトマイシン (SM) が投与される。12 か月以上の治療が必要な場合が多い。*M. bovis* BCG はピナジナミド (PZA) に耐性を示すため注意が必要である。NTM に対しては、クラリスロマイシン (CAM)、エタンブトール (EB)、REF、SM、カナマイシン (KM) が用いられることが多く、少なくとも 1 年程度の治療が必要となる。同定される菌により感受性が異なるため、至適な抗菌薬の選択が重要になる(20-22)。IFN-γ 産生障害がある場合は IFN-γ の投与が治療に有効である。IFN-γ に対する反応性が低下する AD *IFNGR1* 部分欠損症でも IFN-γ 投与は有効と報告されており、そのような症例では 125-200 万単位 /m<sup>2</sup>/week (週 1-2 回で投与) の大量投与が行われている(23, 24)。一部の完全欠損症 (AR *IFN-γR1*、AR *IFN-γR1*、AR *STAT1*、AR *IRF8*) は最重症で、造血細胞移植が唯一の根治療法となる(5, 25, 26)。

### フォローアップ指針

マイコバクテリアによる感染症は難治・再発性であり、長期間にわたる抗菌薬治療が必要になることが多い。無症状期の予防的な抗菌薬投与について定まった基準はないが、特に無投薬の場合は、骨痛、慢性炎症（CRP 陽性、IgG 高値）の出現に注意をして経過観察を行う必要がある。BCG は禁忌であるが、多くの MSMD 患者において他の予防接種は可能である。他方で、ウイルスに対する易感染性を併発する AR STAT1 異常症などでは、生ワクチンの接種は禁忌となる。

### 診療上注意すべき点

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫大、貧血等を主症状とし、細胞内寄生菌感染の診断が困難な症例があるので注意が必要である。
2. 多発性骨髄炎をきたすものの、生検組織から抗酸菌の検出が困難な症例があるので注意が必要である。
3. 播種性 BCG 感染症や NTM 感染症で発症する症例が多いが、サルモネラなどそれ以外の細胞内寄生菌感染症で発症する症例も存在する。多くは、細胞内寄生菌以外の菌に対しては易感染性を認めないが、*STAT1* や *TYK2* 遺伝子異常によるものではヘルペス属を中心としたウイルスに対する易感染性を、*IL12RB1*、*IL12B* や *RORC* 遺伝子異常によるものではカンジダに対する易感染性（慢性皮膚粘膜感染）を合併する(6, 16, 27-29)。 *ISG15* 遺伝子異常では、てんかん、大脳基底核の石灰化を合併する(30)。

### 予後、成人期の課題

抗酸菌感染のコントロールが可能な症例の予後は比較的良好である。一部の完全欠損症（AR IFN- $\gamma$ R1、AR IFN- $\gamma$ R1、AR STAT1、AR IRF8）は重症で、長期生存には造血細胞移植が必要となる。AD STAT1 異常症、AD IFN- $\gamma$ R1 異常症では、児の家族解析から両親の罹患状態が判明することがある。そのような罹患患者において、慢性の多発性骨髄炎の影響で骨痛、骨変形を合併する場合があります。注意が必要である。

### 社会保障

・小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 5 食細胞機能不全症および欠損症 細分類 43

・指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 文献

1. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1941-9.
2. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):993-1000.
3. 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).
4. Yang R, Mele F, Worley L, Langlais D, Rosain J, Benhsaien I, et al. Human T-bet Governs Innate and Innate-like Adaptive IFN-gamma Immunity against Mycobacteria. *Cell.* 2020;183(7):1826-47 e31.
5. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol.* 2014;26(6):454-70.
6. Okada S, Markle JG, Deenick EK, Mele F, Averbuch D, Lagos M, et al. IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science.* 2015;349(6248):606-13.
7. Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol.* 2011;31(3):309-14.
8. Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kawaguchi H, Tsumura M, Ohno Y, et al. The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-gamma receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-gamma signal transduction. *J Med Genet.* 2007;44(8):485-91.
9. Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Hum Mutat.* 2012;33(9):1377-87.
10. Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. *Haematologica.* 2013;98(10):1641-9.
11. Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. *J Clin Immunol.* 2011;31(5):802-10.
12. Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, et al. A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Clin Immunol.* 2017;174:24-31.
13. Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, et al. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. *Int Immunol.* 2020;32(10):663-

- 71.
14. Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor beta1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against Mycobacterium avium complex infection. *Blood*. 2001;97(9):2688-94.
  15. Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, et al. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):232-41.
  16. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(6):381-402.
  17. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondaneche MC, Dupuis S, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet*. 1999;21(4):370-8.
  18. Edgar JD, Smyth AE, Pritchard J, Lammas D, Jouanguy E, Hague R, et al. Interferon-gamma receptor deficiency mimicking Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001;139(4):600-3.
  19. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med*. 2012;367(8):725-34.
  20. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
  21. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Jr., Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1-e36.
  22. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):905-13.
  23. Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, Komuro H, Shoji K, Morita K, et al. Augmentation of antitubercular therapy with IFNgamma in a patient with dominant partial IFNgamma receptor 1 deficiency. *Clin Immunol*. 2014;151(1):25-8.
  24. Sharma VK, Pai G, Deswarte C, Lodha R, Singh S, Kang LW, et al. Disseminated Mycobacterium avium complex infection in a child with partial dominant interferon gamma receptor 1 deficiency in India. *J Clin Immunol*. 2015;35(5):459-62.
  25. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2011;365(2):127-38.

26. Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, et al. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. *J Clin Immunol.* 2020;40(8):1065-81.
27. Prando C, Samarina A, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Cobat A, Picard C, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(2):109-22.
28. Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, Ramirez-Alejo N, Kilic SS, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med.* 2015;212(10):1641-62.
29. Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity.* 2006;25(5):745-55.
30. Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, Francois-Newton V, Speer SD, Yuan C, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. *Nature.* 2015;517(7532):89-93.

## 2 章 推奨

**CQ1.** BCG 接種後に接種側腋窩リンパ節腫大を発症した症例で、直ちに MSMD を疑った精査が必要か？

### 推奨

BCG 接種後に接種側腋窩リンパ腫大を発症した症例のうち、無治療で接種後 6 か月までに自然軽快した症例では、ルーチンに精査を行う必要性は低い。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

### 要約

1 歳未満で BCG 接種を受けた児のうち、接種部位の有害事象、リンパ節炎を認める頻度は、100 万人当たりそれぞれ 61.8 件、64.1 件と報告されている<sup>1)</sup>。それに基づき計算すると、本邦では年間約 80 万回の BCG 接種が行われることから、100 件程度の接種部位の有害事象ないしはリンパ節炎の発生が予測される。実際、厚生労働省の平成 25 年度の予防接種後副反応報告書集計報告書では、BCG 接種後の副反応は 174 件（平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日まで）あり、内訳は化膿性リンパ節炎（74 件）、皮膚結核様病変（40 件）、BCG 骨炎（10 件）、全身播種性 BCG 感染症（2 件）、アナフィラキシー（1 件）、その他（45 件）と報告されている。報告漏れも考えると、実臨床での BCG 接種後の有害事象の頻度はさらに高いと予想される。一方、MSMD は稀少疾患であり、本邦での報告例は 20 例程度に限られている<sup>2-10)</sup>。

### 解説

MSMD 患者の多くは、BCG による有害事象を経験するが、その病変は局所に留まらず、多発性骨髄炎のような全身的な有害事象に進展することが多い<sup>1)</sup>。そのため、BCG 接種後に接種側腋窩リンパ腫大を発症した症例のうち、無治療で接種後 6 か月までに自然軽快した症例では MSMD の可能性は低いと考えられる。一方で、治療反応性の悪い症例や、所属リンパ節に留まらず播種性 BCG 感染症を呈した場合、またサルモネラなど他の病原体に対しても易感染性を合併する場合は、慢性肉芽腫症や MSMD の鑑別が必要となる。

### 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 6 件を参考論文にした。さらに、重要論文と考えられる 4 件を参考文献として追加した。

1. “BCG” AND “adverse” AND “frequency” 776 件
2. “mendelian susceptibility to mycobacterial diseases” AND “Japan” 20 件

#### 参考文献

- 1) Huang W, Chiu NC, Chi H, Huang FY, Huang CY. Inoculation age of bacillus Calmette-Guerin Tokyo-172 strain and vaccine-related adverse reactions in Taiwan birth cohort of 2012-2017. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(7):e1554-e9.
- 2) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, et al. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol*. 2011; 31(3):309-14.
- 3) Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kawaguchi H, Tsumura M, Ohno Y, et al. The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-gamma receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-gamma signal transduction. *J Med Genet*. 2007; 44(8):485-91.
- 4) Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Hum Mutat*. 2012; 33(9):1377-87.
- 5) Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. *Haematologica*. 2013; 98(10):1641-9.
- 6) Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, et al. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. *J Clin Immunol*. 2011; 31(5):802-10.
- 7) Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, et al. A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Clin Immunol*. 2017; 174:24-31.
- 8) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, et al. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. *Int Immunol*. 2020; 32(10):663-71.
- 9) Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor beta1 chain-encoding gene is associated with

impaired immunity against Mycobacterium avium complex infection. Blood. 2001; 97(9):2688-94.

- 10) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, et al. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140(1):232-41.

## CQ2. 重篤な症状を示す MSMD において造血細胞移植は必要か？

### 推奨

AR STAT1、AR IFN- $\gamma$ R1、AR IFN- $\gamma$ R2、AR IRF8 完全欠損症では、重篤な症状に対して造血細胞移植が必要となる。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

MSMD 患者は、難治性・反復性のマイコバクテリア感染症を示すものの、抗菌薬によりコントロール可能であることが多く、通常は移植適応とならない。一方、IFN- $\gamma$  シグナル伝達が完全に欠如した AR STAT1 欠損症、AR IFN- $\gamma$ R1 欠損症、AR IFN- $\gamma$ R2 欠損症では、抗菌薬によるマイコバクテリア感染症の制御ができないため造血細胞移植が必要となる。また AR IRF8 異常症では、マイコバクテリア以外の病原体にも易感染性を示し、重篤な経過をたどるために造血細胞移植が行われる。マイコバクテリアに選択的に易感染性を示す一部の NEMO 患者は MSMD に含まれるが、その移植適応については他の項目で議論されるため本項では言及しない。

### 解説

生体は肉芽腫を形成することで、マイコバクテリアの増殖を阻害する微小環境を構築する。IFN- $\gamma$  のシグナル伝達が完全に欠如した患者は、肉芽腫の形成が著しく障害されており、マイコバクテリア感染は非常に重篤となる。これまでの報告では、AR IFN- $\gamma$ R1 完全欠損症の 12 例で造血幹細胞移植が報告されており、うち 4 例で長期生存が得られている<sup>1)</sup>。これらの患者は、IFN- $\gamma$  不応状態により二次的に血清中の IFN- $\gamma$  が高値となり、それがドナー細胞に有害に働くため移植成績が悪いと考えられていた。一方、同様の機序で発症する AR IFN- $\gamma$ R2 完全欠損症では、造血細胞移植が行われた 6 例中 5 例で長期生存が得られている<sup>1)</sup>。そのため、IFN- $\gamma$  シグナルが完全に欠損した患者に対する移植成績は、症例の蓄積に基づく再検証が必要である。AR STAT1 完全欠損症は、IFN- $\gamma$  に加えて IFN- $\alpha/\beta$  に

も不応を示す。そのため細胞内寄生菌に加えて、ウイルスに対しても易感染性を示す。本症は非常に重篤で、過去に報告されている 24 例のうち長期生存例は 7 例に限られており、全例が造血細胞移植により骨髄再構築が得られた症例である(造血細胞移植は 24 例中 12 例で施行)<sup>2)</sup>。AR IRF8 欠損は、これまで 2 例が報告されているが、いずれの症例も乳児期に造血細胞移植を受け、致命的経過を免れている<sup>3)</sup>。

### 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 1 件を参考文献とした。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。

1. “mendelian susceptibility to mycobacterial disease” AND “transplantation”  
26 件

### 参考文献

- 1) Tovo PA, Garazzino S, Saglio F, Scolfaro C, Bustamante J, Badolato R, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation in a patient with complete IFN-gamma receptor 2 deficiency: A case report and literature review. *J Clin Immunol.* 2020; 40(8):1191-5.
- 2) Le Voyer T, Sakata S, Tsumura M, Khan T, Esteve-Sole A, Al-Saud BK, et al. Genetic, Immunological, and clinical features of 32 patients with autosomal recessive STAT1 deficiency. *J Immunol.* 2021.
- 3) Radwan N, Nademi Z, Lum SH, Flood T, Abinun M, Owens S, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in patients with mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Clin Immunol.* 2021.

## そのほかの白血球機能異常

### 1 章 疾患の解説

#### 1. Beta-Actin deficiency

##### 疾患背景

$\beta$ -actin 欠損症はアクチン重合経路の機能障害による好中球遊走能異常を来す先天性免疫異常症で、遺伝様式は常染色体顕性（優性）遺伝を示し、責任遺伝子は *ACTB* である。 $\beta$ -actin の機能障害に関連する疾患は 2 病型（Baraitser-Winter syndrome: BWS, juvenile-onset dystonia: DJO）が報告されている。DJO および BWS は奇形を伴う神経症状を呈する疾患として報告されており、易感染性は主要症状として記載されていない。好中球機能障害を主要症状として報告したのは、Nunoi ら(1)による本邦の 1 例のみである。したがって本項では、Nunoi らの報告例を参考に記載する。

##### 病因・病態

アクチン重合経路の中心的役割を担う  $\beta$ -actin をコードする *ACTB* のヘテロ接合性変異により発症する。変異アレルの優性阻害効果により profilin などのアクチン関連タンパク質の結合が障害され、アクチン重合が阻害されることにより遊走能異常をきたすと考えられている(2)。好中球や神経細胞の遊走能異常により種々の症状を発症する。

##### 臨床像

- ① 臨床症状：好中球機能障害に基づく感染症状と精神発達遅滞を主とする神経症状を呈する。報告例では、再発性口内炎、再発性中耳炎、虹彩炎、多発性毛嚢炎を認め、中等度の精神発達遅滞、甲状腺機能低下症も認めていた[1]。
- ② 身体所見：低身長、精神発達遅滞、光線過敏症
- ③ 検査所見：好中球分画の異常を伴わない白血球減少、血小板減少、血清 IgG 上昇、IgE 上昇などを呈する。

##### 診断

再発性口内炎や中耳炎など易感染性および、精神発達遅滞や多系統の外表面奇形を認める症例では本疾患を考慮する。*ACTB* の病的変異が同定された場合に診断を確定する。

##### 治療

予防的抗菌薬・抗真菌薬投与が必要で、根治療法は造血細胞移植である。

#### 2. Localized juvenile periodontitis

##### 疾患背景

若年性歯周炎 (juvenile periodontitis) は、10～30 歳代の若年で発症し、家族性集積を認める侵襲性の歯周炎である。病変が第一臼歯や切歯周囲に局限するものを、限局性若年性歯周炎 (localized juvenile periodontitis) と呼ぶ。アフリカ系人種で有病率が高く、約 3%と見積もられている(3, 4)。Fc ガンマ受容体やインターロイキンに関連するさまざまな遺伝子の遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) が本症の発症に関連すると考えられているが [3]、本項では好中球遊走能に関わる遺伝子である *FPR1* (Formyl Peptide Receptor 1) に着目する。

### 病因・病態

*FPR1* は G タンパク質共役型受容体に属し、好中球に高発現する。好中球走化性誘因物質である N ホルミルペプチドに結合し、炎症巣へ好中球を誘導する役割を担う。HapMap 計画を用いた解析により、*FPR1* c.348C<T の SNP が疾患高リスクと考えられており(5)、ホモ接合性変異では好中球遊走能低下が示唆されているが詳細なメカニズムは明らかになっていない(6)。

### 臨床像

- ① 臨床症状：10～30 歳代の若年層に発症し、急速に進行する歯周炎と炎症に伴う歯牙欠損を認める。病変は第一臼歯や切歯に局限し、全身症状は伴わない。
- ② 身体所見：歯肉炎、歯牙欠損。
- ③ 検査所見：本疾患に特徴的な検査所見はない。

### 診断

若年で臼歯や切歯に局限した歯周炎を認めた場合に診断する。疾患高リスクとなる SNP は数多く同定されているが、本疾患は単一遺伝子疾患とは考えられていないため遺伝子診断の重要性はそれほど高くない。

### 治療

本疾患に特異的な治療は存在せず、歯科的治療を行う。予防的抗菌薬投与は行われていない。

## 3. Papillon-Lefèvre syndrome

### 疾患背景

Papillon-Lefèvre syndrome (PLS) は若年発症の重症歯周炎と掌蹠角化症を特徴とし、常染色体潜性 (劣性) の遺伝様式を示す(7, 8)。有病率は 100 万人あたり 1～4 人とされており(9)、本邦では 3 家系 3 症例の報告を認めるのみの稀少疾患である(10, 11)。責任遺伝子は cathepsin C (CTSC) をコードする *CTSC* である。

## 病因・病態

CTSC は好中球アズール顆粒に含まれるエラスターゼやカテプシン G、プロテアーゼ 3 などのセリンプロテアーゼの活性化を行い、免疫・炎症反応に関与する。CTSC の機能障害により成熟好中球による NETs 形成が阻害されるという報告もあるが(12)、歯周炎に関しては細菌増殖よりも前炎症性サイトカインやケモカインの分解が阻害される影響が大きいと考えられている(8)。また、表皮細胞の分化や落屑にも CTSC の活性化が関与しており、皮膚症状の病因と考えられている(13)。

## 臨床像

- ① 臨床症状：幼少期から歯周炎を発症し、乳歯および永久歯の欠損を来す。乳歯の萌出後、間もなく高度の歯肉炎を発症し歯周病を引き起こす。歯周病は口臭とリンパ節腫大を伴う。歯牙脱落后あるいは抜歯後、速やかに炎症は沈静化するが新たな乳歯の萌出により再燃するのが特徴である。歯周炎と同時期に掌蹠角化症も発症し、徐々に範囲が拡大していく。多発毛嚢炎や腹部膿瘍などの細菌感染症も発症する。頭蓋内石灰化や精神発達遅滞の報告もある(14)。
- ② 身体所見：角化症（手掌、足底、踵、肘など）、歯周炎、精神発達遅滞、毛嚢炎
- ③ 検査所見：好中球機能障害を認めるが好中球減少は認めない。本疾患に特徴的な血液生化学的検査所見はない。

## 診断

幼少期に再発する歯周炎と掌蹠角化症を認めた場合、本疾患を疑い遺伝子検査を行う。CTSC に病的変異を認めた場合診断を確定する。

## 治療

歯周炎に対する歯科的治療と抗菌薬内服、皮膚症状に対する皮膚軟化剤や角栓溶解剤などの対症療法が主である。レチノイン酸内服が治療的あるいは予防的効果があるとする報告もある。近年では、リコンビナント CTSC による酵素補充療法が新たな治療法として期待されている。

## 4. WDR1 deficiency

### 疾患背景

WDR1 欠損症は白血球細胞骨格の異常により軽度好中球減少症、易感染性、創傷治癒遅延、難治性口内炎などを示す。actin-interacting-protein 1 (AIP1) をコードする *WDR1*(WD repeat protein 1)の病的変異により発症し、遺伝様式は常染色体潜性（劣性）遺伝を示す。これまで 7 家系 12 症例の報告のみで、本邦における本症例の報告はない(15-17)。

## 病因・病態

AIP1 は cofilin、F-actin と 3 量体を形成し F-actin の重合を解体することにより、白血球遊走能を制御する(15)。AIP1 の機能障害によりアクチン重合が解体されず、細胞質内の細胞骨格形成が阻害されることで遊走障害や細胞分裂障害を来す。さらに本症では、T 細胞活性化障害と B 細胞分化障害も来すと考えられている(17)。

## 臨床像

- ① 臨床症状：再発性口内炎はほぼ必発で、繰り返す感染症を発症し、軽度好中球減少症を認める。自己炎症性疾患を示す症例では、周期性発熱や血小板減少症を認める。低ガンマグロブリン血症や軽度精神発達遅滞、外表奇形を呈する症例も認められる(16)。
- ② 身体所見：難治性口内炎、精神発達遅滞、前額突出、眼間解離
- ③ 検査所見：軽度好中球減少、低ガンマグロブリン血症、血小板減少などを認める。自己炎症性疾患像を示す症例では高フェリチン血症、高 IgA 血症などが認められる。

## 診断

難治性口内炎、好中球減少症、自己炎症性疾患などから本疾患を疑う。

*WDR1* の病的変異が認められた場合診断を確定する。

## 治療

症例報告レベルの根拠しかないが、予防的抗菌薬投与や免疫グロブリン補充など対症療法が主である。報告例のうち 1 例は播種性水痘感染症により死亡している。感染症コントロールに難渋する症例では造血幹細胞移植も考慮される。

## 5. Cystic fibrosis

### 疾患背景

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis: CF) は膵外分泌機能不全による脂肪吸収障害と細菌のコロニー形成による肺閉塞性疾患を主症状とし、多臓器に渡る幅広い臨床像を示す。責任遺伝子は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) をコードする *CFTR* で、遺伝様式は常染色体潜性 (劣性) 遺伝を示す。欧米人で有病率が高く 2,500 人に 1 人であるが(18)、本邦においては約 200 万人に 1 人と稀な疾患である(19)。

### 病因・病態

CFTR は管腔臓器の主要な陰イオンチャンネルで、以下に示す 3 つの機能が嚢胞性線維症の病態に大きく関わっている：1) 上皮細胞インフラマソームとの

相互作用による炎症の制御、2) Cl<sup>-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>による管腔内 pH 調整、3) 上皮 Na チャンネルとの相互作用における管腔内水分調整。嚢胞性線維症ではこれらの機能障害によりインフラマソームを介する炎症反応の惹起、管腔内殺菌能の低下と外分泌酵素活性の低下、管腔クリアランスの低下をきたす(20)。特に肺病変では、気道粘膜内における好中球を中心とする炎症細胞の集積と細菌増殖が病態の悪循環をもたらすと考えられている(18)。具体的には、増殖した細菌と気道粘膜の相互作用により IL-8 が過剰分泌され好中球が動員集積されるが、CF の好中球は食作用が障害されているため細菌増殖を抑制することができない。その結果、過剰に分泌される NETs、プロテアーゼと活性酸素種が粘液の粘性増加や更なる粘膜障害を引き起こすと考えられている(21)。

## 臨床像

① 臨床症状：多臓器に渡る種々の症状を認めるが、年齢毎に各臓器における表現型が異なる。

生後～10歳：生後早期より膵外分泌機能障害、胎便性イレウス、肝機能障害、先天性精管欠損症などを発症する。気道粘膜栓や気管支拡張症などの胚病変も学童期までにはほぼ全例で発症する。気道感染症の起炎菌の多くは黄色ブドウ球菌である。

10～20歳：気管支拡張症はさらに進行し、緑膿菌による気道感染症も認められる。頻度は少ないが肝硬変を発症する場合もある。

20～35歳：気管支拡張症は重症化し肺出血や気胸を合併する。気道感染症の起炎菌はアスペルギルスや種々のグラム陰性菌まで幅広いスペクトラムを示す。膵内分泌機能障害に伴う糖尿病を発症し、肝硬変は門脈圧亢進症を合併する。一部の症例では骨粗鬆症や関節炎を発症する。

35歳以上：肺病変や肝硬変の進行により臓器移植が必要となる場合もある。

② 身体所見：精管欠損症、胎便性イレウス、気管支拡張症、肺出血、肝硬変

③ 検査所見：汗中 Cl 濃度上昇、便中エラスターゼ低下が本疾患に特徴的な所見である。

## 診断

本疾患に特徴的な所見である、汗中 Cl 濃度上昇と便中エラスターゼ低下を用いた診断アルゴリズムが提唱されている(19)。その概要は、1. 膵外分泌不全、2. 呼吸器症状、3. 胎便性イレウス、4. 家族歴から本疾患を疑い、汗中 Cl 濃度 > 60 mmol/L かつ便中エラスターゼ < 200 mg/g であれば確定診断とするものである。汗中 Cl 濃度が 40~60 mmol/L の境界領域を示す場合は遺伝子検査を行い *CFTR* に病的変異を認めた場合は診断を確定する。本邦では汗中 Cl 濃度の測定が容易でなく、臨床像と *CFTR* の病的変異を持つての確定診断も妥当と考える。

