

厚生労働省特定疾患

血液系疾患調査研究班
原発性免疫不全症候群分科会

平成12年度研究業績報告書

平成13年3月

分科会長 小宮山 淳

厚生省特定疾患

原発性免疫不全症候群調査研究班

目 次

I. 班員名簿	1
II. 年次総括報告	3
班 長 小宮山 淳 (信州大学小児科)	
III. 分担研究報告	
1 原発性免疫不全症候群症例登録調査	5
岩田 力 (東京大学分院小児科)	
2 高IgE症候群の診断と治療 —全国アンケート調査の結果より—	9
木村順子、野村明彦 (九州大学成長発達医学) 他	
3 A unique T cell immunodeficiency with decreased p56lck expression in an adult male patient	15
竹内 勤、鈴木勝也、津坂憲政、 得平道英、森 茂久 (埼玉医科大学総合医療センター 第二内科)	
4 レトロウイルスライブラリーを用いた免疫不全症原因遺伝子クローニングの試み	18
横須賀 忠、山崎 晶 (千葉大学大学院医学研究科遺伝子制御学) 篠崎健太郎、金兼弘和、宮脇利男 (富山医科薬科大学小児科学) 齊藤 隆 (千葉大学大学院医学研究科遺伝子制御学)	
5 完全IgG2欠乏症に検出された変異膜型重鎖遺伝子の発現異常とその機能に関する検討	20
近藤直実、寺田知新、金子英雄 (岐阜大学小児科)	
6 高IgM症候群II型の検討	26
野々山恵章、今井耕輔、今井雅子、長沢正之、森尾友宏、 水谷修紀 (東京医科歯科大学大学院発生発達病態学)	
7 Lymphoproliferative disorderをきたしたHyper-IgM syndromeの女兒における T細胞レパートワ-の解析と同種骨髄移植による治療	31
片村憲司、上野英樹 (京都大学大学院医学研究科発達小児科学) 秋山祐二 (国立京都病院小児科) 松谷隆治、鈴木隆二 (塩野義製薬医科学研究所免疫部門) 眞弓光文 (福井医科大学小児科)	
8 Btk蛋白正常なX連鎖無 γ -グロブリン血症の3例	37
金兼弘和、王 悦、二谷 武、宮脇利男 (富山医科薬科大学小児科)	

9	X-linked agammaglobulinemia (XLA) の女児例	41
	野村明彦、高田英俊、井原健二、原 寿郎 (九州大学成長発達医学) 金兼弘和、宮脇利男 (富山医薬大学小児科) 塚田 聡 (大阪大学分子病態内科)	
10	BLNKによって媒介されるSyk 依存的なBtkの活性化機構.....	46
	塚田 聡、馬場義裕 (大阪大学分子病態内科)	
11	分類不能型免疫不全症 (Common variable immunodeficiency) のメモリーB細胞解析	51
	上松一永、伯耆原 祥、小宮山 淳 (信州大学小児科) 塚田 聡 (大阪大学) 二谷 武 (ワシントン大学感染免疫) Hans D. Ochs (ワシントン大学感染免疫)	
12	フローサイトメトリーを用いたWiskott-Aldrich syndrome保因者の解析	56
	山田雅文、川村信明、小林邦彦 (北海道大学小児科) 有賀 正、崎山幸雄 (北海道大学遺伝子治療) 近藤達郎 (長崎大学小児科)	
13	Chediak-Higashi症候群患者白血球におけるProtein kinase C 活性の異常低下と カルパイン阻害剤E-64-dによるCon A cap形成の回復について.....	60
	田辺文憲 (山梨県立看護大学短期大学部) S-H. Cui、照沼 裕、岩谷靖雅 (山梨医科大学微生物学) 布井博幸 (熊本大学小児科) 上松一永、小宮山 淳 (信州大学小児科) 野村明彦、原 寿郎 (九州大学成長発達医学) 小野寺 隆 (吹田市民病院) 岩田 力 (東京大学分院小児科) 伊藤正彦 (山梨医科大学微生物学)	
14	Dykeratosis congenita 患者の解析	64
	布井博幸 (熊本大学小児科)	
15	細胞死におけるBloom 症候群病因タンパク (BLM) の関与.....	68
	近藤直実、金子英雄 (岐阜大学小児科)	
16	原発性免疫不全症における変異タンパク質の分解機構の解析	71
	松田達志 (慶應義塾大学微生物学免疫学) 片村憲司 (京都大学小児科) 金兼弘和、宮脇利男 (富山医科薬科大学小児科) 小安重夫 (慶應義塾大学微生物学免疫学)	
17	末梢血CD8 ⁺ T細胞のCD8 鎖発現の変化とその機能的意義	76
	今野昭宏、東馬智子、笠原善仁、小泉晶一 (金沢大学小児科) 岡田かなえ、谷内江昭宏 (金沢大学保健学科)	

