

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

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症における移行期支援ガイドライン

研究分担者	岡田 賢	広島大学大学院医系科学研究科小児科学講座 教授
	藤尾 圭志	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギー・リウマチ学 教授
研究協力者	浅野 孝基	広島大学大学院医系科学研究科小児科学講座 広島大学原爆放射線医科学研究所放射線ゲノム疾患研究分野
	河野 正憲	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギー・リウマチ学

研究要旨

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ある。報告では発症年齢は平均 11.48 ヶ月と推定される。一方で、原発性免疫不全症に対する認知の広がりに伴い、近年成人診断例や小児期からキャリアオーバーする例が散見されるようになり、本疾患における移行期医療支援の整備の重要性が増している。本研究では本疾患の長期フォローアップに向けた移行期医療支援における注意点(主体となる診療科、注意する臨床症状、ワクチン、遺伝カウンセリング、成人期の課題)について検討した。本疾患では罹患する感染症の特殊性から、複数の診療科がケアに関わることが多い。成人期の主治医は小児科主治医、患者本人、家族と連携をとるとともに、複数の診療科を受診する必要性についても説明を行い、十分な理解を得る必要があると考えられる。

A. 研究目的

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(近年は、先天性免疫異常症とも呼ばれる)である。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- γ の受容体の一つである IFN- γ R1 の欠損が同定されている(1)。現在までに、20 の遺伝子 (*IL12RB1*, *IL12B*, *IL12RB2*, *IL23R*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *CYBB*, *IRF8*, *TYK2*, *TBX21*, *RORC*, *JAK1*, *IKBK*, *ISG15*, *SPPL2A*, *ZNF1*, *USP18*, *IRF1*) が MSMD の責任遺伝子として報告されている(2-8)。症状として、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。再発難治性マイコバクテリア感染症に対しては長期にわたる抗菌薬治療が必要となり治療に難渋することも少なくない。発症年齢に関する定まった

報告はないが、2022 年に報告された中国からの MSMD 65 症例に関するまとめでは発症年齢は平均 11.48 ヶ月と推定された(9)。近年では、原発性免疫不全症に対する認知の広がりに伴い、成人診断例や小児期からキャリアオーバーする例が散見されるようになり、本疾患における移行期医療支援の整備の重要性が増している。

本研究は MSMD の移行期医療の支援整備のためのガイドライン策定を目的とする。

B. 研究方法

前回のガイドライン作成から、新たに報告された論文を参考に、診断、治療を中心にした診療ガイドラインを改訂した。

(倫理面への配慮)
該当せず。

C. 研究結果

1. 小児期における一般的な診療(概略)

診断：MSMDでは、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-12R β 1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- γ 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-12R β 1異常症、AR IL-12p40異常症、ROR γ T（*RORC*）異常症では、慢性皮膚粘膜カンジダ感染を合併する(2, 10)。AR *STAT1*異常症では、ヘルペス属に代表されるウイルスにも易感染性を示す(11, 12)。上記のような臨床症状を呈する場合、MSMDを疑う。また、特徴的な臨床所見を呈するMSMDとしては、NEMO異常症、ISG15異常症やUSP18異常症が挙げられる(5, 13-16)。NEMO異常症では外胚葉形成不全を合併し、ISG15異常症やUSP18異常症では頭蓋内石灰化を合併する。慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫大、貧血などを主症状として、細胞内寄生菌感染の診断が困難な症例もあるので注意が必要である。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。

遺伝子検査（*IL12RB1*, *IL12B*, *IL12RB2*, *IL23R*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *CYBB*, *IRF8*, *TYK2*, *TBX21*, *RORC*, *JAK1*, *IKBK*, *ISG15*, *SPPL2A*, *ZNF1*, *USP18*, *IRF1*）は診断に有用である。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*, *IKBK*はかずさDNA研究所において医療保険にて検査可能である。ただし、前述のように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。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- γ R1の発現低下（AD IFN- γ R1異常症ではIFN- γ R1発現亢進）、IL-12R β 1の発現低下、IFN- γ 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(17, 18)。

