

厚生労働科学研究費補助金  
特定疾患対策研究事業

# 原発性免疫不全症候群に関する調査研究

平成14年度総括・分担研究報告書

平成 15 年 3 月

分科会長 宮 脇 利 男

厚生労働科学研究費補助金  
特定疾患対策研究事業

原発性免疫不全症候群に関する調査研究

目 次

I. 班員名簿	1
II. 年次総括報告	3
III. 分担研究報告	
1. 原発性免疫不全症候群症例登録について 岩田 力 (東京大学大学院医学系研究科生殖発達加齢医学専攻小児医学講座発達発育学分野)	7
2. IFN- $\gamma$ /IL-2療法の非定型抗酸菌感染症における効果：垂直感染AIDS患児における検討 小林法元, 上松一永, 関口幸男, 篠崎康浩, 南雲治夫, 小宮山淳 (信州大学小児科)	13
3. 東洋におけるC9 R95X mutationのFounder effect Vahid Khajooe, 井原健二, 吉良龍太郎, 武本環美, 鳥巢浩幸, 酒井康成, 原 寿郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野) Jia Guanjun (Harbin Red Cross Blood Center, Harbin, China), Park Myoung Hee (Department of Clinical Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea) 徳永勝士 (東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学)	18
4. PI3K欠損B細胞におけるシグナル伝達経路の解析 松田達志, 小安重夫 (慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室)	24
5. プレB細胞レセプターとB細胞分化障害 烏山 一, 河野洋平 (東京医科歯科大学大学院感染分子制御学) 峯岸克行 (東京医科歯科大学大学院発生発達病態学)	27
6. プロテオーム解析によるリンパ球異常の原因探索の試みに関する研究 河野雅之, 山崎 晶, 齊藤 隆 (千葉大学大学院医学研究院・遺伝子制御学) 木村弥生, 小原 収 (かずさDNA研究所・ヒト遺伝子研究部)	31
7. Chediak-Higashi症候群におけるPKC活性の異常と責任遺伝子の関連について 伊藤正彦, 葛西宏威 (山梨大学医学部微生物学) 田辺文憲 (山梨大学医学部人間科学・基礎看護学)	33

8. RAG2 遺伝子異常によるOmenn症候群の一例 .....	37
谷内江昭宏 (金沢大学医学部保健学科)	
東馬智子、笠原善仁、小泉晶一 (金沢大学大学院医学系研究科小児科学)	
上甲 忍、林 正俊 (宇和島市立病院小児科)	
9. TCR $\alpha\beta$ 型T細胞の選択的な欠損を呈する複合免疫不全症の一例 .....	43
野村明彦、高田英俊、大賀正一、原 寿郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)	
水野由美 (福岡市立こども病院・感染症センター)	
10. 末梢血T細胞遺伝子治療後のADA欠損症における酵素補充療法の中断に伴う 臨床経過および免疫学的解析 .....	47
大津 真、市村龍之介、吉田重慶、有賀 正、崎山幸雄	
(北海道大学大学院医学研究科遺伝子治療講座)	
波多野典一、小林一郎、川村信明、岡野素彦、小林邦彦	
(北海道大学大学院医学研究科小児科学講座)	
11. X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する治療法の選択 .....	52
久間木悟、大橋芳之、阿南和昭、浅田洋司、土屋 滋 (東北大学加齢医学研究所・発達病態分野)	
峯岸正好 (東北大学医学部附属病院・輸血部)、遠藤幹也 (岩手医科大学・小児科)	
山本克哉 (仙台市立病院・小児科)、菅村和夫 (東北大学大学院・医学系・生体防御講座免疫学分野)	
12. 造血幹細胞を標的としたX連鎖重症複合型免疫不全症の遺伝子治療 .....	58
福永慶隆、伊藤保彦、右田 真、早川 潤 (日本医科大学付属病院小児科)	
鳥田 隆 (日本医科大学第二生化学)	
13. ミニトランスプラントにより造血能の回復が得られたMyelokathexisの一例 .....	64
蒲池吉朗、小島勢二 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)	
柘植郁哉 (藤田保健衛生大学小児科)	
14. 白血球増多症と易感染性を呈した患者の免疫学的検討 .....	69
布井博幸 (宮崎医科大学小児科)、水上智之 (熊本大学小児科)	
15. 明らかな消化器症状を認めなかったCGD腸炎の2例 .....	74
蓮井正史、伊藤太一、畑埜泰子、辻 章志、山本明美、谷内昇一郎、小林陽之助	
(関西医科大学小児科)	
植村芳子 (関西医科大学臨床検査医学科)	
16. 慢性肉芽腫症患児の好中球におけるスルファメトキサゾール・ トリメトプリム合剤による一酸化窒素産生量増加 .....	77
辻 章志、谷内昇一郎、蓮井正史、山本明美、畑埜泰子、伊藤太一、小林陽之助	
(関西医科大学小児科)	

17. メモリーB細胞subpopulationsの解析 .....	81
史 宇暉、上松一永、菅根一男（信州大学大学院移植免疫感染症） 山崎崇志、南雲治夫、小宮山淳（信州大学小児科）	
18. FOXP3遺伝子変異を認めたIPEX患者における免疫学的解析 .....	86
川村信明、戸板成昭、波多野典一、小林一郎、岡野素彦、小林邦彦 （北海道大学医学部小児科）	
19. 常染色体優性遺伝形式をとる高IgM症候群II型の検討 .....	90
野々山恵章（防衛医科大学校小児科）	
20. 選択的IgA欠損症の病態の解析 .....	94
金子英雄、浅野 勉、深尾敏幸、寺田知新、近藤直実（岐阜大学医学部小児病態学講座）	
21. X連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症の臨床診断に関する検討 .....	98
種市尋宙、金兼弘和、二谷 武、宮脇利男（富山医科薬科大学小児科）	
IV. 発表文献リスト .....	103

