

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

原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築  
診療ガイドライン確立に関する研究

研究分担者 笹原 洋二 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・准教授

**研究要旨**

ウイスコット・オルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)は、易感染性、血小板減少、湿疹を3主徴とするX連鎖免疫不全症であり、原因遺伝子は*WAS*である。血小板減少のみを呈する病型としてX連鎖性血小板減少症があり、治療抵抗性の慢性免疫性血小板減少症や遺伝性血小板減少症との鑑別に重要である。常染色体潜性遺伝形式をとる病型として*WIPF1*を責任遺伝子とするWIP異常症や自己免疫・自己炎症症状の強いARPC1B異常症も報告されている。今回は2020年作成案をもとに、WASの疾患背景、病因・病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方(フローチャートを含む)、合併症、重症度分類、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後と成人期の課題、CQ策定、血小板減少を合併する免疫不全症について、文献を追加しながら診療ガイドラインの内容を改訂した。

**A. 研究目的**

ウイスコット・オルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)の診断基準について、疾患背景、病因・病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方(フローチャートを含む)、合併症、重症度分類、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後と成人期の課題、CQ策定、血小板減少を合併する免疫不全症について、最新の文献を追加しながら改訂することを目的とする。

**B. 研究方法**

これまでの同症候群において作成した診断基準を改訂し、疾患背景、病因・病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方(フローチャートを含む)、合併症、重症度分類、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後と成人期の課題、CQ策定、血小板減少を合併する免疫不全症について改訂を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成した。

**C. 研究結果**

別表に今回改訂した診療ガイドラインおよびクリニカルクエスチョンを示す。

**D. 考察**

診断基準の改訂については策定が比較的容易であったが、根治療法については移植方法や遺伝子治療法などまだ至適方法が確立されていない面もあった。これらの解決には今後の更なる知見の蓄積が必要と考えられた。

**E. 結論**

ウイスコット・オルドリッチ症候群の診療ガイドラインにおいて、疾患背景、病因・病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方(フローチャートを含む)、合併症、重症度分類、治療、フォローアップ指針、診療上注意すべき点、予後と成人期の課題、CQ策定、血小板減少を合併する免疫不全症についての改訂を行った。

**F. 研究発表**

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) Inoue T, Watabe D, Akasaka K, Sasaki T, Sasahara Y, Asano H.  
Refractory atopic dermatitis in a child with hypomorphic mutation in

## A(8)別添 4

- XIAP* gene and low serum IgG.  
J Dermatol, 50(11): e363-e365, 2023
- 2) Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hibi M, Mizuochi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Nishikomori R, Rinchai D, Zhang P, Puel A, Casanova JL, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S  
Dominant negative mutations in human *RELA* underlie a type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity.  
J Exp Med, 220; e20212276, 2023.
- 3) 笹原洋二  
書籍 日本臨牀 2023年10月別冊  
血液症候群(第3版)Ⅱ ～その他の血液疾患を含めて～  
Wiskott-Aldrich症候群  
p298-303  
日本臨牀社
- 4) 笹原洋二  
書籍 今日の治療指針 2024年度版 -私はこう治療している-  
原発性免疫不全症  
p1497-1498  
医学書院
- 5) 笹原洋二  
原発性免疫不全症候群 診療の手引き  
(改訂第2版)  
ウィスコット・オルドリッチ  
(Wiskott-Aldrich症候群) (WAS)  
p30-35  
日本免疫不全・自己炎症学会 編集  
診断と治療社
- 6) 笹原洋二  
原発性免疫不全症候群 診療の手引き  
(改訂第2版)  
NFKB2欠損症  
p90-95  
日本免疫不全・自己炎症学会 編集  
診断と治療社
- 7) 笹原洋二  
原発性免疫不全症候群 診療の手引き  
(改訂第2版)  
腸炎を伴う免疫不全症  
p125-131  
日本免疫不全・自己炎症学会 編集  
診断と治療社

## 2. 学会発表

- 1) 笹原洋二、和田泰三、森尾友宏  
一般口演 Wiskott-Aldrich症候群および白血球接着不全症1型における免疫学的シナプス形成後のサイトカイン産生異常  
第126回日本小児科学会学術集会  
令和5年4月14-16日  
グランドプリンスホテル新高輪、東京
- 2) 笹原洋二  
特別講演 先天性免疫異常症: IEIを疑う時と最近のトピックス  
東北先天性免疫異常症 (IEI) WEBセミナー  
令和5年7月7日  
WEB、仙台市
- 3) 笹原洋二  
特別講演: 東北地方における新生児拡大マススクリーニングの現況とその関連疾患  
秋田県拡大マススクリーニングWEBセミナー  
令和5年7月11日  
WEB、秋田市
- 4) 笹原洋二  
特別講演: 東北地方における新生児拡大マススクリーニングの現況とその関連疾患  
福島県拡大マススクリーニング講演会  
令和5年9月1日  
WEB、福島市
- 5) 笹原洋二  
特別講演: 原発性免疫不全症の視点から考察する Monogenic IBD  
第50回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会  
令和5年10月20-22日  
江陽グランドホテル、仙台市
- 6) 笹原洋二  
特別講演: 炎症性腸疾患を合併する先天性免疫異常症  
第12回北陸免疫不全症セミナー  
令和6年2月2日  
TKP 金沢新幹線口会議室、金沢市