診断基準（図1）と診断フローチャート（図2）を下に添付する。

治療：播種性BCG感染症では、イソニアジド、

リファンピシン、ストレプトマイシンが投与される。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、エタンブトール、リファンピシン、ストレプトマイシン、カナマイシン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、至適抗菌薬の選択が重要である(19-22)。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 IFN- γ R1部分欠損症でもIFN- γ 投与は有効と報告されており（保険適応外）、そのような症例では125-200万単位/m²/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- γ R1、AR IFN- γ R1、AR *STAT1*、AR *IRF8*異常症）は最重症で、造血細胞移植が唯一の根治療法となる(2, 12, 25, 26)。

2. 成人期も継続すべき診療（長期フォローアップ計画などを含む）

主体となる診療科：小児期と同様、細胞内寄生菌、結核菌、非結核性抗酸菌、真菌、ヘルペス属に代表されるウイルス感染症に注意が必要である。再発難治性マイコバクテリア感染症に対しては長期にわたる抗菌薬治療が必要となることが多い。そのため、診療の中心は感染症内科や結核診療に精通した呼吸器内科となることが想定される。骨髄炎については病原微生物の検出のため骨生検も必要になることから、整形外科との連携も望ましい。重症MSMD例（AR IFN- γ R1、AR IFN- γ R1、AR *STAT1*、AR *IRF8*異常症）においては小児期に造血細胞移植が行われている例がほとんどである。血液内科を中心として当該各科が連携をとり、移植後の長期フォローアップ管理を継続する必要がある。

注意すべき臨床症状：上記のようにマイコバクテリア、細胞内寄生菌に対する易感染性が認められるため、採血検査における炎症反応上昇に注意して経過観察を行う。MSMDにおけるNTM症は骨髄炎などの深部感染症や全身性感染症が特徴的であるというエキスパートオピニオンがあり、留意すべきである。骨痛の新出や増悪が認められる場合は骨髄炎を疑いエックス線検査、CT、MRIなどの画像検査を行うとともに骨生検を行って起炎菌同定に努める。病変部における菌量が少ないためか、培養やPCRで抗酸菌が検出できない症例も数多く存在し、培養の後、PCRを行って初めてBCGが検出され

たという症例も経験する。播種性抗酸菌感染症を想定する場合は抗酸菌血液培養の採取が必要である。発熱、炎症反応上昇を認めるものの focus が不明の場合、胸部エックス線、腹部超音波検査、場合によっては CT などの全身画像検査に加えて血液培養、尿培養、気道症状があれば喀痰培養、およびこれらの抗酸菌培養を初期の発熱、炎症源精査として行う必要がある。骨髄炎は通常骨痛を伴うため、問診による骨痛の有無を詳細に聴取することが重要である。なお、骨痛がない部位にも画像上骨髄炎所見を認めることがごく稀にあるため、炎症源が絞れない場合には画像検査の閾値を下げて骨髄炎の有無を検索することを検討する。

易感染性以外に長期的な問題となる合併症は知られていないが、骨髄炎を繰り返す症例における骨変形の可能性については注意が必要である。骨変形への対応について、整形外科と適宜相談する必要がある。

無症状期の予防的な抗菌薬治療を行うべきかどうかについて定まった基準はなく、今後の検討課題である。

ワクチン接種: BCG ワクチンは禁忌であるが、他の予防接種は可能である。ただし、ウイルスに対する易感染性を併発する AR STAT1 異常症では生ワクチンの接種は禁忌であるので、事前に遺伝子変異情報を参照する必要がある。

遺伝カウンセリング: 小児期に診断された患者については、成人期に達した際、あるいは遺伝について理解できる年齢に達した際に、再度遺伝カウンセリングを受けることが望ましい。改めて自身の疾患について遺伝学的見地から理解を深め、患者自身が起こりうる感染症を想定しておくことは感染症の早期発見、治療につながり有用であると考えられる。また、就労、結婚や妊娠・出産などライフステージ、家族計画の変化に応じて適切なカウンセリングを提供する必要がある。遺伝カウンセリングにあたっては、認定された遺伝専門医や遺伝カウンセラーが、遺伝に関する懸念や問題点を共有し、遺伝学的検査の詳細を含む専門的な情報を提供する。この過程で、科学的根拠に基づいた医療情報の提供と共に、心理的および社会的な側面を支援する。