# I 班 員 名 簿

原發性免疫不全症候群調查研究班  
班 員 名 簿

	氏 名	施 設	E-mail
分担研究者	宮 脇 利 男	富山医科薬科大学医学部小児科	toshio65@ms.toyama-mpu.ac.jp
	小 林 邦 彦	北海道大学医学部小児科	kuni-kob@med.hokudai.ac.jp
	土 屋 滋	東北大学加齢研発達病態	tsuchiya@idac.tohoku.ac.jp
	岩 田 力	東京大学大学院医学系研究科	iwped-ky@umin.ac.jp
	野々山 恵 章	防衛医科大学校小児科	nonoyama@me.ndmc.ac.jp
	小宮山 淳	信州大学医学部小児科	atsushi@hsp.md.shinshu-u.ac.jp
	近 藤 直 実	岐阜大学医学部小児科	nkondo@cc.gifu-u.ac.jp
	小 林 陽之助	関西医科大学小児科	kobayash@takii.kmu.ac.jp
	布 井 博 幸	宮崎医科大学小児科	h-nunoi@fc.miyazaki-med.ac.jp
	原 寿 郎	九州大学大学院医学研究院	harat@mailserver.med.kyushu-u.ac.jp
	小 安 重 夫	慶応義塾大学微生物学免疫学	koyasu@microb.med.keio.ac.jp
	斉 藤 隆	千葉大学大学院医学研究院	saito@med.m.chiba-u.ac.jp
	鳥 山 一	東京医科歯科大学大学院	karasuyama-mbch@tmd.ac.jp
研究協力者	崎 山 幸 雄	北海道大学遺伝子治療	sakiyama@med.hokudai.ac.jp
	福 永 慶 隆	日本医科大学小児科	fy-kei@nms.ac.jp
	伊 藤 正 彦	山梨医科大学微生物	mito@res.yamanashi-med.ac.jp
	谷内江 昭 宏	金沢大学医学部保健学科	yachie@med.kanazawa-u.ac.jp
	蒲 池 吉 朗	名古屋大学医学部小児科	kamachiy@med.nagoya-n.ac.jp

## Ⅱ 年次総括報告

# 総括研究報告

原発性免疫不全症候群に関する調査研究

班長 宮 脇 利 男

(富山医科薬科大学小児科)

## I. 研究の目的

本研究班は、特定疾患対策研究事業の一つとして昭和49年の発足以来、原発性免疫不全症候群の疫学調査、病因や病態の解明、診断法や治療法の開発、患者QOLの改善に尽力してきた。この間、近年の分子免疫学の著しい進歩をもとに、平成5年初頭よりX連鎖性免疫不全症を中心とした多くの疾患の責任遺伝子が明らかとなり、フローサイトメトリーを用いた簡易診断法の開発や遺伝子解析を積極的に導入し、正確な患者・保因者診断に努めてきた。原発性免疫不全症候群は、平成6年には特定疾患治療研究事業の新規対象として指定を受け、診断基準の策定、根治治療としての骨髄移植の適応拡大を図り、ホームページをも開設し、知識の普及、意見交換、患者・家族、主治医からの診断や治療に関する質問に対応してきた。しかしながら、原発性免疫不全症候群に含まれる疾患は多岐にわたり、現在、責任遺伝子の解明されたのはごく一部であり、多くの疾患は適切な治療が施されないと、致命的となるか、成人期まで尾を引く合併症を残す危惧があり、遺伝子治療の導入など更なる治療法の改良に期待が寄せられている。

このような背景のもとに、平成14年度新たに班研究を始動するにあたり、原発性免疫不全症候群に含まれる多種の疾患を総合的かつ包括的に調査・研究すべく、基礎からの応援も得て研究班を編成し、以下の重点目標を定め、国際的動向を十分に視野に入れ、従来にも増して、患者・家族の生活の質の向上に寄与することを目的とした。

### 1. 疫学調査研究

特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票を活用、ホームページによる患者登録を推進し、遺伝子診断による正確な診断に努め、個々の疾患の頻度、

臨床的多様性や予後を明らかにする。

### 2. 簡易診断法の開発と遺伝子解析

臨床の現場で有用な診断基準の整備、単クローン抗体を用いた簡易診断のさらなる開発、最終的診断に必要な遺伝子解析については、役割分担を明確にして行う。

### 3. 責任遺伝子、発症機構、病態の解明

責任遺伝子の同定や病態の解明は、正確な診断や適切な治療法の開発につながる。臨床と基礎の連携を密として、日本を発進地とした新たな責任遺伝子の同定や病態の解明に努める。

### 4. 治療法の改良と遺伝子治療研究

成人に到達した患者の生活や治療の実態を調査し、個々の患者に則したγグロブリン置換療法、抗菌薬の適切使用を検討し、骨髄移植の適応拡大をも図る。加えて、期待の多い遺伝子治療の基礎的・臨床的研究、臨床応用に拍車をかける。

### 5. ホームページの充実と患者QOLの改善

患者・家族や主治医からの声を反映することに常に心がけ、ホームページを更に充実するとともに、患者会との連携を一層深め、講演会や相談会をも実施し、患者のQOLの改善を目指す。

