

## [9] 先天性免疫不全症

### 9 先天性免疫不全症----- (金兼 弘和, 原 寿郎) 184

I . 対象疾患 184

II . 主な疾患に対する HSCT 186

1. 重症複合免疫不全症 (SCID) 186
2. Wiskott-Aldrich 症候群 192
3. 慢性肉芽腫症 196
4. CD40 リガンド欠損症 (X連鎖高 IgM 症候群) 200
5. X連鎖リンパ増殖症候群 203
6. 家族性血球貧食性リンパ組織球症 206

# 先天性免疫不全症

(2013年11月)

## はじめに

先天性(原発性)免疫不全症(primary immunodeficiency disease: PID)とは、先天的な要因により免疫系の構成要素が欠けているか、うまく機能しないため、免疫系が正常に働かない疾患の総称である。そのためにさまざまな感染症に罹患しやすいだけでなく、自己免疫疾患や悪性腫瘍を高頻度で発症する。感染症や膠原病、悪性疾患などに伴うものや、悪性腫瘍の化学療法や免疫抑制剤、ステロイドの投与などに伴う免疫不全状態は続発性(または二次性)免疫不全として区別する。200以上の疾患があり、その多くで原因遺伝子が同定されており、確定診断には遺伝子診断が欠かせない<sup>1)</sup>。診断の詳細については本ガイドラインでは省くので、成書(Ochs HD, Smith CIE, Puck JM 編: Primary Immunodeficiency Diseases; A Molecular and Genetic Approach)やインターネット(<http://www.emeneki.com/>)などを参照にしてもらえればよいが、診断に迷う場合にはPID Japan (PIDJ)のホームページ(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)にある患者相談フォームを通じて専門家に相談するとよい。

酵素補充療法や自己造血幹細胞に対する遺伝子治療は一部の患者では有効な治療であるが、多くの患者では健常人ドナーからの造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)による免疫の再構築が唯一の根治療法である。PIDに対するHSCTは免疫不全の程度や合併する感染症の有無によって、例え同一疾患であっても画一的なものではない。HSCTを行う場合には経験のある施設に紹介するか、専門医にコンサルトすることを勧めるが、本ガイドラインでは、わが国のPIDに対する標準的なHSCTについて概説する。

## I . 対象疾患

PIDはすべてがHSCTの適応となるわけではない。抗体産生不全症の基本的治療は免疫グロブリン補充療法である。HSCTの適応となるPIDは大きく重症複合免疫不全症(se-

表 1 HSCT の適応となる PID

重症複合免疫不全症 (SCID)*	
T-B-NK-	ADA 欠損症 細網異形成症 (AK2 欠損症)
T-B-NK+	RAG 欠損症 Artemis 欠損症 Cernunnos 欠損症 DNA ligase4 欠損症 DNA PK 欠損症
T-B+NK-	c 欠損症 (X連鎖 SCID) JAK3 欠損症 (常染色体劣性 SCID)
T-B+NK+	IL-7R 欠損症 CD3 , , 欠損症 Coronin1A 欠損症 非特異的
T細胞欠損症	
CD4 リンパ球減少症, ZAP70 欠損症 (CD8 欠損症), MHC class II 欠損症, PNP 欠損症, Omenn 症候群, 重症 De George 症候群 (22q11 欠失), 骨異形成を伴う複合免疫不全症, 軟骨毛髪低形成症, Nimegen breakage 症候群, その他	
CD40 リガンド欠損症 (X連鎖高 IgM 症候群)	
WASP 欠損症 (WAS および X連鎖血小板減少症)	
XLP*	
血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)	
家族性 HLH, Grisceli 症候群, 部分白子症を伴う免疫不全症, Chédiak-Higashi 症候群**	
食細胞機能異常症	
IFN- 欠損症, 重症先天性好中球減少症**, Shwachman-Diamond 症候群**, 白血球接着不全症, 慢性肉芽腫症**	
自己免疫性または免疫調節障害	
自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) ホモ接合体, IPEX 症候群, IL10R 欠損症, その他	

\* T-B-NK + SCID は放射線およびアルキル化剤に対して感受性が高いため, 前処置に注意が必要である。SCID は可能な限り原因を同定してから前処置を考えるべきである。

\*\* 全例が HSCT の適応となるわけではない。

すべての PID が HSCT の適応となるわけではなく, 疾患により適応が異なる。

(文献 2 より)

vere combined immunodeficiency : SCID) と non-SCID に分けられる。Non-SCID の主な対象疾患は T細胞欠損症 (複合免疫不全症), CD40 リガンド欠損症 (X連鎖高 IgM 症候群), Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS), X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphopro-

## 9 . 先天性免疫不全症

liferative syndrome : XLP), 慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease : CGD) を含む食細胞機能異常症, 血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH), 自己免疫性免疫調節異常症などである (表 1)。

## II . 主な疾患に対する HSCT

### 1 . 重症複合免疫不全症 (SCID)

#### 1) 背景と目的

SCID は表 1 にも示すようにさまざまなタイプが存在し, 実際には 20 種類以上存在する。約半数は T-B+NK-SCID である  $\gamma$  c 欠損症 (X-SCID) であり, 同じ表現型を呈する SCID に常染色体劣性の JAK3 欠損症が存在する。これらは T 細胞および NK 細胞の分化障害があり, B 細胞数は正常または増加しているが, 抗体を産生できずに機能的に異常であるという免疫学的特徴を有する<sup>2)</sup>。そのため, 生後数カ月から慢性の下痢, 間質性肺炎, 持続性カンジダ症 (鷲口瘡) などの重症感染症を発症し, 成長障害に陥る。ニューモシチス・イロヴェチ, サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV), アルペスギルスなどによる日和見感染症もしばしば経験する。SCID は約 5 ~ 10 万人に 1 人の割合で発症し, 一般的な治療法は HSCT であるが, 適切な時期に施行されなければ, 重症感染症により乳児期に死亡する。そのため, SCID の診断がつき次第, HSCT を行う。最近では X-SCID に対する遺伝子治療の成功例の報告もみられるが<sup>3)</sup>, 白血病発症という副作用の問題もあり, わが国では導入されていない。

X-SCID 患者は正常免疫能を欠如するため輸注した造血細胞が生着しやすい。HLA 一致血縁ドナー (matched related donor : MRD) からの HSCT では前処置を行わなくても免疫構築が期待でき, B 細胞はレシピエントのままのことが多いが, 90% 以上の患者で免疫不全状態が改善する<sup>4)</sup>。しかし, 家族内に HLA 一致ドナーが見つかる確率は, 現在のわが国の同胞数から鑑みても 20% に満たない。そのため, MRD ドナーの存在しない患者に対する HSCT では, HLA 一致非血縁者ドナー (matched unrelated donor : MUD) または HLA ハプロ半合致血縁ドナー (Haplo) を選択する必要がある。骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning : MAC) の後, MUD あるいは Haplo で HSCT を行った場合の長期生存は MUD で 63 ~ 81%<sup>4~6)</sup>, Haplo で 46 ~ 78%<sup>7~9)</sup> である (表 2)。MRD および MUD から前処置なしで HSCT を受けた 72 例のうち 45 例 (62.5%) では免疫グロブリン産生欠損が残り, 生涯にわたる免疫グロブリン補充療法が必要になったと報告されている<sup>8)</sup>。さらに, 移植後長期間のうちいったん成着した T 細胞が枯渇し, やがて再び免疫不全の状態に陥ることもあると指摘されている<sup>2)</sup>。一方, ブスルファン (BU) + シクロホスファ

**表 2** 造血細胞の種類と前処置をもとに分類した SCID 患者の移植後生存率

ドナーソース 前処置	MRD なし	Haplo なし	Haplo MAC	MUD MAC	MUD RIC	臍帯血 MAC	平均観察期間(月)
Dror 1993 <sup>7)</sup>		67% (12)	55% (12)				44
Buckley 1999 <sup>8)</sup>	100% (12)	78% (77)				66% (3)	67
Bertrand 1999 <sup>9)</sup>		46% (50)					55
Dalal 2000 <sup>5)</sup>				67% (9)			47
Knutsen 2000 <sup>12)</sup>						88% (8)	24
Antonie 2003 <sup>4)</sup>	81% (104)			63% (28)			36
Rao 2005 <sup>6)</sup>				71% (7)	83% (10)		RIC 40 , MAC 104
Bhattacharya 2005 <sup>13)</sup>						80% (10)	24
Grunebaum 2006 <sup>10)</sup>	92% (13)		53% (40)	81% (41)			MRD 94 , Haplo 24 MUD 40

MRD : HLA 一致血縁ドナー , Haplo : ハプロ半合致血縁ドナー ,

MUD : HLA 一致非血縁ドナー

MAC : 骨髄破壊的前処置 , RIC : 骨髄非破壊的前処置

%は生存率を示す(括弧内は患者数)