3. 社会支援（小児期・成人期）

MSMD は小児慢性特定疾患として認定されているため、18 歳未満（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20 歳未満）の児

童には、医療費の自己負担分の一部が助成される。また、原発性免疫不全症は難病法の定める指定難病であるため、認定基準に該当する場合には、年齢にかかわらず医療費の自己負担分の一部が助成される。

● 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 43

告示番号：16

疾病名：メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

● 指定難病

原発性免疫不全症候群 告知番号 65

D. 考察

小児医療から成人医療への移行をスムーズに行うために、MSMD を含む原発性免疫不全症患者の成人移行期においては下記の事項を検討することが望ましいと考えられる(27, 28)。

1. 患者ごとのニーズを満たすための質の高い移行プロセスを提供すること
2. 早期から成人診療への移行プロセスを開始すること
3. 患者本人、親などの家族、および小児および成人の専門医チームのメンバーで集まり、密接なコミュニケーションをとること
4. 日常生活指導に加えて、進学・就職・結婚・妊娠の際のサポート、遺伝についての十分な説明および遺伝診療科と連携すること
5. 原発性免疫不全症の多くは報告数が限られているため、長期予後は不明であることが多く、専門知識を持つ小児科医との連携をとること

E. 結論

本研究では小児期における一般的な治療戦略から成人期における治療戦略、社会支援について移行期支援の整備を目的としてガイドライン策定を行なった。MSMD においては罹患する感染症の特殊性から、複数の診療科がケアに関わることが多い。移行期以降の成人期の主治医は小児科主治医、患者本人、家族と連携をとるとともに、複数の診療科を受診する必要性についても説明を行い、十分な理解を得る必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, **Okada S**. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. *Clin Exp Immunol*. 2023; 212(2): 96-106.
- 2) Shitaoka K, Higashiura A, Kawano Y, Yamamoto A, Mizoguchi Y, Hashiguchi T, Nishimichi N, Huang S, Ito A, Ohki S, Kanda M, Taniguchi T, Yoshizato R, Azuma H, Kitajima Y, Yokosaki Y, **Okada S**, Sakaguchi T, Yasuda T. Structural basis of spike RBM-specific human antibodies counteracting broad SARS-CoV-2 variants. *Commun Biol*. 2023; 6(1): 395.
- 3) Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama TA, Makino Y, Hijikata A, Wen S, Ogata T, Okamoto N, **Okada S**, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H. Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality. *Front Immunol*. 2023; 14: 1121059.
- 4) Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, Tsumura M, Nihira H, Izawa K, Mitsui-Sekinaka K, Konno R, Kawashima Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Kawaguchi H, Imai K, Nonoyama S, Yasumi T, Ohnishi H, Kanegane H, Ohara O, **Okada S**. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. *PNAS Nexus*; 2(4): pgad104.