## II. 研究成果

### 1. 疫学調査研究

症例の登録推進については、各学会や論文などの発表症例をサーチし、主治医に登録依頼するという従来の方法で行なった。今年度は、新たな班編成の年にあたり、新規症例の発掘および登録依頼が遅れ気味であったこともあり、前年度に比べ微増の男6例、女2例が登録された。内訳は、世界初となる女性X連鎖無γグロブリン血症(XLA)1例、XLA 1例、X連鎖複合免疫不全症(X-SCID)1例、



Wiskott-Aldrich症候群(WAS)1例、X連鎖高IgM症候群1例(XHIM)、DiGeorge症候群1例、IgGサブクラス欠損症1例、ICF症候群1例である。平成15年1月20日時点で、登録総数は1,207名となり、内訳は男870名(72.1%)、女337名(27.9%)となった。

これまでの登録率を勘案し、試みにXLAとSCIDの日本における発症率を計算すると、それぞれ約20万に1例、10万人に1例と推測された。

厚生労働省特定疾患治療研究事業にかかわる臨床調査個人票(平成12年度分)を閲覧し、登録の有無を検討した。臨床調査個人票620名中211名(34%)のみが登録されているにすぎなかった。

## 2. 簡易診断法の開発と遺伝子解析

臨床の現場で実施可能な簡易診断法として、責任遺伝子産物に対する単クローン抗体を用いたフローサイトメトリーによる患者・保因者診断は、XLA、X-SCID、X連鎖慢性肉芽腫症(X-CGD)、WAS、X連鎖リンパ増殖症候群について開発済みで、現在、遺伝子診断の前段階のスクリーニングとして積極的に利用されている。この方法は、基礎研究の成果を臨床へ活用するという、いわゆるトランスレーショナル・リサーチの一つの典型といえるが、本年度は、新たな疾患についての簡易診断法の開発はなかったが、今後、他の疾患の簡易診断につながる単クローン抗体の作成を試みる予定である。

確定診断としての遺伝子解析については、臨床からの要請に積極的に応じて、班員相互が分担し実施し、新たに58家系で遺伝子診断を行なった。特筆すべき点として、重症複合免疫不全症を来す責任遺伝子として新たに同定されたArtemisの変異、IPEX症候群におけるFoxp3遺伝子変異、Omenn症候群におけるRAG2変異が日本の症例で確認されたことである。責任遺伝子の判明している疾患については、ほとんどが本研究班で遺伝子解析が可能となったので、各班員の役割分担を明確にして公表し、ホームページにも掲載することとなった。

## 3. 責任遺伝子、発症機構、病態の解明

### 1) 無 $\gamma$ グロブリン血症

無 $\gamma$ グロブリン血症を来す疾患で最も多いのがXLAである。すでに、男性で、末梢血B細胞比率が

極めて低値(1%以下)のばあいの約9割はXLAと考えられることを明らかにしている。教科書的には母親の移行抗体が児から消失する生後4-6ヶ月頃から2才までに発症し、細菌感染を反復するようになることとされるが、非典型例も存在することが分かっている。遺伝子診断により確定診断され、臨床症状の記載が明らかな102症例について、診断につながった感染症などの臨床症状につき検討した。XLAの臨床診断のきっかけとなった感染症は乳児群(30ヶ月未満)では中耳炎、肺炎が多かったが、幼児群(30ヶ月以上7歳未満)では肺炎の他髄膜炎、関節炎が比較的多く認められた。年長児群(7歳以上)では肺炎が多かった。約半数は孤発例で、XLAの臨床診断にあたっては家族歴や発症年齢に関係なく反復する感染症や重症感染が契機となることがあるので注意が必要である。遺伝子診断が進み、同胞で、無症状の段階で診断が付き早期より $\gamma$ グロブリン置換療法が開始されている例が増えていることが注目される。

XLAに類似して、B細胞のみを欠損する無ガンマグロブリン血症の責任遺伝子として、他にプレB細胞レセプターの構成成分をコードする遺伝子変異がある。プレB細胞レセプターはB細胞分化に必須な分子であり、プレB細胞レセプターを介するシグナルが分化誘導のみならず、細胞増殖、Ig遺伝子再構成の制御に深く関与している。B細胞欠損モデルマウスを用いて、プレB細胞レセプターが成熟B細胞に発現するIg受容体の品質管理、レパートリー形成に極めて重要な働きをしていることを明らかにした。

PI3Kの調節サブユニットであるp85 $\alpha$ を欠損したマウスは、XLAの動物モデルとしてのXidマウスに酷似していることより、ヒトにおいてもp85 $\alpha$ 遺伝子変異がB細胞欠損を伴う無ガンマグロブリン血症をもたらす可能性が挙げられている。p85 $\alpha$ 欠損B細胞の反応性とBTK欠損B細胞の反応性との間に高い類似性が認められることから、当初PI3K欠損によってBTKの活性が低下しているものと想定された。しかし、予想に反して、BTKの活性化はPI3K活性に依存していないことが明らかとなった。各種の解析から、p85 $\alpha$ 欠損B細胞における反応性の

低下は、PI3kの下流で機能するAkt/NF- $\kappa$ B経路の活性低下によることが強く示唆された。ヒトのp85 $\alpha$ 遺伝子変異は見つかっていないが、PI3KのみならずAkt/NF- $\kappa$ B経路を含めた遺伝子変異が、非XLA症例の解析から同定されることが期待される。

#### 2) 選択的IgA欠損症

選択的IgA欠損症は、血清IgAのみが低値で自己免疫疾患の合併症をしばしばみる。しかし、その病態は不明である。選択的IgA欠損の病態を明らかにするために患者B細胞のB細胞分化の障害部位について分子遺伝学的に検討を行い、C $\alpha$  germline transcriptの発現低下が重要であることが明らかとなった。