## 治療

肺病変の治療管理は気道クリアランスの確保と抗菌薬による感染コントロールが基本である。近年ではトブラマイシン吸入療法も抗緑膿菌療法として行われる。予防的抗菌薬投与も試みられているが、治療的エビデンスに乏しい。また、ドルナーゼアルファ吸入療法は肺病変進行予防、および呼吸機能改善効果が認められている。

膵外分泌機能障害に対してはパンクレアチン製剤による膵酵素補充療法を行う。酵素投与量と摂取カロリーの厳密な管理が必要であり、本疾患に精通した栄養管理チームとの連携が望ましい。

肝硬変、インスリン分泌低下による糖尿病、骨粗鬆症などを発症した場合はそれぞれに応じた治療を行う。肺病変や肝硬変が進行した場合には臓器移植も検討される。

最近、CFTR に直接作用し機能是正する薬物として Ivacaftor と Lumacaftor、およびこれらの合剤が開発され、呼吸機能を改善することが示された(22)。Ivacaftor は商品名 Kalydeco として、合剤は商品名 Orkambi として FDA に認可されている。さらに、遺伝子治療も試みられており新たな治療法として期待される(20)。

## 6. Neutropenia with combined immune deficiency due to MKL1 deficiency 疾患背景

MKL1 欠損症は細胞骨格異常による好中球の遊走能障害を主病態とする原発性免疫不全症候群で、常染色体潜性（劣性）遺伝の様式を示す。責任遺伝子は Megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1) をコードする *MKL1* である(23)。2015 年に発見された新しい疾患で、これまで 2 家系 3 症例の報告があるのみであり(24, 25)、本邦における本疾患の報告はない。

### 病因・病態

MKL1 は MKL2、myocardin と共にミオカルディン関連転写因子ファミリーに属し、serum response factor (SRF) と共活性化することで ACTB、WIPF1、WDR1、MSN などのアクチン重合を調整する遺伝子の転写を制御する(23)。MKL1 の機能障害によりアクチン重合に関わる遺伝子群の発現量が低下し、アクチン重合が阻害されることで好中球遊走能が障害される。

### 臨床像

- ① 臨床症状：生後早期から重症細菌感染症を繰り返す。これまでの報告例では新生児期に ECMO 管理を要する重症肺炎を発症した例(24)、緑膿菌による敗血症と髄膜炎、多発性の皮膚膿瘍などを発症した例が報告されている(25)。
- ② 身体所見：重症皮下膿瘍、BCG 接種後皮下膿瘍
- ③ 検査所見：末梢血好中球数は正常であり、本疾患に特徴的な血液生化学的検査所見はない。

### 診断

難治再発性の細菌感染症や重症皮下膿瘍などを認め、好中球減少症を認めない場合、本疾患を考慮する。*MKL1*に病的変異を認めた場合に診断を確定する。

### 治療

症例報告レベルのエビデンスしか存在しないが、予防的投与を含めた抗菌薬投与や免疫グロブリン補充などによる感染症コントロールが主である。

### 診断

好中球減少がないにも関わらず、再発性口内炎や若年発症の侵襲性歯周炎を呈する症例は、これらの疾患群を疑い、遺伝子検査を考慮する。それぞれの疾患で見られる特徴的な臨床症状は診断の一助となる。

### フォローアップ指針

細胞骨格異常による好中球の遊走能障害による歯肉口内炎については、歯科医による早期の治療介入が必要である。

### 診療上注意すべき点

再発性口内炎や若年発症の侵襲性歯周炎を呈する場合は、好中球遊走障害による疾患を念頭におき、診断のための遺伝子検査を考慮する必要がある。

### 予後、成人期の課題

各疾患において、白血球機能異常以外の他の身体症状、合併症に応じた治療及びフォローアップが望まれる。

### 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 44
- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

### 文献

1. H. Nunoi, T. Yamazaki, H. Tsuchiya, S. Kato, H.L. Malech, I. Matsuda, S. Kanegasaki, A heterozygous mutation of beta-actin associated with neutrophil dysfunction and recurrent infection, Proc Natl Acad Sci U S A 96(15) (1999) 8693-8.
2. H. Nunoi, T. Yamazaki, S. Kanegasaki, Neutrophil cytoskeletal disease, Int J Hematol 74(2) (2001) 119-24.

3. P.F. Goncalves, T.H. Harris, T. Elmariah, I. Aukhil, M.R. Wallace, L.M. Shaddox, Genetic polymorphisms and periodontal disease in populations of African descent: A review, *J Periodontol Res* 53(2) (2018) 164-173.
4. J.M. Albandar, E.M. Tinoco, Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons, *Periodontol* 2000 29 (2002) 153-76.
5. P. Maney, P. Emecen, J.S. Mills, J.D. Walters, Neutrophil formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C in aggressive periodontitis, *J Periodontol* 80(3) (2009) 492-8.
6. P. Maney, J.D. Walters, Formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C and its relationship to polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in aggressive periodontitis, *J Periodontol* 80(9) (2009) 1498-505.
7. R.A. Machado, F.J.M. Cuadra-Zelaya, H. Martelli-Junior, R.T. Miranda, R.C.V. Casarin, M.G. Correa, F. Nociti, R.D. Coletta, Clinical and molecular analysis in Papillon-Lefevre syndrome, *Am J Med Genet A* 179(10) (2019) 2124-2131.
8. S. Jung, V. Gies, A.S. Korganow, A. Guffroy, Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations, *Front Immunol* 11 (2020) 1065.
9. N. Nagy, P. Valyi, Z. Csoma, A. Sulak, K. Tripolszki, K. Farkas, E. Paschali, F. Papp, L. Toth, B. Fabos, L. Kemeny, K. Nagy, M. Szell, CTSC and Papillon-Lefevre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update, *Mol Genet Genomic Med* 2(3) (2014) 217-28.
10. A. Nakano, K. Nomura, H. Nakano, Y. Ono, S. LaForgia, L. Pulkkinen, I. Hashimoto, J. Uitto, Papillon-Lefevre syndrome: mutations and polymorphisms in the cathepsin C gene, *J Invest Dermatol* 116(2) (2001) 339-43.
11. M. Hayashi, H. Nakano, D. Sawamura, T. Suzuki, Japanese case of Papillon-Lefèvre syndrome with novel compound heterozygous mutations, *J Dermatol* 47(8) (2020) e293-e295.
12. O.E. Sorensen, S.N. Clemmensen, S.L. Dahl, O. Ostergaard, N.H. Heegaard, A. Glenthøj, F.C. Nielsen, N. Borregaard, Papillon-Lefevre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses, *J Clin Invest* 124(10) (2014) 4539-48.
13. C. Toomes, J. James, A.J. Wood, C.L. Wu, D. McCormick, N. Lench, C. Hewitt, L. Moynihan, E. Roberts, C.G. Woods, A. Markham, M. Wong, R. Widmer, K.A. Ghaffar, M. Pemberton, I.R. Hussein, S.A. Temtamy, R. Davies, A.P. Read, P. Sloan, M.J. Dixon, N.S. Thakker, Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis, *Nat Genet* 23(4) (1999) 421-4.

14. E. Haneke, The Papillon-Lefèvre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature, *Hum Genet* 51(1) (1979) 1-35.
15. D.B. Kuhns, D.L. Fink, U. Choi, C. Sweeney, K. Lau, D.L. Priel, D. Riva, L. Mendez, G. Uzel, A.F. Freeman, K.N. Olivier, V.L. Anderson, R. Currens, V. Mackley, A. Kang, M. Al-Adeli, E. Mace, J.S. Orange, E. Kang, S.J. Lockett, Chen, P.J. Steinbach, A.P. Hsu, K.A. Zarembler, H.L. Malech, J.I. Gallin, S.M. Holland, Cytoskeletal abnormalities and neutrophil dysfunction in WDR1 deficiency, *Blood* 128(17) (2016) 2135-2143.
16. L. Pfajfer, N.K. Mair, R. Jimenez-Heredia, F. Genel, N. Gulez, O. Ardeniz, B. Hoeger, S.K. Bal, C. Madritsch, A. Kalinichenko, R. Chandra Ardy, B. Gerceker, J. Rey-Barroso, H. Ijspeert, S.G. Tangye, I. Simonitsch-Klupp, J.B. Huppa, M. van der Burg, L. Dupre, K. Boztug, Mutations affecting the actin regulator WD repeat-containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity, *J Allergy Clin Immunol* 142(5) (2018) 1589-1604 e11.
17. A.S. Standing, D. Malinova, Y. Hong, J. Record, D. Moulding, M.P. Blundell, K. Nowak, H. Jones, E. Omoyinmi, K.C. Gilmour, A. Medlar, H. Stanescu, R. Kleta, G. Anderson, S. Nanthapisal, S.M. Gomes, N. Klein, D. Eleftheriou, A.J. Thrasher, P.A. Brogan, Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1, *J Exp Med* 214(1) (2017) 59-71.
18. S.C. Bell, M.A. Mall, H. Gutierrez, M. Macek, S. Madge, J.C. Davies, P.R. Burgel, E. Tullis, C. Castaños, C. Castellani, C.A. Byrnes, F. Cathcart, S.H. Chotirmall, R. Cosgriff, I. Eichler, I. Fajac, C.H. Goss, P. Drevinek, P.M. Farrell, A.M. Gravelle, T. Havermans, N. Mayer-Hamblett, N. Kashirskaya, E. Kerem, J.L. Mathew, E.F. McKone, L. Naehrlich, S.Z. Nasr, G.R. Oates, C. O'Neill, U. Pypops, K.S. Raraigh, S.M. Rowe, K.W. Southern, S. Sivam, A.L. Stephenson, M. Zampoli, F. Ratjen, The future of cystic fibrosis care: a global perspective, *Lancet Respir Med* 8(1) (2020) 65-124.
19. 竹 宜典, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 嚢胞性纖維症の診療の手引き改訂 2 版.
20. J.S. Elborn, Cystic fibrosis, *Lancet* 388(10059) (2016) 2519-2531.
21. G. Cabrini, A. Rimessi, M. Borgatti, I. Lampronti, A. Finotti, P. Pinton, R. Gambari, Role of Cystic Fibrosis Bronchial Epithelium in Neutrophil Chemotaxis, *Front Immunol* 11 (2020) 1438.
22. K.H. Harwood, R.M. McQuade, A. Jarnicki, E.K. Schneider-Futschik, Anti-Inflammatory Influences of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Drugs on Lung Inflammation in Cystic Fibrosis, *Int J Mol Sci* 22(14) (2021).

23. E.G.G. Sprenkeler, C. Guenther, I. Faisal, T.W. Kuijpers, S.C. Fagerholm, Molecular Mechanisms of Leukocyte Migration and Its Potential Targeting-Lessons Learned From MKL1/SRF-Related Primary Immunodeficiency Diseases, *Front Immunol* 12 (2021) 615477.
24. J. Record, D. Malinova, H.L. Zenner, V. Plagnol, K. Nowak, F. Syed, G. Bouma, J. Curtis, K. Gilmour, C. Cale, S. Hackett, G. Charras, D. Moulding, S. Nejentsev, A.J. Thrasher, S.O. Burns, Immunodeficiency and severe susceptibility to bacterial infection associated with a loss-of-function homozygous mutation of MKL1, *Blood* 126(13) (2015) 1527-35.
25. E.G.G. Sprenkeler, S.S.V. Henriët, A.T.J. Tool, I.C. Kreft, I. van der Bijl, C.E.M. Aarts, M. van Houdt, P. Verkuijlen, K. van Aerde, G. Jaspers, A. van Heijst, W. Koole, T. Gardeitchik, J. Geissler, M. de Boer, S. Tol, C.W. Bruggeman, F.P.J. van Alphen, H. Verhagen, E. van den Akker, H. Janssen, R. van Bruggen, T.K. van den Berg, K.D. Liem, T.W. Kuijpers, MKL1 deficiency results in a severe neutrophil motility defect due to impaired actin polymerization, *Blood* 135(24) (2020) 2171-2181.

## 2章 推奨

**CQ1.** 好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎に対し、予防的抗菌薬投与は必要か？

### 推奨

好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎に対し、予防的抗菌薬投与を実施することを提案する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

### 要約

好中球遊走能異常による口内炎や侵襲性歯周炎は、過剰な炎症反応と細菌増殖の双方の要因により発症する。本項に挙げた疾患群においても細菌増殖抑制のため予防的抗菌薬投与が行われている。使用される抗菌薬はテトラサイクリン、アモキシシリンとメトロニダゾールの併用、エリスロマイシン、クラブラン酸などである。全身性の細菌感染症状を伴う疾患においてはST合剤も投与されている。

### 解説

本項に挙げた疾患の中で再発性口内炎、歯周炎を発症し得る疾患は **Beta-actin** 欠損症、**Localized juvenile periodontitis (LJP)**、**Papillon-Lefèvre** 症候群 (**PLS**)、**WDR1** 欠損症であるが、**LJP** においては治療的投与しか行われていないため予防的投与の意義は不明である<sup>[1]</sup>。いずれの疾患も非常に稀な疾患のため症例報告レベルのエビデンスしか存在せず、提案に留めている。**PLS** においては口腔内衛生保持のため長期的な抗菌薬投与が行われており、歯科的ケアと併用することでその治療効果は認められている<sup>[2]</sup>。しかし、抗菌薬投与にも関わらず永久歯欠損を来す報告が多い<sup>[3]</sup>。**WDR1** 欠損症は全身性細菌感染症を伴う疾患であり、予防的抗菌薬投与は行われるべきであるが、口腔内病変に対する治療効果は不明である<sup>[4,5]</sup>。好中球遊走能異常による口内炎と歯周炎の発症には細菌増殖と過剰炎症の双方が関与しており<sup>[3,4]</sup>、細菌増殖抑制という観点において予防的抗菌薬投与は提案されるべきと考えられる。

### 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なったが、希少疾患のため本 QC 作成に参考となる文献は挙げられなかった。重要論文と考えられる以下の 5 件を参考文献として挙げた。

1. “neutrophil chemotaxis” and “periodontitis” 74 件
2. “neutrophil chemotaxis” and “stomatitis” 4 件

#### 参考文献

- 1) Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000*.2016;71(1):82-112.
- 2) Nickles K, Schacher B, Ratka-Kruger P, Krebs M, Eickholz P. Long-term results after treatment of periodontitis in patients with Papillon-Lefevre syndrome: success and failure. *J Clin Periodontol*. 2013;40(8):789-98.
- 3) Jung S, Gies V, Korganow AS, Guffroy A. Primary immunodeficiencies with defects in innate immunity: Focus on orofacial manifestations. *Front Immunol*. 2020;11:1065.
- 4) Pfajfer L, Mair NK, Jimenez-Heredia R, Genel F, Gulez N, Ardeniz O, et al. Mutations affecting the actin regulator WD repeat-containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(5):1589-604 e11.
- 5) Kuhns DB, Fink DL, Choi U, Sweeney C, Lau K, Priel DL, et al. Cytoskeletal abnormalities and neutrophil dysfunction in WDR1 deficiency. *Blood*. 2016; 128(17):2135-43.

## 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は、① NEMO (nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator) 蛋白をコードする *IKBKG* 遺伝子、② I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白をコードする *NFKBIA* 遺伝子の機能獲得型変異<sup>1</sup>、あるいは③ IKK $\beta$  蛋白をコードする *IKBKB* 遺伝子の機能獲得型変異によって発症する<sup>2</sup>。① *IKBKG* 遺伝子異常による場合 X連鎖劣性遺伝形式をとり通常男性に発症するが、X染色体不活化の偏りによって女性に発症した例も報告されている<sup>3</sup>。② *NFKBIA* 遺伝子異常および③ *IKBKB* 遺伝子異常による場合は常染色体優性遺伝形式をとる。NF- $\kappa$ B シグナル伝達障害に関連する分子の異常により、外胚葉の発生に重要な ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達障害による外胚葉形成異常 (歯牙欠損/萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛) を呈し、TNF- $\alpha$  受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 等からのシグナル伝達障害によって免疫不全を呈することを特徴とする疾患である。この疾患のほとんどは *IKBKG* 遺伝子異常によって男児におこり、出生男児 25 万人に 1 人の頻度である<sup>4</sup>。*IKBKG* 遺伝子異常を原因とする場合、母に色素性失調症を認める事が少なくない。

#### 病因・病態

*IKBKG*、*NFKBIA*、*IKBKB* 異常のいずれにおいても、転写因子である NF- $\kappa$ B の機能異常が基本的な病態である。NF- $\kappa$ B は、細胞分化や免疫応答、アポトーシスの制御などに重要な役割を果たしている (図 1)<sup>5</sup>。

外胚葉の分化には、ectodysplasin および ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達が必要である。Ectodysplasin 受容体からのシグナル伝達に NF- $\kappa$ B が関与しているため、この疾患では外胚葉形成異常が生じることになる (図 1)。

NF- $\kappa$ B の活性化障害は、TNF- $\alpha$  受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 などからの細胞内シグナル伝達にも異常をきたすため、さまざまな免疫異常を生じる。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常を来す (図 1)。*IKBKG* 遺伝子異常では、炎症性腸疾患を発症しやすい。これは、TNF- $\alpha$  の作用による腸管上皮細胞のアポトーシスが亢進することによると考えられている<sup>6</sup>。

NF- $\kappa$ B は RANK (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B) や血管内皮細胞増殖因子受容体-3 (VEGFR-3) のシグナル伝達にも関与している (図 1)。

*IKBKG* 遺伝子異常では、大理石病やリンパ浮腫を発症する事がある。大理石病は、**RANK** シグナル伝達障害による破骨細胞の分化障害や **TNF- $\alpha$**  の作用による破骨細胞のアポトーシスの亢進が関連していると考えられている。リンパ浮腫は **VEGFR-3** からのシグナル伝達障害が原因であると考えられている<sup>7</sup>。

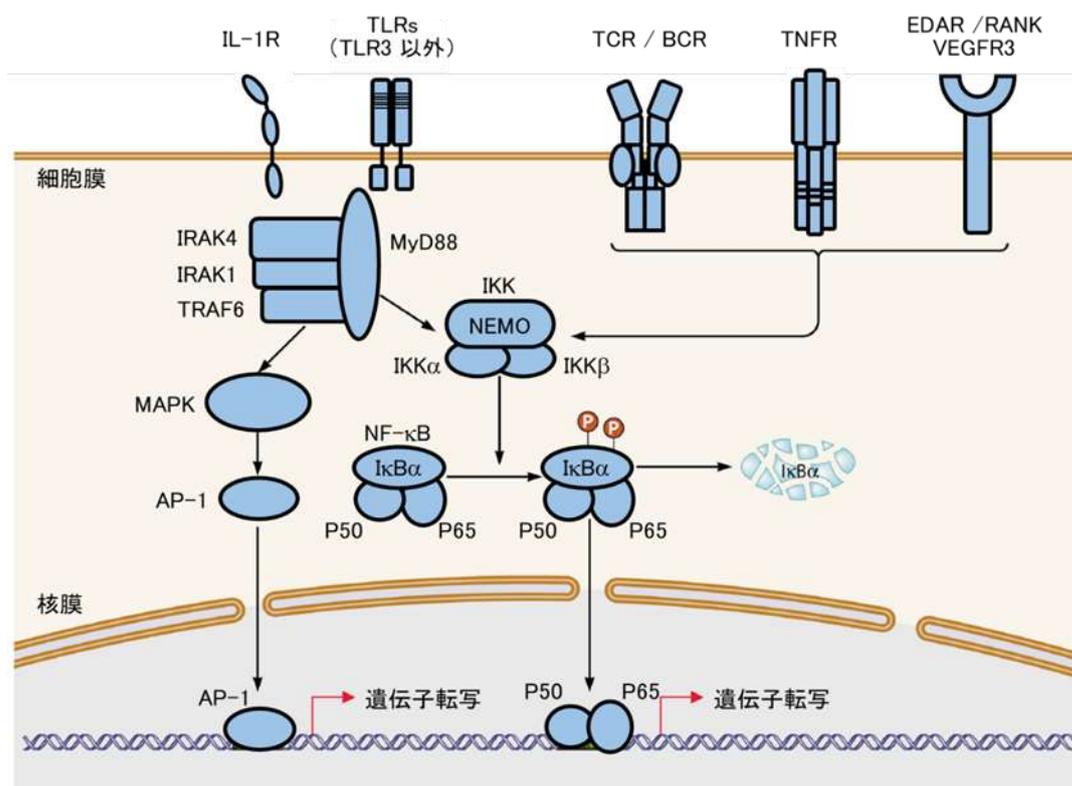


図 1. **NF- $\kappa$ B** の機能。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症では、**NF- $\kappa$ B** の活性化障害がおこる (Picard C et al. Clin Microbiol Rev 2011 をもとに作成)。EDAR : ectodysplasin 受容体。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

低出生体重児として出生することもある (表 1)。易感染性による症状と無汗症あるいは低汗症は臨床症状として重要である。細菌、ヘルペスウイルス (単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、**Epstein-Barr** ウイルス)、真菌/ニューモシスチス・イロベチイ、抗酸菌などの感染症がおこりやすい。特に、莢膜多糖体に対する抗体産生不全のため、肺炎球菌感染症やインフルエンザ菌感染症がおこりやすく重症化しやすい。**BCG** 感染症がおこりやすいことも特徴である。易感染性が強い例では、一般ウイルスを含めた重症感染症がおこるため、早期の造血幹細胞移植を要する場合がある。大理石病、リンパ浮腫、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患を呈する事がある。

## 2) 身体所見

## (1) 外胚葉形成異常

外胚葉形成異常とは、皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の成異常である。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症では、77%にこのなかのいずれかの徴候が認められると報告されている<sup>4</sup>。ただし、歯牙の放出や毛髪の発達が不十分である乳児期早期には外胚葉形成異常の判定は難しい。

皮膚は、汗腺の無形性または低形成によって乾燥し、皸が多く色素が少ない。毛髪は粗で細かく色素が少ない。眉毛や睫毛、体毛は薄いか欠損する。歯牙の異常としては、完全無歯症または歯牙萌出遅延を伴う部分欠損、円錐状歯が認められる。まれに色素失調症様の色素沈着が認められる事がある。アトピー性皮膚炎の合併頻度が高い。顔貌の特徴は、眼上部の隆起を伴う前頭部の突出、頬部の平坦化、低い鼻梁、厚く外にめくれた唇、眼周囲の皸と色素過剰、突出した耳、耳介低位である。唾液や涙の分泌量は少なく、食道胃逆流現象の頻度が多いことが知られている。

症状	%	検査異常	%
外胚葉形成異常	77	高 IgM 血症	15
大理石病	8	低ガンマグロブリン血症	59
リンパ浮腫	8	高 IgA 血症	37
Small for Gestational Age	14	高 IgD 血症	40
自己免疫疾患・自己炎症性疾患	23	特異抗体産生不全	64
死亡	36	肺炎球菌抗体産生不全	81
易感染性	98	B 細胞シグナル伝達異常	94
細菌	86	TNF- $\alpha$ に対する反応低下	82
抗酸菌	44	IL-1 に対する反応低下	86
ニューモシスティス肺炎	8	TLR に対する反応低下	64
DNA ウイルス	21	NK 活性低下	100
髄膜炎	21		
肺炎	31		
敗血症／菌血症	33		
膿瘍	30		

表 1. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症の臨床像  
(Hanson EP et al. J Allergy Clin Immunol. 2008 をもとに作成)

## 3) 検査所見

本疾患は、一般的な免疫学的検査では所見に乏しいことも少なくない事に注意が必要である。液性免疫の異常としては、血清 IgG 低値、高 IgM・IgA・IgD 血症を呈することが多く、特異抗体産生能の低下、肺炎球菌特異的 IgG 産生能の低下を認める場合がある。*IKBKKG* 遺伝子異常では NK 活性が低下することが多い。*IKBKKB* 遺伝子異常による免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症ではリンパ球数や T 細胞数の減少が認められると報告されている<sup>2</sup>。

*IKBKKG* 遺伝子異常では、臨床像・検査所見に関して表 1 に示すような報告があり<sup>4</sup>、実際の臨床像が多彩であることがうかがえる。

#### 4) 鑑別診断

無汗性外胚葉形成異常症は、ectodysplasin をコードする *ED1* 遺伝子や ectodysplasin 受容体遺伝子 (*DL* 遺伝子) 異常等によってもおこるので鑑別する必要があるが、これらの場合には免疫不全は呈さない。極めてまれな疾患ではあるが、*ORAI1* あるいは *STIM1* 遺伝子異常でも類似の臨床像を呈するため遺伝子検査などによる鑑別が必要である<sup>8</sup>。NF- $\kappa$ B 経路の異常として、*IRAK4* 欠損症や *MyD88* 欠損症や、*HOIL-1* 欠損症、*HOIP* 欠損症などが鑑別診断として重要である。乳幼児期に炎症性腸疾患を発症しやすい点からは、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、*IL-10* 欠損症、*IL-10* 受容体欠損症、*XIAP* 欠損症などを鑑別する必要がある。