諸外国から報告された SCID 患者に対する移植成績をドナーソースと前処置をもとに分類した。

(PIDJ ホームページより)

ミド (CY) などの MAC を用いた MUD の移植では、移植片対宿主病 (GVHD) のほか、移植前処置に用いる抗癌剤の影響で治療関連毒性 (regimen-related toxicity : RRT) や晩期障害が起こる頻度が高くなってくる<sup>4~6, 10)</sup>。移植早期には前処置に用いた抗癌剤の血液毒性による白血球、赤血球、血小板の減少がみられ、易感染性、貧血、出血傾向となる。さらに肝障害、肝静脈血栓症、下痢、腎障害、心毒性、肺傷害など、さまざまな合併症を伴う。晩期合併症としては、二次がん、成長障害、内分泌障害、性腺機能低下など患者 QOL (生活の質) に関わる重大な合併症が起こってくる。特に BU 投与後の妊孕性の喪失は男女ともにみられる<sup>11)</sup>。

## 9 . 先天性免疫不全症

このため最近、骨髄非破壊的前処置 (reduced intensity conditioning : RIC) による HSCT が試みられるようになってきた<sup>6)</sup>。この報告は PID 患者に対する MUD からの HSCT で MAC 19 例と RIC 33 例の治療成績を比較したもので、MAC では平均観察期間 104 カ月で生存例 10 例全例が免疫グロブリン補充療法を必要としなくなったのに対し、RIC では平均観察期間 40 カ月で生存例 31 例のうち 5 例(16%)が免疫グロブリン補充療法を必要とした。SCID の症例数は 6 例と少ないが、83%の生存が得られた。しかし、HSCT 後の SCID 患者に限った免疫グロブリン補充療法の有無については、記載がなく明らかではない。さらに非血縁者間臍帯血移植 (unrelated cord blood transplantation : UCBT) も SCID に対して行われ、症例数は少ないながら 66 ~ 88%の生存率が得られている<sup>12, 13)</sup>。わが国では 1998 年 ~ 2008 年にかけて 40 例の SCID に対して UCBT が行われ、71%の 5 年生存率が得られている<sup>14)</sup>。また、厚生労働省の原発性免疫不全症候群に対する調査研究班が別途全国調査を実施し、その集計を行ったところ、HSCT を受けた B + SCID 患者は 45 例であり、生存は 31 例(うち 2 例は再移植)、死亡は 14 例であった。生存例のうち免疫グロブリン補充療法を中止できたのは 17 例 (52%) で、MAC 施行 5 例、RIC 施行 5 例、前処置なし 7 例 (うち MRD からの移植 4 例) を含んでいた。一方、免疫グロブリン補充療法が必要な 12 例では、MAC 施行 1 例、RIC 施行 1 例、前処置なし 10 例であった<sup>15)</sup>。以上のように X-SCID や JAK3 欠損症に対する HSCT 後に免疫グロブリン補充療法が必要になる割合は、前処置なしでの移植の場合 60 ~ 80%と考えられる。これに対して MAC では免疫グロブリン補充療法がほとんど必要なくなるが、MAC を施行した場合、生命予後に直接関わる感染症や RRT のため生存率が低くなったり QOL が悪くなったりことがあるという問題点がある。

一方、英国からの報告のようにフルダラビン (FLU) 150 mg/m<sup>2</sup> + メルファラン (L-PAM) 140 mg/m<sup>2</sup> + Campath 1H/alemtuzumab (または ATG) による RIC を行った症例では生命予後に関わる RRT の発生頻度は低かった。SCID では悪性腫瘍に対するような強力な前処置は必要なく、B 細胞機能の回復を含む十分な免疫構築が得られさえすれば良いことから、RRT や合併症を回避することのできる最小限の抗癌剤を用いた前処置を工夫することが望ましい。Kumaki ら<sup>16)</sup> は英国での RIC をさらに弱めた FLU 125 mg/m<sup>2</sup> + L-PAM 80 mg/m<sup>2</sup> の前処置による UCBT を提案し、5 例の X-SCID についてパイロットスタディを行った。1 例は重症 GVHD に伴う敗血症のため亡くなったが、4 例は後遺症なく 4 年以上生存し、免疫グロブリン補充療法も不要となった。この前処置は RRT は少ないものの、GVHD の発症率が高く、B 細胞も混合キメラでドナー由来細胞の割合が低い症例もあることから、さらなる検討が必要である。このため現時点では英国での報告に準じて FLU 150 mg/m<sup>2</sup> + L-PAM 140 mg/m<sup>2</sup> の前処置を推奨する。ただし、今後適切な投

与量については検討の余地がある。

他方、FLU 180 mg/m<sup>2</sup> + BU 8 mg/kg（経口 BU 2 例，静注 BU 1 例）による RIC を用いて X-SCID に対して UCBT を単施設で施行した 3 例すべてで完全キメラを獲得し，免疫グロブリン補充を早期に中止できたという報告がある<sup>17)</sup>。これも SCID に対する RIC レジメンとして推奨される。ただし，BU は移植早期および晩期副作用が懸念されている。血液腫瘍を対象疾患とした研究であるが，FLU 150 mg/m<sup>2</sup> + L-PAM 100 ~ 140 mg/m<sup>2</sup> と FLU 150 mg/m<sup>2</sup> + BU 6.4 mg/kg の比較で，急性 GVHD と非再発死亡が FLU + BU で低頻度であったと報告されている<sup>18)</sup>。移植早期の感染症について BU + CY が比較的安安全に施行できていることから，より軽減した前処置である FLU + BU は安全に施行できると考えられる。また，晩期合併症として，BU を高用量 16 ~ 20 mg/kg で投与した 14 例中 7 例で性腺機能障害を発症したが，低用量 8 mg/kg を投与した 7 例では，全例性腺機能障害を認めなかったと報告している<sup>19)</sup>。

上記の報告をもとに，X-SCID および JAK3 欠損症に対する HSCT として MRD がいない場合，FLU + L-PAM または FLU + BU の 2 つの RIC プロトコルを現時点での UCBT の移植前処置として推奨する。

本ガイドラインは移植前処置なしでの UCBT や，その他の適切な方法による HSCT を制限するものではなく，今回提示する 2 つの移植前処置を含め移植方法の選択・決定は主治医の判断による。もちろんこれらの移植前処置に耐えられないと考えられる感染症などの合併症がある場合には，前処置なしで HSCT を行うべきである。また，X-SCID および JAK3 欠損症以外の SCID に対する前処置は症例数も少なく，本ガイドラインとして示すものはないので，PID の専門家にコンサルトすべきである。

わが国においても前方視的観察研究を行うため，本ガイドラインに基づいて HSCT を行う場合には，下記に連絡することが望ましい。

九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学

高田 英俊

Tel : 092-642-5421

E-mail : takadah@pediatr.med.kyushu.ac.jp

SCID に対する HSCT の推奨施設として表 3 に示すので，時間的余裕がある限りこれらの施設に搬送することが望ましい。

## 2 )対象

HSCT の適応があると考えられる生後 3 カ月以上 15 歳未満の X-SCID および JAK3 欠損症のうち MRD が得られない症例。

**表3** SCID に対する HSCT の推奨施設

北海道大学小児科	金沢大学小児科
東北大学小児科	名古屋大学小児科
茨城県立こども病院	京都大学小児科
防衛医科大学校小児科	大阪府立母子保健総合医療センター
東京医科歯科大学小児科	神戸大学小児科
横浜市立大学小児科	広島大学小児科
信州大学小児科	九州大学小児科

これまで複数例の SCID に対して HSCT を経験している施設での HSCT が望ましいと考えられる。

(PIDJ ホームページより)

### 3 )HSCT 概要

臍帯血移植日を day 0 とする。

#### ① 移植前処置

以下の (a) あるいは (b) を推奨する。ただし、前処置なしでの移植を制限するものではない。

##### (a) FLU + L-PAM

FLU	30 mg/m <sup>2</sup> / 日	1 hr	div	day -7, -6, -5, -4, -3
L-PAM	70 mg/m <sup>2</sup> / 日	30 min	div	day -4, -3

10 kg 未満では、体表面積 1 m<sup>2</sup>あたりの投与量 ÷ 30 × 体重 (kg) で計算する。

FLU は 2.5 mL の生理食塩水 (生食) に溶解し、必要量を生食 20 mL 以上に希釈し、1 時間点滴にて投与する。

L-PAM は添付溶解液を加えて激しく振盪し、その後、20 mL 以上の生食に希釈し、30 分間で点滴投与する。

##### <注意事項>

前処置開始日から十分な輸液を行うこと。FLU と L-PAM を同日に投与する場合、両者の投与間隔は 4 時間とする。また、制吐剤も適宜使用する。

##### (b) FLU + BU

FLU	30 mg/m <sup>2</sup> / 日	1 hr	div	day -7, -6, -5, -4, -3, -2
BU	1 mg/kg を	2 hr	div 1 日 4 回	day -3, -2

