

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-09-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山内, 高弘, 上田, 孝典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/00028487

3. 各論【低尿酸血症】

2) プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

Purine nucleoside phosphorylase deficiency

福井大学福井大学病態制御医学講座内科学(1)教室 教授

Takahiro Yamauchi 山内 高弘

福井大学 学長

Takanori Ueda 上田 孝典

Key Words

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ，プリン代謝，
低尿酸血症，Tリンパ球，重症免疫不全，dGTP，

Summary

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)欠損症は非常に稀な常染色体劣性遺伝の原発性複合免疫不全症である。現在まで合計80症例程が報告されている。PNP遺伝子(14番染色体q11.2)の変異によるPNP酵素活性の欠損が病因である。PNP酵素活性の低下によりデオキシグアノシンがリン酸化され，dGTPが過剰に生成され，T細胞系に細胞毒性が生じる。感染症を繰り返し発症し，精神運動発達遅延，運動失調など多彩な神経症状も出現する。自己免疫疾患として，溶血性貧血，血小板減少症，白血球減少症，全身性エリテマトーデなど，悪性疾患として，悪性リンパ腫の発症がみられる。本疾患は小児慢性特定疾病に指定され，遺伝子解析により確定診断を行う。造血細胞移植が唯一の根治療法である。PNPの応用として，フォロデシンはPNPを阻害する，T細胞性リンパ腫に適応を有する新規抗腫瘍薬である。

1 プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症とは

Giblett らは1975年に5歳の女児で貧血と繰り返す感染症を生じ，プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(Purine nucleoside phosphorylase；PNP)活性がほとんど測定できない症例を報告した¹⁾。その症例ではリンパ球が激減し，Tリンパ球のロゼット形成が減少していた。免疫グロブリンレベルは正常であった。これが本症の初めての報告であるとみなされている。PNP欠損症は非常に稀な常染色体劣性遺伝の原発性複合免疫不全症である。本症はプリン代謝異常疾患であるが，免疫不全症でもある。すべての免疫不全症の中で1～2%とされ，2011年のレビューでは49家族，67人がみつき²⁾，現在，合計80症例程が報告されている。わが国から1家系が報告されている³⁾⁴⁾。

2 病態生理

PNP遺伝子(14番染色体q11.2)の変異によるPNP酵素活性の欠損が病因である。常染色体劣性遺伝であ

り、通常、両親は本遺伝子変異を有する保因者であり、子は双方から変異遺伝子を受け継ぐ。PNP(EC2.4.2.4)はプリンヌクレオシドを加リン酸分解しプリン塩基と α -D-リボース1リン酸を生成する、プリン代謝にかかわる酵素である。イノシン、グアノシン、デオキシグアノシンの加リン酸分解を触媒し、それぞれヒポキサンチン、グアニン、デオキシグアニンが生じる(図1)⁵⁾。その最終代謝産物としてキサンチンオキシダーゼにより尿酸が生成される。PNP酵素活性の低下によりプリンヌクレオシドは分解されず、サルベージ合成系によりリン酸体となる。特に、基質の一つであるデオキシグアノシンが蓄積し、デオキシシチジンキナーゼによりリン酸化され、dGTPが過剰に生成される。このヌクレオチドのバランス障害によって主にT細胞系に細胞毒性が生じる。B細胞への影響は少ないと考えられる。

3 症状

T細胞の減少により免疫不全状態となり、感染症を

繰り返して発症するのが特徴である。副鼻腔から上下気道感染症が多く、細菌、ヘルペス属を中心としたウイルス、アスペルギルス等の真菌、結核などが起原菌となる。ワクチン接種後のBCGによる肺結核やJCウイルスによる白質脳症なども報告されている⁶⁾⁷⁾。重要な症状として、神経症状が出現する。精神運動発達遅延、筋痙攣、痙性麻痺、振戦、運動失調などである。また、自己免疫疾患として、溶血性貧血、血小板減少症、白血球減少症、全身性エリテマトーデスなどが生じる。悪性疾患として、悪性リンパ腫の発症がみられる。