18	X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) 患者32症例における変異 γ c鎖の解析……………	82
	久間木 悟、峯岸正好、大橋芳之、土屋 滋 (東北大学加齢医学研究所発達病態分野) 石井直人、菅村和夫 (東北大学大学院医学研究科免疫学)	
19	重症複合免疫不全症に対するCD34陽性選択骨髄移植後のキメリズム解析 特に抗体産生能回復との関連について……………	88
	柘植郁哉 (名古屋大学小児科) 小島勢二 (名古屋大学成長発達医学)	
20	X連鎖リンパ増殖症候群の簡易診断法の開発……………	96
	篠崎健太郎、金兼弘和、松倉裕喜、宮脇利男 (富山医科薬科大学小児科)	
IV.	発表文献リスト……………	101

I. 班 員 名 簿

原発性免疫不全症候群調査研究班
班 員 名 簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
分 科 会 長	小宮山 淳	信州大学医学部小児科	教授
分 科 会 員	小林 邦彦	北海道大学医学部小児科	教授
	近藤 直実	岐阜大学医学部小児科	教授
	塚田 聡	大阪大学医学部第三内科	助手
	布井 博幸	宮崎医科大学小児科	教授
	眞弓 光文	福井医科大学小児科	教授
	宮脇 利男	富山医科薬科大学医学部小児科	教授
	野々山 恵章	東京医科歯科大学医学部小児科	助手
	岩山 力	東京大学医学部分院小児科	助教授
	小安 重夫	慶應義塾大学医学部微生物学	教授
	斉藤 隆	千葉大学大学院医学研究科遺伝子制御学	教授
	柘植 郁哉	名古屋大学医学部小児科	講師
	上屋 滋	東北大学加齢医学研究所発達病態	教授
	原 寿郎	九州大学医学部小児科	教授
	竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター	教授
研 究 協 力 者	谷内江 昭宏	金沢大学医学部保健学科検査技術科学	教授
事 務 局	上松 一永	信州大学医学部小児科	助教授

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話 (0263) 35-4600 (内線 5269)

ダイヤルイン (0263) 37-2642

FAX (0263) 37-3089

Ⅱ. 年次総括報告

年次総括報告

原発性免疫不全症候群調査研究班

班長 小宮山 淳

(信州大学医学部小児科)

I 研究の目的

本研究班では、原発性免疫不全症候群の疫学調査、責任遺伝子および病態の解明、新しい診断法の開発、治療法の改良などを行ってきたが、本年度もこれらを重点目標として研究を重ねてきた。

我が国では、本研究班によって昭和47年から全国的な登録事業が行われてきており、国際的にも高い評価を得ている。近年、遺伝子診断法などの導入によって、正確な診断が可能となり、疫学調査の信憑性も一段と高まってきている。

責任遺伝子の解明は臨床的意義が高いが、それが解明されたのはいまだごく一部の疾患にすぎない。そこで、さらに多くの疾患について責任遺伝子を解明し、それに基づいた正確な疫学調査、病態解明、遺伝子診断法の開発を進めてきた。この研究の一環として、責任遺伝子解明のための新技術開発も目的としている。

治療法改良をめざして、これまでに造血幹細胞移植の適応拡大と改良を図ってきたが、さらに発展させ患者QOLの向上につなげていきたい。また、有効な免疫療法や遺伝子治療の開発をめざして基礎的ならびに臨床的研究を重ねているところである。

原発性免疫不全症候群は疾患の種類が多くかつ臨床像が多彩であるため、正確な診断や適切な治療には専門的な知識と技術を要する。インターネット上に開設したホームページを活用し、患者や家族をはじめ医療関係者などの相談に応ずるとともに、原発性免疫不全症候群の診療レベルの向上に寄与したい。

II 研究成果

1. 疫学調査

全国的な調査によって、25例の新規登録が得られた。本研究班のホームページを見て、自発的に登録された方がいたことが特筆される。これまでの累積登録数は、1193名(男性860名、女性333名)となっている。

現在、登録事業の一層の充実をめざして、特定疾患の患者調査表の有効活用を進めているところである。

2. 責任遺伝子、発症機構および病態の解明

1) X連鎖無 γ グロブリン血症

本研究班員の宮脇らが開発した遺伝子診断法を用いて、100例について診断を行ってきた中でBtk蛋白正常例を3例見だし、その発症機構を解明した。

また、本疾患はX連鎖劣性遺伝形式をとる免疫不全症であるが、女児例の存在が確認されたことは注目される。

発症機構解明の一環として、Btkの活性化機構を解析してきたが、SykによるBtkの活性化がB細胞に発現しているアダプター分子であるBLNK(B cell linker protein)を介して生じることを明らかにした。

さらに、変異Btk蛋白が、すでに報告した変異ZAP70蛋白と同様に、プロテアソームとは異なる経路で分解されることを見だし、免疫不全の発症に関する新知見を得た。

2) 高IgM症候群II型

本邦の患者9名につき検討し、RNA editingに關与した分子であるAID(activation-induced cytidine deaminase)が責任遺伝子であることを証明した。さらに、その発症機構について新知見を得た。

3) 分類不能型免疫不全症(common variable immunodeficiency)

本疾患の病因はまだ解明されていない。25例につきB細胞の解析を行い、末梢血にIgD-CD27陽性メモリーB細胞が欠損していることを見だし、病因解明のてがかりを提供した。

