

事 務 連 絡  
平成 3 0 年 9 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省健康局健康課

「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」の概要等について（情報提供）

結核に係る予防接種法（昭和 23 年法律第 68 号）第 5 条第 1 項に基づく予防接種（以下「定期接種」という。）については、市町村において、適切に実施していただいているところであり、我が国の乳児期における高い B C G 接種率は、小児結核の減少に大きく寄与していると考えられています。

当該定期接種の実施に当たっては、免疫不全症の病歴がある児に対して B C G 接種を行った場合、骨髄炎などの重篤な副反応の発生が懸念されることから、従来から被接種者に対し、免疫不全症にかかり、医師の診察を受けているか等について、予診票により確認をしていただいております。

近年、遺伝子診断の普及に伴い、免疫不全症のうち、結核群についてのみ易感染性を示す「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」について、詳細な頻度は不明ながら、当該疾患を有する児が一定程度いることが明らかになってきました。

つきましては、別添のとおり、「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」の概要を含めた Q & A を情報提供いたしますので、貴管内の市町村（保健所を設置する市及び特別区を含む。）及び医療機関等の関係機関へ周知いただきますようお願いいたします。

## 「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」に関する

### Q & A

問1 「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」とはどのような疾患ですか。

答1 別紙を参照してください。

問2 結核の予防接種（BCG）を受ける方について、「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」の病歴の有無については、どのようなことをきっかけとして疑えばよいですか。

答2 近親者に骨髄炎（結核、BCG接種後等による）の既往があることが当該疾患を疑う契機となることがあります。

問3 「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症」を疑う方がいた場合に、どのように対応すればいいですか。

答3 当該疾患を含め、一部の原発性免疫不全症候群（メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症、重症複合免疫不全症、慢性肉芽腫症など）の方へのBCG接種は禁忌となっておりますので、問診等において疑わしい方がおられた場合は、接種の可否について専門医への相談が必要です。

なお、現在、当該疾患を疑う方への対応に係る相談体制の構築について検討を行っており、体制が整備できましたら改めて周知いたします。

## メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

### 概要

BCG や非定型抗酸菌など弱毒抗酸菌に対して選択的に易感染性を示し、結核菌やサルモネラなどの細胞内寄生菌に対して重篤な感染症をきたす。他の細菌や真菌、ウイルスなどに対しては易感染性を示さない。治療は抗結核薬を含む抗生剤投与等の内科的治療が主体となる。

### 病因

細胞内寄生菌に対する生体の防御機構は主に IL-12/23\_IFN- $\gamma$  経路であり、この経路に関わる分子異常により本疾患は発症する。以下に示した分子の先天的な異常によって、この疾患が起こることが報告されています。

- ・ IL-12p40
- ・ IL-12 受容体  $\beta$  1 (IL-12R  $\beta$  1)
- ・ IFN- $\gamma$  受容体 1 (IFN- $\gamma$  R1)
- ・ IFN- $\gamma$  受容体 2 (IFN- $\gamma$  R2)
- ・ signal transducers and activator of transcription (STAT1)
- ・ NF- $\kappa$ B essential modulator (NEMO)
- ・ 一部の gp91phox
- ・ tyrosine kinase 2 (TYK2)
- ・ interferon regulatory factor 8 (IRF8)
- ・ interferon-stimulated gene 15 protein (ISG15)

### 疫学

非常にまれな疾患で、その詳細な頻度は不明である（本邦では、30 例前後の報告を認めるのみである（参考文献 1-5））。欧米における各病型の頻度は IL-12 受容体  $\beta$  1 異常症と IFN- $\gamma$  受容体 1 が最も多く、それぞれ約 40% を占める。また、IL-12p40 は約 10% で、STAT1、IFN- $\gamma$  受容体 2、NEMO はそれぞれ数% である。gp91phox、TYK2、IRF8、ISG15 に関しては数例の報告があるのみである。一方、本邦では IFN- $\gamma$  受容体 1 と STA1 の頻度が高く、両疾患が 80% を占める。

### 臨床症状

IL-12/23\_IFN- $\gamma$  経路の異常による易感染性は、病型ごとで異なる。IFN- $\gamma$  R1 と IFN- $\gamma$  R2 の完全欠損では、本経路のシグナルが完全に障害されるため、抗酸菌感染に対する防御機構が著しく障害され、致死的な抗酸菌感染症をきたす。多

くの感染症は乳幼児期におこり、抗生剤に抵抗性を示すか再燃を繰り返す難治性の経過をとる。一方、IFN- $\gamma$ R1、IFN- $\gamma$ R2、STAT-1 の部分欠損症では、残存する IFN- $\gamma$  のシグナルにより、感染症治療に対する反応は比較的よい。また、IL-12p40、IL-12R $\beta$ 1 の完全欠損では、IL-12 非依存性の IFN- $\gamma$  分泌により、抗菌治療への反応は良好で致死感染にはなることは稀である。

## 治療

同定した病原体に感受性のある抗酸菌薬を選択し、速やかに治療を開始する。BCG 未接種者では、非定型抗酸菌感染症あるいは結核を考慮する。長期にわたる抗酸菌治療が必要で、局所的な難治性感染症では外科的切除を要する場合もある。IL-12p40、IL-12R $\beta$ 1、IFN- $\gamma$ R1 および IFN- $\gamma$ R2 部分欠損では抗酸菌治療が有効だが、難治例では IFN- $\gamma$  皮下注射の併用が有効である。

小児慢性特定疾病情報センターポータルウェブサイトより抜粋（一部改変）

[https://www.shouman.jp/disease/details/10\\_05\\_042/](https://www.shouman.jp/disease/details/10_05_042/)

## 参考文献

- 1) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, et al. Clinical and Host Genetic Characteristics of Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases in Japan. *J Clin Immunol*, 2011; 31: 309-314.
- 2) Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Hidemasa Sakai, et al. Dominant-Negative STAT1 SH2 Domain Mutations in Unrelated Patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease. *Hnm Mutat*, 2012; 33:1377-1387.
- 3) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, 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; 140:232-241.
- 4) Hirata O, Okada S, Tsumura M, et al. Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. *Haematologica*, 2013; 98:1641-9.
- 5) Toyoda H, Ido M, Nakanishi K, et al. Multiple cutaneous squamous cell carcinomas in a patient with interferon gamma receptor 2 (IFN gamma R2) deficiency. *J Med Genet*, 2010; 47:631-4.