10 kg 未満では、体表面積 1 m<sup>2</sup>あたりの投与量 ÷ 30 × 体重 (kg) で計算する。



FLU は 2.5 mL の生理食塩水（生食）に溶解し、必要量を生食 20 mL 以上に希釈し、1 時間点滴にて投与する。

BU の投与経路は、直接末梢静脈に投与すると、薬液の漏出による局所組織障害を起こすことがあるので、必ず中心静脈からの点滴静脈内投与とし、皮下や筋肉内には投与しない。10 倍量の生食または 5 %ブドウ糖液に溶解し、十分に混和して使用する。室温で用事調整し、調整から 8 時間以内に投与を終了する。調整後に混濁または結晶が認められる場合は使用しない。ポリカーボネート製の容器・シリンジなどやポリエーテルスルホン製のシリンジフィルターは使用しない。本剤の投与においては、希釈調整された全量が 1 回 2 時間で投与されるよう持続注入ポンプを用いて点滴静脈注射する（急速静脈内投与を行わない）。

BU の投与にあたっては可能な限り前処置前に試験投与を行い、BU 血中濃度を測定し、実際の投与量を決定することが望ましい。特に乳児例では BU 血中濃度の個体差が大きく、副作用も出やすいので、注意が必要である。

## ② GVHD 予防

MTX	10 mg/m <sup>2</sup> / 日	iv (max : 10 mg/body/d)	day 1
	7 mg/m <sup>2</sup> / 日	iv (max : 7 mg/body/d)	day 3, 6
FK506	0.02 mg/kg/ 日	civ	day -1 から

メトトレキサートについて、day 1 においては最大 10 mg/body とし、day 3, 6 においては最大 7 mg/body とする。

タクロリムス (FK506) の血中濃度は 5 ~ 12 ng/mL に維持し (10 ng/mL 前後が至適と思われる), 15 ng/mL を超えないようにする。なお、内服可能となった時点で 1 日点滴量の 3 ~ 5 倍量を分 2 で内服とする。

## 4 ) 移植ソース・細胞数およびドナーの HLA 適合度

移植ソースは非血縁臍帯血とする。この理由は緊急を有する X-SCID および JAK3 欠損症の移植では、移植準備に数カ月を要する骨髓バンクを介しての移植は適さないことと、わが国の SCID の HSCT 症例の集計で UCBT の粗生存率が MUD 骨髓移植および Haplo 骨髓移植に比べて良好 (77.8% vs 50.0% vs 58.4%)<sup>14)</sup>であったことによる。また、HLA 不一致 UCBT においては、生着不全や GVHD の頻度が高まることが予想されるため、通常の UCBT の基準に準じて血清学的に HLA-A, -B, -DR が 2 座不一致までに限り、ドナーとして選択する<sup>20)</sup>。

移植細胞数は CD34 陽性細胞数で  $2 \times 10^5$ /kg 以上が望ましく、CD34 陽性細胞数ができるだけ多く含まれる臍帯血を選択する。ドナーの性別や血液型は問わない。

## 5 ) 移植後の免疫学的検査のフォローならびに免疫グロブリン投与の目安

### ① 移植後の免疫グロブリン補充の適応について

移植後も月1回以上の免疫グロブリン補充療法を必要とすることが多いが、移植後3カ月以上免疫グロブリン補充療法を行わなくても血清IgG濃度(トラフ値)が500 mg/dL以上を維持できている場合、免疫グロブリン補充療法は必ずしも必要ない。ただし、免疫グロブリン補充の必要性については感染症の発症を勘案して総合的に判断されるべきであり、症例によっては、より高いトラフ値を維持する必要がある。

### ② 生着, 免疫能に関する評価項目

(a) 好中球数  $> 500/\text{mm}^3$ , 血小板数  $> 5 \times 10^4/\text{mm}^3$ , 網状赤血球数  $> 10\%$ のそれぞれ到達日数

(b) lineage (T細胞, B細胞, K細胞, 顆粒球, 単球) ごとのキメリズム解析

(c) 免疫学的評価(CD3, CD4, CD8, CD19/20, CD16/56, IgG, IgA, IgM, IgE, PHA/ConA によるリンパ球芽球化反応, NK 活性, TREC/KREC 定量など)

(b), (c) については移植日を day 0 として, 少なくとも day 60, 180 および 1 年目, 2 年目, 3 年目の末梢血で検査を行う。

## 2 . Wiskott-Aldrich 症候群

### 1 ) 背景

Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) は, X 染色体上の *WASP* 遺伝子異常に起因し, 血小板減少, 難治性湿疹, 易感染性を三主徴とする PID である。乳児期には出血が, その後は感染, そして年長児や成人ではリンパ系悪性腫瘍などで死亡する頻度が高い予後不良の診断であり, 診断後できるだけ早期の HSCT が望まれる。自己免疫性溶血性貧血などの自己免疫疾患の合併もみられ, この合併例では悪性腫瘍の合併頻度も有意に高くなることが報告されている。WAS の軽症型で, 血小板減少のみを呈する X 連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia : XLT) においても, 年長児において自己免疫疾患やリンパ増殖症を発症した症例が報告されており, 個々の症例において HSCT の適応の有無が考慮されるべきである。最軽症例で間欠的な血小板減少のみを示す intermittent XLT (IXLT) は症例が極めて少なく長期予後が不明なため, HSCT の適応の是非については現段階では評価できない。

わが国において, 日本小児血液学会骨髓移植委員会に登録され, 1995 年 1 月 ~ 2004 年 12 月までに HSCT が行われた 57 例の WAS 患者についての成績が報告されている<sup>21)</sup>。主な結果として, 全体としての成績は 5-year survival rate が 73.7%, 5-year failure-free survival rate が 65.7% であり, MUD の成績が MRD の成績に匹敵していた。前処置では

BU を主体とした方法の成績がよく、生存に関する予後不良因子は MUD, 移植時年齢が 5 歳以上であった。

わが国における上記報告と European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)/European Society for Immunodeficiencies(ESID)のガイドラインをもとに、厚生労働省原発性免疫不全症候群に関する調査研究班のワーキンググループでの検討により作成された。EBMT/ESID のガイドラインにおいても、これはあくまで「ガイドライン」であり、「プロトコル」ではないことが明記されている。ガイドラインとして定期的な見直し作業が必要であり、本ガイドラインの使用の際にも患者の状態による微調整が必要であり、治療経験のある施設で HSCT を行うことが望ましい。

わが国においても前方視的観察研究を行うため、本ガイドラインに基づいて HSCT を行う場合には、下記に連絡することが望ましい。

北海道大学医学部小児科

有賀 正

Tel : 011-706-5954

E-mail : tada-ari@med.hokudai.ac.jp

## 2 ) 診断

年長児では特徴的な臨床症状、検査所見を示すが、乳児期では典型的な異常を示さないこともあり WAS の診断は必ずしも容易ではない。そのため、乳児期から慢性の特発性血小板減少性紫斑病としてフォローされていた症例も散見される。血小板サイズの小さい血小板減少症を示す男児において、本疾患を疑うことが早期診断に繋がる。本疾患を疑った場合には PIDJ から患者相談フォームを通じて専門家に相談依頼すると、フローサイトメリーならびに遺伝子解析により WAS の診断が可能である。

## 3 ) 移植の適応とドナーの選択

WAS は予後不良の PID であり、HSCT の適応疾患である。診断が確定し、下記のドナーが得られる場合、感染のコントロールを行ったうえで、できるだけ早期に HSCT を行うことが望ましい。

- HLA 一致血液骨髄ドナー
- HLA 一致非血縁骨髄ドナー
- HLA 一致血縁臍帯血ドナー
- HLA 一致非血縁臍帯血ドナー

これらが得られない場合、Haplo も検討するが、移植成績がよくないため現時点では推奨しない。また、WAS に対する HSCT では拒絶されることが少なからずあるため、ドナーソースとして臍帯血よりは骨髄が望ましいと考えられていたが、最近の成績では WAS に

## 9 . 先天性免疫不全症

対する UCBT の 5 年生存率は 82% と良好である<sup>14)</sup>。コントロール困難な感染症や自己免疫疾患を合併する前の乳児期に UCBT を行うことが良好な成績の理由かもしれない。

### 4 ) HSCT

#### ① 移植実施までの感染予防

ニューモシチス肺炎に対する予防：ST 合剤（バクタ）予防量

免疫グロブリン補充：多糖体抗原に対する抗体欠乏があるため、血清 IgG 値に関わらず定期補充療法が勧められる。

#### ② ドナー検索

血縁者（同胞、両親など）、骨髄バンク、臍帯血バンクの順で検索する。

#### ③ 前処置

近年移植技術の進歩と短期的・長期的な副作用を極力減らしたいという思いから、RIC による造血幹細胞移植（reduced-intensity stem cell transplantation：RIST）が積極的に行われる傾向にあり、PID においても例外ではない。しかし、WAS においては BU を含む MAC を施行した場合でも拒絶をきたしたり、移植後混合キメラになったりする割合が有意に高い<sup>22, 23)</sup>。最近のヨーロッパでの後方視的研究で、移植後混合キメラの症例では自己免疫疾患の合併頻度が有意に高くなることが報告されている<sup>24)</sup>。したがって、完全キメラにするには十分な MAC が必要で、現時点では BU + CY が基本と考える。抗胸腺グロブリン（anti-thymoglobulin：ATG）併用の有効性は証明されておらず、オプションである。