4) IgG2欠乏症

すでに責任遺伝子を世界で最初に報告してきたが、さらに発症機構について解析を加えた。遺伝子変異(1793insG)があると、IgG2重鎖が細胞膜上に表出されず、B細胞レセプターとしての機能が発揮できないことを明らかにした。これによって、膜結合型重鎖の発現がB細胞のシグナル伝達や分泌型免疫グロブリン産生に重要であることを証明できた。

5) Bloom症候群

責任遺伝子BLMの機能的解析を行い、発症機構の解明を試みた。BLMが欠損すると、DNAの複製障害によって細胞の増殖が障害されるとともにDNAの断裂の修復ができず、細胞死がおこりやすいことを見いだした。

6) X連鎖重症複合免疫不全症

すでに32症例について、 γ c鎖発現につき解析を行ってきた。さらにその一部についての解析から、 γ c鎖の機能について新知見を得ることができた。

7) 高IgE症候群

病因や病態などまだ不明であり、その解明をめざして、まずアンケートによって臨床像を把握した。

8) その他の病型

原発性免疫不全症候群の診療レベルの向上によって、成人へのキャリアオーバー症例が増加している。したがって、本研究班の発展には、内科医の協力がますます重要となってきている。T細胞性免疫不全症の成人例で、srcファミリーのp56lckの発現低下を伴う病型が見いだされ、病因および病態に関する貴重な知見が得られた。

Chediak-東症候群、Dyskeratosis congenitaなどの病態についても解析した。

3. 責任遺伝子解明のための新技術開発

免疫不全症候群の責任遺伝子を発現クローニング法によって同定できれば、きわめて有用な技術

を提供できるものと期待される。レトロウイルスcDNAライブラリーを用いた研究が進展中である。

4. 遺伝子診断法の開発

1) Wiskott-Aldrich症候群

本疾患の遺伝子診断法の開発をめざして、フローサイトメトリーによるリンパ球細胞内WASPの解析が有用であることをすでに証明してきた。それをさらに発展させ、単球におけるWASPの発現検索が保因者診断に有用であることを実証した。

2) X連鎖リンパ増殖症候群

責任遺伝子がSAP・SH2D1Aと同定されている。SAP蛋白に対するモノクローナル抗体を作製し、フローサイトメトリー法によって診断できることを証明した。

5. 治療的研究

1) 造血幹細胞移植

高IgM症候群でリンパ増殖症候群を発症した症例について、詳細な免疫学的解析を行うとともに、同種骨髄移植を成功させ、それが本疾患における治療選択肢の一つとなりうる可能性を示した。

重症複合免疫不全症にCD34陽性選択骨髄移植を施行し、キメリズムと抗体産生能について詳細な解析を行った。免疫不全症候群に対する骨髄移植療法の改良に有益な知見を提供した。

これら成績は、造血幹細胞移植の適応拡大と改良を図るうえから有用である。

2) 遺伝子治療

X連鎖重症複合免疫不全症における遺伝子治療の有効性が報告されている。本邦においても、本研究班員によってその準備が進んでいる。

6. ホームページの活用

登録、相談などにおいて大いに活用されている。

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

原発性免疫不全症候群症例登録調査

岩 田 力（東京大学医学部附属病院分院小児科）

今年度も従来と同様の手法にて、症例の登録推進を行った。すなわち、日本小児科学会、各地方会、日本小児感染症学会、日本小児アレルギー学会、日本臨床免疫学会、等の学会報告、論文を渉猟し、原発性免疫不全症候群に関する発表演題または論文の著者へ登録依頼状と、登録票を郵送した。今年度は37件につき登録を依頼し、20症例の新規登録を得た。その他自主的な登録が5件あり、合計25例が新規に登録された。特筆すべきは、本研究班作成のホームページを見て、登録依頼をされた方がいた。1974年以來の登録総数は1193名（男性860名、女性333名）である。現行の登録票を使用してから約420症例が登録されているが、それらにつき電子化を進めた。使用ソフトはファイルメーカープロで、現在完成度を詰めている状況である。従来から現行法の限界が指摘されており、より正確かつ網羅的な登録事業を推進するためには、特定疾患および小児慢性疾患の患者調査票を利用できることが望ましい。

【はじめに】

1974年以來わが国では原発性免疫不全症候群の登録事業がすすめられているが、これは世界的にみても歴史が古く、米国において単発的な登録の努力がなされてから、ヨーロッパの一部、南米、そして近年はオーストラリアにおいて登録が開始されている。これらの国々における登録事業の共通した目的は、原発性免疫不全症候群という比較的稀ではあるが、致死的な疾患の有症率を明らかにし、稀であるがゆえに個別の研究では進展しにくい病態生理病因論の解析を、研究者間に情報を集積することにより進展させ、新たな治療法の開発を日指すものである。わが国における登録事業も当然ながら同様のことを目的として行っている。近年は特に疾患の原因遺伝子の同定により、正確な診断が可能となり、本研究班における登録事業も、主治医と研究者間の連絡、または既登録患者の病因検索などにおいて、班長の許可のもとに研究者に対して一定の患者情報を提供するなどの実績がある。しかし一方で、原発性免疫不全症候群も、その数は少ないながらも診断に関する知識が行き渡ることによって日常臨床の現場での登録への意欲が減退していることも事実であり、新