- 5) Nguyen T, Lau A, Bier J, Cooke KC, Lenthall H, Ruiz-Diaz S, Avery DT, Brigden H, Zahra D, Sewell WA, Dronev L, **Okada S**, Asano T, Abolhassani H, Chavoshzadeh Z, Abraham RS, Rajapakse N, Klee EW, Church JA, Williams A, Wong M, Burkhart C, Uzel G, Croucher DR, James DE, Ma CS, Brink R, Tangye SG, Deenick EK. Human PIK3R1 mutations disrupt lymphocyte differentiation to cause activated PI3K δ syndrome 2. *J Exp Med*. 2023; 220(6): e20221020.
- 6) Takasawa K, Mabe H, Nagamatsu F, Amano N, Miyakawa Y, Sutani A, Kagawa R, **Okada S**, Tanahashi Y, Suzuki S, Hiroshima S, Nagasaki K, Dateki S, Takishima S, Takahashi I, Kashimada K. Growth Hormone Injection Log Analysis with Electronic Injection Device for Qualifying Adherence to Low-Irritant Formulation and Exploring Influential Factors on Adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2023; 17: 1885-1894.
- 7) Kida Y, Doi T, Imanaka Y, Amatya VJ, Shime N, **Okada S**. Lethal Interstitial Lung Disease Associated with a Gain-of-Function Mutation in IFIH1. *J Clin Immunol*. 2023; 43(6): 1143-1146.
- 8) Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hbibi M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, **Okada S**, Sasahara Y, Kure S. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. *J Exp Med*. 2023; 220(9): e20212276.
- 9) Kanegane H, Ishimura M, Kawai T, **Okada S**, Okamatsu N, Go M, Noto S. Patient-reported outcomes in patients with primary immunodeficiency diseases in Japan: baseline results from a prospective observational study. *Front Immunol*. 2023; 14: 1244250.
- 10) Mizoguchi Y, Tani C, Aizawa M, Tomioka K, Shimomura M, Nishimura S, Matsubara Y, Iwaki D, Tanaka K, Kawaguchi H, Nakashima Y, Mikami Y, **Okada S**, Kobayashi M. Age-specific incidence of joint disease in pediatric patients with hemophilia: A single-center real-world outcome based on consecutive US examination. *Haemophilia*. 2023; 29(5): 1359-1365.
- 11) Izumo H, Ishikawa N, Kobayashi Y, Doi T, **Okada S**. A Successful Infliximab Treatment of a Pediatric Case of Severe Polyarteritis Nodosa With a Cerebral Infarction and a Decreased Adenosine Deaminase 2 Activity. *Cureus*. 2023; 15(10): e47952.
- 12) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, **Okada S**. Newborn Screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency throughout Japan Has Revealed C12/C0 as an Index of Higher Sensitivity and Specificity. *Int J Neonatal Screen*. 2023; 9(4): 62.

