

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

CD8 欠損症の診療ガイドラインの作成について

研究分担者 山田 雅文 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類
医学・生理学研究室
北海道大学大学院医学研究院小児科学教室

研究要旨 CD8 欠損症は CD8 α サブユニットをコードする遺伝子 *CD8A* のバリエントによって CD8 発現が欠損し、細菌感染やウイルス感染を反復する原発性免疫不全症である。現在までに *CD8A* 遺伝子のホモ接合性バリエント c.331G>A, p.G111S による 3 家系の報告のみがみられ、本邦には発症報告例はない。検査上は CD8 陽性細胞の完全欠損、CD4 陽性細胞正常、CD4-CD8-(DN) α β T 細胞増多が本症の特徴である。重症度は成人期に呼吸機能不全で死亡したものから軽症、無症状まで様々であり分類は困難だった。診断基準案として、CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が完全欠損し、*CD8A* 遺伝子に既報の Gly111Ser バリエントがある場合に CD8 欠損症と診断することとし、未報告の *CD8A* 遺伝子のバリエントある場合には疾患との関連性評価が必要とした。CD8 陽性細胞が部分欠損の場合は、CD8 陽性細胞が部分欠損する責任遺伝子も解析することが必要である。また、クリニカルクエスチョンを設定し、感染予防に対する ST 合剤、免疫グロブリン定期補充、根治療法としての造血細胞移植の適応、有用性について言及した。

A.研究目的

本研究では CD8 欠損症に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

B.研究方法

文献検索システムを用いて、CD8 欠損症に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

C.研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語): CD8 欠損症

疾患名(英語): CD8 deficiency

OMIM 番号: 608957

Gene MIM number: 186910

疾患概要

2022 年の国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類では、「SCID ほど重篤でない CID」

(Combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency)に分類されている¹⁾。2001年に初めて Spanish Gypsy の1家系が報告され²⁾、その後 Spanish Gypsy 1家系³⁾、ポルトガル 1家系⁴⁾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、同一バリエント 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⁵⁾。*CD8B* 欠損症は報告されていない。

【病因・病態】

CD8α、*CD8β* をコードする *CD8A*、*CD8B* 遺伝子は 2p11.2 に位置し、*CD8* 欠損症は *CD8A* 遺伝子バリエントにより生じる常染色体潜性（劣性）遺伝形式の疾患である。

CD8 は α 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。*CD8β* サブユニットの発現は *CD8α* サブユニットの発現に依存しており、*CD8α* 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、細胞傷害性 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。

【臨床像と重症度分類】

1) 臨床症状

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、同バリエントをホモ接合性に有するその妹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* および *CD8* の double-negative (DN) $\alpha\beta$ T 細胞増多が特徴である。

2) 重症度分類

ホモ接合性の同一バリエント p.Gly111Ser を有する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、同バリエントをホモ接合性に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。

【診断方法】

1) 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。

稀な疾患であり、*ZAP70* 欠損症や *MHC-I* 欠損症などの *CD8*+T 細胞が減少する疾患の鑑別を行う中で、特に *CD8* 陽性細胞が完全欠損し、さらに DN $\alpha\beta$ T 細胞増多がみられる場合に疑い、*CD8A* 遺伝子検査に進む。*CD8A* に既報の Gly111Ser バリエントを両アレルに認めた時に *CD8* 欠損症と診断する。*CD8A* に未報告のバリエントを認めた場合、疾患との関連性を評価する。

2) リンパ球表面抗原の特徴

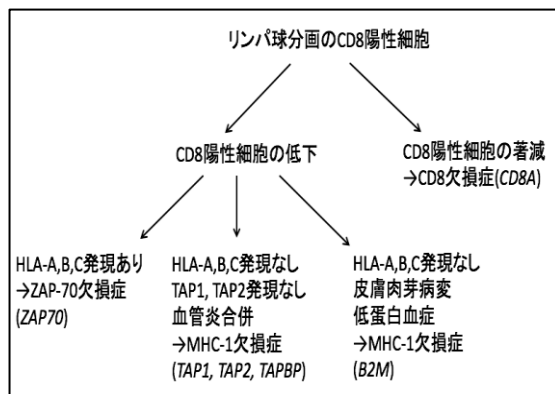
CD8 欠損症：DN $\alpha\beta$ T 細胞増多、抗 *CD3* 抗体刺激に正常に反応する。