たな登録方法の模索をすべき時期に来ている。本報告では現状どおりの方法論によった登録事業の進捗状況を述べるとともに、今後の展望について述べる。

【対象と方法】

- ①日本国内で発表される原発性免疫不全症候群についての症例報告に関し、日本小児科学会、各地方会、日本小児感染症学会、日本小児アレルギー学会、日本臨床免疫学会、等の学会報告、論文を渉猟し、新規と思われる症例に関し発表演題または論文の著者へ登録依頼状と、登録票を郵送し本研究班への登録を依頼した。
- ②研究班員およびそれ以外の研究者から、いくつかの疾患について、登録済み症例の紹介を依頼され、班長の許可のもとにそれらの登録症例につき主治医を紹介した。
- ③懸案である登録の電子化を日指し、本年は現行の登録C票をそのまま用いた形で作成したコンピューターソフトに既登録症例を入力することで、今後利用できるかどうかの検討を行った。

【結果】

- ①今年度症例登録のために依頼状を送付した数

原発性免疫不全症候群登録症例数

厚生省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班
2001年1月1日現在

疾患	登録総数			% ¹⁾ 成人例	% ²⁾
	男	女	合計		
重症複合免疫不全症	83	25	108	9.1	0
ADA 欠損症	6	3	9	0.8	0
PNP 欠損症	0	1	1	0.1	0
MHC Class II 欠損症	0	0	0	0	0
細網異形成症	1	0	1	0.1	0
ZAP70 欠損症 (CD8 欠損症)	1	1	2	0.2	0
小計	91	30	121	10.1	0
伴性無 γ グロブリン血症	123(+36)	0	123(+36)	10.3	1
成長ホルモン欠損を伴う伴性型無 γ グロブリン血症	1	0	1	0.1	0
IgM 増加を伴う免疫不全症	32	11	43	3.6	4
免疫グロブリン重鎖遺伝子欠損症	0	0	0	0	0
カッパ鎖欠損症	0	0	0	0	0
IgA 欠損症	59	50	109	9.1	15
IgG サブクラス欠損症	20	5	25	2.1	0
IgM 欠損症	8	5	13	1.1	5
CVID	107	59	166	13.9	21
乳児一過性低 γ グロブリン血症	28	15	43	3.6	0
その他の抗体不全症	5	0	5	0.4	1
小計	383(+36)	145	528(+36)	44.3	44
Wiskott-Aldrich 症候群	76	(2)	76(78)	6.5	0
Ataxia telangiectasia	42	36	78	6.5	1
DiGeorge 症候群 (DiGeorge anomaly)	29	15	44	3.7	0
その他の胸腺低形成症	5	4	9	0.8	0
小計	152	57	209	17.5	1
短肢侏儒を伴う免疫不全症	1	4	5	0.4	0
高 IgE 症候群	25	22	47	3.9	0
慢性皮膚粘膜カンジダ症	7	9	16	1.3	2
胸腺腫を伴う免疫不全症	5	4	9	0.8	9
小計	38	39	77	6.5	11
慢性肉芽腫症	153(+55)	21(+7)	174(+62)	14.6	2
Chediak-Higashi 症候群	9	9	18	1.5	0
その他の食細胞機能異常症	11	9	20	1.7	0
小計	173(+55)	39(+7)	212(+62)	17.8	2
補体成分の欠損症	13	16	29	2.4	7
その他	10	7	17	1.4	1
合計	860(+91)	333(+7)	1193(+98)		68
	(72.1)	(27.9)	(100.0)		(5.7)

註1：成人例とは、診断確定時に20歳以上であったもの。
 註2：%¹⁾は、登録全症例におけるその疾患の症例数の百分率
 註3：%²⁾は、その疾患の症例のうち、成人例の百分率
 註4：XLAとCGDの括弧内は本登録以外に存在が判明している症例数

は37件であった。その中から登録の協力が得られたものは20件であった。さらに5件の自主的な登録があった。また本年度において特筆すべきは、本研究班が開設したホームページをみて、患者の親御さんからの登録依頼がE-mailで1件あったことである。これに対しては早速メールにて登録の仕組みを説明し、主治医の名前、病因住所を尋ね、改めて登録依頼状を送付した。主治医からも迅速

な反応が得られ、登録を完了できた。これらの通知があった症例の中で、経過の長い症例のため、以前既に登録が行われていたことが判明した1例を除いて、本年度は結局25例が新規に登録された。その内訳は、SCID 2例（女兒1例、XSCIDである男児1例）、ADA欠損症女児1例、ZAP70欠損症女児1例、XLA 1例、IgA欠損症にIgG2欠損合併例の男児1例、IgG2欠損症男児1例、IgG subclass

欠損症男児 1 例 (この症例は, IgG3低下症とすべきものであるが, 表にはIgG subclass欠損症に入れてある), CVID 2 例 (男女各 1 例), WAS 1 例, ataxia telangiectasia 4 例 (兄弟である男 2 例, 女 2 例で, この女性例は双子である), Hyper IgE症候群 4 例 (男児 3 例, 女児 1 例), CGD 5 例 (男児 5 例で, うち 2 家系で兄弟例), X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) の男児 1 例, 合計25 例中男児18例女児 7 例であった。従って本登録事業の開始からの累積症例数は, 男性860名, 女性333名の合計1193名であった。集計結果の表を示す。なお, 昨年度はCD8欠損症と言う用語を用いたが, 本年度はIUISの委員会 (International Union of Immunological Societyの委員会, 以前のWHOの専門委員会とも同じである) の用語にならって, ZAP70欠損症と, 疾患名を変更した。