BU	0.8 ~ 1.2 mg/kg を	2 hr div 1 日 4 回	day -9, -8, -7, -6
CY	50 mg/kg/ 日を	2 hr div	day -5, -4, -3, -2

BU は静注用製剤ブスルフェクス<sup>®</sup> を使用する。投与量は体重により異なる。

< 9 kg：1.0 mg/kg, 9 ~ 16 kg：1.2 mg/kg, 16 ~ 23kg：1.1 mg/kg, 23 ~ 34kg：0.95 mg/kg, > 34 kg：0.8 mg/kg

前処置前に BU を試験投与し血中濃度を測定し、至適濃度となるように投与量を調節することが望ましい。特に乳幼児では是非行うべきである。

#### ④ GVHD 予防

シクロスポリン A (CsA) + 短期 MTX, FK506 + 短期 MTX, CsA + メチルプレドニゾン (mPSL) などドナーに応じて各施設で選択する。

#### ⑤ その他

造血回復後、早期に CMV 抗原血症が出現する症例もあり、注意を要する。

溶血性貧血などの自己免疫病態に留意する。

脾摘は移植後の重症感染症の頻度を高めることから、できる限り避けることが望ましい。

## ⑥ 移植後の評価

キメリズム解析	フローサイトメトリーを用いた細胞内 WASP 解析 <sup>21)</sup> 細胞リネージごとの評価も行う 異性間 FISH や STR-PCR 法
免疫機能検査	リンパ球表面マーカー検査, 血清免疫グロブリン値 (IgE も含む), リンパ球芽球化反応 (PHA, ConA)
血算	白血球数 (血液像), 赤血球数, Hb, Ht, 血小板数 (平均容積), 網 赤血球数
ウイルス検査	CMV, EB ウイルス (EBV), アデノウイルス
晩期副作用の評価	二次がん, 成長障害, 内分泌障害, 不妊

## 5) 課題

本ガイドラインは定期的な見直しが必要と思われ, 特に下記に示す点が今後の課題である。

### ① 移植の適応: XLT, 特に IXLT における適応基準

XLT でも自己免疫疾患や悪性腫瘍を合併することがあり<sup>25)</sup>, そのような症例では HSCT の適応と考えられる。

### ② 移植の時期: 特に超早期診断例

RRT や晩期合併症を考えると, 1 歳以降での移植が望ましいと考える。

### ③ 前処置の方法: 新生児～乳児期の症例, 5 歳以上の症例, 自己免疫疾患・悪性腫瘍合併例

自己免疫疾患合併例では, 前処置に先立ってリツキサン (抗 CD20 モノクローナル抗体) を投与することが有効である可能性がある<sup>26)</sup>。

悪性腫瘍合併例では, 化学療法で寛解になった時点での HSCT が望ましい。

### ④ RIST の可能性の検討 (適応, 最適な前処置法など)

欧米においてもわが国においても RIST は試みられており, 成功例も散見されるが, 拒絶や移植後の自己免疫疾患の合併の多さから, いまだコンセンサスが得られた移植方法は定まっていない。

### ⑤ GVHD 予防法の検討 (ドナー, 前処置別の対応など)

### ⑥ 移植後自己免疫疾患の予防・治療法の検討

### ⑦ 生着不全例に対する治療法

### 3 . 慢性肉芽腫症

#### 1 ) 背景

慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease : CGD) は食細胞機能異常を原因とする PID の一疾患である。乳幼児期より重症細菌・真菌感染症を反復し、諸臓器に肉芽腫形成を伴うのが特徴である。予後不良で青年期までに大半が死亡するとされていたが、抗菌療法の発達やインターフェロン・ガンマの導入、日常生活管理指針の策定などにより、患者予後は改善している。

従来、HSCT は成績不良であったが、前処置法、移植後管理や支持療法の進歩により移植成績は改善している。

2001 年に米国から、FLU, CY による RIC を用いた末梢血幹細胞移植 10 例の結果が報告された<sup>27)</sup>。FLU, CY, ATG 前処置後、MRD から T 細胞除去末梢血幹細胞が移植され、3 例が死亡し、1 例が拒絶という結果であった。

2002 年には欧州から 27 例の移植成績が報告された<sup>28)</sup>。移植時点で活動性感染症を有していた群がハイリスクであったこと、BU と CY を主体とした MAC を用い、23 例生存と良好な成績が得られたことが示された。

1992 年から 2006 年までに日本国内で HSCT が行われた症例のうち、調査しえた 32 例について集計したところ、初回移植で 6 例が死亡、3 例が拒絶され、拒絶 3 例は再移植を受け、1 例が死亡した。最終的には生存 25 例 (生存率 78%) であった。

移植時年齢でみると、死亡例・拒絶例はいずれも 14 歳未満であり、15 歳以上は全員生存していた。移植時点で難治性感染症を有していた群では、死亡、拒絶例が多く、成績不良であった。移植細胞は 32 例中 26 例で骨髄が用いられ、MRD と MUD はいずれも成績良好であったが、Haplo では成績不良であった。前処置方法については、BU + CY は 12 例中 4 例が感染症や RRT により死亡し、FLU + CY は 14 例全員生存したが、移植後混合キメラとなり、ドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion : DLI) を要した症例が多かった (7/14)。なかには GVHD や汎血球減少をきたした症例も認められた。

生存した 25 例の Karnofsky performance status scale は 21 例が 100%、全員 70% 以上であった。

以上の 2006 年までの国内成績をもとに、厚生労働省原発性免疫不全症候群に関する調査研究班にて、本ガイドラインを作成した。

翻案はあくまで 2009 年時点のものであり、今後は、より安全で有効性の高い移植ガイドラインに改訂されていくことを前提としている。将来的には、多施設共同研究による前方視的調査研究のもとに、共通プロトコルを作製し、移植経験の豊富な専門施設での移植を

実施する体制を整えることが望ましいと思われる。

わが国においても前方視的観察研究を行うため、本ガイドラインに基づいて HSCT を行う場合には、下記に連絡することが望ましい。

広島大学医学部小児科

小林 正夫

Tel : 082-257-5555 (代表)

E-mail : masak@hiroshima-u.ac.jp

## 2 ) CGD の診断

重症細菌または真菌感染症を反復する病歴および活性酸素産生能(好中球殺菌能)欠損により、CGD の診断は可能である。多くの症例は乳児期より皮膚化膿症、頸部リンパ節炎、肛門周囲膿瘍、中耳炎、肺炎などを反復し、抗生物質投与にも関わらず難治性である。ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌などのカタラーゼ陽性の細菌感染症ならびにアスペルギルスなどの真菌感染症が多い。

食細胞は酸素分子をスーパーオキシド( $O_2^-$ )にして細胞外または食胞内に放出し、より強い活性酸素( $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ,  $OCl^-$ )となり殺菌に働く。スーパーオキシド産生酵素である NOX は 2 つの膜蛋白質 (gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>) と 4 つの細胞質蛋白質 (p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup>, p40<sup>phox</sup>, Rac p21) の酵素複合体を形成している。CGD では食細胞の活性酸素産生に関わる gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup>, p40<sup>phox</sup> のいずれかが欠損しているため NOX 活性が欠損ないし減少することが病態である。

活性酸素産生能は古典的にはニトロブルー・テトラゾリウム (NBT) 還元能が有用であるが、最近では DHR-123 を用いたフローサイトメトリー法が汎用されている。フローサイトメトリー法は外注検査として検査会社に依頼可能であるが、偽陽性が多いため、専門施設に依頼するほうが望ましい。

遺伝子診断および病型分類(欠損蛋白の同定)は PIDJ を介して専門施設に依頼できる。確定診断のみならず遺伝カウンセリングにも必要な情報であり、移植前に実施しておくべきである。

## 3 ) 移植適応

CGD はスペクトラムの広い疾患であり、重症度は症例によって異なる。一般に X 連鎖劣性の gp91<sup>phox</sup> 欠損型は、常染色体劣性の p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> 欠損型よりも重症で、予後不良である。しかし gp91<sup>phox</sup> 欠損型でも重症感染症を反復する症例から、予防内服によりほとんど感染症を反復しない軽症例まで存在する。移植適応の判定は、個々の症例の重症度を十分見極めて行うべきである。

移植適応の基準は定まっていないが、以下は移植適応と考えられる。

## 9 . 先天性免疫不全症

重症感染症を反復し、かつ HLA 一致の MRD または MUD がいる。

個々の症例で感染症の重症度、頻度ならびにその年齢が異なるため、移植至適年齢を定めることが難しい。ただし、国内移植成績では 15 歳未満の低年齢がリスク因子であった。