## 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

<別表>

Minds準拠の診断基準・診療ガイドライン

2023年度改訂版

ウィスコット・オルドリッチ症候群

## 1 章 疾患の解説

### 疾患背景

ウィスコット・オルドリッチ症候群（Wiskott-Aldrich syndrome: 以下 WAS と略）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 連鎖先天性免疫異常症である。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: 以下 XLT と略)がある<sup>1-6)</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（常染色体潜性（劣性）WAS）が報告されている<sup>7-12)</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（常染色体潜性（劣性）WAS）が報告されている<sup>13-18)</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）や遺伝性血小板減少症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が特徴であり、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関連し、重症例は WASP 蛋白が発現しておらず、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>。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（常染色体潜性（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>7-12)</sup>。

また、自己炎症性所見の強い ARPC1B 異常症（常染色体潜性（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>13-18)</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<sup>19)</sup> 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。

合併症として以下を認める場合がある。

#### (1) 自己免疫疾患

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・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 (Diffuse large B cell lymphoma や Hodgkin 病) 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。

### 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。

### 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（常染色体潜性（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、WIP 蛋白質および WASP 蛋白質発現の低下を認める。

ARPC1B 異常症（常染色体潜性（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、ARPC1B 蛋白質発現は低下するが、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、血小板減少を伴う先天性免疫異常症を鑑別する。

#### 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

#### 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臨床所見と検査所見、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、後天的要因の除外および先天性血小板減少症の鑑別を行った後、WAS 遺伝子変異を

確認する。

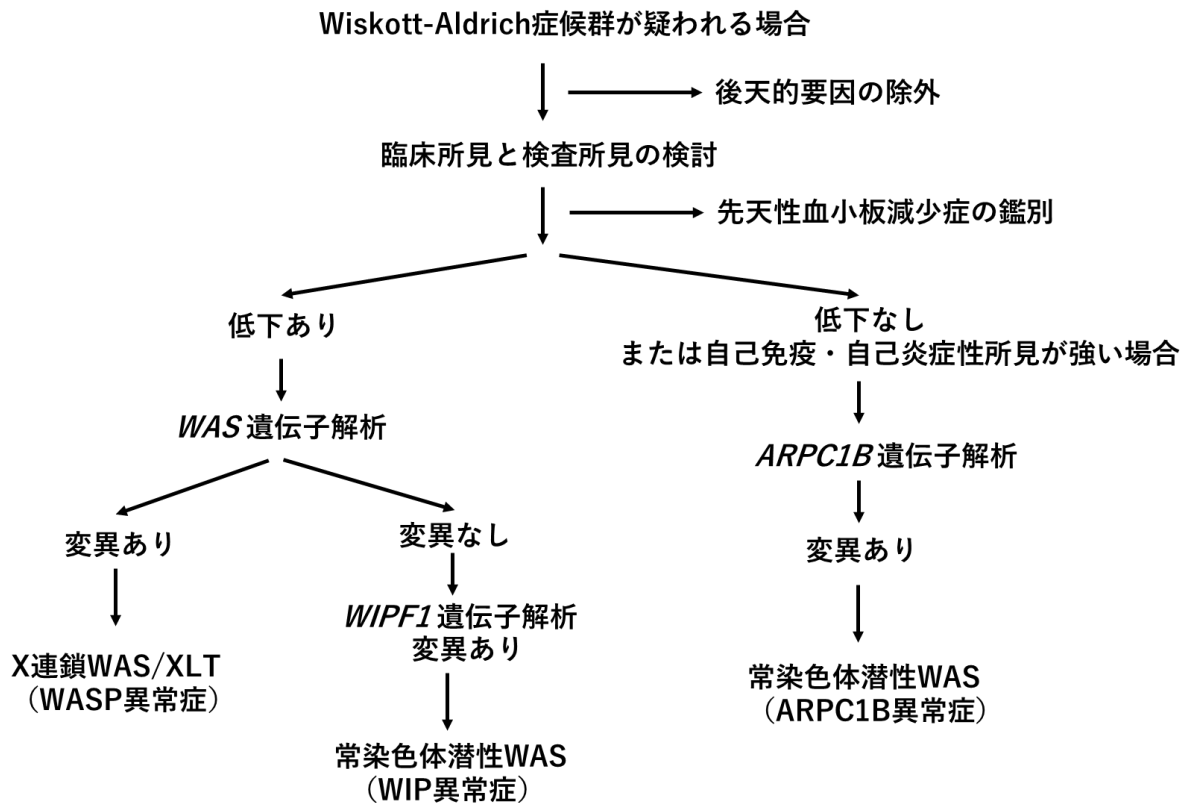
WASP 蛋白質発現低下があるものの *WAS* 遺伝子変異を認めない場合は *WIPF1* 遺伝子検索を検討する。