②本年度は, 慢性皮膚粘膜カンジダ症の登録症例に関し問い合わせがあり, 班長の許可のもとに主治医, 診療施設の情報を提供した。

③ソフトはファイルメーカープロを用いた。Windows版, Macintosh版の双方がクロスプラットフォームで使用できるため, このソフトを選択した。現行の登録C票での症例数は約420名であるが, そのうち約320名ほどが入力された。しかし, 入力間違いを調べる必要があり, 実際の運用については今年度内には十分な検討が出来なかった。

【考案】

原発性免疫不全症候群は比較的稀であるにもかかわらず, 近年その存在が良く知られ, いくつかの疾患については確定診断のための遺伝子診断も

国内の一定の研究施設にて, 順調に行われるようになったこともあり, 一例報告として発表される頻度が減少している印象がある。さらに, 登録依頼書と登録票を郵送しても症例を記載して返送してもらえる率はおよそ50~60%である。このことは, 臨床で多忙な医師にとって, 登録票を記載することはかなりの負担を与えていることを意味する。これらの状況を考慮すると, 学会発表や投稿論文などを渉猟する従来の方法では新規登録の効率が悪く, また疫学としての精度の低下につながる事が理解される。原発性免疫不全症候群の新規登録をさらに推進するためには, 小児慢性疾患の申請書, あるいは本研究班の母体である特定疾患治療研究のための申請書を閲覧することが許可され, 登録に利用することが許可される必要がある。登録事業そのものの意義は, 日本人における原発性免疫不全症候群の発生頻度をより正確に知るとともに, 全国的な研究協力体制の確立に寄与する点にある。すなわち, ある疾患の病因病態の究明と, そのゴールである治療法の確立を図るためには各症例から得られる貴重な生物検体の集積が必要であり, 臨床現場の主治医と研究者間を結ぶ方策としてこの登録がこれまでも利用されている。既に述べたように, 原発性免疫不全症候群そのものは比較的稀な疾患とは言え, その存在と病態が知られるようになると, 単発的な症例報告の数は減る傾向にある事も考えられる。多忙な医師からの自発的な登録がそれほど望めないことより, 国と地方公共団体が行なっている治療費助成制度との結合がやはり必要であろう。

Nationwide registry of primary immunodeficiency diseases

Tsutomu Iwata

Department of Pediatrics, Mejirodai Campus, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

The new cases of primary immunodeficiency diseases were surveyed and registered using the same form and method as in the last year. Total of 1193 cases (male, 860; female 333) have been registered so far at the time of January 1st, 2001. There were 25 more cases than the ones in the last year. The mother of a patient directly requested to register her

son, because she noticed this nationwide registration system when she reached the official home page of this study group. Since the current registration form, "Registration Form C," was used, about 420 new cases have been registered. We are converting these registered cases to electronic form, using the computer soft, "Filemaker Pro." To achieve more correct data, it is necessary to be allowed to search the official database of patients who are supported in medical care by the Japanese government.

高IgE症候群の診断と治療 —全国アンケート調査の結果より—

木村 順子、野村 明彦
高田 英俊、原 寿郎 (九州大学成長発達医学)
柴田 瑠美子 (国立療養所南福岡病院小児科)
池谷 健 (藤枝市立総合病院小児科)
柏 弘 (マツダ株式会社松田病院小児科)
梶谷 喬 (川崎医科大学附属川崎病院小児科)
福島 直樹 (札幌市立札幌病院小児科)
皆川 公夫 (道立小児総合保健センター小児科)
山口 真也 (国立霞ヶ浦病院小児科)
久保 政勝 (東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科)
矢田 純一 (東京医科歯科大学医学部附属病院小児科)
高橋 保彦 (九州厚生年金病院小児科)
杉本 徹 (宮崎医科大学小児科)
永利 善久 (国立病院九州がんセンター小児科)
柿崎 良樹 (かきざき小児科アレルギー科クリニック)
田中 葉子 (東京歯科大学市川総合病院小児科)
山口 覚 (福岡大学病院小児科)
佐々木 道子 (国立埼玉病院小児科)
長 英男 (川崎市立川崎病院小児科)
富板 美奈子 (千葉大学附属病院小児科)
横田 俊平 (横浜市立大学病院小児科)
牧野 茂 (宇治徳洲会病院小児科)
伊予田 邦昭 (日本鋼管福山病院小児科)
小田 慈 (岡山大学病院小児科)
坂本 泉 (神戸中央病院小児科)
松田 武文 (秋田赤十字病院小児科)
松岡 宏明 (天理市立病院小児科)
川上 哲夫 (鳥取大学医学部附属病院小児科)
小野寺 典夫 (岩手県立北上病院小児科)
立澤 宰 (国立小児病院感染科)
小宮山 淳 (信州大学小児科)