- 13) Goda S, Karakawa S, **Okada S**, Kawaguchi H, Kurita E, Noma M, Yamaoka A, Komatsu M, Yanai A, Kashiwara M, Fujii T, Onodera R, Taniguchi K, Aizawa M, Kobayashi M. Clinical significance of human neutrophil antigen-1 antibodies in children with neutropenia. *Int J Hematol*. 2023; 118(5): 627-635.
- 14) Staines-Boone AT, Vignesh P, Tsumura M, de la Garza Fernández G, Tyagi R, Rawat A, Das J, Tomomasa D, Asano T, Hijikata A, Salazar-Gálvez Y, Kanegane H, **Okada S**, Reyes SOL. Fatal COVID-19 infection in two children with STAT1 gain-of-function. *J Clin Immunol*. 2023; 44(1): 20.
- 15) Noma K, Tsumura M, Nguyen T, Asano T, Sakura F, Tamaura M, Imanaka Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Shoji T, Hosokawa J, Izawa K, Ling Y, Casanova JL, Puel A, Tangye SG, Ma CS, Ohara O, **Okada S**. Isolated chronic mucocutaneous candidiasis due to a novel duplication variant of IL17RC. *J Clin Immunol*. 2023; 44(1): 18.
- 16) Kobayashi Y, Ishikawa N, Tateishi Y, Izumo H, Eguchi Y, Fujii Y, Ono H, **Okada S**. Safety and tolerability of COVID-19 vaccination in adolescents and young adults with epilepsy: a multicenter questionnaire study. *J Pediatr Epilepsy*. 2023; 13(1): 1-5.
- 17) Bastard P, Gervais A, Taniguchi M, Saare L, Särekannu K, Le Voyer T, Philippot Q, Rosain J, Bizien L, Asano T, Garcia-Prat M, Parra-Martínez A, Migaud M, Tsumura M, Conti F, Belot A, Rivière JG, Morio T, Tanaka J, Javouhey E, Haerynck F, Duvlis S, Ozcelik T, Keles S, Tandjaoui-Lambiotte Y, Escoda S, Husain M, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Ahliah G, Abi Haidar A, Soudee C, Arseguet V, Abolhassani H, Sahanic S, Tancevski I, Nukui Y, Hayakawa S, Chrousos GP, Michos A, Tatsi EB, Filippatos F, Rodriguez-Palmero A, Troya J, Tipu I, Meyts I, Roussel L, Ostrowski SR, Schidlowski L, Prando C, Condino-Neto A, Cheikh N, Bousfiha AA, El Bakkouri J; COVID Clinicians; GEN-COVID Study Group; COVID Human Genetic Effort; Peterson P, Pujol A, Lévy R, Quartier P, Vinh DC, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Borghesi A, Pession A, Andreakos E, Marr N, Mentis AA, Mogensen TH, Rodríguez-Gallego C, Soler-Palacin P, Colobran R, Tillmann V, Neven B, Trouillet-Assant S, Brodin P, Abel L, Jouanguy E, Zhang Q, Martínón-Torres F, Salas A, Gómez-Carballa A, Gonzalez-Granado LI, Kisand K, **Okada S**, Puel A, Cobat A, Casanova JL. *J Exp Med*. 2023; 221(2): e20231353.
- 18) Liquidano-Perez E, Maza-Ramos G, Perez Arias BA, Lugo Reyes SO, Barragan Arevalo T, Solorzano-Morales SA, Venegas Montoya E, Staines-Boone AT, Guzmán Cotaya R, **Okada S**, Picard C, Patin E, Ramirez-Urbe N, Bustamante-Ogando JC, Scheffler-Mendoza SC, Yamazaki-Nakashimada MA, Saez-de-Ocariz M, Espinosa Padilla SE, Gonzalez-Serrano ME. Clinical, immunological, and genetic description of a Mexican cohort of patients with DOCK8 deficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023; 35(2): e14073.
- 19) Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, **Okada S**. Using the C14:1/Medium-Chain Acylcarnitine Ratio Instead of C14:1 to Reduce False-Positive Results for Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen*. 2023; 10(1): 15.
- 20) Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, Karakawa S, **Okada S**. Human STAT1 gain-of-function with chronic mucocutaneous candidiasis; comprehensive review for bench-to-bedside in future. *Immunol Rev*. 2023; 322(1): 81-97.
- 21) Goto M, Takahashi H, Yoshida R, Itamiya T, Nakano M, Nagafuchi Y, Harada H, Shimizu T, Maeda M, Kubota A, Toda T, Hatano H, Sugimori Y, Kawahata K, Yamamoto K, Shoda H, Ishigaki K, Ota M, Okamura T, **Fujio K**. Age-associated CD4⁺ T cells with B cell-promoting functions are regulated by ZEB2 in autoimmunity. *Sci Immunol*. 2024 Feb 8:eadek1643.
- 22) Inoue M, Nagafuchi Y, Ota M, Tsuchiya H, Tateishi S, Kanda H, **Fujio K**. Carriers of HLA-DRB1*04:05 have a better clinical response to abatacept in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2023 Sep 14;13(1):15250.
- 23) Ota M, Nakano M, Nagafuchi Y, Kobayashi S, Hatano H, Yoshida R, Akutsu Y, Itamiya T, Ban N, Tsuchida Y, Shoda H, Yamamoto K, Ishigaki K, Okamura T, **Fujio K**. Multimodal repertoire analysis unveils B cell biology in