#### 5) 重症度分類

細胞性免疫と液性免疫および自然免疫が障害され、ほとんどの例で高度の易感染性を呈し、感染予防のための抗菌薬および必要に応じて免疫グロブリンの定期的補充などの治療が必要である。侵襲性感染症の頻度が高く、感染症のコントロールが困難な場合には造血幹細胞移植の適応となる。炎症性腸疾患や大理石病などの重症な症状もみられることがある。さらに外胚葉形成異常に対する治療が必要である。比較的軽い症状を呈するとされている *NFKB1A* 遺伝子の truncation 変異を原因とする患者でも、感染予防のために免疫グロブリンの定期補充を要している<sup>9,10</sup>。以上のことを考慮し、すべて重症とする。

#### 合併症

ステロイドや生物学的製剤による治療がなされている場合、感染症の合併に十分な注意が必要である。炎症性腸疾患による栄養障害を合併することがある。

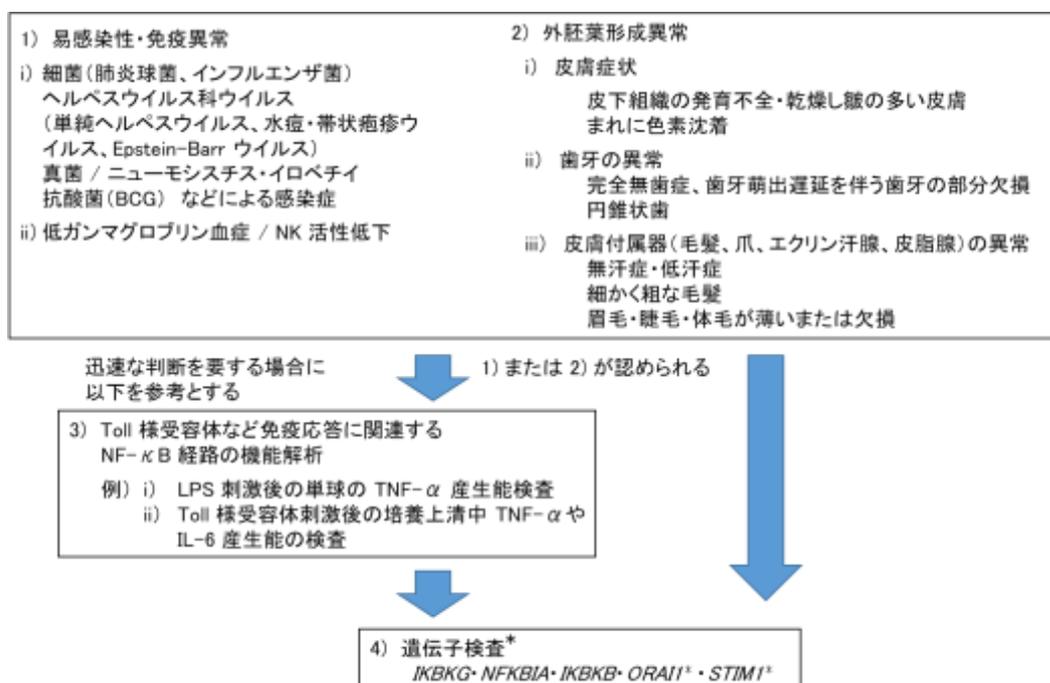
#### 診断

易感染性あるいは外胚葉形成異常症を呈する場合、この疾患が疑われる。易感

染性に関しては、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの細菌、真菌／ニューモシスチス・イロベチイ、ヘルペスウイルス科ウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス）、抗酸菌（BCG を含む）、などによる感染症を繰り返したり、重症化した場合、あるいは、低ガンマグロブリン血症やNK 活性低下が見られた場合に、この疾患が疑われる。新生児期～乳児期に突然侵襲性細菌感染症で発症することもある。即ち、自然免疫、液性免疫、細胞性免疫のいずれにも障害がある事がこの疾患の特徴であることを念頭において診断を進める。多くは外胚葉形成異常を呈するが、乳幼児期は外胚葉形成異常が明確に出現していないため、診断が困難な場合があり、加えて、必ずしも外胚葉形成異常を呈するとは限らない事にも注意が必要である。

この疾患が疑われた場合、NF-κB 経路の機能解析を行うことで迅速にスクリーニングが可能であるが保険診療外の検査であるため、フローチャートに示すように直接遺伝子解析に進んで良い。外胚葉形成異常および易感染性の症状の有無に関わらず、この疾患に直接関連する *IKBKKG*、*NFKB1A* あるいは *IKBKB* 遺伝子の異常を認める場合に確定診断とする。なお、*IKBKKG* 遺伝子検査においては、*pseudogene* が検査結果に影響するため注意が必要である。また、*deep intron* 領域の遺伝子変異が原因となる事も報告されている。

### 診断フローチャート



\* 病的意義が不明の場合には機能解析によって確認する。

## 治療

この疾患は、臨床像が多彩であるので、臨床像に応じて治療方針を立てる必要がある。細菌感染症とくに侵襲性細菌感染症が急速に悪化することがあるので、可能性がある場合には迅速に静注抗菌薬による治療を開始すること必須である。また、ほとんどの患者で特異抗体産生不全がみられることから、免疫グロブリンの定期的補充は重要であると考えられる。多くは易感染性が強く、ST合剤や抗真菌剤等による感染予防が必要になる。一部の患者では、全身性の炎症を来し、ステロイドの投与を要する事がある<sup>11</sup>。

炎症性腸疾患は難治性であることが多く、抗炎症剤やステロイド、免疫抑制剤やTNF阻害薬などの生物学的製剤が用いられるが、感染症に対する厳重な注意が必要であり薬剤の適応を慎重に考慮する事が重要である。

免疫不全が重症である場合、造血幹細胞移植の適応となる。大理石病やリンパ浮腫を呈している場合には易感染性が強いことが知られており<sup>5</sup>、造血幹細胞移植の適応となることが多い<sup>1</sup>。造血幹細胞移植後の全生存率は74%と報告されており、造血幹細胞移植後も易感染性が改善しない場合があることも報告されている<sup>12</sup>。移植前に抗酸菌感染症や炎症性腸疾患がある場合には移植成績が低下すると報告されており、造血幹細胞移植によって炎症性腸疾患は治癒しない。炎症性腸疾患に対してTNF阻害薬が有効であるとの報告があるが<sup>13</sup>、易感染性を増悪させてしまう可能性を考慮して慎重に行う必要がある。

## フォローアップ指針

感染症のコントロールが重要である。症状が多彩であることに注意が必要である。外胚葉形成異常については皮膚科や歯科との協力が必要である。感染症のコントロールが困難な例や大理石病やリンパ浮腫を呈している場合には造血幹細胞移植の適応となり、そのスケジュールを考慮した管理を行う。

## 診療上注意すべき点

遺伝性に配慮した家族への説明が必要である。予防接種については、生ワクチンは禁忌である。不活化ワクチンは接種しても良いが明確な効果は期待できない事が多い。

## 予後、成人期の課題

長期予後に関する報告が少ないため、詳細は明らかではないが、高度の易感染性を呈する事が多く、侵襲性感染症のために早期に死亡することもあり、成人期まで生存した例も報告されている。炎症性腸疾患などの重症な病状を認める場合があることも予後に大きく影響する。感染症がコントロールできない場合には造

血幹細胞移植の適応となるが、造血幹細胞移植後の全生存率は74%と報告されており、造血幹細胞移植後も易感染性が改善しない場合があることも報告されている<sup>12</sup>。造血幹細胞移植でも炎症性腸疾患は治癒しないと報告されており、移植適応は慎重である必要がある。学童期～成人期まで達した患者では、それまでのさまざまな疾患経過による複雑な臨床像を呈する事が多く、感染症対策を中心とした、きめ細やかな対応が必要となる。

1. Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Allergol Int.* 2012;61(2):207-217.
2. Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, et al. Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency. *J Exp Med.* 2018;215(11):2715-2724.
3. Lei K, Zhang Y, Dong Z, Sun Y, Yi Z, Chen Z. A novel 1-bp deletion mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation causing severe X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in a Chinese girl. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(1):60-62.
4. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappa B essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1169-1177.
5. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IkappaBalpha deficiency. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):490-497.
6. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature.* 2007;446(7135):557-561.
7. Doffinger R, Smahi A, Bessia C, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet.* 2001;27(3):277-285.
8. Lian J, Cuk M, Kahlfuss S, et al. ORAI1 mutations abolishing store-operated Ca(2+) entry cause anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
9. McDonald DR, Mooster JL, Reddy M, Bawle E, Secord E, Geha RS. Heterozygous N-terminal deletion of IkappaBalpha results in functional nuclear factor kappaB haploinsufficiency, ectodermal dysplasia, and

- immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):900-907.
10. Petersheim D, Massaad MJ, Lee S, et al. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1060-1073 e1063.
  11. Yoshioka T, Nishikomori R, Hara J, et al. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency caused by a novel NFKBIA mutation, p.Ser36Tyr, presents with mild ectodermal dysplasia and non-infectious systemic inflammation. *J Clin Immunol.* 2013;33(7):1165-1174.
  12. Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017;130(12):1456-1467.
  13. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):39-49.

## 2 章 推奨

### CQ1. ST 合剤は感染予防に使用するべきか？

#### 推奨

易感染性がある場合には、細菌およびニューモシスチス・イロベチイ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 1

#### 要約

この疾患では液性免疫、細胞性免疫、自然免疫のいずれも障害がみられ細菌感染やニューモシスチス・イロベチイ感染の予防は重要な課題である<sup>1</sup>。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ニューモシスチス・イロベチイ感染症予防における ST 合剤の有効性は確立しており<sup>2-5</sup>、慢性肉芽腫症や IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症などの他の原発性免疫不全症でも細菌感染予防に対する有効であると考えられている<sup>5,6</sup>。免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症では、早期から抗菌薬の予防内服や免疫グロブリンの補充による感染予防を受け、感染症を起こす機会が少ない状態で造血幹細胞を受けることができている例も確認されている<sup>7</sup>。

#### 解説

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いる。実際に自然免疫不全症である IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症、抗体産生不全症や好中球減少症・慢性肉芽腫症における感染予防に用いられており、重症感染症が予防できていると考えられている。この疾患では肺炎球菌やインフルエンザ菌、ブドウ球菌などによる侵襲性細菌感染症が重症化しやすいため、感染予防のために推奨される。

#### 参考文献

- 1) Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappa B essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(6):1169-1177.
- 2) Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1977; 297(26):1419-1426.

- 3) 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.
- 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 HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004; 53(RR-15):1-112.
- 5) Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med.* 1983; 99(5):657-674.
- 6) Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(6):403-425.
- 7) Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017; 130(12):1456-1467.

## CQ2. 抗真菌剤は感染予防に使用するべきか？

### 推奨

この疾患では、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、易感染性が強い場合には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 1

### 要約

この疾患では細胞性免疫不全のため真菌感染症を起こしやすく重症化しやすく、感染予防が重要な課題である。本疾患におけるイトラコナゾールなどの抗真菌薬予防内服の効果は確認されていないが、同様に真菌感染症を起こしやすい慢性肉芽腫症では、イトラコナゾールの予防内服の効果を確認されている<sup>1</sup>。

### 解説

この疾患では易感染性の程度がさまざまである。易感染性の強い場合にはイトラコナゾールの投与が推奨される。

### 参考文献

- 1) 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.

**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**

この疾患では、特異抗体産生不全がみられることが多い。また低ガンマグロブリン血症を呈する場合もある。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には、定期的免疫グロブリン投与が推奨される。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

**要約**

この疾患では、自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれも、ある程度以上の障害が見られる。液性免疫では、特異抗体産生不全が高頻度で見られる。低ガンマグロブリン血症を呈する場合もあり、易感染性に大きな影響を与える。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<sup>1,2</sup>。

**解説**

低ガンマグロブリン血症を呈している場合、あるいは低ガンマグロブリン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。

**参考文献**

- 1) 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.
- 2) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immun.* 2017; 139(3):S1-S46.

**CQ4.** 造血細胞移植はこの疾患の治療として適応となるか？

**推奨**

この疾患で重症の易感染性を呈し、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。適応については詳細な検討が必要であり、慎重に判断する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

**要約**

この疾患では、易感染性の程度がさまざまであり、いろいろな感染予防対策を行っていても、感染症のコントロールが困難な場合がある。特にリンパ浮腫や大理石病を呈している場合には易感染性が強く、多くの場合造血細胞移植が必要である。

造血細胞移植による免疫能の回復が報告されている<sup>1,2</sup>。他方この疾患に対する造血細胞移植では、生着不全などの合併症が多いことが知られている。腸管病変の改善のためには造血細胞移植は有効ではないとされている<sup>2,4</sup>。移植後の全生存率は70%台であると報告されており、移植前に抗酸菌感染症や炎症性腸疾患がある場合には移植成績が低下すると報告されている<sup>2</sup>。

**解説**

易感染性が強い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。

**参考文献**

- 1) Abbott JK, Quinones RR, de la Morena MT, Gelfand EW. Successful hematopoietic cell transplantation in patients with unique NF-kappaB essential modulator (NEMO) mutations. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(11):1446-1447.
- 2) Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood.* 2017; 130(12):1456-1467.
- 3) Pai SY, Levy O, Jabara HH, et al. Allogeneic transplantation successfully corrects immune defects, but not susceptibility to colitis, in a patient with nuclear factor-kappaB essential modulator deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(6):1113-1118 e1111.

- 4) Klemann C, Pannicke U, Morris-Rosendahl DJ, et al. Transplantation from a symptomatic carrier sister restores host defenses but does not prevent colitis in NEMO deficiency. Clin Immunol. 2016; 164:52-56.

**CQ5.** 炎症性腸疾患に対して TNF 阻害薬は適応となるか？

#### 推奨

TNF- $\alpha$  は、この疾患における炎症性腸疾患の病態に密接に関連しており、炎症性腸疾患の治療に、TNF 阻害薬は有効であると報告されている。炎症性腸疾患のコントロールが困難である場合には、免疫不全状態に注意しながら TNF 阻害薬による治療を行うことは、患者の QOL 向上のためにも考慮すべきである。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

#### 要約

患者の 20%程度に炎症性腸疾患がみられ、難治性であり、ステロイドや免疫抑制剤による治療の効果が低いことが多い<sup>1</sup>。小児期に起こりやすく体重増加不良を来すなど患者の長期的管理上、大きな問題である。また、造血細胞移植の成績にも影響すると報告されている<sup>2</sup>。炎症性腸疾患では、TNF- $\alpha$  が病態に強く関連しており、TNF 阻害薬が有効である。腸管上皮において NEMO を欠損するマウスでは、炎症性腸疾患を起こすことが報告され TNF- $\alpha$  によって腸管上皮の細胞死や炎症が誘導されることが示されている<sup>3</sup>。また実際に、重症の炎症性腸疾患を呈した患者に TNF 阻害薬が有効であったことが報告されている<sup>4</sup>。免疫抑制状態をさらに増悪させる可能性もあるため、TNF 阻害薬の使用には十分な感染症対策が重要である。

#### 解説

一般的に、TNF 阻害薬は、炎症性腸疾患の治療として用いられている。この疾患でみられる炎症性腸疾患も、TNF- $\alpha$  が病態の基盤になっていることが知られている。他方、この疾患自体、免疫不全状態を基本病態としており、TNF 阻害薬が免疫不全状態を増悪させる可能性も考慮しておく。

#### 参考文献

- 1) Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122(6):1169-1177 e1116.

- 2) Miot C, Imai K, Imai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood*. 2017; 130(12):1456-1467.
- 3) Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature*. 2007; 446(7135):557-561.
- 4) Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2012; 32(1):39-49.

## IRAK4 欠損症

## MyD88 欠損症

### 1 章 疾患の解説

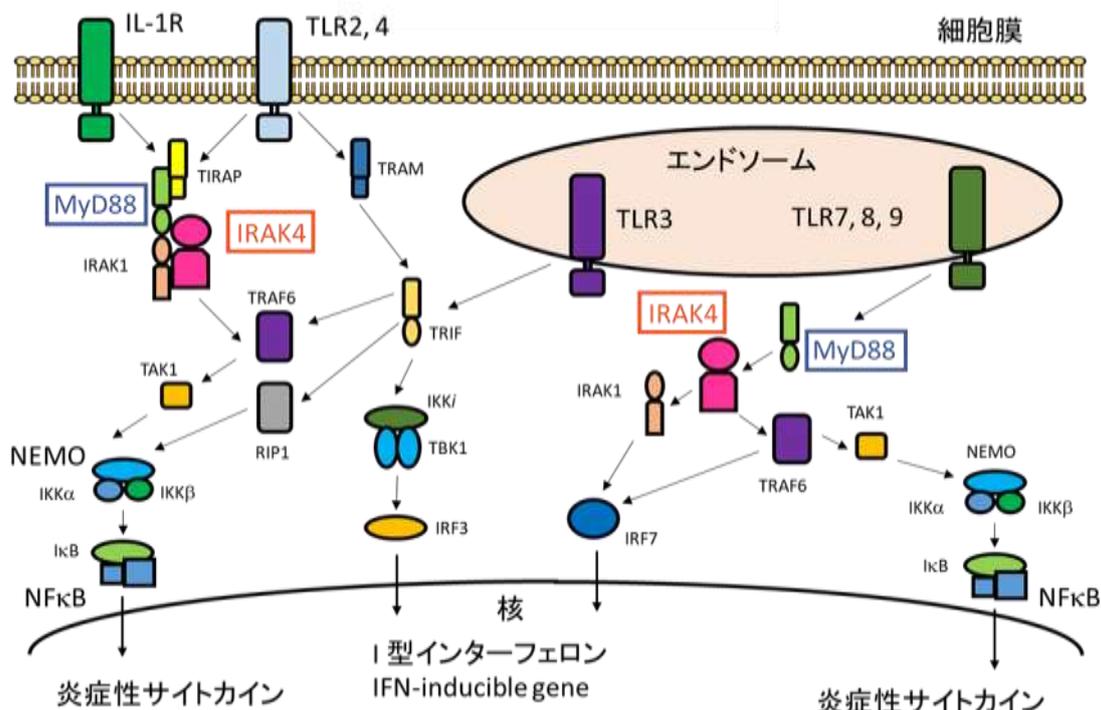
#### 疾患背景

Toll 様受容体 (TLR) や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達を担う細胞内蛋白には、interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) や myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) などがある。IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症は、これらの分子の遺伝的欠損によって生じる自然免疫不全症であり、いずれも常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式をとる<sup>1, 2</sup>。獲得免疫が未熟である乳幼児期に、化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎/骨髄炎、深部組織膿瘍などの重症な、いわゆる侵襲性細菌感染症がおりやすい。他方、易感染性はしだいに軽くなり、8 歳以降の感染症での死亡や 14 歳以降での重症感染症はほとんどないと報告されている。IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症とは同じ臨床像をとり、臨床像では区別できない。いずれもまれな疾患であり、IRAK4 欠損症は国内では 10 名以上の患者が確認されており、海外からは 50 名以上の報告がある<sup>3</sup>。MyD88 欠損症は海外からは 20 例以上の報告があるが<sup>3</sup>、国内からの報告はまだない。侵襲性細菌感染症の一部は IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症を背景として発症しているものと考えられ、早期診断が望まれる。しかし IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は、特異的な症状や臨床検査所見に乏しく、特に家系内の発端者の診断は困難である。国内の IRAK4 欠損症患者では *IRAK4* 遺伝子 Exon2 の 1 塩基挿入による frame shift 変異によることがほとんどであり、創始者効果と考えられる<sup>4</sup>。

#### 原因・病態

病原体が感染すると、病原体特有の構造を自然免疫受容体である TLR が認識し、細胞内にシグナルを伝達させ、その結果炎症が惹起される。TLR3 以外の TLR の細胞内シグナル伝達には IRAK4 および MyD88 が必須であり、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では TLR からのシグナルが伝達されない。また IL-1 受容体や IL-18 受容体からのシグナル伝達も障害されるが、その病態における意義は不明である。肺炎球菌やブドウ球菌などの菌体成分を認識する TLR からのシグナル伝達障害のために、これらの病原体による化膿性髄膜炎や敗血症などの侵襲性細菌感染症が起りやすく、死亡率も高い。侵襲性細菌感染症は特に乳幼児期におこることが特徴であり、抗体産生能が成熟するとしだいに易感染性は見られなくなる。

図 1. TLR および IL-1 受容体からの細胞内シグナル伝達における IRAK4 および MyD88



ヒトでは TLR1 から TLR9 までのうち、TLR3 以外の TLR では IRAK4 および MyD88 が細胞内シグナル伝達分子として重要な機能を有しており、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、これらの TLR からのシグナル伝達がおこらない。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、特に TLR2 や TLR4 からのシグナル伝達が起こらないことが易感染性の原因として重要であると考えられている。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

乳幼児期に侵襲性細菌感染症に罹患しやすいことが特徴的である。対照的に気道感染症の頻度は高くない。感染症発症早期から適切な治療をしているにもかかわらず、急速に進行し救命できない事も多く、重症感染症により約半数が死亡する。化膿性髄膜炎を繰り返すことも少なくない。起炎菌は肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌の4菌種がほとんどを占め、特に国内の患者では肺炎球菌による化膿性髄膜炎が多い。IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は臨床像が類似しており、遺伝子検査以外の方法では鑑別は困難である。IRAK4 欠損症では新生児期に臍帯脱落遅延を呈する事が多い。IRAK4 欠損症を疑う臨床像や家族歴が見られた場合には、臍帯脱落の時期を確認する事が診断に重要である。なお、臍帯脱落遅

延は免疫能に異常がなくても一部の小児で認められる事であり、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は稀な疾患であるため、臍帯脱落のみで IRAK4 欠損症が直接的に疑われるわけではない。

### 1. IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症における感染症の特徴 文献 3 より改変。

表 2. 国内の IRAK4 欠損症患者の臨床像  
献 4 より改変。GBS: B 群溶血性連鎖球菌。

#### 2) 身体所見

家系	患者	感染症発症年齢	感染症の種類	起炎菌	転機
1	1	1y 1m	髄膜炎／関節炎	肺炎球菌	回復
		2y 4m	髄膜炎	肺炎球菌	死亡
	2	感染予防により重症感染症なし			
		感染予防により重症感染症なし			
2	4	5m	髄膜炎	肺炎球菌	回復
		10m	髄膜炎	肺炎球菌	回復
3	5	11m	髄膜炎	肺炎球菌	死亡
4	6	3y 0m	髄膜炎	肺炎球菌	死亡
		7	2y 2m	敗血症／筋膜炎	緑膿菌
5	8	1y 4m	髄膜炎	GBS	回復
		1y 9m	髄膜炎	肺炎球菌	回復
6	9	8m	髄膜炎	肺炎球菌	死亡
		10	3m	髄膜炎	肺炎球菌
7	11	4y 6m	髄膜炎	肺炎球菌	回復
		12	9m	敗血症	肺炎球菌
8	13	感染予防により重症感染症なし			

特に特徴的な身体所見は見られない。

#### 3) 検査所見

一般検査所見には特異的なものはないが、侵襲性細菌感染症の際に、白血球増加や CRP の上昇が遅れる傾向がある。化膿性髄膜炎では、髄液細胞数や蛋白上昇が軽度である場合もある。細胞性免疫能や液性免疫、好中球機能検査には異常を認めない。

TLR3 以外の TLR や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達障害が確認できる。例として、末梢血単核球を lipopolysaccharide (LPS) で刺激し培養上清中のサイトカイン濃度を測定すると、健常者と比較して著しい低下が認められ

る。簡易な方法としては、末梢血を LPS で刺激して 4 時間後の単球内 TNF- $\alpha$  産生をフローサイトメーターで測定すると、患者では単球の TNF- $\alpha$  産生が著しく減少している<sup>5</sup>。

#### 4) 鑑別診断

NF- $\kappa$ B 経路の異常として、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (*IKBK* 異常症や *NFKB1A* 異常症)、*HOIL-1* 欠損症、*HOIP* 欠損症などが鑑別診断として重要である。また、肺炎球菌の侵襲性感染症が起りやすい点から、無脾症や無ガンマグロブリン血症、慢性肉芽腫症などの原発性免疫不全症を鑑別する必要がある。