年齢を経ると感染症を反復し、リスク因子である肺感染症罹患頻度も増えること、15 歳以上では慢性 GVHD の危険性も高まることから、低年齢(10 歳未満)での移植を推奨する意見もある。

移植時点で重症感染症が残存している症例はリスクが高いため、抗生物質、抗真菌剤を投与して、移植までに可能な限り炎症を鎮静化させておく。

### 4 ) ドナー

移植ソースは骨髄を第一選択とする。MRD でも MUD でも移植成績は良好である。

これが得られない場合には、HLA-DRB1 遺伝子座一座不一致非血縁ドナー、臍帯血を考慮する。CGD に対する UBCT は、7 例中 4 例が細菌または真菌感染症のために亡くなっている<sup>14)</sup>。これらの移植ソースを選択する際には十分に検討を要する。

HLA 不一致骨髄は拒絶される症例が多い。HLA1 座不一致血縁は HLA 一致非血縁とほぼ同等とされるが、症例が少なく、わが国の移植成績も良好とは言えない(3 例中 1 例生存、2 例死亡)ため、慎重に判断する。

### 5 ) 移植前準備

画像診断：移植時点での難治性感染症病変の残存はリスク因子であるため、移植前に画像診断を行い、感染症病変がないかを確認しておく。病巣検出には径 5 mm でも検出できる PET-CT が望ましい。Ga シンチでもよいが、検出感度は約 1 cm であり、PET-CT には劣る。

予防内服：ST 合剤およびイトラコナゾールなどの抗真菌剤

### 6 ) 移植前処置

本ガイドラインでは、生着までの期間が短く、国内での移植成功率の高かった FLU ベースの RIC を推奨する。

1990 年代は BU + CY による MAC が用いられていたが、生着前感染症や RRT による死亡や、BU の内分泌学的障害、肺障害が問題となった。しかし、FLU + CY + low dose total body irradiation (TBI) による前処置では混合キメラとなり、DLI を要した症例が多い点が問題となった。

以上より FLU 主体の前処置に骨髄抑制を強化したものが必要と考えられたので、骨髄抑制と免疫抑制を鑑みた下記の前処置を提案する。



FLU	25 mg/m <sup>2</sup>	× 4 days	day -6, -5, -4, -3
L-PAM	40 mg/m <sup>2</sup>	× 2 days	
	または 80 mg/m <sup>2</sup>	× 1 day	day -2
CY	25 mg/kg or 750 mg/m <sup>2</sup>	× 4 days	day -6, -5, -4, -3
Low dose TBI	3-4Gy		day -7
ATG (オブション)			

CY については心毒性の危険性がある一方で、CGD 患者では感染症反復によってリンパ球が活性化しているため、免疫抑制目的で CY が必要とするという意見もある。特に高齢者では感染反復例が多く、CY による免疫抑制が望ましいとも考えられている。

国内移植成績において、low dose TBI(3-4 Gy)実施例は完全ドナー型を誘導できた(DLI 実施例も含む)のに対し、無照射または total lymphoid irradiation (TLI) では拒絶または混合キメラ (DLI 実施例も含む)が多かったので、low dose TBI は必要と考えられる。Low dose TBI の晩期障害、毒性については十分な評価はなされていないが、再生不良性貧血での成績も含め、TBI 施行例の方が拒絶または混合キメラになる頻度が少ないと思われる。

ATG については、非血縁者間ドナーの場合に GVHD 予防として有効であるが、移植後のウイルス感染症 (CMV 感染症, EBV による移植後リンパ増殖症など)には十分注意が必要である。

IFN  $\gamma$  投与例は移植 1 ~ 2 カ月前に IFN  $\gamma$  を中止した方がよい。

EBMT では BU を骨髄破壊的な投与量の 75% に減じ、FLU と ATG または alemtuzumab を組み合わせた前処置を推奨している。しかし、わが国では alemtuzumab の使用が困難であるため、代替案として FLU 180 mg/m<sup>2</sup> + BU 8 mg/kg + low dose TBI による前処置も推奨したい。

## 7 )GVHD 予防

CsA あるいは FK506 + 短期 MTX を用いる。CsA と FK506 の比較については今後の検討が必要であるが、非血縁ドナーの場合には FK506 が用いられている。

## 8 )混合キメラへの対応

移植後、約 30 日ごとにキメリズムを測定する。

ドナーのリンパ球キメリズムが 60% を下回った場合には、速やかに免疫抑制剤を減量し、DLI の実施を考慮する。DLI は CD3 陽性細胞として 2 ~ 5 × 10<sup>6</sup>/kg/ 回から暫時増加し、キメリズムの状況を確認しながら 1 ~ 2 × 10<sup>7</sup>/kg/ 回までとする。GVHD の増悪には十分注意しながら施行する。

## 9 . 先天性免疫不全症

### 9 ) 移植後の評価

好中球殺菌能

フローサイトメトリーによる活性酸素産生能測定 (DHR-123)

キメリズム解析 (好中球, リンパ球)

異性間 X/Y 染色体解析 (FISH 法)

マイクロサテライトマーカー (STR, VNTR)

フローサイトメトリーによる好中球 gp91<sup>phox</sup> 発現解析 (7D5 抗体)

最近では p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> の発現も解析可能<sup>29)</sup>

画像診断 (CT, MRI, 超音波, PET-CT, Ga シンチなど)

移植時残存病変 (膿瘍, 肉芽腫など) の消失確認

一般血液検査, 生化学検査

ウイルス検査 (CMV など)

内分泌学的検査 (成長障害, 不妊など)

二次がんの検索

### 10) 検討すべき課題

多施設共同研究を前提とした共通移植プロトコルの作成

移植適応年齢の決定

現時点では移植至適年齢は定まっていない。ヨーロッパでは5歳以上を対象としている。

前処置のさらなる検討

BU 16 mg/kg, low dose TBI の長期での副作用の検討

骨髄移植と遺伝子治療の適応判定基準作成

GVHD 治療法の検討

混合キメラ状態に対する治療法

## 4 . CD40 リガンド欠損症 ( X連鎖高 IgM 症候群 )

### 1 ) 背景

CD40L 欠損症はアメリカからの報告では, その予後が比較的良好 (79 例中 8 例, 10% 死亡) であるが<sup>30)</sup>, ヨーロッパからの報告では 56 例中 13 例が死亡しており 20 年間の長期生存率は 20% である<sup>31)</sup>。日本国内では現在までに 40 例の患者が登録されているが, 15 例 (38%) が死亡しており, その長期生存率はヨーロッパと同様に 21% であり, 予後不良である。死亡年齢は 1 歳未満 3 例, 1 ~ 10 歳 4 例, 11 歳以上 8 例 (53%, 11 ~ 37 歳, 中央値 16.5 歳) であった。

本ガイドラインは欧米の HSCT に関する文献報告例 46 例、およびわが国での 11 例の経験を参考に、EBMT/ESID のガイドラインをもとに、厚生労働省原発性免疫不全調査研究班のワーキンググループでの検討によって作られた。

わが国においても前方視的観察研究を行うため、本ガイドラインに基づいて HSCT を行う場合には、下記に連絡することが望ましい。

防衛医科大学校小児科

野々山 恵章

Tel : 04-2995-1621

E-mail : nonoyama@ndmc.ac.jp

## 2 ) 適応とドナーの選択

CD40L 欠損症は予後不良な複合免疫不全症であり、HSCT の適応疾患である。

診断が確定し、下記のドナーが得られる場合、できるだけ早期に HSCT を行う。

- HLA 一致同胞ドナー
- HLA 一致非血縁骨髄ドナー

が得られる場合は、診断確定後できるだけ早期に HSCT を行うことが望ましい。特にニューモシスチス肺炎の合併例は HSCT の絶対適応と考えられている。

- 非血縁臍帯血ドナー (HLA 一致, 1 座不一致を含む)

非血縁臍帯血ドナーの海外での経験例は文献上 1 例であるが<sup>32)</sup>、国内経験例は 2 例あり、いずれも成功している。HLA 一致骨髄ドナーが得られない場合、十分な細胞数がある (体重が小さい、年齢が若い) 場合には考慮の対象となる。

- ミスマッチ家族内ドナー

現時点では移植適応はないが、臓器障害が進行性であり、他に適合ドナーが得られない場合、考慮対象とする。

既診断の年長例においても、以下の合併症の既往があり、感染症がある程度コントロールされている歳に移植を考慮する。

- 肝障害 (組織学的, 機能的)
- 肺障害 (早期の気管支拡張症)
- 腸炎 / 慢性下痢 (enteropathy)
- クリプトスポリジウム持続感染 (便から持続的に検出される)
- トキソプラズマ感染症
- その他の難治性感染症