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、かずさ DNA 研究所における本症候群の既知遺伝子パネル解析が有用である。

なお、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が、現在は保険適応外検査となっている<sup>20)</sup>。

## 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細胞移植が行われる。

X連鎖WASでWASP蛋白発現を認めず、輸血依存性、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>21)</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たが、最近は骨髄非破壊的前処置による移植が主流となっている。混合キメラは移植後自己免疫性疾患合併のリスク因子となることが報告されている<sup>22,23)</sup>。臍帯血移植も移植細胞数やHLA一致度により選択肢に十分なり得る根治療法である。

WIP異常症に対する同種造血細胞移植はまだ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>24)</sup>。

ARPC1B異常症に対する同種造血細胞移植は5例の報告があり、2例の長期生存が得られている<sup>13-18)</sup>。

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、改良されたレンチウイルスベクターによる長期の有効性と安全性が報告されてい

る<sup>25,26)</sup>。

## 2) 支持療法

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 800mg/dL 以下あるいは血清 IgG 値に関わらず易感染性のある症例や重症感染合併時に考慮する。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。

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る。ITP 合併例や抗血小板抗体陽性例では Rituximab 投与が考慮される。最近、X 連鎖 WAS/XLT における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>27)</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。

自己免疫疾患合併に対しては、免疫抑制療法が施行されるが、易感染性の助長に十分注意する必要がある。B 細胞分化異常を標的とした Rituximab 投与が奏功する場合があります、免疫グロブリン補充療法を併用することにより十分な選択肢となる。

悪性腫瘍合併に対しては、確定診断に基づいた多剤併用化学療法が選択される。寛解後の同種造血細胞移植は根治療法として十分な適応があると考えられる。

## 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 症例で同種造血細胞移植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<sup>28)</sup>。

## 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 あるいは先天性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 で非造血細胞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顕性（優性）遺伝形式をとる疾患として

（Takenouchi-Kosaki 病）がある<sup>29)</sup>。同遺伝子の C 末のミスセンス変異（常染色体顕性（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新規 CDC42 C 末異常症が世界で 7 家系 7 症例報告されている<sup>30-32)</sup>。

また、先天性免疫異常症に合併する血球減少症あるいは Evans 症候群類似の疾患として、CD4/CD8 ダブルネガティブ T 細胞の増加が特徴的で *TNFRSF6* (*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）、*CTLA4* および *LRBA* 遺伝子変異例、*RAG1* 遺伝子変異例などの複合免疫不全症、*FOXP3* 遺伝子変異例などの IPEX 症候群、*STAT3* または *PIK3CD* 遺伝子の機能獲得型変異例、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* 遺伝子変異例など多数の疾患が報告されている<sup>33,34)</sup>。

臨床所見や検査所見が各疾患の特徴に類似する場合は、遺伝子解析による鑑別診断を進めることが重要である。

### 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/wasibase/>

- ・ 日本小児血液・がん学会 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)

- ・ 先天性血小板減少症の診断と症例登録サイト

<https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/cancer/shindan.html>

## 第 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を検討の上で、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。X 連鎖 WAS/XLT (WASP 異常症) および WIP 異常症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。なお、遺伝性血小板減少症の鑑別診断として責任遺伝子群の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。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、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、安易な頻回の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。

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。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/XLT での感染予防としてどのような方法があるか？****推奨**

X連鎖 WAS では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 800mg/dL 未満あるいは易感染性の強い場合、重症感染症合併時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。

**CQ5. X連鎖 WAS/XLT における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 は移植の適応があるが、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。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。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。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たが、最近は骨髄非破壊的前処置による移植が主流となっている。臍帯血移植も移植細胞数や HLA 一致度により選択肢に十分なり得る。

## 検索式

PubMed で 2023 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 33 件を参考文献とした。

1. “Wiskott-Aldrich syndrome” 3784 件
2. “X-linked thrombocytopenia” 358 件
3. “WIPF1” 115 件
4. “ARPC1B” 78 件
5. “CDC42” and “autoinflammation” 11 件

## 参考文献

- 1) Derry JM, et al. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* **78**,635-644, doi: 10.1016/0092-8674(94)90528-2 (1994).
- 2) Thrasher AD. WASP in immune-system organization and function. *Nat Rev* **2**,635-646, doi: 10.1038/nri884 (2002).
- 3) Imai K, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* **103**,456-464, doi: 10.1182/blood-2003-05-1480 (2004).
- 4) Albert MH, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. *Blood* **115**,3231-3238, doi: 10.1182/blood-2009-09-239087 (2010).