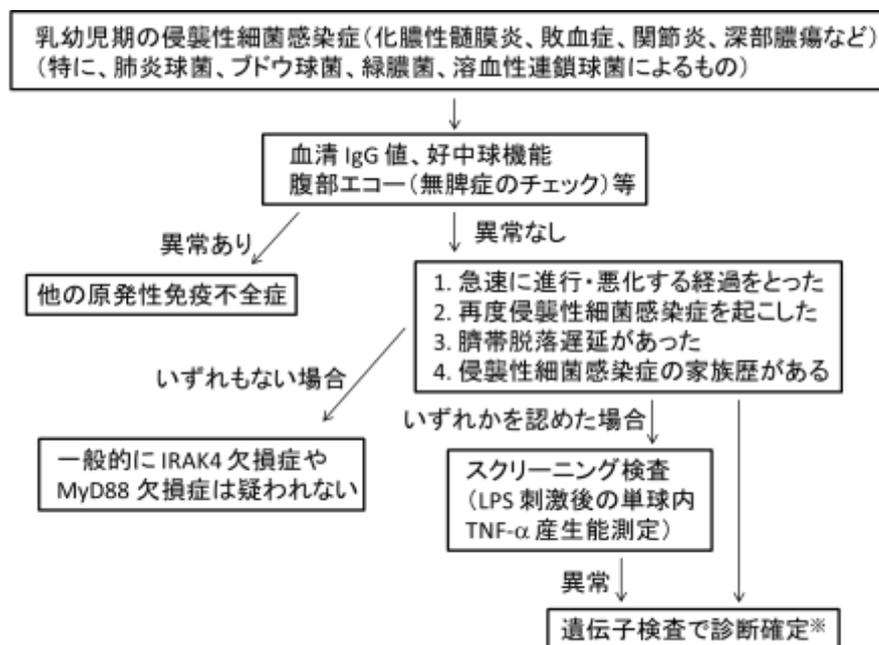
#### 5) 重症度分類

すべての患者で 13 歳までは重症とする。それ以降は軽症とするが、過去 2 年以内に侵襲性細菌感染症を発症した場合には重症とする。また侵襲性細菌感染症の結果、神経学的後遺症を残した場合には重症とする。

### 診断

臨床症状の有無に関わらず、*IRAK4* 遺伝子あるいは *MYD88* 遺伝子の異常により TLR や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達が欠損することが確認されたものを *IRAK4* 欠損症、*MyD88* 欠損症と診断する。同じ家系に遺伝子診断がなされた患者がいる場合、NF- $\kappa$ B 経路の異常が機能的に確認されれば、遺伝子検査結果がなくても診断確定とする。

図 2. 診断フローチャート



\*IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、外胚葉形成不全免疫不全症候群関連の遺伝子検査を行う。

## 治療

IRAK4 欠損症あるいは MyD88 欠損症と診断されれば、13 歳までは感染症に対する十分な予防を行う。ペニシリン系抗菌剤 (AMPC 20mg/kg/日、最大量 500～1000mg/日、分 2) と ST 合剤 (トリメトプリムとして 5mg/kg/日、最大量トリメトプリムとして 160 mg/日、分 2: 連日服用) を併用した予防内服を行う<sup>6</sup>。ただし新生児期は ST 合剤は避ける。乳幼児期には免疫グロブリン製剤の定期的補充を行う。また、肺炎球菌ワクチンの接種は、肺炎球菌による侵襲性細菌感染症予防に極めて重要である<sup>6</sup>。無脾症に対するワクチン接種と同様、結合型肺炎球菌ワクチン追加免疫終了後に 23 価ポリサッカライドワクチン接種を行う。ただし、23 価ポリサッカライドワクチン接種は 2 歳以上で行う。IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症患者に対するこれらの細菌感染症予防法は極めて有効であることが示されている<sup>3</sup>。感染症発症後は早期に抗菌薬の静脈内投与を行う必要がある。ただし、侵襲性細菌感染症を発症した場合、早期に適切な治療を行っても病勢の悪化を防げない場合がある。

## フォローアップ指針

感染予防のための抗菌薬を確実に内服するように指導する。13 歳を超えれば感染予防は不要である。発熱した場合や全身状態が悪い場合には、できるだけ早期

に受診するように指導する。このような緊急時にどの医療機関に受診するかをあらかじめ話し合っておく必要がある。予防接種はすべて積極的に行っていく。これらの疾患は常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとるため、患者の同胞は無症状であっても IRAK4 欠損症あるいは MyD88 欠損症がないかどうか確認する事が必要である。特に、新たに同胞が出生した場合には、できるだけ早期に疾患の有無を確認する。

### 診療上注意すべき点

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、侵襲性細菌感染症の初期に、身体的所見（例えば髄膜刺激症状）や血液検査所見（炎症所見）が明確ではないことがある点に注意が必要である。その後急速に悪化し、予後不良の転機をとることが多い。即ち、一見、侵襲性細菌感染症とは思えない場合でも、積極的に血液培養や髄液検査を行う事が必要である。感染症が疑われる場合には、侵襲性細菌感染症、特に化膿性髄膜炎を想定した治療を早期に開始しておく事が必要である。また、軽症と思われる症状であっても、できるだけ早期に受診するよう日頃から患者や家族に指導しておく必要がある。

### 予後、成人期の課題

学童期を過ぎると重症感染症は発症しなくなっていく。これは獲得免疫、特に液性免疫の成熟によると考えられている。成人期以降は易感染性を示さないと報告されているが、高齢者の臨床像については明らかになっていない。

### 社会保障

- 小児慢性特定疾病  
10 免疫疾患 大分類 6. 自然免疫異常 細分類 45 (IRAK4 欠損症)、細分類 46 (MyD88 欠損症)
- 指定難病  
原発性免疫不全症候群 告知番号 65

1. Picard C, Puel A, Bonnet M, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science*. 2003;299:2076–2079.
2. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science*. 2008;321(5889):691-696.
3. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(6):403-425.

4. Takada H, Ishimura M, Takimoto T, et al. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2437.
5. Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr*. 2006;148(4):546-548.
6. Uehara T, Morino S, Oishi K, et al. Serotype specific opsonophagocytic activity in interleukin-1 receptor-associated kinase 4-deficient patients. *Pediatr.Infect Dis J*. 2021;40(5):460-463.

## 2章 推奨

CQ1. どのような場合に IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症が疑われるか？

### 推奨

肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌などによる侵襲性細菌感染症を起こし、以下に該当する場合には、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症を疑う。

1. 急速に進行・悪化する経過をとった場合
2. 侵襲性細菌感染症を繰り返している場合
3. 新生児期に臍帯脱落遅延がみられている場合
4. 侵襲性細菌感染症の家族歴がある場合

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌による侵襲性細菌感染症をおこし、急速に進行する。感染症の初期には、血液検査や髄液検査で強い炎症所見がみられない場合もあるが、その後、急速に悪化する。国内からの報告では、肺炎球菌による化膿性髄膜炎の頻度が高いことにも注意が必要である。鑑別診断としては、無脾症や無ガンマグロブリン血症、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。侵襲性細菌感染症に罹患した児で、急速に進行・悪化する経過をとった場合や、侵襲性細菌感染症を繰り返している場合、新生児期に臍帯脱落遅延がみられている場合、侵襲性細菌感染症の家族歴がある場合には、これらの疾患が疑われる。

### 解説

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、侵襲性細菌感染症がおこりやすく、その起炎菌は、肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌の4種がほとんどを占める<sup>1</sup>。臨床像のみでは IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症を区別することは困難である。国内の IRAK4 欠損症患者では肺炎球菌による化膿性髄膜炎が特に多い<sup>2</sup>。しかも、侵襲性細菌感染症がいったん治癒した後に再度、侵襲性細菌感染症を起こす症例も確認されている。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、侵襲性細菌感染症の初期には、血液検査上炎症所見が強くはみられないこともある点も診断への手がかりとなる可能性もある。侵襲性細菌感染症が急速に進行して適切な治療にも関わらず救命できないこともあるため、侵襲性細菌感染症発症前に診断することが重要であるが、発端者では、これが困難であることが多い。侵襲性

細菌感染症に罹患した乳幼児で、新生児期に臍帯脱落遅延がみられていた場合<sup>2,3</sup>や、家族歴で侵襲性細菌感染症に罹患したことのある同胞がいる場合には、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症が強く疑われる。

### 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。

1. "interleukin-1 receptor-associated kinase 4" OR "IRAK4" AND deficiency  
193 件
2. “MyD88 deficiency” 155 件

### 参考文献

- 1) Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89(6):403-425.
- 2) Takada H, Ishimura M, Takimoto T, et al. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(4):e2437.
- 3) Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr*. 2006; 148(4):546-548.

**CQ2.** 抗菌薬予防投与や免疫グロブリン製剤の定期補充、肺炎球菌ワクチン接種は必要か？

### 推奨

少なくとも乳幼児期には、抗菌薬予防投与や免疫グロブリン製剤の定期補充、肺炎球菌ワクチンによる感染予防を積極的に行う必要がある。少なくとも 13 歳までは抗菌薬予防投薬を継続することが推奨される。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は乳幼児期に侵襲性細菌感染症を起こしやすい。適切な抗菌薬予防投与や免疫グロブリン製剤の定期補充、肺炎球菌ワクチン

接種を行うことによって、侵襲性細菌感染症の頻度を著しく低下させることができる。13歳を超えると重症感染症がみられなくなると報告されている。

## 解説

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では乳幼児期に侵襲性細菌感染症を起こしやすく、死亡率も高い<sup>1,2</sup>。しかし抗菌薬予防内服や免疫グロブリン製剤の定期補充および肺炎球菌ワクチン接種等の感染予防が十分行われた患者では、侵襲性細菌感染症の頻度は極めて低い<sup>1,3</sup>。

抗菌薬の予防投与としては、ST 合剤やペニシリン系抗菌薬が用いられていることが多く、近年は両者を併用することが勧められる<sup>1,3</sup>。IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では TLR を介する自然免疫が障害されているが、乳幼児期には液性免疫が充分確立していないことも、この時期に侵襲性細菌感染症を起こしやすい大きな理由であり、実際に、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症患者では乳幼児期を過ぎると易感染性が次第になくなっていく<sup>1</sup>。また、肺炎球菌抗体の受動免疫としての効果は確認されていることから、免疫グロブリンの投与は理論上有効であると考えられ、乳幼児期には定期的投与が必要である。また、結合型肺炎球菌ワクチンは、肺炎球菌に対する液性免疫を強力に誘導するため、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では必ず接種する必要がある。無脾症患者と同様な方法で、結合型肺炎球菌ワクチン接種後に、23 価肺炎球菌ワクチンを接種することが推奨され、実際に患者でも抗体価が上昇する。ただし、ワクチン血清型以外の肺炎球菌の感染リスクは残っており、実際に、IRAK4 欠損症患者で非ワクチン血清型の侵襲性細菌感染症を起こした例が国内外から報告されている。即ち肺炎球菌ワクチンのみでは、侵襲性肺炎球菌感染症を予防することはできない。それに加えて、抗菌薬の予防内服（少なくとも 13 歳まで）と乳幼児期の免疫グロブリンの定期補充が必要である。

## 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 3 件を参考文献とした。

1. "interleukin-1 receptor-associated kinase 4" OR "IRAK4" AND deficiency  
193 件
2. "MyD88 deficiency" 155 件

## 参考文献

- 1) Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89(6):403-425.
- 2) Takada H, Ishimura M, Takimoto T, et al. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(4):e2437.
- 3) Yoshikawa H, Watanabe S, Imaizumi M. Successful prevention of severe infection in Japanese siblings with interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency. *J Pediatr*. 2010; 156(1):168.

## 慢性皮膚粘膜カンジダ症

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

皮膚、爪、口腔粘膜、外陰部などの表在性の慢性、難治性カンジダ感染を基本的な臨床像とし、他の病原体には通常易感染性を呈さない原発性免疫不全症候群である<sup>1</sup>。近年、慢性皮膚粘膜症の原因が解明されたことにより、その臨床像も明確になってきた。2020年の国際分類<sup>2</sup>によると、**Predisposition to mucocutaneous candidiasis**と分類されており、これが慢性皮膚粘膜カンジダ症に該当する。これには、**IL-17RA**欠損症<sup>3</sup>、**IL-17RC**欠損症<sup>4</sup>、**IL-17F**欠損症<sup>3</sup>、**STAT1**機能獲得型変異<sup>5,6</sup>、**ACT1**欠損症<sup>7</sup>に加えて、2021年に発表された中間報告（Interim）<sup>8</sup>に記載されている**JNK1**欠損症<sup>9</sup>の計6疾患が含まれるが、原因が解明されていない病型もある。

**IL-17F**欠損症、**IL-17RA**欠損症、**IL-17RC**欠損症、**ACT1**欠損症では古典的な慢性皮膚粘膜カンジダ症を呈する。**STAT1**機能獲得型変異では、多くは古典的な慢性皮膚粘膜カンジダ症の臨床像をとるが、中には深在性あるいは侵襲性真菌感染症を起こしたり、細菌やウイルスに対する易感染性を呈する場合があります、古典的な慢性皮膚粘膜カンジダ症とは言いにくい臨床像を呈する場合があることもわかってきた。**STAT1**機能獲得型変異では、自己免疫疾患や発がん、動脈瘤の合併頻度が明らかに高い<sup>10</sup>。**JNK1**欠損症では、関節可動亢進型エーラスダンロス症候群を伴う事が特徴的である。**IL-17F**欠損症、**STAT1**機能獲得型変異および**JNK1**欠損症は常染色体顕性（優性）遺伝形式をとり、**IL-17RA**欠損症、**IL-17RC**欠損症、**ACT1**欠損症は常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとる。

慢性皮膚粘膜カンジダ症の半数が**STAT1**機能獲得型変異である。国内では、40例程度の**STAT1**機能獲得型変異が同定されており、海外では400例を超えている。

#### 原因・病態

表在性真菌感染に対する生体防御には、上皮による物理的バリア、好中球、T細胞（特に**Th17**細胞）が重要な役割を果たしている。高度に好中球やT細胞機能が障害されている場合、侵襲性真菌感染症を起こしやすい。表在性真菌感染症では、特にカンジダ感染の頻度が高く、**Th17**細胞が産生する**IL-17**や**IL-21**が感染防御に重要な役割を果たす。これらのサイトカインは、粘膜上皮細胞に作用し、抗菌ペプチド（**β**ディフェンシンなど）の産生を促進する。また、炎症性サイトカインの産生を介して、好中球の活性化、感染局所への好中球の遊走を誘

導する。慢性皮膚粘膜カンジダ症の責任遺伝子として、*IL17RA*<sup>3</sup>、*IL17RC*<sup>4</sup>、*IL17F*<sup>3</sup>、*STAT1*<sup>5,6</sup>、および *ACT1* をコードする *TRAF3IP2*<sup>7</sup>、が同定されているが、いずれも Th17 細胞の機能に関連する分子である。*MAPK8* 遺伝子がコードする JNK1 は、IL17 受容体からのシグナル伝達および TGF- $\beta$  受容体からのシグナル伝達に必須の分子であることから、JNK1 欠損症では慢性皮膚粘膜カンジダ症と関節可動亢進型エーラスダンロス症候群の両方の臨床像を呈する<sup>9</sup>。慢性皮膚粘膜カンジダ症は原因が同定されていないものもある。

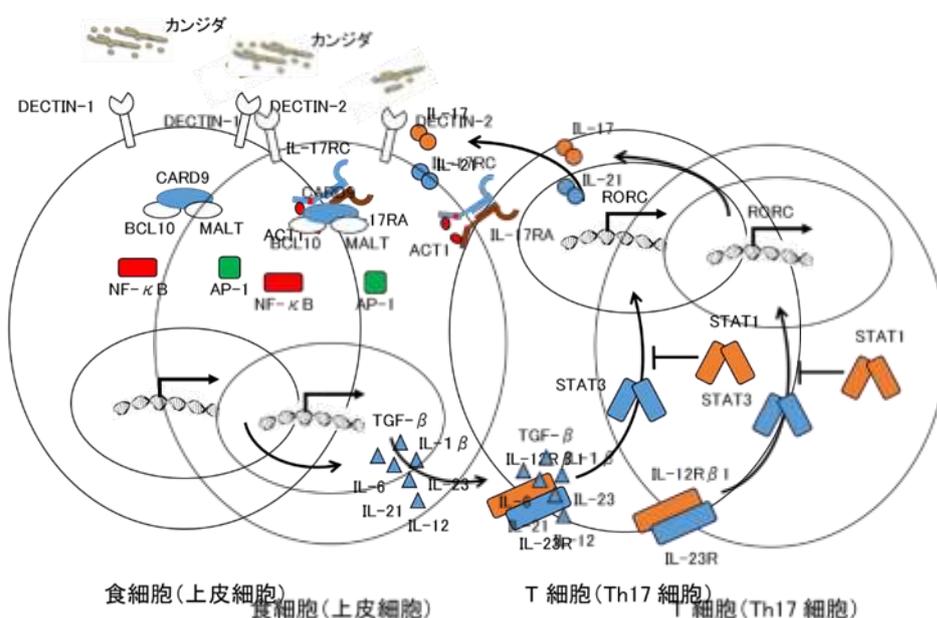


図 1. Th17 細胞の分化と Th17 細胞の抗真菌作用

カンジダ特異的分子を Dectin-1 や Dectin-2 が認識することにより、食細胞内にシグナルが伝達され、TGF- $\beta$  や IL-18、IL-6 などが産生され、T 細胞を Th17 細胞に分化させる。Th17 細胞は IL-17 や IL-21 を産生し、その結果、上皮細胞から抗菌ペプチドが産生され、抗真菌作用が発揮される。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

古典的な慢性皮膚粘膜カンジダ症は、ほとんどが皮膚粘膜のカンジダ症で発症する。口腔粘膜は、鵝口瘡、カンジダ舌炎、カンジダ口角炎、皮膚は、カンジダ感染による膿疱、環状紅斑、間擦疹等を呈する。食道炎、外陰炎、爪甲炎・爪甲周囲炎などの頻度も高い。*Candida albicans* が最も頻度が高いが、他のカンジダによる場合もある。

STAT1 機能獲得型変異<sup>10</sup> では発症年齢の中央値は 1 歳で、鵝口瘡、カンジダ舌炎、口角炎、カンジダ感染による膿疱、環状紅斑、間擦疹を呈し、食道炎、外

陰炎、爪甲炎・爪甲周囲炎などの頻度も高い。10%にカンジダおよびそれ以外の真菌（*Aspergillus* や *Cryptococcus*、*Histoplasma*、*Pneumocystis*）による肺炎や髄膜炎等がおこると報告されている。即ち侵襲性真菌感染症が起こることもあり注意を要する。また、肺炎球菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、ブドウ球菌感染症もおこりやすく、肺炎や中耳炎、副鼻腔炎、皮膚炎、腎盂腎炎、胃腸炎、敗血症、骨・関節炎をおこす。また、抗酸菌感染症も報告されている。さらにウイルス感染症では、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、**Epstein-Barr** ウイルス）感染症がおこりやすく、水痘の重症化もみられ、小児期に帯状疱疹がおこりやすい。伝染性軟属腫や疣贅を発症しやすい。

STAT1 機能獲得型変異では自己免疫疾患もおこりやすい<sup>11</sup>。特に、甲状腺機能低下症や甲状腺機能亢進症が多く、1 型糖尿病、白斑、禿瘡、全身性エリテマトーデス、強皮症、悪性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、炎症性腸疾患などの報告がある。脳動脈瘤などの動脈瘤がおこりやすく、発症の中央値は 20 歳代と若い。扁平上皮癌やメラノーマ、白血病などが合併することがある。

IL-17RA 欠損および ACT1 欠損による慢性皮膚粘膜カンジダ症では、ブドウ球菌による皮膚感染症をおこすことが報告されている<sup>3,7</sup>。他方、IL17RC および IL17F 欠損による慢性皮膚粘膜カンジダ症では、ブドウ球菌感染症の頻度は低いとされている<sup>3,4</sup>。

JNK1 欠損症は、慢性皮膚粘膜カンジダ症に加えて、関節可動亢進型エーラスダンロス症候群を呈するが、これまで 3 名しか報告がない<sup>9</sup>。この 2 つの病態に加えて、慢性の広範な痛み、片頭痛、消化管機能障害、手掌足底発汗障害、皮膚の細菌感染症、尿路感染症、レイノー様症状、皮膚伸展線条、乳歯脱落遅延、骨粗鬆症、など多彩な症状がみられている。

## 2) 身体所見

皮膚、爪、口腔粘膜などの慢性、難治性カンジダ感染症がみられる。STAT1 機能獲得型変異では、カンジダ以外の感染症、および種々の自己免疫疾患が見られることがある。JNK1 欠損症では、関節可動亢進型エーラスダンロス症候群や手掌足底発汗障害、皮膚進展線条、レイノー様症状、乳歯脱落遅延による歯列不正などがみられる。

## 3) 検査所見

CD4<sup>+</sup>T 細胞、メモリーB 細胞、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>4</sub> が低下することがあるが特異的な所見ではない。IL-17 産生細胞の減少および IL-17 産生能の低下がみられること

が多いが、正常範囲の場合もある。

#### 4) 鑑別診断

まず、好中球数、好中球機能、T細胞数、細胞性免疫能の異常がないかどうか確認することが重要である。これらに異常がみられた場合には、他の原発性免疫不全症や二次性の免疫不全症である可能性が高い。慢性的に皮膚粘膜を中心としてカンジダ感染症を起こす原発性免疫不全症を症候性慢性皮膚粘膜カンジダ感染症と呼び、以下の疾患が該当する。慢性皮膚粘膜カンジダ症を診断する場合、特にこれらの疾患を除外することが重要である。

##### ① Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)

皮膚粘膜カンジダ感染症に加えて、副甲状腺機能低下症や副腎皮質機能低下症、1型糖尿病などの内分泌異常、外胚葉異形成などを合併する。*AIRE* 遺伝子異常が原因である。

##### ② *CARD9* 欠損症

深部臓器の真菌感染症をおこしやすい。*CARD9* 遺伝子異常が原因である。

##### ③ 高 IgE 症候群 (*STAT3* 遺伝子異常症)

高 IgE 血症、アトピー性皮膚炎様の皮疹、ブドウ球菌や真菌に対する易感染性を特徴とする疾患である。*STAT3* 遺伝子異常による高 IgE 症候群では Th17 細胞の分化障害と Th17 サイトカインの産生障害がみられるため、真菌感染症が起りやすい。

##### ④ ④ *IL-12p40* 欠損症、*IL-12* 受容体 $\beta 1$ 欠損症

抗酸菌やサルモネラに対する易感染性を主な臨床像とするが真菌感染も起りやすい。*IL-12p40* 欠損症では *IL-23* が欠損することによって (*IL-12p40* は *IL-23* の構成分子でもある)、*IL-12* 受容体  $\beta 1$  欠損症では *IL-23* シグナル伝達障害が起こることによって (*IL-12* 受容体  $\beta 1$  は *IL-23* 受容体の構成分子でもある) Th17 細胞の分化が障害され、真菌に易感染性を呈する。