【緒言】

高IgE症候群は皮膚や肺の膿瘍などの反復性感染症、慢性湿疹、高IgE血症を特徴とする原発性免疫不全症候群であり¹⁾、特有の顔面および骨格の特徴を伴い^{2, 3, 4)}、一部に遺伝性が認められる^{5, 6)}。好中球機能異常⁷⁾やIL-4、IFN- γ 産生の不均衡などが示されている⁸⁾が病因は明らかではなく、正確な病因、病態に基づいた新しい治療法の確立が待

たれている。今回、本邦における高IgE症候群の臨床像を把握するため、アンケート調査を行った。

【対象と方法】

全国29の施設から36症例についての臨床情報をアンケート形式で得た。調査実施時(1999年12月)の平均年齢は15.3歳であった。生存例は35例、既に死亡していた症例は1例のみであった。死亡の

1例は8生月時に発症、4歳時に肺真菌症で死亡していた。

発病もしくは診断時の年齢は平均3.6歳、性別は20:16で男児にやや多い傾向がみられた。在胎週数、出生時体型は正常であった（表1）。

【結果】

1. 臨床症状（表2）

感染症および皮膚症状では湿疹様皮疹（94%）、肺炎（88%）、寒冷膿瘍（74%）が高頻度に認められ、これらはGrimbacherらの報告⁹⁾と同様の結果であったが、真菌感染症、肺嚢胞の頻度は低い

傾向であった。また、骨、顔貌症状では特徴的顔貌（77%）は高頻度にみられたが骨折、側弯、乳歯脱落遅延など骨症状の発症はGrimbacherらの報告に比べ低頻度であった。彼らの報告は8歳以上を対象としていたため、8歳以上での頻度を検討したが頻度の増加は見られなかった。

合併症については、44%に何らかのアレルギー性疾患の合併があり、これは本邦における一般的なアレルギーの頻度に比べ高い傾向にあった。腫瘍および自己免疫疾患の合併は低頻度であった（表3）。

2. 検査値（表4）

本疾患の特徴のひとつである血中IgE値は最高

表1 対象と方法

方法：全国29施設より臨床情報をアンケート形式で得た。 調査実施 1999年12月			
対象：36症例			
調査時平均年齢	15.3±7.6歳	(10か月～34歳)	
生存	35例		
死亡	1例	(死亡時 4歳)	
発病(発見)年齢	3.6±4歳	(1か月～11歳)	
性 (M:F)	20:16		
在胎週数	39.3±1.7週	(33～41週)	
出生体重	3079±578g	(1198～3920g)	
身長	48.2±4.5cm	(34～53cm)	

表2 臨床症状

臨床症状	症例数/回答数	頻度	Grimbacher et al. ⁹⁾
(感染症, 湿疹)			
湿疹	31 / 33	94%	100%
肺炎	31 / 35	89%	87%
寒性皮下膿瘍	24 / 32	75%	87%
皮下膿瘍	18 / 26	69%	
リンパ節炎	23 / 34	68%	
カンジダ症	23 / 34	68%	83%
口内, 口角	19 / 34	56%	
爪	15 / 34	44%	
中耳炎	18 / 33	55%	
肺嚢胞	8 / 34	24%	77%
抗酸菌感染症	0 / 34	0%	
(顔貌, 骨異常)			
顔貌異常	23 / 30	77%	83%
骨折	12 / 35	34%	57%
	(12 / 26)	46%*	
乳歯脱落遅延	5 / 23	22%	72%
	(5 / 18)	28%*	
側弯	5 / 32	16%	63%
	(5 / 25)	20%*	
関節過伸展	2 / 32	6%	68%

*括弧内は8歳以上の症例を示す

値では全例異常値を示し、平時でもほとんどの症例で高値を呈していた。一方、末梢血好酸球数は最高値でも増加のみられない症例がみられた。

ブドウ球菌特異的IgE抗体については20例で測定されており、判定可能であった17例のうち14例(82.3%)が陽性であった。

3. 治療 (表5)

継続的治療としてはST合剤の使用が最も多く有効率も95%と非常に高かった。次に多く使われているのはクロモグリク酸で、有効率は50%であった。真菌感染を合併した19例中6例に抗真菌剤の予防内服が行われており、これらは全例で有効で

あった。

感染時の治療としてインターフェロン γ は2例に使用され、いずれも有効であった。また、ガンマグロブリンは2例に使用され、うち1例で有効であった。

4. 家族歴 (表6)

家族内に同じ疾患を有する家系はなく、すべて孤発例であった。家族内に部分症状を有する者がいる家系は16家系であった。そのうち、疾患特異性が高いと思われる症状を有する家系は5家系であった(図1)。重篤な経過をとった例としては、子が1歳3か月でカリニ肺炎で死亡した例(家系

表3 合併症

	症例数/回答数	頻度	内容
予防接種副反応	2 / 33	6%	麻疹1, 二混1
腫瘍性疾患	2 / 36	6%	NHL1, 皮膚線維腫1
自己免疫疾患	2 / 35	6%	SLE1, ITP1
アレルギー疾患	16 / 36	44%	
アトピー性皮膚炎	8 / 36	22%	
食物アレルギー	5 / 36	13%	
気管支喘息	4 / 31	13%	
アレルギー性紫斑病	1 / 36	3%	
アレルギー性鼻炎	2 / 36	6%	