immune-mediated diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Nov;82(11):1455-1463.

24) Nakajima S, Tsuchiya H, Ota M, Ogawa M, Yamada S, Yoshida R, Maeda J, Shirai H, Kasai T, Hirose J, Ninagawa K, Fujieda Y, Iwasaki T, Aizaki Y, Kajiyama H, Matsushita M, Kawakami E, Tamura N, Mimura T, Ohmura K, Morinobu A, Atsumi T, Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, Okamura T, **Fujio K**. Synovial Tissue Heterogeneity in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis Elucidated Using a Cell-Type Deconvolution Approach. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Dec;75(12):2130-2136.

25) Natsumoto B, Shoda H, Nagafuchi Y, Ota M, Okumura T, Horie Y, Okamura T, Yamamoto K, Tsuji M, Otsu M, Taniguchi H, **Fujio K**. Functional evaluation of rare OASL variants by analysis of SLE patient-derived iPSCs. *J Autoimmun*. 2023 Sep;139:103085.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) **Satoshi Okada**. Predisposition to Fungus Infections. APSID School. 2023/4/22. Hong Kong.

2) **Satoshi Okada**. The Mechanisms Underlie STAT1 Gain-of-Function. 2nd International Symposium on IEI in the Northern Atlantic. 2023/6/19. Faroe Island.

3) **Satoshi Okada**. Inborn errors of immunity due to GOF and LOF mutations. APSID Webinar. 2023/9/13. Web.

4) **Satoshi Okada**. Severe COVID-19 associate with impaired host immunity. Human Genetics Asia 2023. Tokyo.

5) **岡田 賢**. 小児がん経験者における内分泌障害とトランジション. 第 33 回 臨床内分泌代謝 Update. 2023/11/3. Web (教育講演).

6) **岡田 賢**. 宿主免疫異常による COVID-19 重症化. 第 55 回 日本小児感染症学会総会・学術集会. 2023. 名古屋.

7) **岡田 賢**. PIDJ の仕組みと遺伝子検査の出し方. JSIAD-APSID joint meeting. 2024/3/22. 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

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. 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.

4. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(15).

5. Martin-Fernandez M, Buta S, Le Voyer T, Li Z, Dynesen LT, Vuillier F, et al. A partial form of inherited human USP18 deficiency underlies infection and inflammation. *The Journal of experimental medicine*. 2022;219(4).

6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, 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(7):1473-507.

7. Rosain J, Neehus AL, Manry J, Yang R, Le Pen J, Daher W, et al. Human IRF1 governs macrophagic IFN-gamma immunity to mycobacteria. *Cell*. 2023;186(3):621-45 e33.

8. Noma K, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S. Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: state of the art. *Clin Microbiol Infect*. 2022.

9. Xia L, Liu XH, Yuan Y, Lowrie DB, Fan XY, Li T, et al. An Updated Review on MSMD Research Globally and A Literature Review on the Molecular Findings, Clinical Manifestations, and

Treatment Approaches in China. *Front Immunol.* 2022;13:926781.

10. 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.

11. 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.

12. 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. *Journal of immunology.* 2021;207(1):133-52.

13. 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.

14. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, Abhyankar A, Sanal O, Mansouri D, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN-gamma immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science.* 2012;337(6102):1684-8.

15. Bogunovic D, Boisson-Dupuis S, Casanova JL. ISG15: leading a double life as a secreted molecule. *Exp Mol Med.* 2013;45(4):e18.

16. Martin-Fernandez M, Bravo Garcia-Morato M, Gruber C, Murias Loza S, Malik MNH, Alsohime F, et al. Systemic Type I IFN Inflammation in Human ISG15 Deficiency Leads to Necrotizing Skin Lesions. *Cell reports.* 2020;31(6):107633.

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. *Nature genetics.* 1999;21(4):370-8.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

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. *Eur Respir J.* 2020;56(1).

22. 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.

23. Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, Komuro H, Shoji K, Morita K, et al. Augmentation of antitubercular therapy with IFN-gamma in a patient with dominant partial IFN-gamma 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. Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol.* 2017;37(5):452-60.

28. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, et al. EULAR/PreS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):639-46.

図1 MSMDの診断機基準

診断基準：

以下に示す①あるいは②のいずれかを満たした場合、MSMDとして確定診断する。

① 下記のa)、b)の主要症状のうち1つ以上を満たす、かつT細胞障害を伴う既知の先天性免疫異常症や慢性肉芽腫症が否定される。

- a) 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。
- b) 難治性、反復性のBCG感染症やNTM感染症をきたす。

② 遺伝子検査でMSMDの既知遺伝子（*IL12RB1*, *IL12B*, *IL12RB2*, *IL23R*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *CYBB*, *IRF8*, *TYK2*, *TBX21*, *RORC*, *JAK1*, *IKBK*, *ISG15*, *SPPL2A*, *ZNFX1*, *USP18*, *IRF1*）に病的変異を認める。

図2 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

NTM: non-tuberculous mycobacteria

（原発性免疫不全症候群 診療の手引き 改訂第2版 図1を一部改変）