#### 3) 高IgM症候群

近年、高IgM症候群2型は、クラススイッチに必須の役割を果たす分子AID (Activation-induced cytidine deaminase)の遺伝子変異により起きることが知られ、日本にも少なからず存在する。AIDは12番染色体に局在し、通常は常染色体劣性遺伝する。しかし、片方のアレルのAID遺伝子変異のみで臨床的に高IgM症候群を来とし、遺伝的に常染色体優性遺伝形式をとる3家系を、世界で初めて見出した。病態として、変異AIDのdominant negative効果が推測された。

#### 4) 慢性肉芽腫症

慢性肉芽腫症(CGD)患者にクローン病類似の炎症性腸疾患を合併することが知られている。腹痛、水様性下痢などの消化器症状を認めることが多いが、これらの症状がなくとも腸炎をきたすことがあることが示された。熱源が不明の場合は腸炎も念頭に置き、大腸ファイバーによる組織診断を実施し、治療としてクローン病同様にメサラジンが奏効する。ST合剤は、CGDの感染予防として頻用されているが、好中球におけるNO産生を促進することが明らかとなった。ST合剤がCGD患児の感染に予防的に働く機序としてNOの関与が明らかとなった。

#### 5) 補体C9欠損症

補体の一成分であるC9欠損症は常染色体劣性遺伝型式をとり、髄膜炎菌性髄膜炎をしばしば併発する。日本における発症率は欧米人に比べ高く、

日本人1000人に1例、保因者の頻度は約6.7%と予測されている。日本人のC9欠損症の変異はR95X変異に限られているのが特徴である。中国、韓国においても同様の変異があり、C9遺伝子近傍に存在するCAリピート、GAリピートの多型解析より、東洋に起源する共通変異と考えられた。

#### 6) Chediak-Higashi症候群

Chediak-Higashi症候群の病態については不明な点が多い。患者由来の細胞株を用いた解析より、Chediak-Higashi症候群では、何らかの機序でneutral SMase(N-SMase)が異常に活性化することによりceramide産生の増加をもたらし、その結果PKC活性の低下をひき起こすことが示唆された。

#### 7) 原因不明の症例

TCR $\alpha\beta$ 型T細胞を選択的に欠損する複合免疫不全症、IFN- $\gamma$ 産生低下と白血球増多症を呈する症例を経験した。今後、通常の見地で診断ができない免疫不全症例の蓄積により、新たな疾患、責任遺伝子の解明につながるものと期待される。

#### 8) プロテオーム解析による免疫不全症の原因探索

未知の免疫不全症の原因遺伝子の解明のために、患者リンパ球での欠損蛋白を検出し、そこから関連分子を解析する解析アプローチとして、プロテオーム解析の適応性を検討した。まず、果たして単一遺伝子の欠損がプロテオーム解析で検出可能かについて、細胞骨格を構成するモエシンの欠損マウスを用いて調べた結果、欠損スポットの解析からモエシン欠損が同定され、このアプローチで欠損蛋白の同定が可能であることが示された。今後、未だ原因不明のTCR発現欠損などの症例を対象として、このプロテオーム解析により、原因探索を行なう予定である。

### 4. 治療法の改良と遺伝子治療研究

#### 1) アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症における遺伝子治療と酵素補充療法

1995年、日本で初めて、末梢血T細胞を標的にレトロウイルスベクターLASNによる遺伝子治療がADA欠損症患児1例に施行された。本例は、1997年遺伝子治療を終了したが、現在まで免疫能の改善を維持している。しかし、PEG-ADAによる酵素

補充療法を併用しているため、遺伝子治療単独の効果の評価は困難である。血液幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究を計画し、当患児のPEG-ADAを一時中断し経過を観察する機会を得た。3週間の中断により、血漿ADA濃度および末梢血リンパ球数が著明に減少し、PEG-ADAの再開により増加したことより、T細胞を標的とした遺伝子治療後の患児において末梢血リンパ球の維持は各分画ともにPEG-ADA補充療法に依存していることが分かった。

#### 2) X-SCIDに対する遺伝子治療の選択のジレンマ

X-SCIDに対して $\gamma$ c鎖遺伝子を用いた遺伝子治療がフランスで開始された。X-SCID患者に対する遺伝子治療を計画し、既に厚生労働省の認可を受けていたが、フランスから遺伝子治療の副作用（白血病）の報告があり遺伝子治療を保留していた。その間に、待機中のX-SCID患者がカリニ肺炎で急変し、HLAハプロ一致の母親をドナーとした末梢血CD34陽性幹細胞移植を余儀なくされた。幸い、生着が早期にえられ、カリニ肺炎から回復できた。しかし、ドナーの見つからないばあいの遺伝子治療の役割は今後も大きく、ベクターの改良などの遺伝子治療の再開が待たれる。

#### 3) 骨髄非破壊的同種骨髄移植による治療

Myelokathexis患者に対し、HLA一致の姉をドナーとして骨髄非破壊的同種骨髄移植（ミニトランスプラント）を行い、造血能の正常化を得た。前処置に伴う副作用は軽度で、移植後、感染症や急性GVHDの徴候を認めなかった。副作用の点からも患者に負担のないミニトランスプラントは他の免疫不全症の治療選択肢の一つとして考慮されるべきものと考えられた。

#### 4) 遺伝子治療の基礎的検討

造血幹細胞を標的としたX-SCIDの遺伝子治療はフランスで実施されているが、白血病の副作用の発生により、暗礁に乗り上げている。治療成績の改善を目標として、汎用されているマウス白血病ウイルスのプロモーター、エンハンサーであるLTRの代わりにMyeloproliferative sarcoma ウイルス由来のLTRを組み込んだ改良型レトロウイルスベクターを構築して、高力価のウイルスを産生する