表4 検査値

項目	mean \pm SD	(range)	median	回答数
CRP (max) mg/dl	11.5 \pm 8.9	(0.4-28.9)	10.0	33
IgE(max) IU/ml	33421 \pm 36582	(930-199850)	22503	34
IgE(現在) IU/ml	20752 \pm 19904	(78-88800)	15915	32
好酸球 (max) / μ l	2350 \pm 2039	(11-9523)	1712	34
好酸球 (現在) / μ l	805 \pm 641	(5-2460)	717	33
ブドウ球菌特異的IgE (単位・陽性)				
(FU \cdot > 400)	2404 \pm 3692	(70-14530)	1567	14
(IU/ml)	2095 \pm 891	(1232-3012)	2043	3
(% \cdot > 1%)	28%, 30%			2
(score \cdot > 1)	3			1

表5 治療

	有効例	無効例	有効率
(継続的治療)			
ST合剤	18	1	95%
抗真菌剤(予防内服)	6	0	100%
クロモグリク酸(インターナル)	5	5	50%
(感染時治療)			
γ -グロブリン	1	1	50%
IFN- γ	2	0	100%

表6 家族歴

高IgE症候群がいる家系	0/16	(0%)
(部分症状を有する者がいる家系) 疾患特異性が高い症状	5/36	(14%)
その他の部分症状のみ	11/36	(31%)
アレルギー疾患	7	
悪性腫瘍	2	
自己免疫疾患	2	SLE(父), Basedow(母)

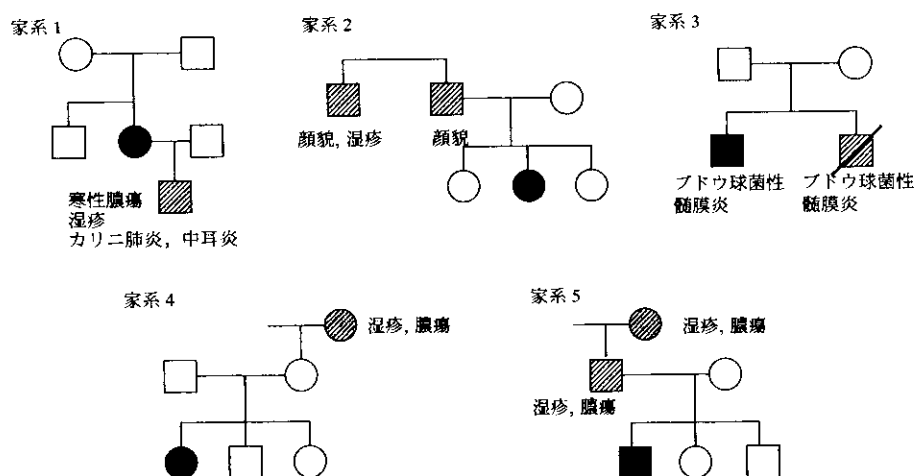


図1 特異性が高いと思われる症状を有する家系。
黒は患者，斜線は部分症状保有者を示す。

1), 同胞が1歳時ブドウ球菌による髄膜炎で死亡した例(家系3)があった。

その他，家族にみられた部分症状としてはアレルギー疾患が最も多く，7家系であった。その他，悪性腫瘍を有した家系が2家系，自己免疫疾患を有した家系が2家系であった。

【考察】

アンケート調査により得られた臨床情報から本邦における高IgE症候群の臨床像について検討した。症状では湿疹様皮疹，易感染性，特徴的顔貌などの本疾患の主症状は高頻度に認められたが，骨症状は外国の報告⁹⁾に比べ少なく，人種的な要因の関与も考えられた。検査所見ではブドウ球菌特異的IgE抗体の疾患特異性が高く，本疾患の診

断に有用な検査であると思われた。治療についてはST合剤の予防投与は投与例が多く有効性も高かった。また，インターン等の抗アレルギー剤や感染時におけるインターフェロンやガンマグロブリン療法については投与例が少なく有効性について不明であった。今回の調査では有効性の客観的な評価が充分に行えなかったため，今後，治療については症状や検査値ごとの評価や前向き調査などを検討してゆく必要がある。家系調査では全例弧発例であったが，頻度は少ないものの家族内に部分症状を持つ家系が5家系(14%)に認められた。これらの家系から本疾患が発現度の異なる常染色体優性遺伝形式をとることが示唆された。Grimbacherらの報告⁹⁾でも24家系中6家系に常染色体優性遺伝での発症を認め，また弧発例を含め