4 検査所見

赤血球、白血球、線維芽細胞でのPNP活性は著明に減少している。リンパ球が著明に減少する。特にTリンパ球が減少する。一方、Bリンパ球は通常正常範囲内である。血清免疫グロブリン値も通常正常範囲内である。また自己免疫疾患として貧血、血小板減少がみられる。PNPの作用機序から血清尿酸値が低下するのも特徴の一つである。しかし、尿酸値の低下がなくと

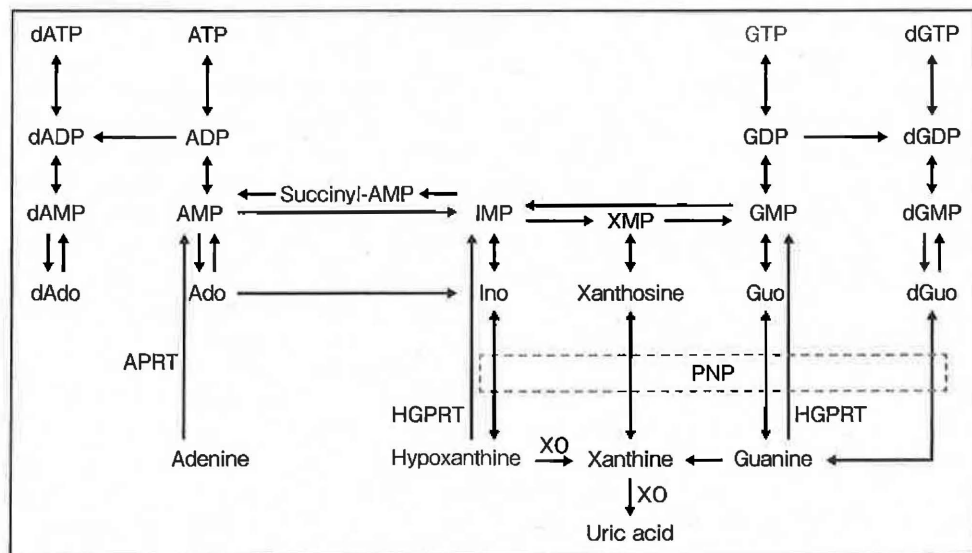


図1. プリン代謝とプリンヌクレオシドホスホリラーゼ

HGPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase,
APRT : adenine phosphoribosyltransferase, XO : xanthine oxidase

(文献5)より改変引用)

も本疾患の否定にはならない²⁾。

5 診断

重症感染症を繰り返し発症する場合, 本疾患を含む免疫不全症を疑う。失調などの神経症状を呈する場合も本症が鑑別疾患の一つとなる。血清尿酸値低下を伴うTリンパ球減少は本症を疑う重要な所見であり, PNP酵素活性を測定する必要がある。鑑別疾患として, DiGeorge症候群, 毛細血管拡張性小脳失調症, アデノシンデアミナーゼ欠損症が挙げられる。

原発性免疫不全症情報(Primary Immunodeficiency Database in Japan; PIDJ)ホームページ内PIDJ医療関係者用情報ページから原発性免疫不全症を疑う徴候として10項目が挙げられている(表1)。本疾患はわが国では小児慢性特定疾病に指定されている。診断方法として5項目が挙げられ(表2), 遺伝子解析で遺伝子異常を確認し, 確定診断を行う。

6 治療と予後

現在のところ造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。HLA一致血縁骨髄血, 臍帯血を用いた移植成功の報告がある。骨髄非破壊の前処置が行われることが多い。一方, 化学療法によるコンディショニングを行わず移植が行われた症例もある⁸⁾。Yeatesらはサイトメガロウイルス感染症を併発する14カ月の幼児にコンディショニングなしでHLA適合同胞ドナーからの移植を行い, 大きな合併症もなく生着した。4歳の時点でドナー由来の造血によりTリンパ球は正常数となり, IgGもワクチン接種に正常に反応した。造血細胞移植を受けない患者の多くは感染症により20歳代までに亡くなる。