##### ⑤ *ROR $\gamma$ T* 異常症

抗酸菌やサルモネラに対する易感染性を呈する。*ROR $\gamma$ T* 欠損症患者では *IL-17* 産生障害があるため真菌感染症を起こしやすい。

#### 5) 重症度分類

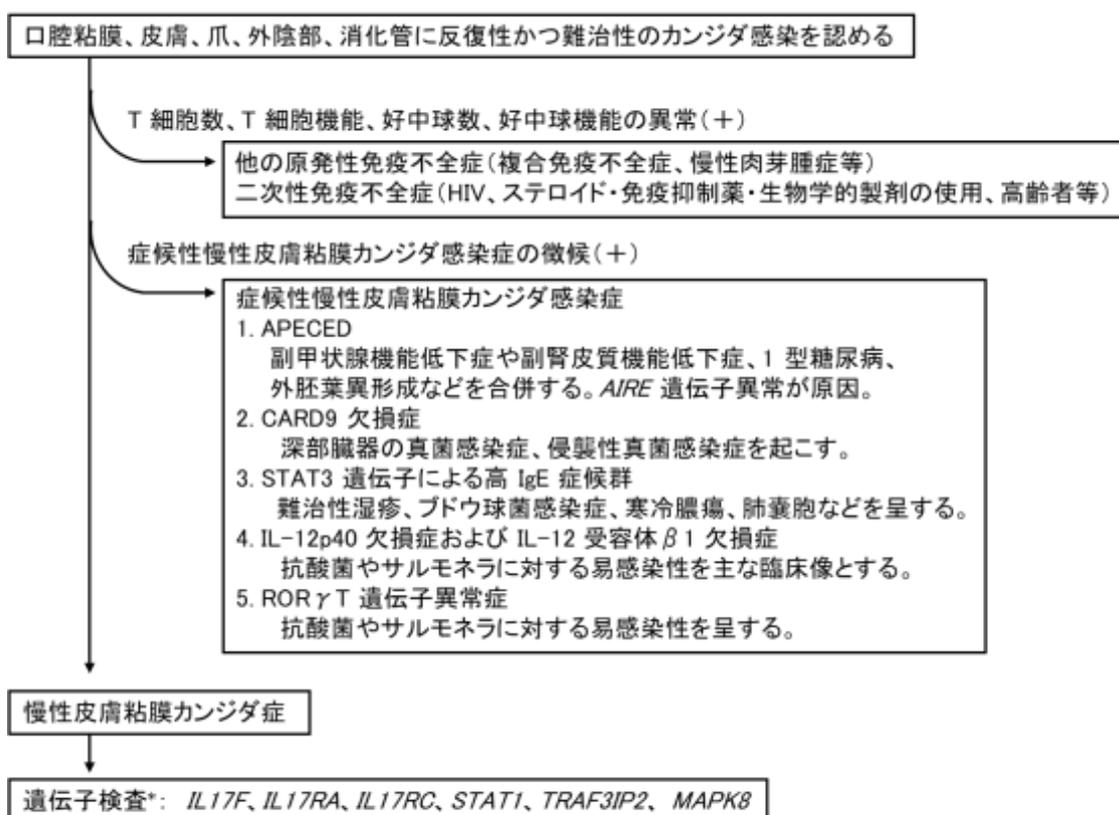
入院治療を要する重症感染症を発症した場合、あるいは自己免疫疾患や脳動脈瘤などの合併症およびその後遺症の治療を要する場合を重症とする。

慢性皮膚粘膜カンジダ症は通常完治せず、通常抗真菌薬による長期的治療が必要であり、一旦治療を中止できてもカンジダ感染症が再発したり、合併症を発症

することから、重症以外の場合、治療の有無に関わらず中等症とする。

### 診断

皮膚、爪、口腔粘膜などの慢性、難治性カンジダ感染症であり、*IL17RA*、*IL17RC*、*IL17F*、*STAT1*、*TRAF3IP2*、あるいは *MAPK8* 遺伝子の疾患関連変異が確認されれば診断が確定する。ただし、慢性皮膚粘膜カンジダ症にはこれらの遺伝子異常を認めない場合もあるため、広範な慢性かつ難治性の皮膚、爪、口腔粘膜などのカンジダ感染症があり、他の疾患が否定される場合には、これらの遺伝子異常がなくても慢性皮膚粘膜カンジダ症と診断する。上記遺伝子異常を認めず、治療によって治癒し再発しない場合には、慢性皮膚粘膜カンジダ症とは診断されない。*STAT1* 機能獲得型変異の場合、必ずしも皮膚や粘膜のみの真菌感染症だけではなく、重症真菌感染症が起り得ること、細菌やウイルス感染症も起りやすいこと、自己免疫疾患や動脈瘤など種々の合併症が起りやすいことに留意する必要がある。



\*遺伝子検査で診断を確定する事を原則とするが、遺伝子異常がない場合でも臨床像が慢性皮膚粘膜カンジダ症に合致し、他の疾患が否定されれば慢性皮膚粘膜カンジダ症と診断する。

図 2. 診断フローチャート

## 治療

皮膚や粘膜等のカンジダ感染症に対しては、単剤の抗真菌剤による治療効果は一時的であるため、漫然とした抗真菌剤投与は避けるべきである。重症度に応じた、薬剤の種類や作用機序を考慮して、適切に抗真菌剤を使用していく必要がある。フルコナゾールやイトラコナゾールが用いられていることが多いが、重症例に対しては、ボリコナゾールやリポ化アムホテリシン B による治療が必要である。抗真菌剤の定期的投与でのコントロールが困難な例では、重症感染症をおこしやすい。STAT1 機能獲得型変異の場合、JAK 阻害薬が海外で用いられているが、国内では承認されていない。

細菌感染症の頻度が高い場合、その予防として ST 合剤等を使用しても良い。また特異抗体産生不全などの症状が強い症例では、免疫グロブリン製剤の定期的補充を行う必要がある。

消化管や気道のカンジダ感染症の有無について、定期的な検査が必要である。自己免疫性甲状腺炎や自己免疫性肝炎などの自己免疫性疾患や他の合併症についても定期的な検査および適切な治療が必要となる。

感染症が極めてコントロール困難である場合、造血幹細胞移植の適応であるが、これまでの報告では、造血幹細胞移植の成績は良くない<sup>11,12</sup>。

### フォローアップ指針

慢性皮膚粘膜カンジダ症では、その原因によって臨床像が異なるため、その遺伝的背景を明らかにしておくことが重要である。定期的な診察時には、カンジダの感染部位や広がり方、他の感染症の有無、抗真菌薬の効果などを詳細に記録し、その後の治療方針の参考にする。脳動脈瘤や自己免疫疾患などの合併症については、定期的にチェックを行う。

### 診療上注意すべき点

長期的な観点からカンジダ感染を管理することが重要である。完全にコントロールすることは難しく、漫然と強力な抗真菌薬を継続することは避けるべきである。自己免疫疾患や脳動脈瘤の合併にも注意が必要である。STAT1 機能獲得型変異では、真菌以外の感染症も起こりやすく重症化しやすいことにも注意する必要がある。患者や家族にも充分説明しておく。STAT1 機能獲得型変異では、麻疹ワクチンおよび水痘ワクチン接種後の副反応が報告されており<sup>10</sup> 注意を要するが、それぞれ1名のみで詳細が不明であり、禁忌とする根拠には乏しい。STAT1 機能獲得型変異では、BCG 接種後の皮膚炎やリンパ節炎だけでなく、播種性 BCG 感染症が 5 例に報告されている<sup>10</sup>。BCG 以外の非結核性抗酸菌感染症も報告されており、STAT1 機能獲得型変異では、抗酸菌に対する易感染性があるものと考えられる。従って BCG は禁忌である。IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症および ACT1 欠損症では、予防接種は通常通り行う。

### 予後、成人期の課題

STAT1 機能獲得型変異では、重症合併症がない場合には、80%以上の長期生存（60 歳以上）が見込まれる。重症合併症がある場合、長期生存は 30%程度と著しく低下する。成人期には、自己免疫疾患や動脈瘤の合併症の早期発見およびその対策がより重要となる。他の病型（IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症および ACT1 欠損症）についての詳細は不明であるが、STAT1 機能獲得型変異よりも予後は良いものと考えられる。

### 社会保障

#### ● 小児慢性特定疾病

10 免疫疾患 大分類 6. 自然免疫異常 細分類 47（慢性皮膚粘膜カンジダ症）

● 指定難病

原発性免疫不全症候群 告示番号 65

1. Puel A, Cypowyj S, Marodi L, Abel L, Picard C, Casanova JL. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(6):616-622.
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. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 2011;332(6025):65-68.
4. Ling Y, Cypowyj S, Aytekin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2015;212(5):619-631.
5. Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2011;208(8):1635-1648.
6. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med*. 2011;365(1):54-61.
7. Boisson B, Wang C, Pedergnana V, et al. An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunity*. 2013;39(4):676-686.
8. 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.
9. 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):eabc2691.
10. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127(25):3154-3164.
11. Zhang W, Chen X, Gao G et al. Clinical relevance of gain- and loss-of-

function germline mutations in STAT: a systematic review. *Front Immunol.* 2021;12:654406.

12. Leiding JW, Okada S, Hagin D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):704-717 e705.

## 2章 推奨

### CQ1. 皮膚粘膜や爪、食道などの病変に対して抗真菌薬を使用すべきか？

#### 推奨

症状が軽微である場合を除けば、抗真菌薬による長期的な治療が必要である場合が多い。同一の抗真菌薬を長期的に使用するによって、抗真菌薬が無効となる場合があることにも充分注意が必要である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 2

#### 要約

慢性皮膚粘膜カンジダ症では、表在性のカンジダ感染症が主な症状であるが、広範な病変を来し、手指の拘縮や爪の変形、鵞口瘡による開口障害や摂食障害などをきたすことは少なくない。そのような病変を来さないように経口抗真菌薬を使用せざるを得ないが、抗真菌薬によって一旦改善しても、抗真菌薬を中止すると再度病変が出現し、増悪する。現在複数の抗真菌薬が使用可能であるが、どのように抗真菌薬を長期的に使用していくかについては、一定の見解がない。複数の内服薬に感受性がなくなり、抗真菌薬の経静脈的投与が必要になる場合もある。抗真菌薬が無効となってしまう症例の予後は不良であると報告されている<sup>1</sup>。そのような重症例は造血細胞移植の適応であると考えられるが、現時点では造血細胞移植の成績は良いとは言えない。このような点を、専門の医師と相談しながら長期的な観点から治療法を選択していく必要がある。皮膚や粘膜の軽度の皮疹のみであれば局所の抗真菌剤の塗布で対応できる場合もあるが、長期的には外用剤のみでは管理が困難であることが少なくない。

#### 解説

慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因が解明されてきたことから、慢性皮膚粘膜カンジダ症の臨床像も明確になってきた。*STAT1* 機能獲得型変異では、表在性真菌感染症だけでなく、侵襲性真菌感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、種々の自己免疫疾患、脳動脈瘤などがみられることがわかってきた。また、重症な患者では造血細胞移植の適応になる場合もある<sup>1,2</sup>。抗真菌薬による長期的な真菌感染症のコントロールは、比較的容易な場合から極めて困難な場合までさまざまである<sup>3</sup>。患者の状態を充分把握し、長期的な観点から治療方針を選択していく必要がある。

#### 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3件を参考文献とした。

1. “chronic mucocutaneous candidiasis” 1017件

#### 参考文献

- 1) Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016; 127(25):3154-3164.
- 2) Leiding JW, Okada S, Hagin D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(2):704-717 e5.
- 3) Zhang W, Chen X, Gao G et al. Clinical relevance of gain- and loss-of-function germline mutations in STAT: a systematic review. *Front Immunol*. 2021; 12:654406.

#### CQ2. 造血細胞移植は適応になるか？

##### 推奨

易感染性が強い場合や、合併症の増悪によってQOLが著しく低下する場合、予後に影響すると判断される場合、造血細胞移植の適応となるが、移植後の成績は良いとは言えない。移植適応は十分に考慮する必要がある。

エビデンスレベル C 推奨の強さ なし

##### 要約

*STAT1*機能獲得型変異では、感染症や合併症のコントロールが困難であると判断されれば造血細胞移植の適応であり、造血細胞移植によって疾患が治癒した症例もある。しかし、生着不全などの移植合併症の頻度が高く、移植後の生存率は40%、移植後100日における無病生存率は10%であると報告されている<sup>1</sup>。*STAT1*機能獲得型変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症における造血細胞移植の適応は、極めて慎重に考慮する必要がある<sup>2</sup>。IL-17F欠損症、IL-17RA欠損症、IL-17RC欠損症およびACT1欠損症では、通常造血細胞移植の適応にはならない。

##### 解説

慢性皮膚粘膜カンジダ症のうち *STAT1* 機能獲得型変異では、表在真菌感染症だけでなく、侵襲性真菌感染症や侵襲性細菌感染症、ウイルス感染症、抗酸菌感染症も起こることが報告されている。また、自己免疫疾患や脳動脈瘤の合併もみられる。真菌感染症に対する長期的な抗真菌薬の投与によって、抗真菌薬の効果が減弱していくことも少なくない<sup>2</sup>。このような症例に対して、造血細胞移植によって治癒させることは理論上可能であるが、実際には生着不全などの移植合併症が多く、移植成績は良いとは言えない<sup>1</sup>。現時点では薬物療法でいかに感染症や合併症をコントロールするかが最も重要であると言える。JAK 阻害薬などを含めた新たな治療法の開発、および造血細胞移植法の改善や遺伝子治療などの開発が期待される。IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症、IL-17RC 欠損症および ACT1 欠損症、JNK1 欠損症については詳細なデータがないが、造血細胞移植の適応ではないと考えられる。

### 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。

1. “chronic mucocutaneous candidiasis” 1017 件

### 参考文献

- 1) Leiding JW, Okada S, Hagin D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(2):704-717 e705.
- 2) Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood.* 2016; 127(25):3154-3164.

## ウイルス感染症に易感染性を示す免疫不全

### 1章 疾患の解説

#### 疾患背景

ウイルス感染症の重症化, 遷延化は複合型免疫不全を含む他の免疫異常疾患においても認められるが, 本項では自然免疫異常に分類される I 型インターフェロン (Interferon: IFN) のシグナル伝達経路の機能低下に伴いウイルス感染症に対して易感染性を示す疾患を中心に解説する. また IFN 産生が関与する MDA5 欠損症, RNA ポリメラーゼ III 欠損症, 自然免疫を担う NK 細胞の異常である CD16 欠損症も本項で概説する.

IFN はウイルスに対する最初の自然免疫防御として働くサイトカインの 1 つである. 1957 年に発見され, ウイルスの複製を interfere (干渉) する能力にちなんで名付けられた [1, 2]. I 型 IFN には IFN- $\alpha/\beta$  が含まれ, 自然免疫における抗ウイルス活性の中心的な役割を担っているサイトカインであり, ウイルス感染によって一過的に分泌され, 周囲の細胞に働きかけて強力な抗ウイルス活性をもたらす. I 型 IFN のプロモーター領域には共通に IRF 結合配列が存在し, IRF は全ての IFN 遺伝子の発現に必須な転写調節因子である. IRF は, IRF-1 から IRF-9 までの 9 つのファミリー分子からなり, N 末に相同性の高い DNA 結合ドメインを持つことから, ほぼ同一の DNA 配列に結合する. この I 型 IFN 産生に関与する遺伝子の変異でシグナル伝達機能低下が起こり, ウイルス感染症に対して易感染性を示す. この疾患群には *STAT1* 欠損症, *STAT2* 欠損症, *IRF9* 欠損症, *IRF7* 欠損症, *IFNAR1* 欠損症, *IFNAR2* 欠損症が該当する [2].

#### 病態・病因

*STAT1*, *STAT2*, *IRF9*, *IRF7*, *IFNAR1*, *IFNAR2* は IFN の転写因子をコードする遺伝子であり I 型, II 型 IFN の産生において重要な役割をこなす. *STAT1* 異常症は遺伝形式 (AD or AR) と機能獲得型変異 (gain of function: GOF) なのか, 機能喪失型変異 (loss of function: LOF) なのかで表現型が異なる. ウイルス感染症が重症化するのには AR-LOF の場合だが, 中でもヘルペスウイルス属の感染症が重症化する. また MSMD と同様に抗酸菌感染症にも易感染性を示す. *STAT2* 欠損症は MMR ワクチンでワクチン株による播種性感染症を呈することが報告されており [3], 生ワクチン接種は禁忌である. *IRF9* 欠損症, *IRF7* 欠損症では季節性インフルエンザ, ウエストナイルウイルスの重症化を認める [1, 2]. *IFNAR1* 欠損症, *IFNAR2* 欠損症では HHV6 感染症, 黄熱や麻疹ワクチ

ン等の生ワクチン接種での重症感染を認める[4]. 遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝である.

CD16 欠損症は NK 細胞の細胞傷害能の低下, 抗体依存性細胞傷害能の維持を特徴とする. 呼吸器および皮膚のウイルス感染症（EB ウイルス, 単純ヘルペスウイルス, 水痘帯状疱疹ウイルス, ヒトパピローマウイルス）の再発, 重症化を認める[5]. その他の免疫学的検査では異常は認めない. 遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝である.

MDA5 は RIG-1 と同様に IFN の産生を誘導することが知られている.

MDA5 も定常状態では不活性型に保持されており, ウイルス感染に応答して CARD が解放された活性型へと構造変化を起こし, MAVS との相互作用を経て IFN 産生シグナルを伝達する. MDA5 欠損症はライノウイルスやコクサッキーウイルスでの重症化をきたす[6]. 遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝である.

RNA ポリメラーゼ (Pol) III は, 自然免疫系において一部のウイルス DNA を感知するという役割を担っており, このポリメラーゼはウイルスのゲノムを転写し, I 型 IFN の誘導につながる RNA を生成する. RNA ポリメラーゼ III 欠損症は水痘帯状疱疹ウイルスやサイトメガロウイルスの重症化を認める. Langerhans cell histiocytosis を合併することも知られている[7-9]. 遺伝形式は常染色体顕性（優性）遺伝である.

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

生ワクチン接種後のワクチン株による感染症. 播種性ウイルス感染症を呈する.

### 2) 身体所見

各遺伝子異常に特徴的な身体所見はない. CD16 欠損症では皮膚の感染症を起こしやすく, RNA ポリメラーゼ III 欠損症では Langerhans cell histiocytosis を合併するため皮膚の所見を認めることがある.

### 3) 検査所見

特徴的な検査所見はないが, 通常検出されることがない部位の検体からウイルスが分離されることがある.

### 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, 複合免疫不全の鑑別が必要である.

5) 重症度分類

本項での疾患は疾患感受性のあるウイルスによる致死的な感染症が生じるため全て重症である。

6) 診断

前述した各責任遺伝子の解析にて行う。

7) 治療

抗ウイルス薬が存在する感染症には治療薬を投与する。造血細胞移植は有効な治療法である。

8) フォローアップ指針

ほとんどの症例で診断前に致死的なウイルス感染症をきたすので、明確なフォローアップ指針はない。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。

9) 診療上注意すべき点

生ワクチン接種は中止する。

10) 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。

11) 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

指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

文献

1. Jing H, Su HC. New Immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31(6): 815-820
2. Bourdon M, Manet C, Montagutelli X. Host genetic susceptibility to viral infections: the role of type I interferon induction. *Genes &*

- Immunity 2020; 21:365-379
3. Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, et al. STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. PNAS 2013; 110(8) 3053-3058
  4. Duncan C J. A, Randall RE, Hambleton S. Genetic Lesions of Type I Interferon Signalling in Human Antiviral Immunity. Trends in Genetics 2021; 37, (1): 46-58
  5. Jawahar S, Moody M, Chan M, et al. Natural killer (NK) cell deficiency associated with an epitope-deficient Fc receptor type IIIA (CD16-II). Clinical and Experimental Immunology 1996; 103, 408-413
  6. Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. PNAS 2006; 103(22): 8459-8464
  7. Ogunjimi B, Zhang SY, Sorensen KB et al. Inborn errors in RNA polymerase III underlie severe varicella zoster virus infections. The Journal of Clinical Investigation 2017; 127(9): 3543-3456
  8. Madalina E, Anerson FH, Maibritt M, et al. Varicella-zoster virus CNS vasculitis and RNA polymerase III gene mutation in identical twins. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5(6): 1-7
  9. Ramanathan A, Weintraub M, Orlovetskie N, et al. A mutation in POLR3E impairs antiviral immune response and RNA polymerase III. PNAS 2020; 117(36): 22113-22121

## 2章 推奨

**CQ1.** 本疾患において予防接種は可能か？

### 推奨

生ワクチンはすべて接種不可である。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 推奨

不活化ワクチンは接種可能である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

### 要約

BCG を含む生ワクチンは接種禁忌である。不活化ワクチンは接種可能であり、有効である可能性がある。

### 解説

ワクチン株での播種性感染症や脳炎の報告があるので生ワクチン接種は禁忌である(1-3)。細胞内寄生菌に対してもインターフェロンは重要な役割を担っているため、BCG に関しても接種不可である(4, 5)。他方で、IFN- $\alpha/\beta$  が単独で障害される IFNAR1 欠損症、IFNAR2 欠損症など、ウイルスに対して選択的に易感染性を示す疾患群における BCG 禁忌の是非は今後の検討課題である。本項の疾患は超希少疾患でありワクチンの有効性に関する検討はない。しかしながら不活化ワクチン接種に関しては本疾患の病態において問題なく接種可能であり、抗体獲得が期待できる。そのため、不活化ワクチンの接種は推奨される。

**CQ2.** どのようなワクチンが接種可能か？

### 推奨

不活化ワクチンであればすべて接種可能である。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

### 要約、解説

Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチン(結合型ワクチン、ポリサッカライドワクチン)、四種混合ワクチン(DPT-IPV)、日本脳炎ワクチン、A 型肝炎ワクチン、B 型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチン、髄膜炎菌ワクチン、インフルエンザワクチン

等の不活化ワクチンは接種可能である。日本脳炎ワクチンに関してはアジアでは広く生ワクチンが接種されており、ポリオに関しても一部地域では経口生ポリオワクチンが使用されている。また欧米では経鼻インフルエンザ生ワクチンが存在するため、日本国外でワクチンを接種する場合は注意が必要である。

### 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. “STAT1 deficiency” AND “vaccination” 71 件
2. “STAT2 deficiency” AND “vaccination” 18 件
3. “IFNAR deficiency” AND “vaccination” 58 件
4. “IRF deficiency” AND “vaccination” 13 件
5. “MDA5 deficiency” AND “vaccination” 10 件
6. “CD16 deficiency” AND “vaccination” 17 件
7. “RNA polymerase III deficiency” AND “vaccination” AND ” primary immunodeficiency” 4 件

### 参考文献

- 1) Nicholas H, Giorgia B, Leen M, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J. Exp. Med.* 2019;216 (9):2057-2070
- 2) Voyer T L, Sakata S, Tsumura M, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. *J Immunol* 2021; 207:133-152
- 3) Jing H, Su HC. New Immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31(6):815-820
- 4) Nunes-Santos C d J and. Rosenzweig S D. Bacille Calmette-Guerin Complications in Newly Described Primary immunodeficiency Diseases: 2010-2017. *Frontiers in Immunology* 2018; 9 Article 1423
- 5) Hoyos-Bachiloglu R, Chou J, Sodroski C N, et al. A digenic human immunodeficiency characterized by IFNAR1 and IFNGR2 mutations. *The Journal of Clinical Investigation* 2017; 127(12):4415-4420

## 先天性補体欠損症

### 1章 疾患の概説

#### 疾患背景

補体系は血液中と細胞膜上に存在する 30 余りのタンパク質からなり、連鎖的に反応して多彩な免疫機能を発揮する。補体を大きく分類すると下記のようになり、ほぼすべての分子について欠損症が報告されている。

1. 補体系活性化にかかわる分子
  - 1) 古典経路 (C1, C4, C2)、レクチン経路 (MBL, FCN1, FCN2, FCN3, CL-K1, CL-L1, CL-P1, MASP1, MASP2, MASP3)、第二経路 (B 因子, D 因子, P 因子) および C3 (註: C1 は、C1qA, C1qB, C1qC からなる C1q と C1r, C1s から形成される)
  - 2) 膜侵襲経路 (C5, C6, C7, C8, C9) (註: C8 は C8 $\alpha$ - $\gamma$ , C8 $\beta$  から形成される)
2. 補体制御因子 (C1-INH, I 因子, H 因子, C4bp, MCP (CD46), DAF (CD55), HRF20 (CD59)) (註: C4bp は、7 つの $\alpha$ 鎖と 1 つの $\beta$ 鎖から形成される)
3. 補体レセプター (CR1, CR2, CR3, CR4, C5aR, C5LR) (註: CR3 は CD18 と CD11b, CR4 は CD18 と CD11c から形成される)

補体活性化の引き金は古典経路、レクチン経路、第二経路という 3 つの独立した経路によって行われる。これらの 3 つの経路は補体 C3 を活性化することに集約され、最終的には終末補体経路の活性化と補体分解産物の産生へとつながる (図 1)。膜侵襲経路の活性化によって形成された膜侵襲複合体(membrane attack complex; MAC)が病原体の外膜を貫通して溶解させる。一方、補体分解産物はその受容体を介して様々な免疫応答を惹起する。たとえば C3a, C5a などはマスト細胞や好中球などの表面に存在するそれぞれの受容体を介して強力なアナフィラトキシン作用及び白血球走化作用を発揮する。病原体の表面に結合した C3b はオプソニン作用によって貪食の促進、マクロファージやリンパ球の補体レセプターを介して獲得免疫にも関与する 1) 2)。また iC3b などの補体分解産物は補体レセプターを介してアポトーシスとなった細胞や免疫複合体の処理にも関わっている 3)。