家系内に軽度の特徴を発現している例を同様に認め、遺伝的な要因については同様の結論を述べている。

今後、今回の結果をもとに遺伝的な発症要因の同定と根本治療の確立が必要であると思われる。

【文献】

1. Davis, SD, Schaller J, et al. Job's syndrome: recurrent, 'cold,' staphylococcal abscesses. *Lancet* I: 1013-1015, 1966
2. Brestel, EP, Klingberg, WG, et al. Osteogenesis imperfecta tarda in a child with hyper IgE syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 136: 774-776, 1982.
3. Kirchner, SG, Sivit, CJ, et al. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: association with osteoporosis and recurrent fractures. *Radiology* 156: 362, 1985.
4. Borges, WG, Hensley, T, et al. The face of Job. *J. Pediatr.* 133: 303-305, 1998.
5. Van Scoy, RE, Hill, HR, et al. Familial neutrophil chemotaxis defect recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis, and hyperimmunoglobulinemia E. *Ann. Intern. Med.* 82: 766-771, 1975.
6. Blum, R, Geller, G, et al. Recurrent severe staphylococcal infections, eczematoid rash: extreme elevations of IgE, eosinophilia and different chemotactic responses in two generations. *J. Pediatr.* 90: 607-609, 1977.
7. Donabedian, H, Gallin, JI, Mononuclear cells from patients with the hyperimmunoglobulin E-recurrent-infection syndrome produce an inhibitor of leukocyte chemotaxis. *J. Clin. Invest.* 69: 1155-1163, 1982.
8. Rousset, F, Robert, J, et al. Shifts in interleukin-4 and interferon-gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol.* 87: 58-69, 1991
9. Grimbacher, B, Holland, SM, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections: an autosomal dominant multisystem disorder. *New Eng. J. Med.* 340: 692-702, 1999.

A nation-wide survey on hyper-IgE syndrome in Japan

Junko Kimura¹, Akihiko Nomura¹, Hidetoshi Takada¹, Toshiro Hara¹, Rumiko Shibata², Ken Iketani³, Hiroshi Kashiwa⁴, Takashi Kajitani⁵, Naoki Fukushima⁶, Kimio Minagawa⁷, Shinya Yamaguchi⁸, Masakatsu Kubo⁹, Junichi Yata¹⁰, Yasuhiko Takahashi¹¹, Toru Sugimoto¹², Yshihisa Nagatoshi¹³, Yoshiki Kakizaki¹⁴, Youko Tanaka¹⁵, Satoru Yamaguchi¹⁶, Michiko Sasaki¹⁷, Hideo Cho¹⁸, Minako Tomisaka¹⁹, Shunpei Yokota²⁰, Shigeru Makino²¹, Kuniaki Iyoda²², Shigeru Oda²³, Izumi Sakamoto²⁴, Takefumi Matsuda²⁵, Hiroaki Matsuoka²⁶, Tetsuo Kawakami²⁷, Norio Onodera²⁸, Osamu Tatuszawa²⁹, Atsushi Komiyama³⁰

¹ Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

² Department of Pediatrics, National Minami Fukuoka Chest Hospital

³ Department of Pediatrics, Fujieda Municipal General Hospital

⁴ Department of Pediatrics, Matsuda Hospital

⁵ Department of Pediatrics, Kawasaki Hospital, Medical School

⁶ Department of Pediatrics, Sapporo Municipal Sapporo Hospital

⁷ Department of Pediatrics, Hokkaido Children's Hospital and Medical Center

⁸ Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital

⁹ Department of Pediatrics, Jikei University Kashiwa Hospital

- ¹⁰ Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University
- ¹¹ Department of Pediatrics, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital
- ¹² Department of Pediatrics, Miyazaki Medical College
- ¹³ Department of Pediatrics, National Kyushu Cancer Center
- ¹⁴ Kakizaki Pediatric and Allergy Clinic
- ¹⁵ Department of Pediatrics, Tokyo Dental College Ichikawa Hospital
- ¹⁶ Department of Pediatrics, Fukuoka University School of Medicine
- ¹⁷ Department of Pediatrics, Saitama National Hospital
- ¹⁸ Department of Pediatrics, Kawasaki Municipal Hospital
- ¹⁹ Department of Pediatrics, Chiba University School of Medicine
- ²⁰ Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine
- ²¹ Department of Pediatrics, Tokushu-kai Uji Hospital
- ²² Department of Pediatrics, Nipponn Kuokan Fukuuyama Hospital
- ²³ Department of Pediatrics, Okayama Univercity School of Medicine
- ²⁴ Department of Pediatrics, Koube Central Hospital
- ²⁵ Department of Pediatrics, Akita Red Cross Hospital
- ²⁶ Department of Pediatrics, Tenri Municipal Hospital
- ²⁷ Department of Pediatrics, Tottori Univercity School of Medicine
- ²⁸ Department of Pediatrics, Iwate prefectural Kitakami Hospital
- ²⁹ Division of Infectious Disease and Rheumatology, National Children's Hospital
- ³⁰ Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

The hyper-IgE syndrome is a rare congenital immunodeficiency characterized by recurrent abscesses of skin and lung, extremely elevated levels of serum IgE, along with facial and skeletal abnormalities. The clinical characteristics of 36 Japanese patients with hyper-IgE syndrome were surveyed by a questionnaire. Eczema, abscesses, pneumonia, and facial abnormality were the most common clinical findings of the patients. The frequencies of skeletal abnormality and lung cysts in Japan tended to be lower than those in USA. Elevated levels of serum IgE were identified in all patients. Staphylococcus aureus-specific IgE concentrations were measured in 17 patients, and 14 of them were elevated. Sulfamethoxazole-trimethoprim was widely used for infection control, which suggested the clinical usefulness of the chemoprophylaxis for the patients. All were sporadic. In five families, patients' relatives carried one or two characteristic clinical phenotypes of hyper-IgE syndrome. Based on this information, further study would be necessary to establish the treatment modality of this unique immunodeficiency syndrome.