7 最近の進展, 抗がん薬への応用

PNPの欠損によりTリンパ球が減少することから, 本酵素がTリンパ系腫瘍における治療標的になる可能

表1. 原発性免疫不全症を疑う10の徴候

- 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し, 体重増加不良や発育不良がみられる
- 1年に2回以上肺炎にかかる
- 気管支拡張症を発症する
- 2回以上, 髄膜炎, 骨髄炎, 蜂窩織炎, 敗血症や, 皮下膿瘍, 臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる
- 抗菌薬を服用しても2ヵ月以上治癒しない
- 重症副鼻腔炎を繰り返す
- 1年に4回以上, 中耳炎にかかる
- 1歳以降に, 持続性の齶口瘡, 皮膚真菌症, 重度・広範ないぼがみられる
- BCGによる重症副反応, 単純ヘルペスウイルスによる脳炎, 髄膜炎菌による髄膜炎, EBウイルスによる重症血球貪食症候群に罹患する
- 家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど, 本症を疑う家族歴がある

(原発性免疫不全症情報医療関係者用情報ページより)

表2. プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症の診断方法

- 男児, 女児いずれにも発症する
- 血清尿酸値の低下(<1mg/mL)
- 通常末梢血T細胞が進行性に減少し, B細胞数は正常, B細胞が減少する場合もある
- 末梢血単核球, 赤血球, 線維芽細胞などのPNP活性が低下
- PNP遺伝子の異常による。

(小児慢性特定疾病情報センターホームページより)

性が以前から示唆されていた。フォロデシンはイノシンアナログで(図2), PNPを阻害する新たな抗腫瘍薬である。フォロデシンはPNPを阻害し, 血漿中およびT細胞内デオキシグアノシン濃度が増加する。デオキシグアノシンは細胞内デオキシシチジンキナーゼによりリン酸化されdGTPとなる(図3)。特にT細胞内においてdGTPは蓄積しdNTPプールの不均衡が生じ, アポトーシスによる細胞死が生じると考えられている。本薬の抗腫瘍効果はT細胞特異的である⁹⁾。国内第I/II相臨床試験(FDS-J02試験)において患者48例(第I相部分4例, 第II相部分44例)を対象に, 本剤300mgを1日2回経口投与した¹⁰⁾。第II相部分の有効性解析対象41例における奏効は9例に認められ, 主要評価項目とされた奏効率は22.5%であった。有害事象として, リンパ球が著明に減少し, 感染症の発症がみられた。

重大な事象として, 新たな悪性リンパ腫の発症が41例中5例に認められた。また, 血清尿酸値は著明に低下し, ベースラインからの変化量は, 投与8日目で平均-79.78%に達した。本薬はわが国で世界に先駆けて2017年5月に発売となった。再発または難治性の末梢性T細胞リンパ腫に適応を有し, 成人にはフォロデシン塩酸塩として1回300mgを1日2回経口投与する。

文献

- 1) Giblett ER, Ammann AJ, Wara DW, et al. Nucleoside-phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. *Lancet*. 1975; 1: 1010-3.
- 2) Walker PL, Corrigan A, Arenas M, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: a mutation update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*.