頻度はまれである。わが国で行われた 145,640 人の献血者を対象とした検討が世界的に見ても唯一の大規模研究である 4) 5)。この結果 C5, C6, C7 および C8 欠損症はそれぞれ 10 万人に 1~4 人であることが明らかにされた。その他の欠損症も一部の例外を除いて同程度かそれ以下の頻度と考えられる (表 1) 6)。第二経路 (B 因子, D 因子, P 因子)や C2 の欠損症は日本人での報告はない。C9 欠損症は 1,000 人に 1 人と例外的に日本人では頻度が高い。一部の補体欠損症には人種差が存在する。たとえばわが国では報告のない C2 欠損症は欧米では 20,000 人に 1 人の頻度で報告されている。逆にわが国で多い C9 欠損症は欧米ではほとんど認められない。

2019年12月～2020年3月にかけて、厚労省「原発性免疫不全症候群の診断基準および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班（研究代表者：野々山恵章教授）では、一般社団法人日本補体学会および一般社団法人日本免疫不全・自己炎症学会と共同ですべての先天性補体欠損症についてはじめての全国疫学調査を実施した。北海道から九州・沖縄まで報告があり、確診例は38例、疑診例は27例であった。C9欠損症が10例と最も多く、C7欠損症が5例と続いた。多くの先天性補体欠損症患者では、欠損症があっても感染症などの合併症を起こす確率が低く、そのために臨床で発見されて診断される例が極めて少ないと推測される。

図1

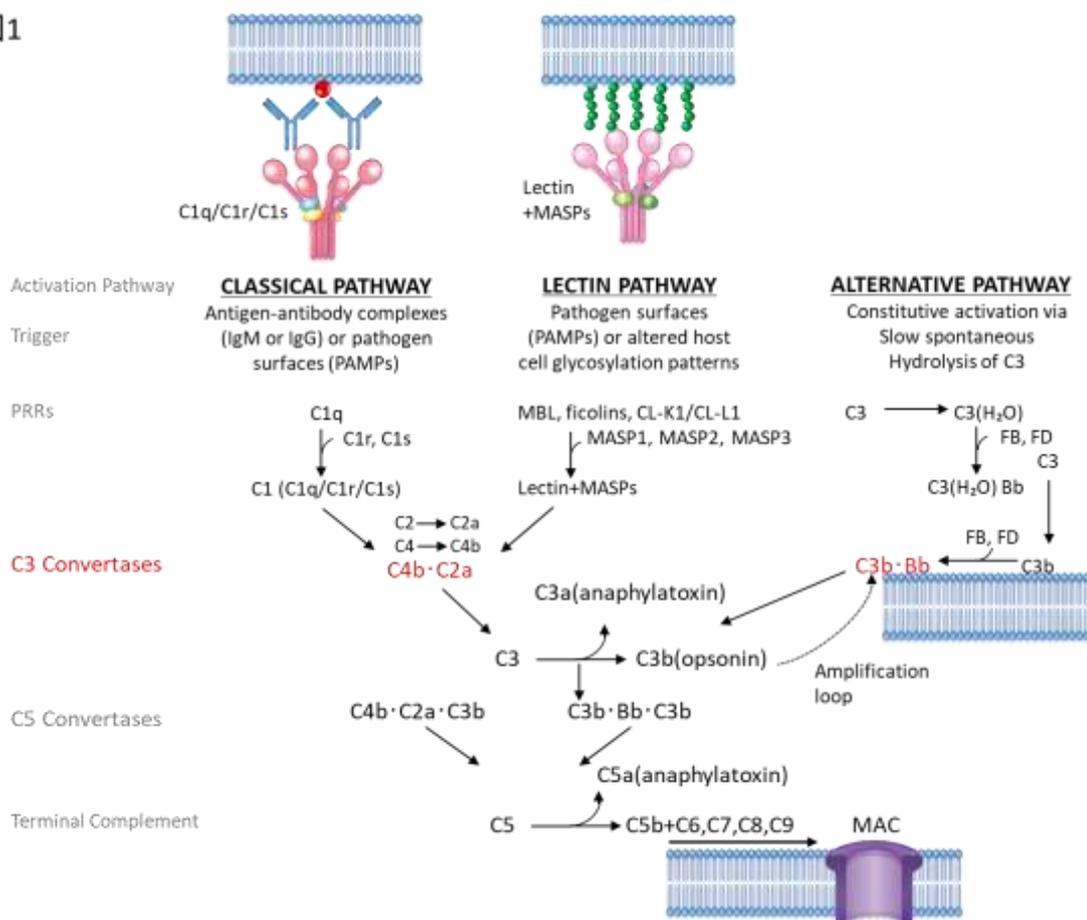


表1					
先天性補体欠損症	報告数 <sup>1)</sup>	日本人での報告	主たる臨床所見	その他の所見	備考
<b>古典経路</b>					
C1q	++	+	SLE	再発性感染症	93%にSLEまたはSLE様症状
C1r	++	-	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
C1s	+	+	SLE	再発性感染症, 橋本病, VAHS	
C4	++	-	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
C2	+++	-	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
<b>レクチン経路</b>					
MBL	+++	+	感染症 (細菌, ウイルス)	SLE, RA	ほとんど健康, 人種を問わず5-10%に完全欠損症あり
CL-K1	+	-	3 MC症候群		
MASP-2	+	-	再発性細菌感染症	自己免疫疾患	多くは健康, 欧米では7-15/10,000で報告
MASP-3	+	-	3 MC症候群		MASP-3とMASP-1はMASP-1遺伝子のアイソフォームである
Ficolin-3	+	-	再発性細菌感染症	SLE	H-ficolinまたはHakata antigenとも呼ばれる
<b>第二経路</b>					
B	+	-	髄膜炎菌による菌血症		
D	+	-	髄膜炎菌, 大腸菌, 肺炎球菌感染		
P	+++	-	髄膜炎菌性髄膜炎		伴性劣性, 致死率が高い
<b>C3</b>					
C3	++	+	再発性細菌感染症	SLE	
<b>終末経路</b>					
C5	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康, ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C6	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康, ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C7	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康, ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C8 $\alpha$ - $\gamma$	++	+	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康, ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C8 $\beta$	++	-	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康, ただし髄膜炎のリスクは明らかに高い
C9	+++	+	ときに髄膜炎菌性髄膜炎		ほとんどは健康, ただし髄膜炎のリスクは高い, 日本人の0.1%に完全欠損症
<b>制御因子</b>					
C1-INH	+++	+	再発性血管性浮腫	自己免疫疾患	常染色体優性
I	++	-	再発性重症細菌感染症	aHUS	重症感染症はホモ変異, aHUSはヘテロ変異で発症
H	++	+	aHUS	MPGNII	多くはヘテロ変異で発症
C4bp	+	-	血管性浮腫, ベーチェット病様症状		
MCP (CD46)	++	-	aHUS		多くはヘテロ変異で発症
DAF (CD55)	++	-	タンパク漏出性胃腸症	血栓症	後天性PIG-A遺伝子異常で, DAF, CD59が欠損してPNHとなる
CD59	++	+	溶血性貧血, グランバレー様症状		
<b>補体レセプター</b>					
CR2 (CD21)	+	-	再発性細菌感染症, 低ガンマグロブリン血症		
CR3 (CD11b/CD18)	++	+	再発性細菌感染症		$\beta$ 鎖(CD18)の欠損で生じるため $\alpha$ 鎖(CD11b)も欠損して好中球機能異常を呈する <sup>2)</sup>
1) 世界での報告数 ++ : <10例, +++ : <10~50例, ++++ : $\geq$ 50例					
2) CD11a/CD18欠損, CD11c/CD18 (CR4)欠損も合併する					

## 原因・病態

各補体成分の遺伝子変異による常染色体劣性遺伝形式をとることがほとんどであるがP因子のみ伴性劣性遺伝形式をとる。

補体の活性化にかかわる分子や補体レセプターの欠損症では易感染性があり、古典経路の欠損症では、反復性の莢膜を有する細菌感染を引き起こす。第二経路、終末補体経路の欠損症では特に髄膜炎菌などのナイセリア属の細菌感染症が多い。ナイセリア属の細菌は貪食細胞に貪食されても細胞内で死滅しないため、補体による溶菌に依存しているためである。加えてC1, C4, C2などの古典経路の欠損症では全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) をはじめとした免疫複合体病を合併しやすい<sup>7)</sup>。

一方、補体制御因子の欠損症では過剰な補体活性化をきたし、遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE)、非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome; aHUS)、加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; AMD)、溶血性貧血、糸球体腎炎などを招来する。DAF, HRF20などはPI (phosphatidyl inositol)で細胞膜に結合しているが、PIアンカー遺伝子に

不全があると膜に結合できず自己補体の反応を防げないために夜間発作性血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)を惹起することがある。レクチン経路に属する CL-K1 もしくは MASP3 の欠損症では顔面形成不全を呈する 3MC 症候群となる。これら疾患は、ほかの多くの先天性補体欠損症でみられる免疫異常とは異なる症状を呈している。

本項では、免疫不全を呈する典型的な先天性補体欠損症について述べる。

## 臨床像と重症度分類

### 1.臨床症状

#### 1)易感染性

莢膜を有する細菌 (SHiNE SkiS; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*) の感染を繰り返す。とくに第二経路欠損症、膜侵襲経路欠損症では、髄膜炎菌、淋菌などのナイセリア属の細菌に感染しやすい。同じナイセリア属でも serogroup A, B, C のようなよく検出されるものだけでなく、X, Y, Z など健常人では比較的頻度の少ない serogroup による感染もしばしば見られる。

#### 2)免疫複合体病

古典経路に属する C1q, C1r, C1s, C4, C2 などの欠損症では SLE などの免疫複合体病をしばしば合併する。なかでも C1q 欠損症は 90%以上と高率に SLE または SLE 様症候群を合併する。抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体は陽性であることが多いが、抗 DNA 抗体は陰性である。C4 は C4A と C4B の 2 つの機能的にほとんど変わらない遺伝子がある。すべて欠損することは稀であるが、1~3 個の欠損症 (部分欠損症) は比較的頻度が高く、C4 の部分欠損症でも免疫疾患と関連するとの報告が多い。

### 2.身体所見

感染症を伴わないときには健康人と何ら変わりはない。ただし SLE などの合併症があればそれにともなう症状を呈する。

### 3.検査所見

血清補体価 (CH50)、血清 C3 タンパク質濃度定量、血清 C4 タンパク質濃度定量の測定が実臨床で行われている。

1)古典経路、膜侵襲経路の欠損症では CH50 は感度以下まで低下する。ただし C9 欠損症は例外であり、正常値の 25~40%程度の値を示す。

2)第二経路、レクチン経路、補体レセプターの欠損症では CH50 は正常である。

3)第二経路の欠損症では ACH50 が低下する。ACH50 とは第二経路 (alternative pathway) を介する CH50 の測定系であるが一般の検査室では測定していない。

4)対象補体因子の遺伝子変異を認める (ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体)。

5)補体レセプター欠損症を疑う場合には、細胞表面分子の測定を行う。CR2 欠損症はすなわち B 細胞活性化に関わる CD21 の欠損である。CR3, CR4 欠損症の原因は CD18 変異であり、前者は好中球や単球上の CD18/CD11b 欠損、後者は CD18/CD11c の欠損となる。

### 4.鑑別診断

CH50 のみが低下し、血清 C3、C4 が正常の場合には、補体 cold activation を除外する必要がある。

### 5.重症度分類

補体欠損症が確定した患者であれば、既往の有無を問わず莢膜を有する細菌に対して易感染性であり重症と判断する。

ただし C9 欠損症の大多数は健康であり、C9 欠損症の髄膜炎菌を含む細菌に対する易感染性については臨床的にも不明なことから、個々の症例に応じて対応する。

### 合併症

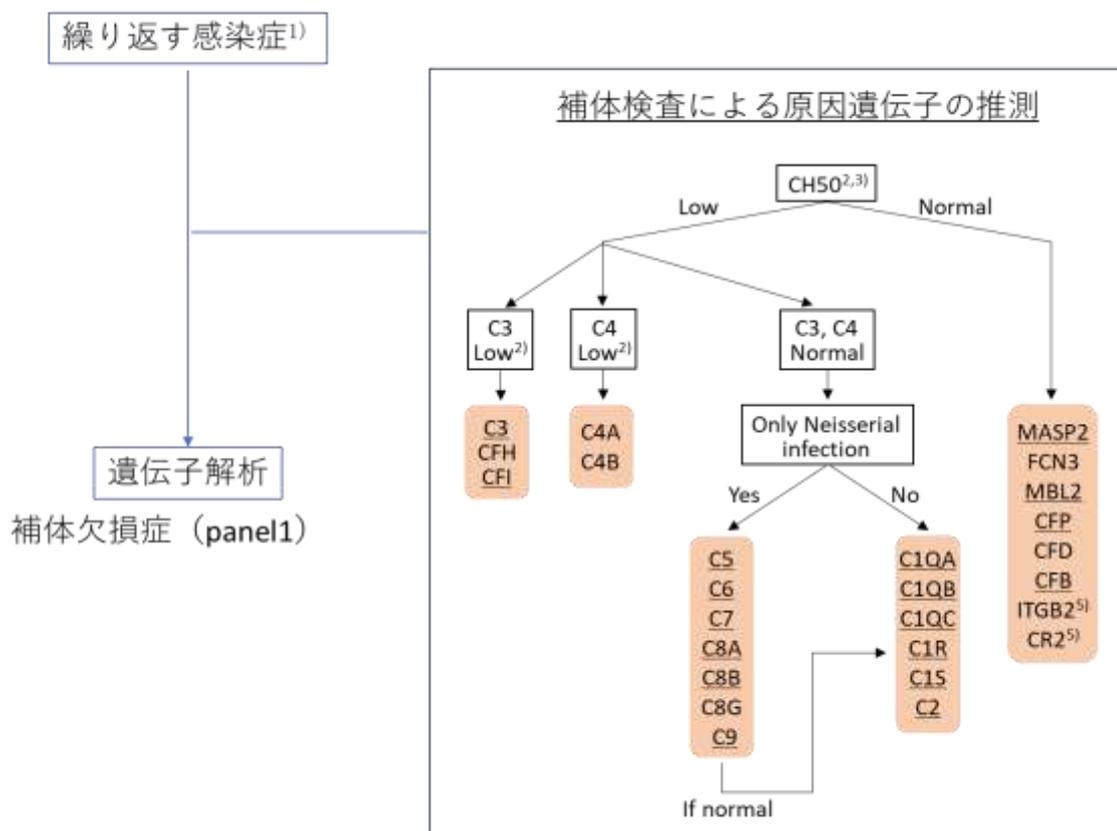
古典経路の欠損症では、SLE などの免疫複合体病を合併することがある。

### 診断

診断の手順ならびにフローチャート（図 2）を示す。

- 1.小児期から感染症を繰り返す。
- 2.CH50、血清 C3、C4 値を測定する（感染回復期を含め 2 回以上確認する）。  
その上で、フローチャートに従って遺伝子解析を行う。
- 3.確定診断のためには家族内で常染色体劣性遺伝形式であることを確認する（P 因子欠損症のみ伴性劣性）。

図 2



## 治療

先天性補体欠損症では莢膜を有する細菌による感染症を併発しやすい。感染症を併発している場合、起炎菌を同定することに努め、感受性のある抗生物質を投与する。各臓器の感染症ガイドラインに準拠した治療を行う。また先天性補体欠損症と判明した場合は、後記に従い、重篤な感染症予防のためにワクチン接種が推奨される。

## フォローアップ指針

肺炎や髄膜炎をうたがわせる所見に患者、主治医ともに注意する。

## 診療上注意すべき点

最終的な診断は遺伝子解析によるが、補体遺伝子は多型も多く結果の解釈には留意が必要である。

## 予後、成人期の課題

おおむね良好である。欠損症であっても易感染性を呈さないこともある。また感染症を併発した場合でも、適切に診断、治療を行えば、通常感染症と予後に違いはない。

## 社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに先天性補体欠損症が含まれており、指定難病として申請が可能である。

## 本疾患の関連資料・リンク

コンサルト先として一般社団法人日本補体学会  
(<http://square.umin.ac.jp/compl/>) が存在する。

## 参考文献

- 1) Ricklin D, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.* 11: 785-97, 2010
- 2) 塚本浩、堀内孝彦（田中良哉編）. 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社, 96-104. 2013
- 3) Martin M & Blom AM. Complement in removal of the dead – balancing inflammation. *Immunol. Rev.* 274: 218-32, 2016
- 4) Inai S, et al. Inherited deficiencies of the late-acting complement components other than C9 found among healthy blood donors. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 90: 274-9, 1989
- 5) Fukumori Y, et al. A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka, Japan. *Int. Immunol.* 1: 35-9, 1989
- 6) 堀内孝彦. 補体異常症. 概論およびトピックス. In: 原発性免疫不全症候群—最新の疾患分類と新規疾患を中心に. 日本臨牀増刊号 461-7, 2020

7) Pickering MC, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Adv. Immunol.* 76: 227-324, 2000

### Figure legends

表 1. 先天性補体欠損症の種類

図 1. 補体活性化経路

図 2. 先天性補体欠損症を疑った際のフローチャート

- 1) とくに Encapsulated bacteria: *S pneumoniae*, *S agalactiae*, *H influenzae*, *Neisseria meningitides* など
- 2) C3、C4 あるいは CH50 低値の場合、できるだけ数か月程度の十分な間隔をあけて再検査した上で再現性を確認し、Cold activation、自己免疫疾患、腎炎、肝障害、DIC などによるものを十分除外した後に上記の遺伝子検査に進むこと。
- 3) C1～C8 欠損症では CH50 は通常検出感度以下になる。C9 欠損症では、通常 CH50 は正常値の 1/2 程度に低下する。
- 4) 遺伝子異常が確認されない場合は、他の疾患によるものを再検討すること。
- 5) 「補体欠損症(panel1)」に含まれる補体を下線で示す。この panel には補体レセプターに関わる遺伝子は含まれていない。ITGB2 は「食細胞機能異常症」、CR2 は「分類不能型免疫不全症(panel1)」に含まれており保険適用がある。

## 2章 推奨

### CQ1. 先天性補体欠損症患者に定期接種および任意接種ワクチンは必要か？

#### 推奨

適宜行うことを推奨する。特にヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib)、肺炎球菌、髄膜炎菌ワクチンを未接種の患者には推奨する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

#### 要約

先天性補体欠損症(inherited complement component deficiencies ; 以下 ICCD) の臨床像として、莢膜を有する細菌 (ヘモフィルスインフルエンザ菌、肺炎球菌やナイセリア属、特に髄膜炎菌) に対する再感染性の高さが指摘されている。日本では特に後期反応補体成分欠損症(late complement component deficiencies ; 以下 LCCD)が多い。LCCD 患者の場合、初感染に関しては健常者と頻度に有意差はないものの、その後も感染を繰り返すことが報告された。健常者と比較し感染の際の重症度は低いものの、全身性の症状が出現することが多く、繰り返される入院治療による医療費増大や本人・家族の社会的損失・QOL 低下は看過できない。そのため感染リスク軽減のため、定期的なワクチン接種が推奨される<sup>8)9)</sup>。

先天性補体欠損症と診断された場合、日本の定期/任意予防接種スケジュール(最新：2020年10月1日)に従い適宜行うことを推奨する。特に莢膜を有する細菌に対し易感染性であり、診断時にヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型

(Hib)、肺炎球菌、髄膜炎菌ワクチンを未施行の患者は日本小児科学会 予防接種・感染施用対策委員会の勧告に則り、適宜追加ワクチンを投与することを推奨する。

#### 解説

インフルエンザ菌疾患について ICCD に関する文献はない。日本ではヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型(*Haemophilus influenzae* type b; Hib) ワクチンに関しては、2008年12月に任意接種が可能になった。2010年11月より子宮頸がんワクチン接種緊急事業等により公費助成が開始され、2013年4月より予防接種法による定期接種の対象となっている。その結果、小児の重症 Hib 髄膜炎発症はほぼ100%予防できる。今後、Hib による侵襲性疾患があった際に、ICCD の患者がどれだけ含まれているかなどの今後の研究が、ICCD に対する追加接種の必要性の有無を判断するために必要である。

肺炎球菌疾患について、ICCD に対する IDSA (Infectious Diseases Society of America) の勧告でも、PCV13 未接種の場合は積極的に追加接種を推奨しており、本邦の予防接種法に齟齬がない範囲内での対応は問題ないと思われる。

髄膜炎菌疾患について、日本では特に LCCD が多く、髄膜炎菌性疾患は環境要因による感染リスクの高さが指摘されており、米国では健常人に対して 11 歳

または12歳での初回投与と16歳での追加投与が定められている。本邦でも、2015年5月より任意接種としてMeningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine(MCV4-D)接種が推奨されている。LCCD患者に対する髄膜炎ワクチン接種群・非ワクチン接種群での直接比較試験は存在せず、倫理上も実行困難である。しかし、LCCD患者における髄膜炎菌性疾患の再感染率の高さは複数の国での多施設研究で報告されてきており、ワクチン接種の有効性が示唆される。また、LCCDをはじめとして免疫抑制患者ではより高い血清抗体価の維持が必要とも示唆されており、5年ごとの定期接種が推奨される。

結合型ワクチン(Meningococcal conjugate vaccine; MCV4)は、A、C、Y、W-135群の莢膜多糖体抗原を各種蛋白に結合した製剤である。多糖体ワクチンに比べて、獲得される髄膜炎菌に対する抗体も高値で長続きする。このため米国では、莢膜多糖体ワクチンよりも結合型ワクチンが推奨されている。米国ではMCV4-DとMeningococcal oligosaccharide diphtheria CRM<sub>197</sub> conjugate vaccine(MCV4-CRM)が承認されている。MCV4-Dは莢膜多糖体(各群4mg)をジフテリアトキソイドに結合させたワクチンであり、MCV4-CRMはA群(10mg)とC、Y、W-135群(各群4mg)を無毒化された変異ジフテリア毒素(CRM<sub>197</sub>)に結合させたワクチンである。

補体は広義では約30あまりの血漿蛋白、細胞膜調節蛋白、膜レセプターによって構成される反応系である。元来抗体を補佐するという意味から補体と名づけられたが、その後抗体の介在を必ずしも必要としないことが明らかとなった。補体の活性化経路には、古典経路(classical pathway)、レクチン経路(lectin pathway)、第二経路(alternative pathway)の三つがある。補体系は生体内へ侵入した病原体に対する初期生体防御機構に重要な役割を果たしている。古典経路・第二経路とも、C3活性化に引き続き後期反応成分のC5を活性化し、C5bはC6、C7、C8と反応し桿状構造を形成しさらに円筒構造のC9が結合しmembrane attack complex(MAC)と呼ばれる大分子を形成する。このMACは菌体・細菌表面に結合し、膜内外にチャンネルを形成し細菌や細胞を溶解する。日本人において、髄膜炎菌性髄膜炎を合併した補体欠損症の頻度はC7欠損症、C9欠損症が圧倒的に多く、LCCDに対する治療介入の重要性が問われる10)。

## 参考文献

- 8) Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency studies in the U.S.S.R. *Medicine (Baltimore)*. 1993; 72: 374-92.
- 9) Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin. Microbiol. Rev.* 1991; 4(3): 359-95.
- 10) 原寿郎 他, 先天性補体欠損症:その臨床的特徴と遺伝子異常. *Jpn. J. Clin. Immunol.* 1999; 22(2):53-62.