### 3 )方法

#### ① 新規診断例に対する感染予防法

ニューモシスチス肺炎に対する予防：ST 合剤（バクタ<sup>®</sup>）予防量 0.05 ～ 0.1 g/kg/ 日  
免疫グロブリン補充：IgG トラフ値が 500 ～ 700 mg/dL 以上となるように 2 ～ 4 週間間隔で投与する。

クリプトスポリジウム感染予防：煮沸した水あるいは 0.1 μm 以下のフィルターを通した滅菌水を飲用すること。（注意：市販のミネラルウォーターは必ずしも滅菌水ではない。特にヨーロッパのミネラルウォーターは非滅菌のことが多い）

抗生剤予防内服：クラリスロマイシン 10 mg/kg/ 日，経口  
（アジスロマイシンも有効だが，保険審査で問題になる可能性あり）

好中球減少に対する G-CSF 投与

#### ② ドナー検索

同胞，骨髓バンク，臍帯血バンク，両親

#### ③ 臓器障害のモニタリング

AST, ALT, γ GTP (ALP, NH<sub>3</sub>) の測定

肝 / 胆道系エコー：1 回 / 年（肝硬変や肝がんのスクリーニング）

診断時および下痢症罹患時のクリプトスポリジウム検査（シヨ糖遠心法，PCR 法）

金沢大学寄生虫学 所 正治先生（E-mail：para@med.kanazawa-u.ac.jp）に依頼

上記検査で異常が見つかった場合，確認のため MRCP や肝生検を考慮（ERCP は逆行性感染をおこす危険があり行わない）

#### ④ 前処置

（a）臓器障害がない場合

BU	0.8 ～ 1.2 mg/kg を	2 hr div 1 日 4 回	day -9, -8, -7, -6
CY	50 mg/kg/ 日を	2 hr div	day -5, -4, -3, -2

BU は静注用製剤ブスルフェクス<sup>®</sup> を使用する。投与量は体重により異なる。

< 9 kg：1.0 mg/kg， 9 ～ 16 kg：1.2 mg/kg， 16 ～ 23 kg：1.1 mg/kg， 23 ～ 34 kg：0.95 mg/kg， > 34 kg：0.8 mg/kg

前処置前に BU を試験投与し血中濃度を測定し，至適濃度となるように投与量を調節することが望ましい。特に乳幼児では是非行うべきである。

(b) 臓器障害 (特に肝障害, 肺障害) がある場合

FLU	25 -30 mg/m <sup>2</sup>	× 5 days	day -7, -6, -5, -4, -3
L-PAM	70 mg/m <sup>2</sup>	× 2 days	day -3, -2
	または 140 mg/m <sup>2</sup>	× 1 day	day -2
Low dose TBI	2 -3 Gy		day -1

L-PAM (メルフェラン) の投与前後には十分な補液を行うこと。

### ⑤ 移植中のクリプトスポリジウム感染予防

煮沸 / フィルターを通した滅菌水を飲用水として用いる。

クリプトスポリジウム罹患歴なし, PCR 陰性例: 予防投薬なし, またはクラリスロマイシン (10 mg/kg) 予防投与

クリプトスポリジウム罹患歴ありだが, 現在症状なし, PCR 陰性: アジスロマイシン (10 mg/kg) 内服

クリプトスポリジウム感染症状あり, PCR 陽性: アジスロマイシン + パロモマイシン + ニタゾキサニド

パロモマイシン内服

30 mg/kg 分3 (小児), 15 ~ 25 mg/kg 分3 (成人)

聴力障害に注意

ニタゾキサニド内服

200 mg 分2 (1 ~ 3 歳), 400 mg 分2 (4 ~ 11 歳), 1 ~ 2 g 分2 (成人)

AST, ALT の上昇に注意

パロモマイシンならびにニタゾキサニドの入手にあたっては, 熱帯病治療薬研究班 (<http://trop-parasit.jp/>) に問い合わせること。

## 5 . X連鎖リンパ増殖症候群

### 1 ) 背景

X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome: XLP) は, 1975 年に Purtilo らによって報告された EBV に対する特異的免疫応答の欠陥を有する先天性免疫不全症である。

1998 年に原因遺伝子 *SAP/SH2DIA* が同定された。SAP は T 細胞の SLAM や NK 細胞の 2B4 の細胞内ドメインと結合し, T 細胞や NK 細胞における細胞障害活性を亢進させ, EBV 感染 B 細胞の排除に働くと考えられる。SAP は SLAM や 2B4 以外のさまざまな SLAM ファミリー分子と結合することがわかっており, このことが XLP の多彩な臨床表

## 9 . 先天性免疫不全症

現型と結びついているのかもしれない。

XLP の約 20% は染色体上 *SAP/SH2D1A* のごく近傍に局在する *XIAP/BIRC4* 変異によるものであり、*SAP/SH2D1A* 変異による XLP1 と区別して XLP2 と称される。XIAP はアポトーシスを抑制する蛋白であるが、XLP の病態との関係は未だ明らかではない。

臨床症状が多彩であり、家族歴が明らかでないと臨床診断が困難なことがある。致死性的伝染性単核症 (60%)、異常ガンマグロブリン血症 (30%)、悪性リンパ腫 (30%) が三主徴である。同一家系内で異なる表現型をとることもしばしばである。約 10% は EBV 感染とは無関係に発症する。

XLP2 の臨床症状は XLP1 とはやや異なり、HLH (反復するものが多い) や低ガンマグロブリン血症はしばしば認められるが、悪性リンパ腫の報告はない。XLP2 に特徴的な所見として炎症性腸疾患ならびに脾腫があり、炎症性腸疾患を契機に診断される症例もある。

臨床表現型に応じた治療が必要である。致死性的伝染性単核症は死亡率が 90% 以上であり、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化学療法を開始する。唯一の根治的治療は造血幹細胞移植であり、適合ドナーが見つければ早々に移植を行うことが勧められる。

わが国で 21 家系 33 例の XLP1 が同定されているが、HSCT を受けなかった 21 例 (65%) は全例死亡している<sup>33)</sup>。12 例が HSCT を受け、11 例 (92%) が生存している。症例数は少ないが、MRD と MUD で成績に差はなく、また MAC と RIC でも成績に差は認められなかった。また、国際共同研究によれば XLP2 に対する HSCT はこれまで 19 例で施行され、BU を含む MAC レジメンが 7 例、alemtuzumab + FLU + L-PAM からなる RIC レジメンが 11 例で施行されている<sup>34)</sup>。MAC による HSCT では 1 例 (14%) しか生存しておらず、ほとんどが RRT で死亡している。RIC による HSCT では 6 例 (55%) が生存しているが、XLP1 に比べて成績不良である。

以上を踏まえて XLP に対しては RIC による HSCT が望ましいと考えるが、未だ確立したものではない。現段階で有用と考えられる方法を下記に示すが、今後も前方視的観察研究が重要であり、本ガイドラインに基づいて HSCT を行う場合には、下記に連絡をすることが望ましい。

東京医科歯科大学医学部小児科

金兼 弘和

Tel : 03-5803-5244

E-mail : hkanegane.ped@tmd.ac.jp

## 2) 診断

確定診断には遺伝子診断が欠かせないが, SAP および XIAP に対するモノクローナル抗体を利用したフローサイトメトリーによる簡易診断法が開発され<sup>35, 36)</sup>, 細胞内蛋白の発現を評価することによって, スクリーニング可能である。フローサイトメトリーならびに遺伝子解析による XLP の診断は, 富山大学医学部小児科学教室で随時行っている。

## 3) 移植の適応とドナーの選択

XLP1 と XLP2 は臨床的には異なる PID であるが, 長期的にみると両者とも予後不良である<sup>37)</sup>。根治的治療としては HSCT しかないが, 全例が移植適応となるわけではない。XLP1 の一部には低ガンマグロブリン血症を主たる病型とする軽症例が存在する。そのような症例は CD8 陽性細胞の一部に正常な SAP 蛋白を認める体細胞モザイクであることが最近明らかとなり<sup>38)</sup>, 免疫グロブリン補充療法で長期生存を望めるので, HSCT は過剰診療となる。

XLP2 については長期的な予後は不良とされているが, HSCT の成績が良くないため, 現段階では積極的に HSCT を勧めるものではない。しかし, 致死性 HLH や炎症性腸疾患を合併する XLP2 では HSCT を考慮する。

ドナーソースとしては MRD 骨髄が最適であるが, MUD 骨髄でもよい。ただし, 臍帯血については経験数も少なく, RRT が多いため, 骨髄ドナーがどうしても見つからない場合の選択肢とする。

## 4) HSCT

欧米では alemtuzumab + FLU + L-PAM からなる RIC レジメンが推奨されているが, わが国では alemtuzumab が使用困難である。これまでの経験から FLU + L-PAM を基本に low dose TBI を加える前処置がもっと多く行われ, かつ成績も良好である。したがって下記に示す前処置を推奨する。