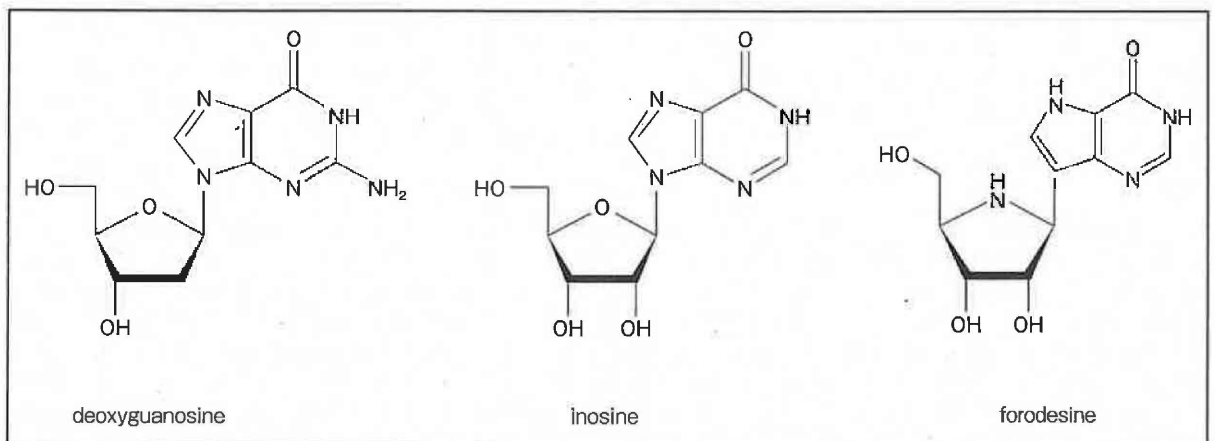


図2. 抗腫瘍薬フォロデシンの構造

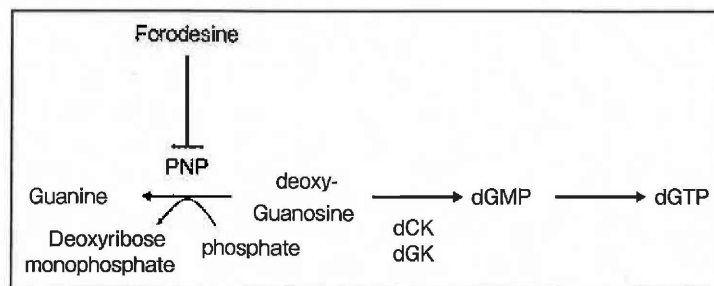


図3. フォロデシンの作用機序

dCK:deoxycytidine kinase, dGK:deoxyguanosine kinase

- 2011 ; 30 : 1243-7.
- 3) Yamamoto T, Moriwaki Y, Matsui K, et al. High IL-18 (interferon-gamma inducing factor) concentration in a purine nucleoside phosphorylase deficient patient. *Arch Dis Child.* 1999 ; 81 : 179-80.
 - 4) Sasaki Y, Iseki M, Yamaguchi S, et al. Direct evidence of autosomal recessive inheritance of Arg24 to termination codon in purine nucleoside phosphorylase gene in a family with a severe combined immunodeficiency patient. *Hum Genet.* 1998 ; 103 : 81-5.
 - 5) Hatse S, De Clercq E, Balzarini J. Role of antimetabolites of purine and pyrimidine nucleotide metabolism in tumor cell differentiation. *Biochem Pharmacol.* 1999 ; 58 : 539-55.
 - 6) Aytakin C, Dogu F, Tanir G, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency with fatal course in two sisters. *Eur J Pediatr.* 2010 ; 169 : 311-4.
 - 7) Parvaneh N, Ashrafi MR, Yeganeh M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Brain Dev.* 2007 ; 29 : 124-6.
 - 8) Yeates L, Slatter MA, Gennery AR. Infusion of Sibling Marrow in a Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Leads to Split Mixed Donor Chimerism and Normal Immunity. *Front Pediatr.* 2017 ; 5 : 143.
 - 9) Yamauchi T, Uzui K, Nishi R, et al. A nelarabine-resistant T-lymphoblastic leukemia CCRF-CEM variant cell line is cross-resistant to the purine nucleoside phosphorylase inhibitor forodesine. *Anticancer Res.* 2014 ; 34 : 4885-92.
 - 10) Maruyama D, Tsukasaki K, Uchida T, et al. Multicenter phase 1/2 study of forodesine in patients with relapsed peripheral T cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2019 ; 98 : 131-42.