パッケージング細胞を樹立した。この新たに作製した改良型治療用ベクターを用いて、遺伝子導入のメカニズムの解明、導入効率の向上、さらなる安全性の検討を重ね、国産の改良型ベクターを用いた遺伝子治療の実現を目指したいと考えている。

#### 5. ホームページの充実と患者QOLの改善

患者の声、問題点を研究の遂行に反映するべく、班会議には患者会からの出席を要請した。加えて、患者会が進めている、一般の人の理解を広めるための小冊子の作成について、全面的に執筆協力、助言などを積極的に行なった。

### Ⅲ 分担・研究報告

# 原発性免疫不全症候群症例登録

岩 田 力 (東京大学大学院医学系研究科生殖発達加齢医学専攻  
小児医学講座発達発育学分野)

症例の登録推進について従来どおりの方法で行った。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、投稿論文を渉猟し、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の手紙と登録票を郵送した。今年度は新規症例の発掘及び登録依頼が遅れ気味であったため、前年度に比較して、総登録症例数は平成15年1月の時点で8例の微増である。その内訳は、本邦初の女性XLA 1例、XLA 1例 (Btk def.)、X-SCID 1例、WAS 1例、XHIM 1例、DiGeorge anomaly 1例、IgG2 def 1例、ICF syndrome 1例であるが、その他に以前に登録されていたが、今回改めて遺伝子異常を解析されたSCID (RAG1 def.) 1例、WAS 1例が報告された。さらに昨年度に続き、特定疾患臨床調査個人票 (平成12年度分) を閲覧し、登録の有無を検討した。620例中211例 (34%) が登録されているに過ぎなかった。この登録率を勧奨し、試みにXLAとSCIDの発症率を計算すると、それぞれ約20万人に1例、10万人に1例であった。

## 【はじめに】

原発性免疫不全症は、その病因ならびに病態を解明することが、ヒトにおける免疫系の複雑な仕組みを解明することに役立ってきた。また、その研究は患者の治療に直結するものであり、より進歩した治療法を発見し実践するためにも多くの症例の蓄積と、研究者間における情報の共有が必要である。1974年以来わが国では本研究班の事業の一環として症例の登録事業が推進されている。この開始年代は、米国における免疫不全症と癌の登録が行われた1960年代末に次いで古いものであり、米国では単発的な事業であったものが、わが国においては研究班事業として継続されている。諸外国では北欧を中心としたヨーロッパにおいてかなり広範な症例集積がなされ、ほかに個別にはスペイン、ベルギー、ロシア、オーストラリア、イラン、中米、南米、中東の諸国などにおいても症例の集積努力がなされている。このような状況の中で、今年度の登録状況と特定疾患への登録との比較に関する若干の知見を報告する。

## 【目 的】

登録事業を推進する目的は以下の如くである。原発性免疫不全症という比較的稀ではあるが、致命的でもある疾患の有病率を明らかにし、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、研究者間での症例の情報を集積／共有することによって進展させ、最終的には治療法の改善、新たな治療法の開発を目指すものである。研究班としての登録事業を従来通りに推進する他に、特定疾患治療研究事業に係る臨床調査個人票を参照することによって、登録症例の充実を図り、かつ診断基準の改善への考察も行なう。

## 【対象と方法】

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、日本アレルギー学会、日本免疫学会、等の学会報告、原著論文を渉猟し、新規と思われる症例に関し、発表演題または論文

表1：原発性免疫不全症候群登録症例数  
厚生労働省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班  
2003年2月12日現在

疾患	登録総数			% <sup>1)</sup> 成人例	% <sup>2)</sup>
	男	女	合計		
重症複合免疫不全症	85	25	110	9.1	0
ADA 欠損症	6	3	9	0.7	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	93	30	123	10.2	0
伴性無 $\gamma$ グロブリン血症	124(+36)	1	125(+36)	10.4	1
成長ホルモン欠損を伴う伴性無 $\gamma$ グロブリン血症	1	0	1	0.1	0
IgM 増加を伴う免疫不全症	34	11	45	3.7	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	9.0	15
IgG サブクラス欠損症	21	5	26	2.2	0
IgM 欠損症	8	5	13	1.1	5
CVID	107	59	166	13.8	21
乳児一過性低 $\gamma$ 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	387(+36)	146	533(+36)	44.2	47
Wiskott-Aldrich 症候群	78	(2)	78(80)	6.6	0
Ataxia telangiectasia	42	36	78	6.5	1
DiGeorge 症候群 (DiGeorge anomaly)	30	15	45	3.7	0
その他の胸腺低形成症	5	4	9	0.7	0
小計	155	57	212	17.6	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	0.7	9
小計	38	39	77	6.4	11
慢性肉芽腫症	153(+55)	21(+7)	174(+62)	14.4	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)	17.6	2
補体成分の欠損症	13	16	29	2.4	7
その他	10	9	19	1.6	1
合計	869(+91)	336(+7)	1205(+98)		69
	(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：%<sup>1)</sup>は、登録全症例におけるその疾患の症例数の百分率