- 5) Sasahara Y, et al. Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. *Mol Cell* **10**,1269-1281, doi: 10.1016/s1097-2765(02)00728-1 (2002).
- 6) Orange JS, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunologic synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**,11351-11356, doi: 10.1073/pnas.162376099 (2002).
- 7) 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* **23**,14671-14676, doi: 10.1073/pnas.94.26.14671 (1997).
- 8) de la Fuente MA and Sasahara Y, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). *Proc Natl Acad Sci USA* **104**,926-931, doi: 10.1073/pnas.0610275104 (2007).
- 9) Watanabe Y, et al. T cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J allergy Clin Immunol* **132**,648-655, doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.046 (2013).
- 10) Lanzi G, et al. A novel primary immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* **209**,29-34, doi: 10.1084/jem.20110896 (2012).
- 11) 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* **9**,2554, doi: 10.3389/fimmu.2018.02554 (2018).
- 12) Sasahara Y. WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int* **58**, 4-7, doi: 10.1111/ped.12819 (2016).
- 13) Kahr WHA, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun* **8**,14816, doi: 10.1038/ncomms14816 (2017).
- 14) Somech R, et al. Disruption of thrombocyte and T lymphocytes development by a mutation in ARPC1B. *J Immunol* **199**,4036-4045, doi: 10.4049/jimmunol.1700460 (2017).
- 15) Kuijpers TW, et al. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J allergy Clin Immunol* **140**,273-277, doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.061 (2107).
- 16) Brigida I, et al. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood* **132**,2362-2374, doi: 10.1182/blood-2018-07-863431 (2018).
- 17) Volpi S, et al. A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol* **143**,2296-2299, doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.003 (2019).
- 18) Randzavola LO, et al. Loss of ARPC1B impairs cytotoxic T lymphocyte maintenance and cytolytic activity. *J Clin Invest* **129**,5600-5614, doi: 10.1172/JCI129388 (2019).
- 19) Sasahara Y, et al. Impairment of cytokine production following immunological synapse formation in patients with Wiskott-Aldrich

- syndrome and leukocyte adhesion deficiency type 1. *Clin Immunol* **242**, 109098, doi: 10.1016/j.clim.2022.109098 (2022).
- 20) Kawai S, et al. Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods* **260**,195-205, doi: 10.1016/s0022-1759(01)00549-x (2002).
- 21) 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* **135**,362-366, doi: 10.1111/j.1365 2141.2006.06297.x (2006).
- 22) Burroughs LM, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood* **135**, 2094-2105, doi: 10.1182/blood.2019002939 (2020).
- 23) Albert MH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis. *Blood* **139**, 2066-2079, doi: 0.1182/blood.2021014687 (2022).
- 24) Al-Ghonaïum A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation corrects WIP deficiency. *J Allergy Clin Immunol* **139**,1039-1040, doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.036 (2016).
- 25) Magnani A, et al. Long-term safety and efficacy of lentiviral hematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. *Nat Med* **28**, 71-80, doi: 10.1038/s41591-021-01641-x (2022).
- 26) Labrosse R ,et al. Outcomes of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* **142**; 1281-1296, doi: 10.1182/blood.2022019117 (2023).
- 27) Gerrits AJ, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood* **126**,1367-1378, doi: 10.1182/blood-2014-09-602573 (2015).
- 28) Lutskiy MI, et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a female. *Blood* **100**, 2763-2768, doi: 10.1182/blood-2002-02-0388 (2002).
- 29) 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* **167**, 2822-2825, doi: 10.1002/ajmg.a.37275 (2015).
- 30) 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-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol* **144**,1122-1125, doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.017 (2019).
- 31) Lam MT, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med* **216**,2778-2799, doi: 10.1084/jem.20190147 (2019).
- 32) Nishitani-Isa M, et al. Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med* **219**,e20211889, doi: 10.1084/jem.20211889 (2022).
- 33) Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnosis, and treatment. *Blood* **124**,2337-2344, doi: 10.1182/blood-2014-06-583260



(2014).

- 34) Hadjadj J, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood* **134**,9-21, doi: 10.1182/blood-2018-11-887141 (2019).