**CQ2.-1.** 先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンとしての Hib ワクチン接種スケジュールは？

**推奨**

過去に Hib 未接種の場合は任意接種とする。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

**要約**

海外のガイドラインでも先天性補体欠損症の 6 週齢～18 か月齢のみに推奨されている。

**解説**

現在、わが国で接種されている Hib ワクチンは、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）（アクトヒブ®）である。接種の対象者は 2 か月以上 5 歳未満の小児である<sup>11)</sup>。

海外のワクチン接種スケジュールでも脾摘以外の推奨接種のコメントはない<sup>12)</sup>。また海外に HibMenCY; MenHibrix (GlaxoSmith Kline) はあるが日本では採用されておらず、海外のガイドラインでも先天性補体欠損症の 6 週齢～18 か月齢のみに推奨されていることから小児期を過ぎた場合の追加投与については疑問が残る。

**参考文献**

11) 厚生労働 HP Hib 感染症

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/hib/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/hib/index.html)

12) CDC (Center for Disease Control and Prevention). Recommended immunization schedule for adults aged 19 Years or older, by vaccine and age group, United States, 2017; Available at

<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>

**CQ2.-2.** 先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンとしての肺炎球菌ワクチン接種スケジュールは？

**推奨**

PCV13 未接種の場合； PCV13(プレベナー13®)を接種する。ただしすでに 12 か月以内に PPSV23(ニューモバックス 23®)既接種である場合は 12 か月あけてから、PCV13 を接種することを推奨する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

### 推奨

PCV13 既接種の場合； PCV13 の接種後、8 週間あけて PPSV23 を接種することを推奨する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

### 要約

PCV13 接種の有無によってスケジュールは異なるが、いずれにしても肺炎球菌ワクチンの接種は推奨される。

### 解説

日本では 2013 年 11 月から PCV13 が定期接種となっており、それ以前に出生した患児は未接種である。現在のところ、日本人を対象とした試験はなく、海外の IDSA ガイドラインに準じて推奨している<sup>13)14)</sup>。日本国内において、PPSV23 の接種対象は、65 歳以上の高齢者と 2 歳～64 歳の肺炎球菌感染のハイリスク群と適応範囲が広く、特に脾摘患者に対しては保険給付の対象となっている。また PPSV23 については、5 年以上たっていれば再接種可能である<sup>15)16)</sup>。

MCV4-D および PCV7/PCV13 を同時に投与する場合、いくつかの肺炎球菌血清型に対する抗体応答が低下するため、MCV4-D は PCV13 の投与後 4 週間以上あけて投与されるべきである。

### 参考文献

- 13) Lorry G et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin. Infect. Dis. 2013; 58(3): 26-30.
- 14) Bennett NM et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2012; 61(40): 816-9.
- 15) 日本小児科学会. 任意接種ワクチンの小児（15 歳未満）への接種 2017 年 9 月 改 定 ,2017 [http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content\\_id=93](http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=93)
- 16) 二木 芳人,他. 成人予防接種のガイダンス 2016 年改訂版.日内会誌. 2016; 105 : 1472-88.

**CQ2.-3.** 先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンとしての髄膜炎菌ワクチン接種スケジュールは？

### 推奨

髄膜炎菌結合体ワクチン (MCV4) を 2 回投与すべきである。2 歳以上の場合は MCV4-D を 2 か月あけて投与することを推奨する。

また、以後は 5 年ごとに MCV4-D を再接種することを推奨する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

### 要約

わが国では MCV4-D のみ承認されている。わが国では 2 歳未満の幼児に対する有効性、安全性は確立していない。

### 解説

2020 年 11 月現在、日本で採用されている MCV4 は MCV4-D のみである。本剤では血清型 A,C,Y,W 以外に起因する侵襲性髄膜炎感染症を予防できない。

米国では生後 9 か月から接種が可能であるが、日本国内での MCV4-D [メナクトラ®、Sanofi Pasteur]における第 3 相臨床試験では 2～55 歳の日本人健常者を対象として実地されたため、2 歳未満の幼児に対する使用経験はない。したがって 2 歳未満に対する有効性安全性については確立していない旨が添付文書に記載されている。

海外の IDSA の勧告では、9～23 か月齢に MCV4-D もしくは 2～54 歳の場合 MCV4-D または MCV4-CRM (Menveo®, Novartis) を 2 回打つべきであると併記してある。9～23 か月齢の患者の場合、投与は 3 か月間隔、2 歳以上の患者では、2 か月間隔との記載もある。また海外では 55 歳以上の者は、MCV4 を投与されていなければ MPSV4 を、MCV4 を投与した場合は MCV4 を追加投与すべきであると記載されている<sup>17)18)19)20)</sup>。

しかし、2020 年 11 月現在、日本で採用されているのは MCV4-D のみであるため推奨文では MPSV4 の記載はない。

### 参考文献

- 17) Platonov AE et al. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2003; 21:4437–47.
- 18) Vu DM et al. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *J. Infect. Dis.* 2006; 193: 821–8.
- 19) Fijen CA et al. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin. Exp.Immunol.*1998; 114: 362–9.
- 20) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of

quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-D) among children aged 9 through 23 months at increased risk for invasive meningococcal disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011; 60(40): 1391-2.

註 1 :

いずれもワクチンの追加接種に関しては、先天性補体欠損症について十分な見識を持つ医師、および小児科専門医がいる施設にて行う。

註 2 :

・ HibMenCY;

二価(C,Y)髄膜炎菌結合体ワクチンおよびヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型コンジュゲートワクチン

・ PCV; 肺炎球菌ワクチン

・ 13 価 PCV; PCV13 / 7 価 PCV ; PCV7

・ PPSV23; 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン

・ MCV-D; 4価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)

**CQ3.** 先天性補体欠損症患者に抗菌薬の予防投与は必要か？

### 推奨

繰り返し (2 回以上)、莢膜を有する細菌感染症の既往がある先天性補体欠損症患者に対し、予防的に抗菌薬 (注射ペニシリン/経口アモキシシリンなど) を投与してよい。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 2

### 要約

海外ではペニシリンなどの抗菌薬の予防投与を行っている場合もあるがエビデンスに乏しい。

### 解説

抗菌薬の予防投与は、感染症の頻度、種類、および重症度に基づいて患者ごとに抗菌薬の予防投与が考慮される。

原発性免疫不全症の患者に予防的抗菌薬を使用するための標準化されたアプローチはない。先天性補体欠損症においては、ペニシリンなどの抗菌薬の併用による予防療法も有効であるとの報告がある<sup>21)</sup>。南アフリカにおける髄膜炎菌疾患に対する抗菌薬の対照研究では、後期補体成分 C6 欠損の感染ハイリスク患者について、注射療法 (毎月のペニシリン注射) が有効であることが示唆されている<sup>22)</sup>。欧州の研究では先天性補体欠損症と診断された患者の約 7 割が、ワクチン投与とは別に抗菌薬予防投与を経験的に行われている<sup>23)</sup>。

### 参考文献

- 21) Fries LF, O'Shea JJ, Frank MM. Inherited deficiencies of complement and complement-related proteins. Clin. Immunol. Immunopathol. 1986; 40(1):37-49.
- 22) Potter PC et al. Prophylaxis against Neisseria meningitidis infections and antibody responses in patients with deficiency of the sixth component of complement. J. Infect. Dis. 1990; 161(5): 932-7.
- 23) Turley AJ et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. J. Clin. Immunol. 2015; 35(2):199-205.

**CQ4.** 先天性補体欠損症の治療として血漿補充療法は妥当か？

**推奨**

血液媒介の感染症や欠損補体タンパクに対する抗体の出現の可能性があり推奨されない。

エビデンスレベル C 推奨の強さ なし

**要約**

血漿補充療法はあくまでも補充療法であり完治は望めない。血液媒介の感染症を罹患する可能性も否定できない。近年の自己免疫疾患の治療法の進歩を考えると血漿補充療法は推奨されない。

**解説**

C1q 欠損症、C2 欠損症などごく少数例に、合併した難治性全身性エリテマトーデス (SLE) に 4 年から 10 年間、血漿を定期的に補充して SLE の症状、所見が改善したとの報告がある<sup>24)25)26)</sup>。C2 欠損症は欧米では 20,000 人に 1 人と比較的頻度が高いが、日本人では報告がないため、適応となる患者が極めて少ない。

遺伝子組み換えヒト C2 を作成したとの報告はあるが、ヒトでの投与はまだ報告されていない<sup>27)</sup>。ただし欠損補体成分や血漿の補充療法によって、炎症の材料となる補体が補充されて自己免疫疾患が逆に増悪する可能性も否定できない。近年 SLE に対して効果がある免疫抑制薬や生物学的製剤が登場してきており、血液媒介の感染症や抗体の出現の危険まで冒して血漿を投与する必要性は乏しいと考えられる。

**参考文献**

- 24) Steinsson K, et al. Successful plasma infusion treatment of a patient with C2 deficiency and systemic lupus erythematosus: clinical experience over 45 months. Arthritis Rheum. 1989; 32: 906-13.

- 25) Hudson-Peacock MJ, et al. Systemic lupus erythematosus complicating complement type 2 deficiency: successful treatment with fresh frozen plasma. Br. J. Dermatol. 1997; 136: 388-392.
- 26) Mehta P, et al. SLE with C1q deficiency treated with fresh frozen plasma: a 10-year experience. Rheumatology (Oxford).2010; 49(4): 823-824.
- 27) Martini PGV, et al. Recombinant human complement component C2 produced in a human cell line restores the classical complement pathway activity in-vitro: an alternative treatment for C2 deficiency diseases. BMC Immunol.2010; 11: 43.

**CQ5.** 抗 C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）投与時に、先天性補体欠損症と同様のワクチンなどの感染症対策は必要か？

#### 推奨

エクリズマブを投与開始する 2 週間前までに、髄膜炎菌ワクチンを接種することを推奨する。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

#### 要約

エクリズマブ投与によって C5 欠損症と同様の状態になっていると考えられる。実際にエクリズマブ投与後の髄膜炎菌感染症が増加しており死亡例も報告されている。髄膜炎菌ワクチンを接種することを推奨する

#### 解説

エクリズマブ（ソリリス®）はヒト化抗 C5 モノクローナル抗体であり、初めての選択的抗補体薬である。わが国では発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、全身性重症筋無力症(gMG)、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）(NMOSD)に対して保険適用が認められている。エクリズマブは補体 C5 に結合して、C5 が C5a と C5b に限定分解されることを阻害することによって抗補体作用を発揮する。

エクリズマブ投与によって髄膜炎菌による感染症が 1,000~2,000 倍増加することが FDA から報告されており、米国では髄膜炎菌ワクチンの接種が推奨されている。わが国でもエクリズマブの添付文書には、「原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。」と記載されている<sup>28)</sup>。

髄膜炎菌ワクチンをあらかじめ投与していた患者でも髄膜炎菌感染症を発症することが報告されている<sup>29)</sup>。この原因菌はワクチンによって予防できない無莢膜型髄膜炎菌が多く認められる。欧米とくに英国、フランスではエクリズマブの投与中にはペニシリンの予防投与が推奨されている。しかしながらその予防効果

については十分なエビデンスがない。従ってペニシリンなどの抗菌薬の予防投与は患者の個々の状況によって判断されるべきであり、一律には推奨されない。

#### 参考文献

- 28) Food and Drug Administration. Alexion briefing information for the November 18, 2014, Meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm423029.htm>
- 29) McNamara LA et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris®) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR*. 2017; 66(27): 734-7.

## 遺伝性血管性浮腫

### 1 章 疾患の解説

#### 疾患背景

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE) は古くから知られた遺伝性疾患である。HAE では突発性の浮腫が体のさまざまな部位に繰り返して生じる。浮腫の部位によっては激しい腹痛で救急を受診する可能性があり、さらに注意すべきは喉頭浮腫による窒息死が生じうることである。根治的な治療はできないものの浮腫発作に対して有効な治療薬があるので早期診断、早期治療は重要である 1)。

最初の HAE の報告は今から 130 年あまり前の 1888 年にさかのぼる 2)。原因は長らく不明であったが、1963 年に補体 C1 インヒビター (C1-INH) の欠損であることが明らかにされた 3)。このように HAE は古い歴史をもつ疾患であるが、2000 年以降、C1-INH 以外の複数の遺伝子異常によっても HAE が生じることがわかり疾患概念が大きく変貌した。そして HAE の病態が明らかになるにつれて、まったく新しい作用機序を有する治療薬が次々に登場している。このように HAE はその病態解明と治療薬の二つの大きなトピックスについて目覚ましい進歩があり改めて注目を浴びている。HAE は「古くて新しい疾患」といえる。

#### 原因・病態

HAE は遺伝性疾患であり、その大部分の原因は補体 C1-INH の遺伝子異常に伴う機能低下である 1)。C1-INH は、C1 インアクチベーター、C1 エステラーゼインヒビター、C1 エステラーゼ抑制因子とも呼ばれる。名前の通り、補体 C1 の活性化を抑制する機能を有する補体制御分子である。一見なんら関係ないように見える HAE と補体であるが、C1-INH という補体制御分子を介して密接に関連しているのである。HAE-C1-INH では、国内外で 500 種類以上の C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) の異常が報告されている。すべてヘテロ接合性の変異である 4)5)。

近年、C1-INH に異常を認めない HAE が報告されている (HAE with normal C1-INH: HAE<sub>NCI</sub>) 6)7)。C1-INH の異常を伴う HAE よりもさらにまれな病態であるが、以外の複数の遺伝子異常が同定されている 8)9)。欧米からは凝固第 XII 因子遺伝子 (*F12*)、アンギオポエチン 1 遺伝子 (*ANGPT1*)、プラスミノゲン遺伝子 (*PLG*)、キニノーゲン 1 遺伝子 (*KN1G1*)、ミオフィリン遺伝子 (*MYOF*)、heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 6 遺伝子

(*HS3ST6*) の 6 遺伝子の遺伝子異常が報告されているが、わが国からは *PLG* 異常のみ報告されている 10)11)。

従来 HAE は、HAEI 型、II 型、III 型と分類されることが多かった。HAEI 型は C1-INH 蛋白質量が低下し（もちろん機能も低下）、HAEII 型は C1-INH タンパク質量は正常で機能のみ低下している。C1-INH 異常が原因ではない HAE を HAEIII 型と呼んでいた。最近では HAE の原因が詳細にわかってくるにつれて原因遺伝子を HAE の後につける呼び方が広まってきている。すなわち HAEI 型、HAEII 型は HAE-C1-INH となり、HAEIII 型は HAE<sub>n</sub>CI となる。HAE<sub>n</sub>CI のなかで原因が明らかになったものは、たとえば F12 遺伝子異常であれば HAE-F12 と表記される。

HAE-C1-INH であれ、HAE<sub>n</sub>CI であれ、浮腫を生じさせるメディエーターはブラジキニンと考えられている (図 1) 12)13)。HAE ではキニン系が過剰に活性化されて強力な炎症メディエーターであるブラジキニンが生じる。ブラジキニンは血管内皮細胞にある受容体に働いて血管内皮細胞を収縮させて内皮細胞間の隙間を広げるために水分が血管外に漏出して浮腫を起こすと考えられている。

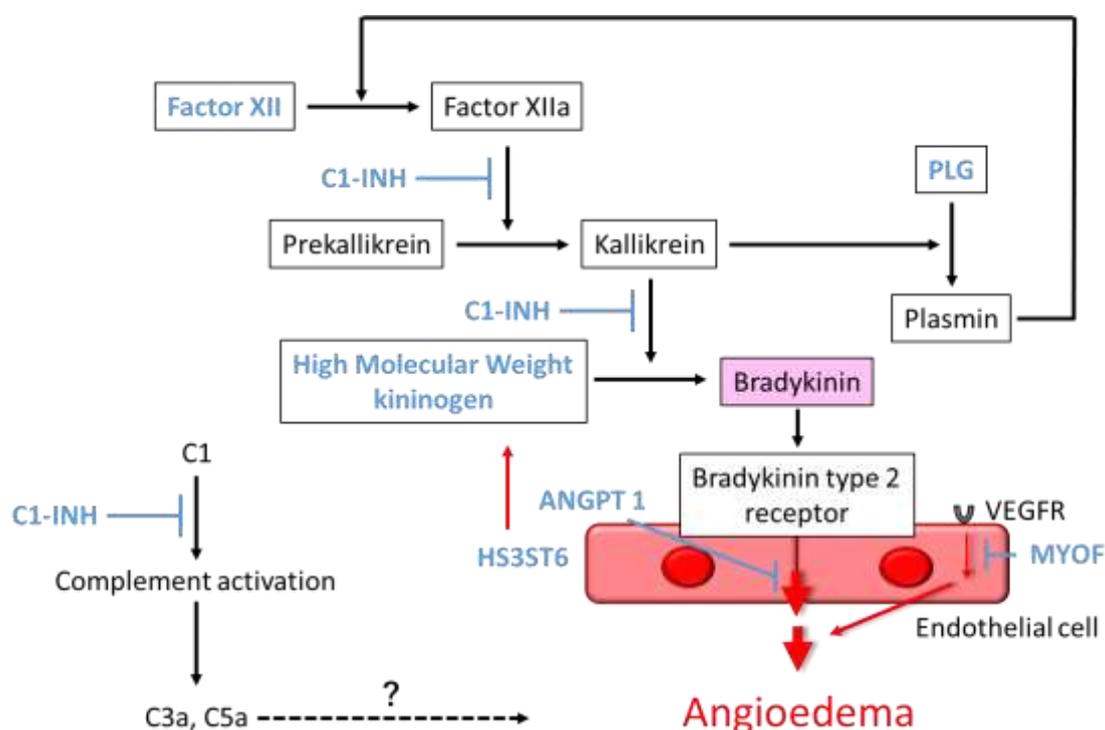


図 1. HAE の病態

HAE における血管性浮腫 (angioedema) の主たるメディエーターはブラジキニン (Bradykinin) である。長い間、HAE の唯一の原因であると考えられていた C1-INH は、名前のように C1 を抑制して補体活性化を制御するのみなら

ず、そのほかにも様々な分子を抑制してブラジキニン産生を制御する。ブラジキニン血管内皮細胞のブラジキニン B2 受容体 (Bradykinin B2 receptor) に結合して血管透過性を上げる。

アンジオポエチン 1 はブラジキニン B2 受容体の機能を抑制している。ブラジキニンは高分子キニノーゲン (High Molecular Weight kininogen) がカリクレイン (Kallikrein) によって切断されて生じるが、その過程にはキニン系のほか、凝固 XII 因子やプラスミンなどの凝固・線溶系もかかわっている。ミオフェリン (MYOF) の変異によって VEGF 受容体 (VEGFR) の機能が亢進する。また HS3ST6 の変異は細胞表面のヘパラン硫酸の異常を生じ結果的に高分子キニノーゲンからのブラジキニン産生を亢進させると推察されている。補体活性化の結果生じる C3a、C5a などの分解産物は炎症を強力に誘導する。HAE における血管性浮腫などの病態に何らかの役割を果たしている可能性も否定できない。

HAE において遺伝子異常が報告されている分子を青色で示す。

## 臨床像と重症度分類

### 1) 臨床症状

常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとるまれな遺伝性疾患である。頻度は 5 万人に 1 人という報告が多く人種差はないと考えられている。HAE-C1-INH 患者の 75% は家族歴があるが、残りの 25% は家族に同じ症状を持つ患者がいない。したがって家族歴がない場合でも HAE の可能性に留意が必要である。

HAE における浮腫は突発性でからだのさまざまな場所に起こりうる。24 時間で最大になり数日で自然に消褪する発作を繰り返す。HAE-C1-INH の多くは 10 歳代から 20 歳代に初発するが、浮腫がもっともわかりやすいのは四肢、顔面、躯幹や陰部などの皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。

HAE-C1-INH と HAE<sub>n</sub>CI の臨床所見は基本的には類似しているが相違点もある (表 1) 5) 8) 14)。

### 1) 皮膚の症状

まぶたや口唇、手、足、腕、脚、躯幹、陰部などのはれが突然生じる。はれる前に皮膚の表面がピリピリすることもある。皮膚の深いところ、真皮深層の浮腫なので、境界の不明瞭な浮腫となるし、指で押ししても普通の浮腫のように圧痕を残すことはない。発疹やかゆみをともなう蕁麻疹とは異なる。

表 1 HAE の特徴

	HAE 1型/2型 (HAE-C1-INH)	HAE 3型 (HAE <sub>n</sub> CI)
発症年齢	10歳代に多い	20歳代以降が多い HAE-F12はやや若い(平均20.3歳)
男女比	やや女性に多い(4:6程度)	多くは女性
頻度	5万人に1人	10万人に1人とされる
浮腫の部位	四肢>顔面	HAE-PLG 舌が多い
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性(浸透率低い)
原因遺伝子	すべて <i>SERPING1</i>	<i>F12</i> (欧米の HAE <sub>n</sub> CI の約 25% を占めるが、わが国での報告はない) <i>PLG</i> (HAE-F12 に次いで多い、わが国でも報告あり) <i>ANGPT1</i> 、 <i>KNG1</i> 、 <i>MYOF</i> 、 <i>HS3ST6</i> は 1 家系のみ欧米から報告
増悪因子	外傷、抜歯、ストレス、感染、妊娠、ACE 阻害薬	妊娠、エストロゲン製剤の関与が大きい(とくに HAE-F12)
治療	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 C1-INH 製剤、ブラジキニン受容体阻害薬、カリクレイン阻害薬など	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 HAE1 型/2 型の治療薬が有効な場合がある

## 2) 消化管の症状

消化管に浮腫が生じると、腹部膨満感、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢などの症状を起こす。腹痛はしばしば激烈で、急性腹症としての鑑別が必要になることがある。腹部 CT や超音波検査が有用で、腸管の限局性の浮腫を認める。女性の場合、生理痛や子宮内膜症の症状として長い間誤診されていることが多々あり、これも診断が遅れる原因のひとつと思われる。

## 3) 喉頭の症状

喉頭の粘膜に浮腫が生じると窒息の危険がある。喉頭浮腫による窒息死が稀ならず報告されており注意が必要である。窒息に至らなくても、嚥下困難、絞扼感、声が変わる、声がかすれる、発声しづらくなる、呼吸困難感や息苦しくなるなどのさまざまな症状を呈する。HAE 患者の 50% は一生のうち一度は喉頭浮腫を経験するとされている 15)。喉頭浮腫が万一起きた場合には迅速な対処が必要となる。

## 4) その他の部位の浮腫

頻度はきわめて少ないが、腎臓、膀胱、尿管、食道、筋肉、関節、頭蓋内などに浮腫が生じることがある 16)。

#### 5) 増悪因子

歯科治療や外傷、妊娠や生理、エストロゲン含有薬剤、精神的・肉体的ストレス、過労、呼吸器などの感染症が発作を誘発しうる。

併用が禁忌の薬剤としてアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬がある。ACE はブラジキニンの分解作用を持った酵素であるため ACE 阻害により HAE が重症化する可能性があるためである 17)。アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、DPP-4 阻害薬も血管性浮腫の副作用が報告されているので注意が必要である。

#### 2) 身体所見

突発性の浮腫が顔面、口腔内、四肢、軀幹、陰部などの表面の皮膚・粘膜のみならず、消化管、喉頭などの気道、その他の内臓にも生じる。浮腫は数日で跡形もなく消失する。

#### 3) 検査所見

HAE 発作時に特異的に変化する臨床検査はない。

血液中の補体 C4 蛋白質濃度は、HAE-C1-INH では発作時に 100%、非発作時でも 98% で低下しているとされるが、感度が 81% とする報告もある。HAE-C1-INH では C1-INH 活性は 50% 以下に低下している 18)。

HAEnCI では検査所見で異常を呈することはない。HAEnCI の確定診断には遺伝子検査が必要になる。HAE の遺伝子検査については、日本免疫不全・自己炎症学会あるいは日本補体学会

(<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html>) までお問い合わせいただきたい。

#### 4) 鑑別診断

血管性浮腫の原因は多彩である。遺伝性以外の血管性浮腫との鑑別が必要になる (表 2) 19)。アレルギー性血管性浮腫は、IgE を介した肥満細胞の活性化でありヒスタミンを介する。非アレルギー性薬剤性血管性浮腫は IgE の介在はない。それぞれの薬剤の薬効による副反応である。遺伝性血管性浮腫 (HAE)、後天性血管性浮腫 (AAE) はともに C1-INH 活性は低下している。HAE は遺伝子変異で、AAE は後天的に C1-INH 機能が障害されている。ともにメディエーターはブラジキニンである。後天性血管性浮腫では C1-INH 遺伝子は正常である

が、悪性腫瘍、抗 C1-INH 抗体などにより C1-INH が消費され欠乏した後天的疾患である。血管性浮腫の約半数は特発性（原因不明）とされる。

## 表 2 血管性浮腫の分類

### 1) アレルギー性血管性浮腫\*

牛乳、卵、小麦などの食物、ペニシリンなどの薬物、ラテックスや虫刺症

### 2) 遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema; HAE） C1-INH 遺伝子の先天異常

### 3) 後天性血管性浮腫（Acquired angioedema; AAE）

### 4) 非アレルギー性薬剤性血管性浮腫

アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）、ARB など

### 5) 物理的刺激による血管性浮腫\*\*

6) 好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫（Gleich's syndrome）\*\* きわめてまれ

### 7) 特発性血管性浮腫\*\*

\*蕁麻疹をともなう \*\*蕁麻疹をともなう場合がある

## 5) 重症度分類

遺伝性血管浮腫の診断確定した患者で、浮腫発作を生じた既往がある場合には重症と判断する。浮腫発作をまったく経験していない場合は中等症とする。発作を生じた場合、入院、死亡のリスクがあるからである。