FLU	30 mg/m <sup>2</sup>	× 5 days	day -8, -7, -6, -5, -4
L-PAM	70 mg/m <sup>2</sup>	× 2 days	day -3, -2
Low dose TBI	3-4 Gy		day -1

L-PAM (メルファラン) の投与前後には十分な補液を行うこと。

GVHD 予防についてはドナーソースに応じて CsA または FK506 + 短期 MTX とする。

## 5) 今後の課題

XLP1 については概ね満足できる成績を得られているが, XLP2 については移植適応, 移植時期, 移植方法も含めて検討すべき課題が残されている。

## 6 . 家族性血球貪食性リンパ組織球症

### 1 ) 背景

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) は、発熱・汎血球減少・肝脾腫・播種性血管内凝固症候群を主要徴候とし、組織球の増殖と血球貪食像を病理学的特徴とする症候群であり、遺伝的素因による原発性のものと、感染や膠原病・悪性腫瘍などに続発する二次性のものとに大別される。

臨床経過や一般的検査による両者の鑑別は困難であること、HLH の急性期は集中管理を要することがほとんどであり、実際の診療には困難を伴い、死亡例も多い。

HLH の基本病態は、CD8 陽性 T 細胞を中心とするリンパ球ならびに組織球の異常な活性化と、さまざまなサイトカインの制御不能な過剰産生 (サイトカインストーム) である。それを引き起こす原因として、細胞障害性 T リンパ球や NK 細胞の細胞障害活性低下が考えられている。

家族性 HLH (familial HLH : FHL) の原因は、1999 年に FHL2 の原因として perforin (PRF1) が同定され、以後リンパ球の細胞障害顆粒に関連した異常を共通病態とする 3 病型 (FHL3 ~ FHL5) も同定されている。いずれの病型も発症までは無症状であり、HLH を唯一の表現型とする。1 歳までに 70 ~ 80%、3 歳までにほぼ全例が発症するが、成人での発症例もごく稀に存在する。わが国における FHL 疑い症例の解析では、FHL2 と FHL3 (UNC13D) がそれぞれ約 1/3、FHL5 (STXBP2) が数%を占め、FHL4 (STX11) の報告はない<sup>39)</sup>。

FHL は免疫化学療法 (HLH2004) で寛解に入っても治療の中断によってすぐに再燃し、再燃した場合には再寛解困難となり、予後不良である。したがって免疫化学療法で寛解後、速やかに HSCT を行う必要がある。日本造血細胞移植学会への登録例 53 例の FHL について解析を行った結果、全体の生存率は 65%であった<sup>40)</sup>。RIC による UCBT は 13 例で行われ、他の方法と比べて成績に遜色はなかったものの、生着不全率が高かった (2 回目の UCBT で救済可能であった)。MRD が得られない場合に UCBT が可能であり、その RIC レジメンとして L-PAM 140 mg/m<sup>2</sup> + FLU + ALG が最良であったが、現在は ALG (リンフォグロブリン®) が発売中止となっている。

海外では Marsh ら<sup>41)</sup>が MUD 骨髄を移植ソースに多数例の非 TBI 移植を報告している。混合キメラ (20%未満で HLH 再発が懸念される) が多く DLI などを必要としたが、最近、Alemtuzumab の投与方法を変更し、混合キメラを少なくする方法を報告している<sup>42)</sup>。移植までの準備期間の状態 (中枢神経病変を含む病勢制御) に応じて移植ソースを選択することが重要と思われる。



また、臍帯血を移植ソースとする場合の前処置についてわが国から13例の詳細な報告がある<sup>43)</sup>。基本的なレジメンはFLU + L-PAM ± low dose TBI(2-4 Gy)である。発症年齢は生後6カ月、UCBTまでの期間は5カ月であった。10例は平均21日で生着を認めたが、2例は拒絶された。拒絶された2例はMACによるUCBTで救済された。2例は混合キメリズムの後に生着不全となった。11例のFLU + L-PAMによる前処置のうち、L-PAM 120 mg/m<sup>2</sup>以上 + TBIまたはL-PAM 180 mg/m<sup>2</sup>を含むレジメンが他のレジメンよりも生着率が高かった。FLU + L-PAMを基本とするRICレジメンによるUCBTはFHLにおいて受け入れられる治療と考えられる。

以上を鑑みて、FHLに対してはRIC-UCBTが基本と考えるが、いまだ確立したものではない。FHLの診断が早くなり、新生児期に診断される例も増えている。今後も前方視的観察研究が重要であり、本ガイドラインに基づいてHSCTを行う場合には、下記に連絡をすることが望ましい。

山口大学大学院医学系研究科小児科学分野

大賀 正一

Tel : 0836-22-2258

E-mail : ohgas@yamaguchi-u.ac.jp

## 2) 診断

残念ながら、臨床症状や一般検査から原発性と二次性HLHを鑑別することは不可能であり、急性期に対する治療を行いつつ、リンパ腫や膠原病など誘因となる疾患や感染(特にEBV)の有無、NK活性などを参考に、確定診断に必要な特殊検査を行うこととなる。

最終的な診断確定には遺伝子検査が必要であるが、フローサイトメーターやウェスタンブロット法を用いた蛋白発現解析によるスクリーニングが可能である<sup>44)</sup>。また、NK細胞の脱顆粒機能のスクリーニングも有用である。これらのスクリーニング検査については京都大学医学部小児科学教室 八角 高裕 (E-mail : yasumi@kuhp.kyoto-u.ac.jp) に問い合わせるとよい。

## 3) 移植の適応とドナーの選択

FHLは免疫化学療法(HLH2004)で寛解に入ったのちに速やかにHSCTを行うべきである。したがってMRDが見つからない場合には、UCBTが選択される。移植時の体重が10kg未満であることがほとんどであり、相対的に多くの細胞が移植されるため、UCBTであっても拒絶の心配は比較的少ない。

臍帯血は血清学的にHLA-A, -B, -DRが2座不一致までに限り、移植細胞数はCD34陽性細胞数で $2 \times 10^5$ /kg以上が望ましく、CD34陽性細胞数ができるだけ多く含まれるものを選択する。ドナーの性別や血液型は問わない。

#### 4 )HSCT

FLU	30 mg/m <sup>2</sup>	× 5 days	day -8, -7, -6, -5, -4
L-PAM	70 mg/m <sup>2</sup>	× 2 days	day -3, -2
Low dose TBI	3-4 Gy		day -1

L-PAM (メルファラン) の投与前後には十分な補液を行うこと。

GVHD 予防についてはドナーソースに応じて CsA または FK506 + 短期 MTX とする。

#### 5 )今後の課題

FHL のほとんどは診断時、移植時ともに1歳未満の乳児例であり、たとえ RIC レジメンであっても RRT は少なからずあり、また成長障害などの晩期合併症が危惧される。これまで以上に拒絶なく、かつ RRT の少ない RIC レジメンの開発が必要と考える。

### おわりに

本ガイドラインでは PID に対する現在のわが国における標準的な HSCT について提示したが、同じ疾患であっても免疫不全状態が異なり、また合併症も異なるので、時にはテーラーメイドな前処置が必要である。また、移植前後の免疫学的検査をリアルタイムでモニタリングすることも重要である。したがって、他の血液悪性腫瘍に対する HSCT とは異なるノウハウがある。HSCT にあたっては経験のある施設へ紹介するか、あるいは専門医にコンサルトしながら行うことが望ましいと考えるが、本ガイドラインが PID に対する HSCT を行う際の一助になれば幸いである。

### 謝辞

本ガイドラインは主として、厚生労働省原発性免疫不全症候群に関する調査研究班のワーキンググループ (SCID : 久間木 悟, 森尾 友宏, 金兼 弘和, 高田 英俊, 蒲池 吉朗, 上松 一永, 有賀 正, 今井 耕輔, 野々山 恵章, 土屋 滋, 笹原 洋二, WAS : 有賀 正, 小林 良二, CGD : 布井 博幸, 小林 正夫, 中畑 龍俊, CD40L 欠損症 : 野々山 恵章, 今井 耕輔) で作成されたものであり、ご協力ならびにご助言いただいたメンバーに深謝いたします。

(金兼 弘和, 原 寿郎)