註3：%<sup>2)</sup>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

註5：Btk def.の女児例が報告された。

註6：その他の中に、ICF syndrome疑いの女児例が報告された。

註7：2003.01.20版から重複例を引き訂正した。

表 2-1：特定疾患治療研究事業に係る臨床調査個人票（平成11年度分）との比較（その1）

	登録済／未登録	(%)
北海道	18／30	(60.0)
青森県	2／0	(∞)
岩手県	3／7	(42.9)
宮城県	0／2	(0.0)
秋田県	0／6	(0.0)
山形県	6／21	(28.6)
福島県	3／8	(37.5)
茨城県	6／12	(50.0)
栃木県	3／5	(60.0)
群馬県	1／4	(25.0)
埼玉県	13／29	(44.8)
千葉県	6／19	(31.6)
東京都	3／5	(60.0)
神奈川県	9／46	(19.6)
新潟県	3／14	(21.4)
富山県	6／2	(300.0)
石川県	1／0	(∞)
福井県	4／5	(80.0)
山梨県	2／5	(40.0)
長野県	5／10	(50.0)
岐阜県	2／7	(28.6)
静岡県	4／11	(36.4)
愛知県	13／44	(29.5)
三重県	3／7	(42.9)
滋賀県	0／4	(0.0)
小計	116／303	(38.3)

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。この方法は従来と変わるものはない。

登録の電子化のため、現行の登録票【C票】を、ほぼそのまま用いた形で作成したコンピューターソフト（ファイルメーカープロを使用）に送られた紙の登録票の転記を図る。

特定疾患治療研究事業に係る臨床調査個人票の平成11年度分を前研究班長ならびに現研究班長の許可のもとに、昨年度に引き続き参照し、各患者における本研究班登録事業への登録状況を見た。

## 【結果】

今年度の新規登録は本研究者の取り組みが遅れたこともあり、若干名の増加であった（表1）。その内訳として、特筆すべきは、本邦第1例となる、伴性無ガンマグロブリン血症の女性例である。本例では、父親が伴性無ガンマグロブリン血症であ

り、父と同じBtk遺伝子変異に母親由来X染色体の完全不活化という条件が加わったために発症したとされている。その他、伴性重症複合免疫不全症1例、Wiskott-Aldrich症候群1例、伴性高IgM症候群1例、DiGeorge症候群1例（男性）、IgG2欠損症1例（男性）、ICF症候群疑い1例（女性）であり、このICF症候群疑いは低ガンマグロブリン血症、顔貌異常、centromeric instabilityの記載より可能性を考えたが、5番染色体短腕異常との記載があり、疑診とした。その他新規登録例とはならなかったが、改めて遺伝子診断が確定した重症複合免疫不全症（RAG1欠損）とWiskott-Aldrich症候群の報告があった。

前年度に引き続き、特定疾患治療研究事業に係る臨床調査個人票の参照を行なった。平成11年度の個人票について、本研究班前班長（信州大学小宮山淳教授）の許可により、閲覧する機会を与えられていたが、現班長にも確認し、継続的な作業

を行なった。個人票記載の個人名より当研究班登録事業にも登録されているか否かの確認と、診断名の照合を行なった。結果は表2に示す。地域によりかなりのばらつきがあるが、個人票620名中211例が本事業に登録されていた。この率は34%であり、かなりの低率である。

現行の登録票（C票）を用いた登録が開始されたのは1992年であり、試みに代表的な原発性免疫不全症である、伴性無ガンマグロブリン血症と重症複合免疫不全症に関し、1996年までに登録された症例数とこの間の合計出生数、及び登録率を34%と仮定し表4に示す式を用いて出生10万人に対する発症率を計算した。結果は、伴性無ガンマグロブリン血症では0.5、重症複合免疫不全症では1.0であり、それぞれ約20万人に1人、10万人に1人の発症率が計算された（表3）。

#### 【考案】

原発性免疫不全症候群は、易感染性を主徴とするが、その他にも様々な表現型を有する比較的稀な疾患群である。近年はいくつかの疾患において遺伝子診断が国内の施設で行われるようになり、対象疾患に関しては確定診断がなされるため、ごく稀な症例は別にして、文献的に上がってくるような一例報告は減少している。また、日常臨床の多忙もあり、登録依頼に対しての登録票返送は減少している。そのため今年度の新規登録は8例である。またその内訳も、前年度に依頼をし、今年度返送されたものが6例で、すなわち全くの新規登録は自主的に送付された2例であった。

このように従来の方法論にのっとり行なう登録依頼にはおのずから限界があり、わが国における症例数の正確な把握のためにいくつかの方策を考えなければならない。その一つとして、臨床調査個人票を参照し、本研究班事業における既登録者の有無を照合した。各都道府県から送付された臨床調査個人票は620症例であり、そのうちの211例、34%が本登録事業における既登録者であったが、かなり低い数字である。どのような症例において登録されていないかという点の詳細な検討はできていないが、比較的軽症に経過する症例において

登録されていない可能性もある。その場合、今後なされるであろう診断基準の改訂と特定疾患対象症例の見直しにも関連し、調査票があって登録されていない症例の集約が必要となろう。また、特定疾患のみではなく、小児慢性特定疾患の申請を受けている例についても今後の検討が必要となろう。

本登録事業の意義は、有病率あるいはわが国における総症例数を把握することもさることながら、稀少な症例の病因・病態解析において、専門的な研究者に対して一定の臨床情報を提供することにもある。近年の遺伝子解析の進歩から、特定遺伝子が解明された疾患では、その遺伝子解析によって確定診断がなされる例数が増加している。一方で特定施設に症例が集積されるが、それが必ずしも登録事業へ反映されるとは限らない現象が起きている。今後の方策として、本研究班の分担研究者へ依頼し、各施設における原発性免疫不全症候群の症例を挙げてもらい、既登録の有無を検討し新規追加を図って行きたい。

登録の精度が増せば、各疾患における発症率の算定も容易となる。今年度は試みに、1991年から1996年までに出生した伴性無ガンマグロブリン血症と重症複合免疫不全症症例を登録の中から数え、その間の合計出生数から各10万人あたりの発症率を計算した。その場合、前記のごとく、特定疾患臨床調査個人票との一致率が34%であったため、係数として0.34で除することを行なった。その結果は従来考えられていた数字よりも特に伴性無ガンマグロブリン血症において少ない数値が得られた。このことは登録数そのものが過少であることを意味するが、検索した年数を増やすことにより再度検討することも必要である。



表 2-2：特定疾患治療研究事業に係る臨床調査個人票（平成11年度分）との比較（その2）

登録済／未登録	(%)	
京都府	6／15	(40.0)
大阪府	18／84	(21.4)
兵庫県	4／20	(20.0)
奈良県	0／2	(0.0)
和歌山県	1／3	(33.3)
鳥取県	2／4	(50.0)
島根県	1／1	(100.0)
岡山県	5／12	(41.7)
広島県	4／8	(50.0)
山口県	7／9	(77.8)
徳島県	1／3	(33.3)
香川県	2／6	(33.3)
愛媛県	8／21	(38.1)
高知県	3／5	(60.0)
福岡県	18／42	(42.9)
佐賀県	8／21	(38.1)
長崎県	4／25	(16.0)
熊本県	0／1	(0.0)
大分県	2／17	(11.8)
宮崎県	0／3	(0.0)
鹿児島県	0／9	(0.0)
沖縄県	1／6	(16.7)
小計	95／317	(30.0)
合計	211／620	34.0%

表 3：伴性無ガンマグロブリン血症（XLA）と重症複合免疫不全症（SCID）の発症率

（現行の登録票（C票）での集計から算定。C票は1992年より用いられているため、1991年生まれから1996年生まれのものを調査した。）

①C票におけるXLA登録56例中1991～1996年生まれの症例：13例

②C票におけるSCID登録37例中1991～1996年生まれの症例：24例

③1991～1996年のlive birth数：7,235,873人

平成11年度臨床調査個人票記載症例と本登録症例の比較：211/620（34.0%）

臨床調査個人票記載症例のおよそ34%が本登録事業に登録されていると仮定  
上記①②③より以下の如くに計算した。

XLA発症率

$(13/7235873/0.34) \times 100000 = 0.5$  約20万人に1例

SCID発症率

$(24/7235873/0.34) \times 100000 = 1.0$  約10万人に1例

# Nationwide registry of primary immunodeficiency diseases

Tsutomu Iwata

Developmental Pediatrics, Pediatric Science, Reproductive Developmental and Aging Science, Graduate School 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 1205 cases (male, 869; female 336) have been registered so far at the time of February 12th, 2003. Since the current registration form, "Registration Form C", was used, about 440 new cases have been registered. The data of these registered cases have been converted to electronic form, using the computer soft, "Filemaker Pro", since last year. To achieve more correct registration, the investigator was allowed to access the official database of patients who were supported in medical care by the Japanese government and gave informed consent for the medical usage of their record. Six hundred and twenty cases who had been registered officially to the Ministry of Health, Welfare, and Labour, as of 2000, were referred. Only 34% of them (211 cases) were found in our registry. The incidence of XLA and SCID was calculated by the factor of this registration rate as one in 200,000, one in 100,000 live birth, respectively.

It is necessary to increase the registration rate and to make the record more accurate by accessing the official database under the strict regulation for the usage of the personal data.

## IFN- $\gamma$ / IL-2療法の非定型抗酸菌感染症における効果 ：垂直感染AIDS患児における検討

小林 法元 (信州大学小児科)  
上松 一永 (信州大学小児科)  
関口 幸男 (信州大学小児科)  
篠崎 康浩 (信州大学小児科)  
南雲 治夫 (信州大学小児科)  
小宮 山淳 (信州大学小児科)

結核やMycobacterium avium complex (MAC)などの非定型抗酸菌感染症の排除に、IFN- $\gamma$  はT細胞やマクロファージに作用し重要な役割を担っている。MACによる腹部リンパ節腫大を呈したAIDSの女兒に対し、IFN- $\gamma$  / IL-2併用が奏効した。患児は垂直感染によるAIDSと診断され、HAART療法によりvirus量は減少したが、CD4陽性T細胞の増加は見られなかった。発熱と腹痛が出現し、血液培養・便培養からMACが検出された。抗酸菌治療薬に反応せず、腹部リンパ節の増大が進行しイレウスを呈した。CD3刺激末梢血単核球はIFN- $\gamma$  産生せず、IFN- $\gamma$  (200万単位/m<sup>2</sup>静注、連日投与)を開始した。全身状態の改善を認め、CRPは著減した。さらに、体内性IFN- $\gamma$ を増やす目的でIL-2の投与を行ったところ、CD4陽性T細胞の増加に伴いIFN- $\gamma$ の産生がみられ、非定型抗酸菌感染症は完全に治癒した。免疫不全症に合併する難治性非定型抗酸菌感染症にはIFN- $\gamma$ 投与が効果的であり、IL-2投与はIFN- $\gamma$ 産生CD4陽性T細胞を増加させ内因性IFN- $\gamma$ の産生に有効と考えられる。

### 【はじめに】

免疫不全症患児に合併するMycobacterium avium complex (MAC)感染は、高度な薬剤耐性を持ち根治が難しく末期的な感染であることが知られている。垂直感染による後天性免疫不全症候群でMAC感染を合併した5歳女兒にIFN- $\gamma$  / IL-2の併用療法をおこない治癒した症例を経験した。

### 【症 例】

患者は、5歳の女兒。母親はタイ国籍で、患児を出産後HIV脳症で死亡し、父親は日本国籍で、母親の死亡後にHIV陽性が判明した。母親は、妊婦検診を受けていなかった。患児は、在胎39週、体重2440gで出生した。妊娠分娩経過に異常はなかった。母親の死亡後、10ヵ月時に当科に紹介されHIV陽性が判明した。1歳1ヵ月時からZDV+NFVで治療開始しHIV copy数は減少したが、

CD4<sup>+</sup>T細胞数は徐々に減少し、100 cells/ $\mu$ l以下となった。4歳時から3剤併用療法を開始したがCD4<sup>+</sup>T細胞は回復しなかった。ZDV中心の治療に変更したが、ウイルスが再び増加したため、EFV+d4T+ddIに変更した。しかし、ウイルスの減少にかかわらず、CD4<sup>+</sup>T細胞数は低値のまま推移していた。

4歳11月時に発熱と腹痛が出現し、当科に入院した。全身のリンパ節腫脹と肝脾腫があり、血液検査で炎症反応の上昇、胆道系酵素を中心とした肝機能障害を認めた(表1)。Mycobacterium avium complex (MAC)が血液培養、便培養で確認されたため、クラリスロマイシンによる治療を開始したところ一時的な症状と、検査所見の改善を認めた。しかし、その後、発熱、腹痛が増強し、CRPも再上昇した。さまざまな抗酸菌治療薬を試みたが反応は不良であり、イレウスの進行により中心

表 1. 入院時血液検査

WBC	5590	/ $\mu$ l	ALP	1119	U/L
SEG	68	%	LDH	535	U/L
BAND	10	%	GOT	97	U/L
MON	3	%	GPT	46	U/L
LYM	19	%	$\gamma$ -GTP	266	U/L
RBC	$256 \times 10^4$	/ $\mu$ l			
HGB	7.8	g/dl	CRP	11.54	mg/dl
HCT	25.8	%			
PLT	$24.2 \times 10^4$	/ $\mu$ l			

静脈栄養管理となった。

インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )がMACの感染防御に重要な役割を果たしているため患児のIFN- $\gamma$ 産生能を測定した。患児末梢血単核球と健常人の末梢血単核球とE-rosette 形成により positive selection したCD3陽性細胞を抗CD3抗体(UCHT1)をコーティングしたラウンドプレートを用いて、 $2.0 \times 10^5$  cells/ $200 \mu$ lで48時間刺激培養した。採取した培養上清のIFN- $\gamma$ 濃度をELISA法により測定した。その結果、患児のIFN- $\gamma$ 産生能は著明に低下していた(図1)。

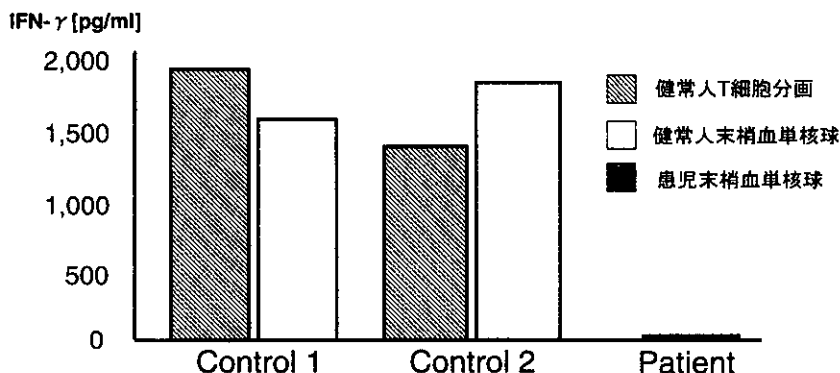
入院2ヵ月後から、IFN- $\gamma$  200万U/m<sup>2</sup>の投与を開始した。CD4<sup>+</sup>細胞は軽度増加し、炎症反応の正常化と腹部症状の改善を認め、経口摂取が可能となった(図2)。腹部CTでは、IFN- $\gamma$ 投与により腹部リンパ節の腫大傾向の抑制が確認された(図3)。しかし、心機能が低下したためIFN- $\gamma$ の投

与を中止したところ、症状の再燃と腹部リンパ節の腫大をきたした。

IFN- $\gamma$ のみでは、MAC感染の根治が困難と考えられたため、IL-2の併用療法をおこなった。IL-2は、1クール5日間連続して皮下注射し計4クールをおこなった。1クールのみ150万 U/m<sup>2</sup>を1日2回投与したが、2クール目以降は300万 U/m<sup>2</sup>を1日2回とした。IFN- $\gamma$ は、2、3クール終了2日後から、200万U/m<sup>2</sup>を連日投与した(図2)。

IFN- $\gamma$ /IL-2の複合投与を開始した後、腹部症状は落ち着き再び経口が可能となった。CD4<sup>+</sup>T細胞は徐々に増加し、全身の腫大リンパ節は膿瘍化が急激に進行した後、縮小した(図4)。肝機能障害も改善し、非定型抗酸菌感染は治癒したと考えられた。現在、治療開始後20ヶ月が経過し、CD4<sup>+</sup>細胞数は正常化した。HIV copy数は検出感度以下であり、IFN- $\gamma$ 産生能も回復した。

図 1. IFN- $\gamma$ 産生能



患児末梢血単核球と健常人の末梢血単核球とE-rosette 形成により positive selection したCD3陽性細胞を抗CD3抗体(UCHT1)をコーティングしたラウンドプレートを用いて、 $2.0 \times 10^5$  cells/ $200 \mu$ lで48時間刺激培養した。採取した培養上清のIFN- $\gamma$ 濃度をELISA法により測定した。