## 診断

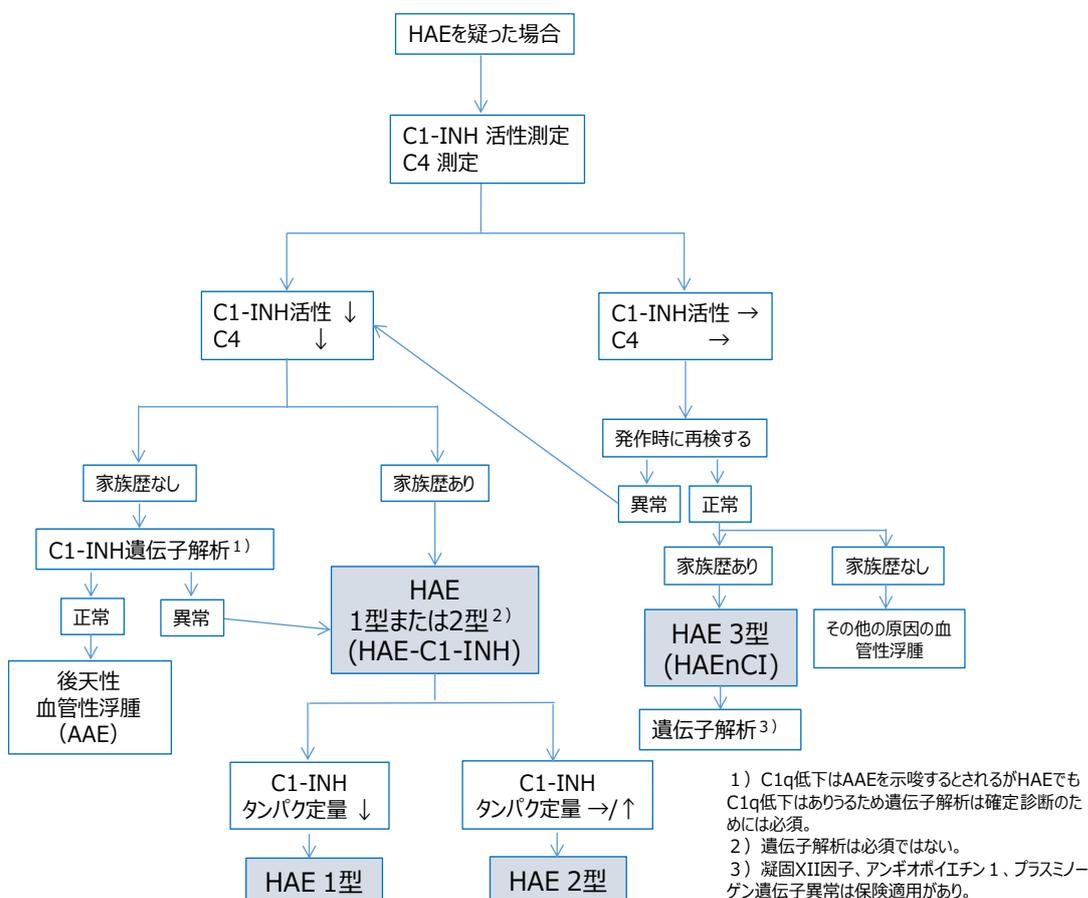
### 1. 診断フローチャート

HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 2 に示す。

補体 C4 蛋白質定量は通常の臨床検査項目に入っており、スクリーニング検査として有用である。原因特異的な検査である C1-INH 活性は HAE1 型/2 型であれば 50%以下となる。発作のない場合でも 25%以下となることが多い。これらの検査で異常に低値である場合は、再検査を行って診断を確定するべきである。

一方、家族歴はあり、臨床症状も HAE1 型/2 型と区別がつかないが、C1-INH（蛋白質量、活性）、補体 C4 蛋白質量が正常の場合には、HAE3 型（HAEnCI）と診断する。

図2 診断フローチャート



## 2. 診断基準

1) 血管性浮腫による症状

2) C1-INH 活性の低下 (<50%)

3) 家族歴 (同一家系内に1) を有する者が本人以外にもいる)

\*以上の3つが揃えば HAE-C1-INH (HAE1 型あるいは2 型) と診断できる。

\*1) と2) はあるが3) の家族歴がない場合に HAE-C1-INH の孤発例か後天性血管性浮腫 (AAE) と考えられる。AAE とは C1-INH 遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗 C1-INH 抗体などにより C1-INH が消費されて血管性浮腫を発症する後天的疾患である。血清補体 C1q 蛋白質定量 (保険適用外) が低値であれば後天性血管性浮腫とされるが、HAE-C1-INH の場合でも低値を示すことがあるため鑑別には十分ではない<sup>20)</sup>。確定診断のためには C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) 異常の同定が必要である。孤発性の HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認めるが AAE では変異を認めない。

\*1) と 3) はあるが 2) の C1-INH 活性が正常の場合には、アレルギー・蕁麻疹が本人になく、かつ抗ヒスタミン薬やステロイドが発作に無効な場合に HAE<sub>n</sub>CI (HAE3 型) と診断する。

C1-INH 蛋白質定量は HAE1 型、2 型を区別するために施行する。しかし本検査は保険適用外であること、治療方針は HAE1 型、2 型とも同じであることを考えると、臨床の現場では必須の検査とはいえない。

## 治療

発作出現時の治療と発作の予防の 2 つに分けられる。

### 1. 発作時の治療

世界的には C1-INH 製剤、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬、カリクレイン阻害薬の 3 系統が存在するが、わが国では 2021 年 12 月現在、ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤であるベリナート P® 静注とブラジキニン B2 受容体拮抗薬イカチバント (フィラジル®) に保険適用がある。イカチバントは HAE における浮腫形成の主たるメディエーターであるブラジキニンを競合的に阻害する。すべて発作には積極的な投与を推奨する。

### 2. 発作の予防

#### 1) 短期予防

あらかじめ処置や手術がわかっている時の発作予防である。ベリナート P® が 1990 年にわが国で承認されて以来、効能・効果は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら侵襲を伴う処置に対する発作予防の必要性が認められ、2017 年 3 月ベリナート P® の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加された。抜歯などの歯科治療や侵襲を伴う手術前の 6 時間以内に C1-INH 製剤の予防的投与を検討する。

#### 2) 長期予防

HAE 発作予防薬であるペロトラルスタット (オラデオ®) が 2021 年 4 月よりわが国でも上市された。経口の血漿カリクレイン阻害薬である。1 か月に 1 回以上あるいは 1 か月に 5 日以上発作がある場合、または喉頭浮腫の既往がある場合には、適応となる可能性がある。国内外の臨床試験の結果では発作頻度を半分程度に減少させる 21)22)。ただし、費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。

トラネキサム酸 (トランサミン®)、タンパク同化ホルモン (ダナゾール®) をすでに投与されていて有効な場合には投与継続を検討する。トラネキサム酸については効果のエビデンスが乏しい 23)。蛋白同化ホルモンは小規模の RCT をふ

くめ多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている。しかしながら体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用があるため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では保険適用がない。トラネキサム酸、タンパク同化ホルモンは長期予防の第一選択にはならないと思われる。

米国、欧州ではヒト血漿由来の C1-INH 製剤の予防投与（静注または皮下注）が承認されているがわが国では未承認である。

### フォローアップ指針

気道浮腫による窒息死を防止することがもっとも重要である。イカチバント、ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤をいつでも迅速に投与できる態勢を主治医、患者、製薬会社が連携して整えておくことが重要である。

### 診療上注意すべき点

家族歴がなくても浮腫発作を繰り返す場合には、補体 C4 蛋白質定量や C1-INH 活性を測定して HAE-C1-INH の診断を進める。HAE-C1-INH の HAE-C1-INH では de novo mutation による孤発例を 25%認める。

HAEnCI の診断においては、家族歴があること、少なくとも本人に蕁麻疹やアレルギーがないこと、浮腫に対して抗アレルギー薬やステロイドが無効であることが条件である。

### 予後、成人期の課題

予後はおおむね良好である。診断がついていてもまったく発作を呈さない患者もある。遺伝性疾患ではあるが、思春期以降に発症することも多いことに注意が必要である。HAE の浮腫発作には早期診断と早期治療が重要である。喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必要である。

### 社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに遺伝性血管浮腫が含まれており、指定難病として申請が可能である。

### 参考文献

1. 堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、他. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン改訂 2019 年版. 補体 57(1) : 3-22, 2020
2. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 362-367, 1888
3. Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary

- angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37-44, 1963
4. Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 51(2): 170-182, 2016
  5. Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76: 3529-3534, 2021
  6. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 356: 213-217, 2000
  7. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 546-550, 2000
  8. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 15: 289, 2020
  9. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 1041-1048, 2021
  10. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 73: 2244-2247, 2018
  11. Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018- Progress and problems. *Intern. Med.* 57: 3065-3066, 2018
  12. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J. Clin. Invest.* 109(8): 1057-1063, 2002
  13. 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の治療の進歩. 炎症と免疫 29: 518-522, 2021
  14. 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の最近の話題—新しい病型と治療、そして患者レジストリー. 医学のあゆみ 257 : 861-866, 2016
  15. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann. Intern. Med.* 163: 1229-1235, 2003
  16. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 119: 267-274, 2006
  17. Horiuchi T. The ABC of angioedema: Ace inhibitor, Bradykinin, and C1-inhibitor are critical players. *Intern. Med.* 54(20): 2535-2536, 2015

18. 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫 (HAE). In: 日本免疫不全研究会編: 原発性免疫不全症候群診療の手引き. pp.130-135、診断と治療社、東京、2017
19. 堀内孝彦: 血管性浮腫 (クインケ浮腫). In: 森山寛 監修: 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版 pp.589-590、医学書院、東京、2018
20. Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al: Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343: 210-214, 2012.
21. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 164-172, 2021
22. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 76: 1789-1799, 2021
23. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy* 1(4):126-138, 2018

## 2章 推奨

**CQ1.** 血縁に遺伝性血管性浮腫患者がいる場合には、血管性浮腫の症状がなくても診断のための検査を受けるべきか？

### 推奨

検査を受けることを推奨する。

エビデンスレベル C 推奨の強さ 1

### 要約

補体 C4 蛋白質定量、C1-INH 活性の測定は HAE 診断に有用である。家族の検査は HAE の早期診断、早期治療のために行うことが勧められる。

### 解説

HAE の大部分は C1-INH 遺伝子異常による常染色体顕性（優性）の遺伝形式をとる。この C1-INH 異常による HAE（HAE-C1-INH）の診断は、補体 C4 蛋白質定量によってスクリーニングができるが、非発作時では低下しないこともある<sup>1)2)</sup>。したがって、繰り返す浮腫の家族歴がある場合など HAE を疑う場合には、たとえ補体 C4 値が正常範囲であっても C1-INH 活性を測定し 50%以下に低下していれば診断が可能である。なお発作時に補体 C4 値が正常範囲であれば HAE-C1-INH の可能性は低い<sup>2)</sup>。HAE-C1-INH は 50%の確率で子孫に遺伝するため、たとえ浮腫症状がない場合でも積極的に診断をおこなうべきである。ただし 12 か月以下の幼児では、補体 C4 値はしばしば生理的に低下している。診断のための補体検査は 1 歳以降に施行する<sup>3)</sup>。遺伝子検査であれば年齢にかかわらず診断が可能である。

C1-INH 正常の HAE（HAE with normal C1-INH: HAEnCI）も稀ではあるが報告されている。原因遺伝子として 6 遺伝子（*F12*、*ANGPT1*、*PLG*、*KNG1*、*MYOF*、*HS3ST6*）の異常が報告されているが、原因不明のことが多い。また HAE-C1-INH に比べれば HAEnCI の浸透度は低く、また診断に供することのできるバイオマーカーもない。従って HAEnCI を疑う場合には遺伝子解析を行う。上記 6 遺伝子のうち *F12*、*ANGPT1*、*PLG* について保険適用がある。日本免疫不全・自己炎症学会、日本補体学会が相談を受けつけている。

HAE の診断率向上のためには家族の検査(Family study)は有力な方法である<sup>3)4)</sup>。

### 参考文献

- 1) Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010; 6: 24.
- 2) Tarzi MD, Hickey A, Förster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 149: 513-516.
- 3) Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022; 77: 1961-1990.
- 4) Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15:72.

## CQ2. HAEの急性発作は早急に治療すべきか？

### 推奨

HAEの浮腫発作は可能な限り早急に治療することを推奨する。

エビデンスレベル B 推奨の強さ 1

### 要約

早期治療は、発作の重症度を問わず症状消失までの時間を短縮し、総発作期間も短縮する<sup>1)</sup>。顔面、口腔、腹部、上気道の発作の治療をできるだけ早期に行うことについて疑問はない。四肢の発作については生命の危険はないものの腫れのみでなく痛みや機能障害を来たして患者のQOLを障害するため早期治療を考慮する<sup>2)</sup>。

### 解説

また輪状紅斑などの前駆症状が浮腫発作に先行することもある。ただし前駆症状の出現が浮腫発作の前に常に出現するわけではないこと、前駆症状が必ず発作を予見できるわけではないことにも注意が必要である<sup>3)</sup>。

なおHAE発作の臨床経過は予測不能であり、喉頭浮腫による死亡の可能性もあるため、症状の推移には細心の注意を払うことが重要である。

### 参考文献

- 1) Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for

the management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allerg.* 2012; 67: 147-157.

- 2) Kusuma A, Relan A, Knulst AC, et al. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. *Am. J. Med.* 2012; 125: 937.e17-24.
- 3) Ohsawa I, Fukunaga A, Imamura S, et al. Survey of actual conditions of erythema marginatum as a prodromal symptom in Japanese patients with hereditary angioedema. *World Allergy Organ. J.* 2021; 14: 100511.

**CQ3.** HAE のすべての発作は治療の対象になるか？

**推奨**

すべての発作について治療を考慮する。

エビデンスレベル D 推奨の強さ 1

**要約**

顔面、上気道の発作は窒息に至る可能性がある。腹部の発作は疼痛を伴い患者を衰弱させる。手足などの末梢性の発作は機能障害をきたす。これらの HAE 発作がもたらすすべての影響は治療により最小化することができる。

**解説**

上気道周辺に生じている発作は、挿管または気道への外科的介入を早期に検討しつつ迅速に対応する。Bork ら 1)は、喉頭浮腫の発作は調査した 209 人の患者のうち 108 人 (51.7%) が一度は経験しており、合計 131,110 回の発作のうち 1,229 回 (0.9%) であったとしている。喉頭浮腫は、頻度は稀ではあるが致命的になりうるため特に注意が必要である。

**参考文献**

- 1) Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006; 119(3): 267-274.

## CQ4. HAE の急性発作に対する第一選択薬はなにか？

## 推奨

ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P）、ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント、商品名フィラジル）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合

エビデンスレベル A 推奨の強さ 1

HAEnCI 患者の場合

エビデンスレベル D 推奨の強さ 2

## 要約

HAE の急発作時治療には、わが国では 2022 年 8 月現在、ベリナート P®とフィラジル®の 2 種類の製剤が使用可能である。浮腫の進展を抑え込むためにはできるだけ早い治療薬の投与が必要である。HAE-C1-INH については両製剤ともに RCT によって有効性と安全性が証明されている。HAEnCI についてはこれら 2 剤が有効であったとするオープンラベルの報告はあるが、わが国では HAEnCI の原因遺伝子がほとんど不明であることから投与は慎重になるべきである。

## 解説

HAE-C1-INH に対するベリナート P®とフィラジル®の有効性と安全性は RCT やその後の長期継続試験、観察研究などでも明らかにされている 1)2)。ベリナート P®、フィラジル®ともわが国では薬事上の 15 歳以上の成人に承認されている。2022 年 8 月に 2 歳以上の患者に対してフィラジル®の適応が追加された。

米国ではほかにカリクレイン阻害剤（一般名：エカラнтаイド、商品名カルビトール®）が承認されているが、わが国、EU では未承認である。

HAEnCI は少なくとも 6 種類の原因遺伝子（*F12*, *ANGPT1*, *PLG*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*）が報告されているが、原因遺伝子が不明である場合が多い。また遺伝子異常が明らかになっている場合ですら、詳細な発症のメカニズムは不明である。HAEnCI はヘテロな疾患群であり一概にベリナート P®とフィラジル®の有効性を論じることはできないと思われる。ただし HAE-F12、HAE-PLG に関していえば、ベリナート P®、フィラジル®が有効であったとする報告は散見される 3)。

参考文献

- 1) Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 801-808.
- 2) Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 532-541.
- 3) Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 289.

**CQ5.** HAE の短期予防のための第一選択薬はなにか？

<b>推奨</b>	
ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P）が推奨される。	
HAE-C1-INH 患者の場合	エビデンスレベル A 推奨の強さ 1
HAEnCI 患者の場合	エビデンスレベル D 推奨の強さ 2

要約

外科手術による侵襲、抜歯などの歯科処置、および機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。日本では 2017 年 3 月にベリナート P®の予防的投与が承認されている。

HAE-C1-INH 患者ではベリナート P®による前処置による予防が強く推奨される。

HAEnCI 患者に現時点で推奨できる短期予防はない。ただし侵襲的処置時にはベリナート P®での治療を考慮してもよい。

解説

HAE-C1-INH 患者 171 名の 577 抜歯の検討では、ベリナート P®の短期予防を受けていない場合、21.5%で顔面浮腫あるいは喉頭浮腫が生じた。そのリスクはベリナート P®500 単位の予防投与で 16%に、1,000 単位の予防投与で 7.5%に軽減された<sup>1)</sup>。また HAE-C1-INH 患者 137 名における別の研究でも、抜歯を含む外科的処置の際のベリナート P®の予防投与は発作の回避に有効であった<sup>2)</sup>。従ってベリナート P®による予防は、外科手術による侵襲、抜歯などの歯科的な処置、および機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などに対して推奨される。ベリナート P®は、処置の開始にできるだけ近い時間に発作予防のために使用すべきである。侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に 1,000~1,500 単位を投与する。

一方 HAEEnCI では短期予防の効果は体系的に分析されていない。HAEEnCI において侵襲を伴う処置の前のベリナート P®短期予防が効果的かどうかは不明である。現時点では、HAEEnCI 患者に短期予防が推奨されるべきかは不明である。

#### 参考文献

- 1) Bork K,Hardt J, Staubach-Renz P, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 112: 58-64.
- 2) Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. Allergy. 2012; 67:1586–1593.

#### CQ6. HAE の長期予防のための第一選択薬はなにか？

<b>推奨</b>			
ベロトラルスタット（商品名：オラデオ®）またはラナデルマブ（商品名：タクザイロ®）が推奨される。			
HAE-C1-INH 患者の場合	エビデンスレベル	A	推奨の強さ 1
HAEEnCI 患者の場合	エビデンスレベル	D	推奨の強さ 2

## 要約

2022年8月現在、わが国ではオラデオ®とタクザイロ®の2製剤が承認されている。長期予防の適応については患者の重症度（発作頻度など）、生活環境などに合わせて個別に考えるべきである。

## 解説

オラデオ®は経口の血漿カリクレイン阻害薬で150 mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。タクザイロ®は血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体であり原則1回300 mgを2週間隔で皮下注射する。症状が安定している場合には1回300 mgを4週間隔で皮下注射することもできる。参考までに欧米、わが国で行われた臨床試験の組み入れ条件は、56日間に2回以上の発作1)2)あるいは28日間に1回以上の発作3)があるHAE-C1-INH患者であった。

血漿カリクレインは高分子キノーゲンを切断してブラジキニンを生成させる。オラデオ®、タクザイロ®ともに血漿カリクレイン活性を低下させることによってブラジキニン生成を抑制して浮腫発作を予防する。ただし臨床試験の結果では、両製剤とも発作を完全に消失させるわけではない。従ってブレイクスルー発作に対する治療薬の準備も必要である。費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。副作用としてオラデオ®は下痢、腹痛、肝機能障害、QT延長があり、タクザイロ®は注射部位反応などがある。両製剤とも12歳以上のHAE患者に承認されている。欧米ではほかにも第一選択薬としてヒト血漿由来C1-INH製剤（静注製剤シンライズ®、皮下注製剤ヘガーダ®）も承認されているが、わが国では未承認である。

米国では2008年にC1-INH製剤（商品名：シンライズ®）が長期予防薬として承認されるまで長い間アンドロゲン製剤が唯一のHAE治療薬であった。小規模のRCTをふくめ多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている<sup>4)</sup>。しかしながら、体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用が患者のQOLを障害するため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では未承認である。

トラネキサム酸は基本的に長期間の予防投与には推奨されない。有効性に関するデータはほとんどないが、一部の患者では有効であるかもしれない<sup>5)</sup>。主に、C1-INH製剤が利用できず、アンドロゲンが禁忌である場合に使用される。使用されるトラネキサム酸の用量は、1日30～50mg/kg（最大1日6g）の範囲である。投与量の用量範囲についての研究や他の予防薬との比較は行われていない。わが国では未承認である。

HAEnCI の長期予防には RCT がなくエビデンスは乏しい。エストロゲンとの関連がとくに HAE-F12 で認められるため、プロゲステンによるホルモン療法の有効性が報告されている。またトラネキサム酸も有効な場合がある<sup>6)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148: 164-172.
- 2) Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy.* 2021; 76: 1789-1799.
- 3) Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy.* 2020; 75: 2879-2887.
- 4) Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114:281-288e7.
- 5) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy.* 2018; 1:126-138.
- 6) Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9:132-150.

## 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ぎ留められている 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。PNH の診断基準、診療について詳述されており参照されたい。

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)。

#### 原因・病態

原因は、CD55 の機能喪失 (loss of function: LOF) 型の遺伝子変異による。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 3)。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 欠損症は CD55 遺伝子の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)4)。

## 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る。CD55の機能喪失は患者において腸管粘膜下のリンパ管管壁障害、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)。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5)。

## 2. サイトカイン産生異常

患者 CD4<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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 6)。

上記の 2 つがどのように CHAPLE 症候群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 CHAPLE 症候群患者 1 家系 3 名においてタンパク漏出改善に著効したという報告 7) 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 CHAPLE 症候群の病態の中心を占めていると推測された。最近、Ozen ら 8) はその研究を 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 CHAPLE 病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

常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式をとるきわめて稀な疾患である。2017 年に初めて報告された 2) 7)。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。

Ozen ら 8) は CD55 欠損症 (CHAPLE 症候群) の重要な特徴として以下の 5 点を挙げている。

- 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、食思不振、体重減少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。ほかにも

タンパク漏出による低ガンマグロブリン血症により CHAPLE 病患者の血清 IgG は平均 100mg/dL 台まで著減している。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 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 CHAPLE 病の諸症状に対して有効である 7)8)。

## 2. 重症度分類

すべての患者は重症のタンパク漏出性腸症を呈し、致死的な状態となる。25% は小児期に死亡しており、命を長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)。重症である。

## 診断

### 1. 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（うっ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。

### 2. 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、CHAPLE 病を含めた何らかの遺伝子異常をともなう疾患を疑う。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、低ガンマグロブリン血症による顔面や四肢の浮腫、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、微量元素欠損がある。血栓症も生じることがある。

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)4)7)。確定診断は CD55 遺伝子変異の証明による。

### 3. 診断のフロー

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 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

CHAPLE 病に対する根治療法はない。

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 7)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、わが国での症例の報告はない。

参考文献

1. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 3: article number 17028, 2017
2. Ozen A, Comrie WA, Ardy RD, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy and thrombosis. *N Engl J Med* 377:52-61, 2017
3. Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the role of CD55 as a complement component. *Immune Netw* 18:e11, 2018
4. Ozen A. CHAPLE syndrome uncovers the primary role of complement in a familial form of Waldmann's disease. *Immunol Rev* 287:20-32, 2019
5. Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, et al. C5a induces tissue factor on endothelial cells. *Thromb Haemost* 77:394-398, 1997
6. 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* 177:1070-1077, 2006
7. Kurolap RN, Eshach-Adiv O, HersHKovitz T, et al. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med* 377:87-89, 2017
8. Ozen A, Kasap N, Vujkovic-Cvijin I, et al. Broadly effective metabolic and immune recovery with C5 inhibition in CHAPLE disease. *Nat Immunol* 22: 128-139, 2021
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* 68(3): 325-333, 2019
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* 41: 477-481, 2021

## 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<sup>3)8)</sup>。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<sup>8)9)</sup>。

### 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<sup>3)9)</sup>が報告した3例、Ozen ら<sup>8)</sup>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<sup>10)</sup>。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<sup>11)12)</sup>。

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.