### 文 献

- 1) Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for pri-

- mary immunodeficiency. *Front Immunol* **5** : 162, 2014.
- 2) Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al : Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* **203** : 98-109, 2005.
  - 3) Antoine C, Müller S, Cant A, et al : Long-term survival and transplantation of haematopoietic stem cells for immunodeficiencies : report of the European experience 1968-1999. *Lancet* **361** : 553-560, 2003.
  - 4) Kohn DB : Gene therapy for childhood immunological diseases. *Bone Marrow Transplant* **41** : 199-205, 2008.
  - 5) Dalal I, Reid B, Doyle J, et al : Matched unrelated bone marrow transplantation for combined immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant* **25** : 613-621, 2000.
  - 6) Rao K, Amrolia PJ, Jones A, et al : Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning. *Blood* **105** : 879-885, 2005.
  - 7) Dror Y, Gallagher R, Wara DW, et al : Immune reconstitution in severe combined immunodeficiency disease after lectin-treated T-cell depleted haplocompatible bone marrow transplantation. *Blood* **81** : 2021-2030, 1993.
  - 8) Buckley RH, Schiff SE, Schiff BS, et al : Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* **340** : 508-516, 1999.
  - 9) Bertland Y, Landais P, Friedrich W, et al : Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation : a retrospective European survey from the European group for bone marrow transplantation and the European Society for Immunodeficiency. *J Pediatr* **134** : 740-748, 1999.
  - 10) Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al : Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* **295** : 508-518, 2006.
  - 11) Sander JE, Hawley J, Levy W, et al : Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* **87** : 3045, 3052, 1996.
  - 12) Knutsen A, Wall D : Umbilical cord blood transplantation in severe T-cell immunodeficiency disorders : two-year experience. *J Clin Immunol* **20** : 466-476, 2000.
  - 13) Battacharya A, Slatte MA, Chapman CE, et al : Single center experience of umbilical cord stem cell transplantation for primary immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant* **36** : 295-299, 2005.
  - 14) Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, et al : Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Brit J Haematol* **154** : 363-372, 2011.
  - 15) Imai K, Kanegane H, Kumaki S, et al : Retrospective analysis of stem cell transplantations for severe combined immunodeficiency in Japan. *Bone Marrow Transplant* **39** : S75-S76, 2007.
  - 16) Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, et al : B-cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using a minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID. *Int J Hematol* **98** : 355-360, 2013.
  - 17) Iguchi A, Kawamura N, Kobayashi R, et al : Successful reduced-intensity SCT from unrelated cord blood in three patients with X-linked SCID. *Bone Marrow Transplant* **46** : 1526-1531, 2011.
  - 18) Shimoni A, Hardan I, Shem-Yov N, et al : Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation : fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia* **21** : 2109-2116, 2007.
  - 19) Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, et al : Disturbances of growth and endocrine function after

## 9 . 先天性免疫不全症

- busulfan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant* **33** : 1049-1056, 2004.
- 20) 日本造血幹細胞移植学会「造血幹細胞移植の適応ガイドライン」
  - 21) Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al : Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation:an analysis of 57 patients in Japan. *Brit J Haematol* **135**:362-366, 2006.
  - 22) Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, et al : Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases:Current status and critical needs. *J Allergy Clin Immunol* **122**: 1087-1096, 2008.
  - 23) Yamaguchi K, Ariga T, Yamada M, et al :Mixed chimera status of 12 patients with Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) after hematopoietic stem cell transplantation :evaluation by flow cytometric analysis of intracellular WAS protein expression. *Blood* **100** : 1208-1214, 2002.
  - 24) Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al :Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome : collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* **111** : 439-445, 2008.
  - 25) Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al : X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations : clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood* **115** : 3231-3238, 2010.
  - 26) Toyoda H, Azuma E, Kawasaki Y, et al :Cord blood transplantation combined with rituximab for Wiskott-Aldrich syndrome with autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Allergy Clin Immunol* **132** : 226-227, 2013.
  - 27) Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, et al : Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* **344** : 881-888, 2001.
  - 28) Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, et al : Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft:a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* **100** : 4344-4350, 2002.
  - 29) Wada T, Muraoka M, Toma T, et al : Rapid detection of intracellular p47phox and p67phox by flow cytometry ;useful screening tests for chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* **33**:857-864, 2013.
  - 30) Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al : The X-linked hyper-IgM syndrome : clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* **82** : 373-384, 2003.
  - 31) Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al : Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* **131** : 47-53, 1997.
  - 32) Ziegler UH, Ochs HD, Schanen C, et al : Unrelated umbilical cord stem cell transplantation for X-linked immunodeficiencies. *J Pediatr* **138** : 570-572, 2001.
  - 33) Kanegane H, Yang X, Zhao M, et al : Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type I (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometry assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol* **23** : 488-493, 2012.
  - 34) Marsh RA, Rao K, Satwani P, et al : Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency : an international survey reveals poor outcomes. *Blood* **121** : 877-883, 2013.
  - 35) Zhao M, Kanegane H, Kobayashi C, et al : Early and rapid detection of X-linked lymphoproliferative syndrome with SH2D1A mutations by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* **80** : 8-13, 2011.
  - 36) Yang X, Kanegane H, Nishida N, et al : Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in

- Japan. *J Clin Immunol* **32** : 411-420, 2012.
- 37) 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* **117** : 1522-1529, 2011.
  - 38) 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* **209** : 913-924, 2012.
  - 39) 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* **5** : e14173, 2010.
  - 40) Sawada A, Ohga S, Ishii E, et al : Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis : a nationwide retrospective analysis in Japan. *Int J Hematol* **98** : 223-230, 2013.
  - 41) Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al: Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **116** : 5824-5831, 2010.
  - 42) Marsh RA, Kim MO, Liu C, et al : An intermediate alemtuzumab schedule reduces the incidence of mixed chimerism following reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant* **19** : 1625-1631, 2013.
  - 43) Nishi M, Nishimura R, Suzuki N, et al : Reduced-intensity conditioning in unrelated donor cord blood transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* **87** : 637-639, 2012.
  - 44) Murata Y, Yasumi T, Shirakawa R, et al : Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein. *Blood* **118** : 1225-1230, 2011.

# 各部会メンバー

## 移植前処置部会

山下 卓也\* 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

## 移植前処置ガイドラインワーキンググループ

河野 嘉文 鹿児島大学大学院医歯薬総合研究科小児医学分野

森 慎一郎 聖路加国際病院血液腫瘍内科

矢野 真吾 東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科

内田 直之 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科

西川 拓朗 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児診療センター

## HLA 不適合移植部会

池亀 和博\* 兵庫医科大学血液内科

吉原 哲 兵庫医科大学血液内科

一戸 辰夫 京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

## 同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取第5版部会

矢部 普正\* 東海大学再生医療科学

田野崎隆二 国立がんセンター中央病院輸血療法科

金森 平和 神奈川がんセンター血液内科

塚田 信弘 日本赤十字社医療センター血液内科

小寺 良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興講座

## 健常小児ドナーからの骨髄・末梢血幹細胞採取部会

矢部 普正\* 東海大学再生医療科学

今泉 益栄 宮城県立こども病院血液腫瘍科

長澤 正之 東京ベイ・浦安市川医療センター血液腫瘍免疫科

田内 久道 愛媛大学小児科

橋井 佳子 大阪大学小児科

井上 雅美 大阪母子保健総合医療センター血液・腫瘍科  
小寺 良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興講座

#### 再生不良性貧血(成人)部会

中尾 眞二\* 金沢大学附属病院血液内科

#### 再生不良性貧血(小児)第2版部会

小島 勢二\* 名古屋大学小児科

#### 自己免疫疾患部会

長藤 宏司\* 久留米大学血液・腫瘍内科

渥美 達也 北海道大学第二内科

#### 先天代謝異常症部会

加藤 俊一\* 東海大学再生医療科学

矢部 普正 東海大学再生医療科学

加藤 剛二 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科

足立 壯一 京都大学人間健康科学系

遠藤 文夫 熊本大学小児科

奥山 虎之 成育医療センターライソゾーム病センター

酒井 規夫 大阪大学小児科

田中あけみ 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

田淵 健 都立駒込病院地域がん登録室

辻 省次 東京大学神経内科

麦島 秀雄 日本大学小児科

渡邊 順子 久留米大学小児科

加茂 牧子 国立精神神経医療研究センター

下澤 伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター

鈴木 康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

芳野 信 久留米大学高次脳疾患研究所

## 各部会メンバー

### 先天性免疫不全症部会

金兼 弘和*	東京医科歯科大学小児科
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
久間木 悟	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター小児科
森尾 友宏	東京医科歯科大学医学部小児科
高田 英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学
蒲池 吉朗	上六名こどもクリニック
上松 一永	信州大学医学部病理学
有賀 正	北海道大学医学部小児科
今井 耕輔	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学講座
野々山恵章	防衛医科大学校小児科
土屋 滋	東北文化学園大学
笹原 洋二	東北大学医学部小児科
小林 良二	札幌北楡病院小児思春期科
布井 博幸	宮崎大学医学部小児科
小林 正夫	広島大学医学部小児科
中畑 龍俊	京都大学 ips 細胞研究所臨床応用部門
大賀 正一	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
澤田 明久	大阪府立母子保健総合医療センター血液腫瘍科

### 先天性骨髄不全症候群部会

矢部 普正*	東海大学再生医療科学
小島 勢二	名古屋大学小児科
伊藤 悦朗	弘前大学小児科
渡邊健一郎	静岡県立こども病院血液腫瘍科
金兼 弘和	東京医科歯科大学小児科
矢部みはる	東海大学病院細胞移植再生医療科

\*部会長