ZAP70 欠損：*CD8*+細胞は欠損又は減少し、*CD4*+が *CD3*+細胞の大部分を占める。*PHA* や *CD3* 抗体刺激に低反応を示す。

TAP 欠損症：CD8+ $\alpha\beta$ T 細胞は減少し、NK 細胞と $\gamma\delta$ T 細胞が増加する。

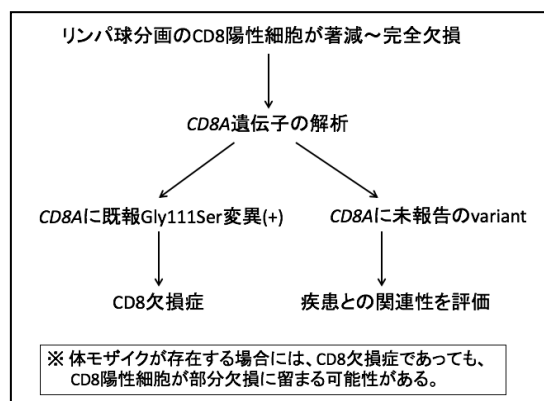
$\beta 2$ mg 欠損症：報告例では CD8+ $\alpha\beta$ T 細胞欠損するが、CD8+ $\gamma\delta$ T 細胞が著増するため、CD8+T 細胞の総和は正常である。

2019 IUIS 鑑別診断フローチャートの抜粋を下記に示す⁷⁾。



上記フローチャートで CD8 欠損症を疑った場合は、さらに下記のフローチャートで確定診断を行う。

<CD8 欠損症の診断フローチャート>



3)診断基準

a. CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が完全欠損し、両アレルの CD8A 遺伝子に既報の Gly111Ser バリエントがある場合に

CD8 欠損症と診断する。

b. 未報告の CD8A 遺伝子のバリエントがある場合には疾患との関連性評価が必要である。

c. CD8 陽性細胞が部分欠損の場合は同様に CD8 陽性細胞が部分欠損する責任遺伝子も解析することが必要である。

4). 重症度分類：報告症例が限られており、その中には呼吸不全が原因で死亡した例が存在する一方で、無症状例も存在するため重症度分類は困難である。

5). 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、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

・ 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。

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

c. 根治治療：造血細胞移植

・ 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

いては造血細胞移植の報告がないため不明である。

6)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.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。

g. 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。

7) 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。

8)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

【クリニカルクエスション, CQ】

【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

背景

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造血細胞移植の適応について検討する必要がある。

12. 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.* 108: 117-123, 2001
3. Mancebo E, Moreno-Pelayo MA, Mencía A. Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in

Spanish Gypsies. *Mol Immunol.* 45: 479-484, 2008

4. Dumontet E, [Osman J](#), Guillemont-Lambert N. Recurrent respiratory infections revealing CD8α deficiency. [J Clin Immunol.](#) 35: 692-695, 2015
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.* 65:443-449, 1991
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.* 21:630-636, 2000
7. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 40:66-81, 2020

D. 考察

本疾患では呼吸不全による死亡例から無症状例まで幅広い表現型があり、また症例数が非常に限られているため、免疫学的所見を含めた臨床像の重症度やスペクトラムはさらに広い可能性がある。

E. 結論

CD8 欠損症について、診療ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeda Y, Ueki M, Yamada M, et al. A de novo dominant-negative variant is associated with OTULIN Related Autoinflammatory Syndrome. J. Exp. Med. (in press)
- 2) Wada S, Namiki T, Ebata A, Takeichi T, Akiyama M, Yamada M, Hijikata A, Shimomura Y, Kanegane H, Okiyama N. Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an *NFKB2* variant. J Dtsch Dermatolo Ges. 22:118-120, 2024
- 3) Onodera M, Uchiyama T, Ariga T, Yamada M, Miyamura T, Arizono H, and Morio T. Safety and efficacy of elapegademase in patients with adenosine deaminase deficiency: A multicenter, open label, single-arm, phase 3 and post-marketing clinical study. Immun. Inflamm. Dis.11: e917, 2023 DOI: 10.1002/iid3.917.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) 東悠太、植木将弘、山田雅文ほか：白血球好中球減少と細菌感染症の反復を契機に診断し、TREC, KREC低値であった WHIM症候群の乳児例。APSID-JSIAD 2024、3月22日東京。

G.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし