

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

原発性免疫不全症候群に関する調査研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

分科会長 宮 脇 利 男

平成18年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

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. 総括研究報告	3
宮脇 利男（富山大学医学部小児科学教授）	
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	11
岩田 力（東京家政大学家政学部児童学科教授）	
2. 小脳失調と毛細血管拡張を伴う免疫不全症（AT）の全国調査	17
森尾 友宏、水谷 修紀（東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学分野）	
3. 原発性免疫不全症の造血幹細胞移植治療に関する調査研究	23
金兼 弘和、宮脇 利男（富山大学医学部小児科）	
4. CIAS1モザイクにより発症したと考えられるCINCA症候群の症例に関する調査研究	27
西小森隆太、中畑 龍俊（京都大学大学院医学研究科発達小児科学）	
5. 臍帯脱落遅延を認めたIRAK4欠損症の兄弟例およびIRAK4欠損症迅速診断法の開発	29
高田 英俊、野村 明彦、原 寿郎（九州大学大学院医学研究院成長発達医学） 吉川 秀人、北村 太郎（宮城県立こども病院神経科） 今泉 益栄（宮城県立こども病院血液腫瘍科） 武山 淳二（宮城県立こども病院臨床病理科） 久間木 悟（東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野）	
6. 新奇の変異をホモで検出した遺伝性C3欠損症の一例	33
有賀 正（北大小児科） 藤岡 浩賢、崎山 幸雄（北大遺伝子治療） 依田弥奈子、大崎 雅也（函館市立病院小児科）	
7. gp91-phoxにおけるde novo mutation及びskewed X chromosome inactivationにより 慢性肉芽腫症を発症した成人女性の孤発例	37
五野 貴久、矢崎 正英、松田 正之、池田 修一（信州大学神経内科、リウマチ・膠原病内科） 安井 耕三（信州大学小児科） 日高 文郎、水上 智之、布井 博幸（宮崎大学医学部小児科） 久保田建夫（山梨大学医学工学総合研究部環境遺伝医学） 上松 一永（信州大学医学研究科移植免疫感染症）	

8. 遺伝子導入ES細胞由来の樹状細胞を用いた細胞ワクチン療法の開発	39
西村 泰治 (熊本大学大学院医学薬学研究部 免疫識別学分野)	
9. GM-CSF及びM-CSF誘導マクロファージにおける抗酸菌刺激による遺伝子発現プロファイルの マイクロアレイによる解析	43
高田 英俊、Vahid Khajooe、齋藤 光正、楠原 浩一、野村 明彦、原 寿郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)	
吉田 眞一 (九州大学大学院医学研究院細菌学)	
吉開 泰信 (九州大学生体防御医学研究所感染防御研究センター感染制御学)	
10. Ataxia telangiectasia (毛細血管拡張性運動失調症) の病態に関する分子生物学的解析	49
折居 建治、深尾 敏幸、金子 英雄、近藤 直実 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)	
11. 常染色体劣性高IgE症候群の原因遺伝子の検討	53
峯岸 克行、鳥山 一 (東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学)	
12. 造血幹細胞移植を施行したWAS 5例の検討	57
波多野典一、戸板 成昭、小林 良二、川村 信明、有賀 正 (北海道大学大学院医学研究科小児科学分野)	
13. 造血幹細胞移植を行った重症複合免疫不全症17例の検討	61
蒲池 吉朗、田中真己人、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 (藤田保健衛生大学医学部小児科)	
14. 慢性肉芽腫症における骨髓非破壊的前処置を用いた骨髓移植に関する研究	65
小林 正夫 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学)	
中村 和洋 (広島大学病院小児科)	
15. 慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植のまとめ	67
布井 博幸、水上 智之 (宮崎大学医学部小児科)	
鈴木 信寛 (札幌医科大学小児科)	
藤原 亨 (東北大学加齢医学研究発達病態)	
望月 一広 (福島県立医大小児科)	
土田 昌宏 (茨城県立こども病院)	
石和田稔彦 (千葉大学小児科)	
村山 静子、小林 信一 (国立成育医療センター)	
冠木 智之 (埼玉県立小児医療センター)	
鹿間 芳明 (神奈川県立こども病院)	
黒木 文子 (横浜市立大学小児科)	
矢部 普正 (東海大学小児科)	
渡辺千英子 (浜松医科大学小児科)	
迫 正広 (大阪市立総合医療センター)	
野村 恵子 (富山大学小児科)	
岸本 朋子 (奈良県立医大小児科)	
足立 壮一、中畑 龍俊 (京都大学小児科)	
三木 瑞香、小林 正夫 (広島大学小児科)	
寺岡いづみ、田内 久信 (愛媛大学小児科)	

16. 共通 γ 鎖非依存性CD56 ^{bright} CD16 ⁻ NK細胞増殖/活性化によりOmenn症候群様症状を呈したX-SCIDの同胞例	73
谷内江昭宏（金沢大学医学部保健学科）	
柴田 文恵、和田 泰三、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）	
佐野 史絵、木村 光明（静岡県立こども病院）	
17. 安全性を高めたX連鎖重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療法の開発： 自殺遺伝子の遺伝子治療への応用	79
内山 徹、久間木 悟、笹原 洋二、Du Wei、佐藤 美季、土屋 滋 （東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野）	
18. 22q11.2欠失症候群患児の加齢に伴うT細胞の動態と遺伝子発現	83
大賀 正一（九州大学病院周産母子センター・小児科）	
金谷 能明（九州大学病院小児科・救急部）	
野村 明彦、高田 英俊（九州大学病院小児科）	
原 寿郎（九州大学大学院医学研究院成長発達医学教授）	
19. 原発性免疫不全症の原因の解明と早期診断および治療法の開発	89
今井 耕輔、森西 洋一、堀内 勝行、辻 陽一郎、子川 和宏、野々山恵章（防衛医科大学校小児科）	
20. Artemis異常症の診断法と造血幹細胞移植の検討	93
上松 一永、川井 淳也、山崎 和子（信州大学医学研究科移植免疫感染症）	
小林 紀元、山崎 崇志、南雲 治夫、安井 耕三、小池 健一（信州大学医学部小児科）	
稲垣 二郎（奈良県立医科大学小児科）	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧	97

I 班 員 名 簿

原発性免疫不全症候群調査研究班
班 員 名 簿

	氏 名	施 設	職 名
主任研究者	宮 脇 利 男	富山大学医学部小児科学	教 授
分担研究者	有 賀 正	北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学講座小児科学分野	教 授
	土 屋 滋	東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学 分野	”
	野々山 恵 章	防衛医科大学校医学研究科小児科学	”
	上 松 一 永	信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系専攻 移植免疫感染症学	助 教 授
	近 藤 直 実	岐阜大学大学院医学研究科小児病態学分野	教 授
	布 井 博 幸	宮崎大学医学部小児科学	”
	原 寿 郎	九州大学大学院医学研究院成長発達学	”
	岩 田 力	東京家政大学家政学部児童学科	”
	中 畑 龍 俊	京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学	”
	森 尾 友 宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科総合研究科発達 病態小児科学分野	助 教 授
	小 林 正 夫	広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態 情報医科学講座小児科学	教 授
	烏 山 一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究所 免疫アレルギー学分野	”
	西 村 泰 治	熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野	”
	谷内江 昭 宏	金沢大学医学部保健学科医学検査学	”
蒲 池 吉 朗	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学	講 師	
事 務 局	宮 脇 利 男 森 内 仁 志	富山大学医学部小児科学教室 〒930-0194 富山県富山市杉谷2630 TEL 076-434-7313 FAX 076-434-5029 e-mail: moriuchi@med.u-toyama.ac.jp	教 授 技 術 専 門 職 員
経 理 事 務 担 当 者	荒 間 孝	富山大学総括管理課経理係 TEL 076-434-7043 FAX 076-434-2523 e-mail: arama@adm.u-toyama.ac.jp	専 門 職 員

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

主任研究者 宮 脇 利 男

（富山大学医学部小児科学教授）

研究要旨

本調査研究班では、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の改善を目的に、重点目標として、1) 疫学調査研究、2) 簡易診断法の開発と遺伝子解析、3) 責任遺伝子、発症機構、病態の解明、4) 治療法の改良と遺伝子治療研究、5) ホームページの充実と患者QOLの改善を掲げている。疫学調査研究では、全国登録の推進に努め、新規に17例（男15例、女2例）が登録され、登録総数は1,267名となった。簡易診断法の開発と遺伝子解析では、責任遺伝子の明らかとなっている疾患について遺伝子解析を進め、新たに45家系で遺伝子診断を行なった。責任遺伝子、発症機構、病態の解明では、各種疾患の基礎的・臨床的解析を行い、新規責任遺伝子として世界に先駆けてIgE症候群の責任遺伝子Tyk2を同定した。治療法の改良と遺伝子治療研究に関して、造血幹細胞移植の統一したレジメの作成と治療向上を目指し実態調査を行い、安全性を高めたX連鎖重症免疫不全症に対する遺伝子治療法の開発の基礎的研究を行った。ホームページの充実と患者QOLの改善については、ホームページを介した患者・家族からの問合せに答え、遺伝子解析や遺伝カウンセリングに誠意をもって対応するとともに、患者・家族会では講演や医療相談に参画し、患者・家族、主治医の便宜を図るために原発性免疫不全症の専門施設と遺伝診断可能な施設をホームページに掲載した。

分担研究者

有賀 正・北海道大学大学院医学研究科小児発達学教授
土屋 滋・東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座
小児病態学分野教授
野々山恵章・防衛医科大学校医学研究科小児科学教授
上松 一永・信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系
専攻移植免疫感染症学助教授
近藤 直実・岐阜大学大学院医学研究科小児病態学分野教授
布井 博幸・宮崎大学医学部小児科学教授
原 寿郎・九州大学大学院医学研究院成長発達医学教授
岩田 力・東京家政大学家政学部児童学科小児医学研究室教授
中畑 龍俊・京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達
小児科学教授
森尾 友宏・東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発達病
態小児科学助教授
小林 正夫・広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専
攻病態情報医科学教授
鳥山 一・東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫
アレルギー学分野教授

西村 泰治・熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野教授
谷内江昭宏・金沢大学医学部保健学科検査技術学専攻医学検査
学教授
蒲池 吉朗・名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻
発育加齢医学講座小児科学講師

I. 研究の目的

本調査研究班の目的は、免疫系の先天的欠陥に起因し、有効な治療が施されないと致死的となるか後遺症を残す恐れのある多岐の疾患を含む原発性免疫不全症候群について、疫学調査、病因や病態の解明、診断法や治療法の開発、患者のQOLの改善を図ることにある。近年の基礎免疫学の進歩により一部の疾患では責任遺伝子が同定され確定診断が可能となっているが、まだ責任遺伝子が不明のものも多い。有効な治療法がなく、根治的治療として遺伝子治療に対する期待も大きい

まだ、基礎的、臨床的研究の余地がある。このような背景のもとに、平成17年度より研究組織を一新し、重点目標として、1) 疫学調査研究、2) 簡易診断法の開発と遺伝子解析、3) 責任遺伝子、発症機構、病態の解明、4) 治療法の改良と遺伝子治療、5) ホームページの充実と患者QOLの改善を掲げ、国際的動向を十分に視野に入れて調査・研究を推進し、患者・家族のQOLの向上に一層寄与することを目的とした。

II. 研究方法

原発性免疫不全症候群に含まれる各種の疾患を対象に、臨床調査個人票を活用した新規登録および疫学調査、簡易診断と遺伝子解析を併用した遺伝子診断、臨床的観察や基礎的研究に基づいた病態解析、責任遺伝子の同定のための新たな手法の開発、患者のQOLの向上につながる治療法の改良、遺伝子治療の臨床的基礎的研究の推進などを分担して施行し、これらを総合的に解析・評価することにより、原発性免疫不全症候群の新たな概念、病態、診断や治療法の開発を目指した。

III. 研究結果と考察

1. 疫学調査研究

原発性免疫不全症候群の登録は、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。本年度は新規に17例（男15例、女2例）の登録を得た。その内訳は、重症複合免疫不全症（SCID）4例（CD3 δ 欠損症の姉弟例、X連鎖SCID兄弟例）、Omenn症候群1例、interleukin-1 receptor associated kinase-4（IRAK-4）欠損症の兄弟例、X連鎖無 γ -グロブリン血症（XLA）2例、分類不能型免疫不全症（CVID）2例（男児）、X連鎖慢性肉芽腫症（CGD）2例、X連鎖高IgM症候群1例、IgA欠損症1例（女児）、X連鎖リンパ増殖症候群（XLP）1例、高IgE症候群1例（男児）である。本登録事業開始以来の延べ登録数は男性922例、女性343例、合計1250例である。また、現行の登録票（C票）を用いた1993年以降の合計は男性379例、女性113例、合計492例である。

今年度はさらに、厚生労働省特定疾患治療研究事業において認定された原発性免疫不全症は、どのようなものがあるかを調査した。許可を得て貸与された資料は、平成13年から16年における新規並びに更新されたものから、個人情報にかかるものが除かれた資料であった。合計831名が原発性免疫不全症として認定されており、主な疾患についてはCVID 136名（16.4%）、CGD 97名（11.7%）、XLA 93名（11.2%）、IgA欠損症 52名（6.3%）、IgGサブクラス欠損 26名（3.1%）、WAS 23名（2.8%）、SCID 16名（1.9%）であった。その他、無ガンマグロブリン血症 53名（6.4%）、低ガンマグロブリン血症 60名（7.2%）であり、また原発性免疫不全症とのみ記載されているものが31名（3.7%）であった。奇妙なことに病名の記載が無いものが77名（9.3%）、意味不明な記載が6名（0.7%）に見られ、各県で行われている認定審査にかかわる疑問がもたれた。臨床診断の精度に関する問題点として、今後解決して行かなくてはならない。

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、比較的頻度の高いX連鎖性免疫不全症のXLA、X連鎖SCID（XSCID）、XCGD、WAS、XLPについては本研究班で開発済みで、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している。本年度は、わが国ですでに診断されているIPEX症候群を基に、新たにフローサイトメリーによるIPEX症候群の簡易診断を確立した。IPEX症候群は、FOXP3陽性制御性T細胞の欠損を起因として多臓器にわたる自己免疫を引き起こし、乳児早期から始まる重症下痢症によりしばしば致死的となる重篤な疾患である。X連鎖遺伝形式をとることよりかなり日本でも存在すると予想されるが、簡易診断法の確立されたことより、潜在例の発掘に拍車がかかるものと期待される。

SCIDは早期に診断し血液幹細胞移植を施すことにより救命できる。SCIDを早期にスクリーニングする意味で、T細胞受容体（TCR）の遺伝子

再構成時にゲノムDNAから切り出される環状DNA (TREC) をPCR法にて定量する方法を確立した。本法は、現在、先天性代謝異常症のための新生児マススクリーニング (ガスリー法) に用いている乾燥濾紙血を利用でき、マススクリーニングレベルでの今後の応用が可能となる。また、SCIDの原因遺伝子としてArtemisが知られているが、Artemis遺伝子変異SCIDを日本で5例同定し、それらを手立てにフローサイトメトリーによる簡易診断法の確立を試みた。

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45家系で遺伝子診断を行なった。免疫の分子生物学的理解が広がるにつれ、新たな免疫不全の責任遺伝子が次々と同定されている。

3. 責任遺伝子, 発症機構, 病態の解明

1) 無 γ グロブリン血症

無 γ グロブリン血症を来す疾患で最も多いのがXLAである。1998年にフローサイトメトリーによる簡易診断法を開発して以来、BTK遺伝子解析を併用してXLAと診断された例は2005年までに140例を越えた。XLAに臨床的に酷似し、末梢血B細胞を欠損し無 γ グロブリン血症を呈する例は、全体の約15%存在する。これらの一部は、プレB細胞受容体関連分子 (μ 重鎖、 $\lambda 5$ 、Ig α) やシグナル伝達分子 (BLNK、LRRC8) をコードする遺伝子変異により、プロB細胞からプレB細胞へのB細胞初期分化の障害に起因する。日本での症例の同定を進めているが、現在まで見つかっていない。

低 γ グロブリン血症で最も多く診断されるのがCVIDである。CVIDでは、通常、末梢血B細胞はある程度存在していて、その病態としてT細胞のヘルパー機能の欠陥に加えてB細胞自体の遺伝的異常が疑われてきた。最近、CVIDの一部にB細胞におけるTACI、BAFF-RやCD19発現異常が同定されている。CD19遺伝子変異を有する日本初の症例を同定し、その機能解析を進めている。TACI遺伝子異常はヨーロッパでCVIDの約10%に発見されており、わが国でもかなり存在するものと予想されるので、今

後の解析が必要である。

2) 高IgM症候群

高IgM症候群 (HIGM) は、免疫グロブリンのクラススイッチの障害により、IgMは正常ないし高値をとるが、血清IgG、IgAは低値をとる原発性免疫不全症である。現在まで、責任遺伝子として、*CD40 ligand (CD40L)*、*CD40*、*AID*、*NEMO*、*UNG*が知られている。国内で集積された84例の解析を行い、連結可能匿名化データベースの作成を行った。その中で、女性でありながら、CD40Lの発現異常のためHIGMを呈する2例を同定した。CD40LはX染色体上に局在するため、通常男性しか発症しない。しかし、1例は染色体の相互転座 (46, X, t (X;14) (q26.3;q13.1)) により、もう1例は原因不明の理由でX染色体の不活化が偏倚し、変異CD40Lの存在するX染色体が活性化されたため、発症したと考えられた。また、AID遺伝子の異常による常染色体劣性例を3例新たに同定した。更に、AID遺伝子の異常をヘテロで持つ常染色体優性遺伝患者を3家系7例同定した。全患者で190番目のアルギニンがストップコドンになる変異で、そのC末7アミノ酸に核排出シグナルが存在することから、変異AIDが核内に蓄積することがヘテロでの発症につながっていると考えられた。これらの患者では、AR-HIGM2患者とは異なり、クラススイッチは障害されているものの、スイッチ領域のDNA二重鎖切断は正常に見られ、免疫グロブリン可変領域の体細胞高頻度突然変異は正常であり、C末に結合する未知の分子がクラススイッチ特異的DNA修復に働く可能性が示唆され、HIGM4の原因を探る上で貴重な所見が得られた。UNG欠損症の発症機序については、生化学的な検討を通して、UNGが変異により機能低下していることを示した。

3) 重症複合免疫不全症

SCIDは、細胞性免疫と液性免疫双方が共に著しく障害され、造血幹細胞移植などの根治療法が施さなければ乳児期に重症感染症によって致命的となる。SCIDの約半数以上は末梢血B

細胞を認め、共通 γ 鎖の異常によるX連鎖SCIDである。残りの半数はB細胞が欠損しDNAの切断や接続に関与するRAGやArtemisの異常である（B細胞欠損型SCID）。B細胞欠損型SCIDの原因は、RAGの異常は少なく、多くはArtemisの遺伝子変異である。わが国で同定したArtemis変異SCID 5例の診断と造血幹細胞移植成績について検討した。Artemis変異は一般にExon skipが多く、Exon 3欠損2例、Exon 3欠損/2塩基挿入、Exon 3欠損/不明1例、そして新たにExon1, 2欠損1例を見出した。造血幹細胞移植前処置は、前処置なし1例、エンドキサンを主体とした従来の方法3例、1例はフルダラビン主体のミニ移植を行った。2例は、サイトメガロウイルス感染と肺障害で死亡、3例は順調に経過しているものの、1例でドナーT細胞の肺浸潤がみられる。体細胞にArtemis変異があるものの悪性腫瘍などの合併症はみられていない。

Omenn症候群は、臨床的に好酸球増多、紅皮症様の全身皮膚の炎症、体重増加不良などを特徴とし、RAG遺伝子のミスセンスによるSCIDの特殊型である。X連鎖SCIDにあってもOmenn症候群類似の臨床像呈することを明らかにした。症例は、家族歴ならびに遺伝子解析より共通 γ 鎖欠損による典型的なX連鎖SCIDであった。患児末梢血中ではNK細胞が著しく増加、その半数はCD56^{bright} CD16⁻亜群であった。皮膚組織の検索では、炎症局所に単球ならびに樹状細胞、CD56^{bright} CD16⁻細胞が多数浸潤し、NK細胞と樹状細胞は真皮内に混じって集簇しており、これらの細胞の間に密接な相互作用があることが推測された。NK細胞が樹状細胞との接触により共通 γ 鎖非依存性に活性化される、代替活性化経路を有することを示すと考えられた。

4) Ataxia telangiectasia (AT)

ATは、免疫不全症に分類されるが、小脳失調が初発症状であり、毛細血管拡張を認める年齢が6歳前後であることから、確定診断が遅れることが多い。わが国のAT症例の実態を明ら

かにするために、全国の小児科、神経内科、神経専門施設（661施設、1223部局）にアンケート調査を行い、663部局（54.2%）から回答が得られた。1次アンケートから把握された患者数は87名であり、そのうち74名が小児科で、13名が神経内科にて診療を受けていた。小脳失調は全例で認め、86%で毛細血管拡張を、54%に易感染性を認めた。耐糖能異常や低身長を示す症例があった。検査では92%で α -fetoproteinの上昇を、70%でIgGサブクラス異常が観察された。今後、2次アンケートを実施し、詳細な症状・臨床所見を把握し、その解析から問題点を抽出して、疾患の認識向上、病態の理解につなげ、早期診断法や治療法について検討する予定である。

ATの原因遺伝子であるATMは2本鎖DNA切断修復において重要な役割を果たしている。2種類の2本鎖DNA切断修復機構（非相同末端結合（NHEJ）、相同組換え修復（HR））と神経系発達との関連およびATM蛋白質、p53蛋白質との関係を調べるため、NHEJ欠損マウス（DNA ligase4 deficiency）とHR欠損マウス（Xrcc2 deficiency）を使用し、それらの発達期大脳皮質における神経細胞死を比較、2種類の2本鎖DNA切断修復機構が神経系発達におよぼす影響について検討した。その結果、ATMは分裂後早期の神経細胞がアポトーシスをおこすために重要であることが示唆され、増殖期の細胞がアポトーシスを起こす過程には重要ではないことを明らかにした。

5) 高IgE症候群

高IgE症候群は、難治性湿疹と血清IgE高値を合併する原発性免疫不全症である。本症候群には、免疫系以外の骨、歯牙などの異常を有する常染色体性優性のものと、免疫系のみで異常を呈する常染色体性劣性のものが知られている。これらの原因遺伝子は、現在明らかにされていないが、Th1細胞への分化障害とTh2細胞への過剰な分化が病態の中心にあると考えられている。典型的な常染色体性劣性の高IgE症候群の症状に、細胞内寄生菌に対する易感染性を合併

する症例の解析からその原因遺伝子の探索を行った。本症例のT細胞は、PMAとIonomycinの刺激後、ほぼ正常にIFN γ を産生するにもかかわらず、IL-12とIL-18の刺激後には、全くIFN γ を産生しなかった。IL-12刺激後のSTAT4のリン酸化が完全に欠損しており、さらにIFN α 刺激後のSTAT4のリン酸化も障害されていた。IL-12とIFN α の両者のシグナル伝達の異常が存在することから、Jakファミリーの細胞内チロシンキナーゼTyk2の欠損が想定された。遺伝子解析の結果、Tyk2のコーディング領域に4ベースの欠失があることを見出した。この遺伝子異常により、Tyk2のタンパクは、全長1187アミノ酸のうち、コドン90がストップコドンとなり、Tyk2の機能的に重要と考えられるすべてのドメインを欠失していた。以上から、Tyk2遺伝子変異が常染色体性劣性高IgE症候群を呈することを世界で初めて明らかにした。

6) 女性X連鎖CGD

X連鎖CGDの保因者の正常好中球数が、10～30%で日光過敏症、discoid lupus、口内炎、5～10%で易感染性、5%未満で重症感染症をきたすといわれている。また、女性には父由来と母由来の二つのX染色体アレルが存在し、加齢などにより時に一方の正常アレルがノンランダムに不活化され女性保因者がCGDを発症する原因の一つと考えられている。このような成人発症女性X連鎖CGDは世界で4例ほど報告されているのみである。わが国初となる成人女性発症のX連鎖CGDを同定した。

7) IRAK4欠損症

IRAK4はToll-like receptor (TLR) やIL-1 receptor (IL-1R) のシグナル伝達に必須な分子である。IRAK4欠損症はグラム陽性球菌、特に肺炎球菌を主体とした易感染性を示し、加齢とともに易感染性が軽減する例も多いが、重症感染症で死亡する例も報告されている。肺炎球菌に対して易感染性を呈した男児がIRAK4欠損症であることをわが国で初めて明らかにした。その弟も遺伝子診断の結果IRAK4欠損症であり、兄弟とも臍帯脱落遅延が認められ、臍

帯脱落遅延がIRAK4欠損症の1症状である可能性が示唆された。兄は2歳時に肺炎球菌による化膿性髄膜炎にて死亡しており、早期診断および感染症予防が重要であることが確認された。IRAK4欠損症ではTLRに対する反応性が低下することの結果を基に、フローサイトメータによりIRAK4迅速スクリーニングの可能性を明らかにした。

8) 自己炎症症候群

TNF受容体関連分子およびシグナル分子の異常が自己炎症症候群を呈することが明らかにされている。責任遺伝子が免疫機能分子であることより原発性免疫不全症として扱われ、発熱や炎症症状を反復することより易感染性を呈する古典的免疫不全と鑑別の上で問題となる。わが国における自己炎症症候群の実態を検討する意味で、全国の小児科専門施設(559施設)にアンケート調査を行い、377部局(67.4%)から回答が得られた。1次アンケートから把握された患者数は57名であり、今後2次調査で責任遺伝子解析の有無など詳細に検討を行う予定としている。

自己炎症症候群のうちCINCA症候群は、慢性髄膜炎それに伴う中枢神経障害、epiphyseal overgrowthに代表される関節障害、生下時より認める蕁麻疹様発疹を特徴とする。現在、責任遺伝子としてCIAS1が同定されているが、約半数の症例でCIAS1遺伝子異常が検出されていない。CIAS1遺伝子の体細胞モザイクにより発症したCINCA症候群の症例を世界で初めて明らかにした。

9) 補体欠損症

補体の第3因子(C3)は補体活性経路の中で重要な位置にあり、その先天性の欠損は易感染性、SLE様の症状など多彩な症状を呈するまれな疾患である。学校検尿で異常を認めた7才男児が血液検査のスクリーニングをうけ、C3が0 mg/dlと著減していること、両親が血縁関係にあることから、易感染性、SLE様症状などはなかったが、遺伝性C3欠損症が疑われた症例の解析を行った。遺伝子解析の結果、患児で

はExon 29に二塩基欠失をホモで、両親はヘテロ認め、遺伝性C3欠損症と診断した。

4. 治療法の改良と遺伝子治療研究

1) 造血幹細胞移植

原発性免疫不全症の唯一の根治療法として、骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植は欠かすことができない。とりわけ、SCID、WAS、X連鎖HIGMおよびCGDでは治療の優先的な選択肢として造血幹細胞移植が考慮される。しかし、わが国における原発性免疫不全症候群に対する造血幹細胞移植は多くの施設で行われており、統一したレジメもなく、治療成績などを含めた実態は明らかでない。本年度から、全国の施設から過去の実施例を集積・解析し、造血幹細胞移植の治療成績の向上を目指し、個々の疾患に則したレジメの作成および専門病院間の連携を図ることとした。

a) 全国アンケート調査

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植について全国アンケート調査を行った。全国の小児科を標榜する559施設にアンケートを送ったところ342施設(61.2%)から回答が得られた。原発性免疫不全症の診断数は重複例も含めSCIDが143例、WASが143例、X連鎖HIGMが87例、XLAが171例、その他が427例であった。造血幹細胞移植数についてはSCIDが100例、WASが51例、X連鎖HIGMが19例、その他が44例であった。造血幹細胞移植の絶対適応であるSCIDは現在2次アンケートを行い、わが国の治療成績をまとめた上で、わが国における治療ガイドラインの作成を計画している。

b) SCIDに対する造血幹細胞移植

名古屋大学では過去24年間にSCID17例に対して造血幹細胞移植が行われている。生存例は17例中12例であり、移植時や移植後の重症感染症罹患、病型が移植成績に影響を与えたと考えられた。免疫能の改善については、生存例12例全例で細胞性免疫能の改善が認められたが、液性免疫能の改善はHLA一致同胞をドナーとした6例と非血縁臍帯血の2例でみられた。HLA一致同胞以外をドナーとした移植における液性

免疫能の改善のためには、今後移植ソースや患者の状態に応じた前処置の有無などにつき再検討が必要と考えられる。

c) WASに対する造血幹細胞移植

北海道大学では、過去10年間にWASの5症例に造血幹細胞移植が行われている。全例が1才までに臨床的/遺伝子学的に診断され、4才までに移植が施行された。移植源は骨髄3例、臍帯血2例であり、ドナーは母1例(保因者)、姉1例(非保因者)、非血縁者3例で、全例がHLA 6/6一致であった。骨髄移植の1例で慢性GVHDを、臍帯血移植の1例で急性および慢性GVHDを認めたが、5例全例に生着が得られ、現在まで完全キメラが継続しており、臨床的に極めて良い状態で生存している。

d) CGDに対する造血幹細胞移植

わが国では1992年に造血幹細胞移植が患者治療に用いられて以来、ここ4~5年急速に増えて、2005年には6例に移植が行われた。近年移植法の進歩により、骨髄非破壊的前処置(RIST)による造血幹細胞移植まで広がり、より状態の安定しない症例でも移植が可能となってきた。これまでに登録された28症例32移植について調査を行い、うち25症例26移植についての造血幹細胞移植の実情を解析出来た。移植ドナーは骨髄19例(兄弟11例、バンク6例、母親2例)、末梢血幹細胞3例、臍帯血4例(兄弟1例、バンク3例)であった。初期は標準的前処置の8例(2例死亡)から始まり、最近ではRIST 11例(死亡例無し)と多くなっている。その他の前処置法も症例の状態に即して採用されていた(7例中2例死亡、拒絶2例)。その結果、22例で骨髄移植が成功し、現在も生存されている。移植後死亡は6例であった。移植前に難治性感染が残存していた症例では17例中3例が死亡した。RIST法については半数でキメラ状態を改善すべく、donor lymphocyte infusion (DLI) を施行されている。慢性肉芽腫症の骨髄移植についてはまだ工夫の必要があると思われた。

2) 安全性を高めたX連鎖SCIDに対する遺伝子

治療法の開発

これまでにフランスおよびイギリスにおいて行われてきたX連鎖SCIDに対する遺伝子治療では、その多くの症例で免疫系の再構築が得られ、有効性が確認されている。しかし、その後15例中3例で、レトロウイルスベクターの遺伝子挿入変異によるリンパ性白血病が発症した。万が一発癌した場合でも癌化した細胞を自殺遺伝子Herpes simplex virus thymidine kinaseで殺せるレトロウイルスベクターを開発した。まず、X連鎖SCID患者から樹立したB細胞株にこのベクターを感染させ、遺伝子導入した γ c鎖の発現と機能を確認した。その後、抗ウイルス薬であるganciclovirによる処理を行い、 γ c鎖発現細胞が経時的消失することを確認した。今後、動物モデルを使用してその有効性を検討の予定である。

3) 遺伝子導入ES細胞由来の樹状細胞を用いた細胞ワクチン療法の開発

胚性幹 (ES) 細胞からin vitroにおいて樹状細胞 (ES-DC) を分化誘導する技術を確立し、遺伝子導入により抗原を発現させたES-DCを用いた細胞ワクチンの開発をめざした基礎検討を行なった。一般にES細胞由来の細胞を用いる医療技術においては、ES細胞とレシピエントの間におけるHLAをはじめとする遺伝的背景の違いが問題になると予測される。しかしな

がら、アロ (同種異系) ES-DCを用いた細胞ワクチンの場合は、ES-DCに発現するHLAの一部がレシピエントと共有されていれば、そのHLAに拘束された抗原特異的なT細胞を活性化して、抗原に対する免疫応答を惹起することが可能であると考えられる。この仮説をマウスのシステムを用いて実証した。すなわち、MHCの一部を共有するセミアロジェニックなマウスES-DCの投与により、細胞ワクチン効果が得られることを確認した。

5. ホームページの充実と患者QOLの改善

ホームページを通じての患者・家族からの問合せがあり、その対応には分担研究者間で密に連携をとりながら鋭意努めているところである。本年度も、患者・家族会では講演や医療相談に参画した。患者・家族会の永年の悲願であった免疫グロブリン用量の見直しについて厚生労働省に研究班として要望するとともに、日本小児感染症学会に免疫グロブリン用量の見直しの要望書の提出を働きかけた。原発性免疫不全症候群は比較的まれな疾患であることより、患者・家族にとって安心して治療に専念できる専門病院情報に対する希望が強い。そこで、小児科を標榜する全国の施設に専門病院として開示が可能か否かを問い合わせ、66施設を原発性免疫不全症候群の専門病院として担当医と連絡先を付してホームページに掲示した。また、個々の疾患の確定診断に必要な遺伝子診断の可能な29施設をホームページに載せた。このことにより、患者・家族や主治医に便宜が図られるものと期待される。

Ⅲ 分担研究報告

原発性免疫不全症候群症例登録について

岩 田 力（東京家政大学家政学部児童学科教授）

【研究要旨】

従来の方法にしたがい登録事業を行った。17例の新規登録を得た。Interleukin-1 receptor associated kinase-4欠損症の兄弟例のように稀少な症例の登録を得た。今年度はさらに、厚生労働省特定疾患治療研究事業において認定された原発性免疫不全症は、どのようなものがあるかを調査した。許可を得て貸与された資料は、平成13年から16年における新規並びに更新されたものから、個人情報にかかるものが除かれた資料であった。合計831名が原発性免疫不全症として認定されており、主な疾患についてはCVID 136名（16.4%）、CGD 97名（11.7%）、XLA 93名（11.2%）、IgA欠損症 52名（6.3%）、IgGサブクラス欠損 26名（3.1%）、WAS 23名（2.8%）、SCID 16名（1.9%）であった。その他、無ガンマグロブリン血症 53名（6.4%）、低ガンマグロブリン血症 60名（7.2%）であり、また原発性免疫不全症とのみ記載されているものが31名（3.7%）であった。奇妙なことに病名の記載が無いものが77名（9.3%）、意味不明な記載が6名（0.7%）に見られた。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群には100を超える多くの疾患が含まれている。その多くは時に致死的であり、早期の診断と治療開始が必須の疾患である。近年原発性免疫不全症候群においても疾患の責任遺伝子の同定が進み、特に家族歴があるような症例では、発症前からの早期診断も可能になっている。しかし依然として原因不明のまま病態生理も解明されず、従って有効な治療手段も確立していない疾患も存在する。これらの疾患群に対して、本研究班では、約30年前から日本国内の症例の集積に努め、登録事業を行ってきた。多くの患者を発掘し、症例の詳細を記録することで、わが国の研究者に対して疾患の病因、病態生理の解明並びに治療法の改善のための研究に便宜を供与してきた。本研究では従来から行っている登録事業を継続し、症例の集積に務めることをひとつの目的とした。

平成5年度に原発性免疫不全症候群は、国の特定疾患に組み込まれ、医療費の支給対象となった。医療受給者を決定するため患者調査票が作成され、平成13年度以降はその臨床調査個人票は個人情報

は保護しつつ電子化された。このように、本研究班における症例の登録は継続されている一方で、国においては少なくとも医療費を支給している患者についての記録が存在していることになる。従って今年度は第二の研究として、国における原発性免疫不全症候群医療受給者の電子化された情報より疾患の把握状況を調べ、従来からの登録事業結果と比較検討した。

B. 研究方法

今年度も従来と同様に、わが国における原発性免疫不全症候群に関する症例報告を、日本小児科学会総会、各地方会、日本小児感染症学会、日本臨床免疫学会、日本免疫学会等の学会発表および原著論文を渉猟し、新規と思われる症例に関し、発表演題もしくは論文の著者へ直接登録依頼状と登録票（現行のC票）を郵送することにより、本研究班への登録を依頼した。この依頼に回答され主治医から返送された登録票は、そのままファイリングするとともに、既に電子化されているC票のみの集計ファイルへ転記し、ファイルの更新をはかった。倫理面への配慮は、これらのファイル

を専用の施錠できるキャビネットへ収納し、かつ施錠できる部屋にて保存することで、不特定多数のものから秘匿することによって行った。また電子化されたファイルは、本登録事業担当者のみがアクセスできるコンピューターで管理した。

厚生労働省健康局疾病対策課へ特定疾患臨床調査個人票の使用許可願いを提出し、個人情報の守秘の誓約のもと、平成13年度から16年度の間更新および新規症例の電子化されたファイルの閲覧を許可された。ファイル記載事項から判定できる疾患名、性別などの情報から、総数に対する各疾患の割合を算出した。

C. 研究結果

今年度は、平成18年2月24日現在、延べ71施設に登録依頼状を発送し、11施設から17例（男15例、女2例）の登録票の返送があった。内訳は以下の通りである。Severe combined immunodeficiency (SCID) 4例（CD3 δ 欠損症の姉弟例、X-linked SCID兄弟例）、Omenn症候群1例（RAG1欠損症でありながらOmenn症候群を呈したものの、男児）、interleukin-1 receptor associated kinase-4 (IRAK-4) 欠損症の兄弟例、X-linked agammaglobulinemia (XLA) 2例、common variable immunodeficiency (CVID) 2例（男児）、chronic granulomatous disease (CGD) 2例（いずれも伴性型）、hyper IgM症候群1例（伴性型）、IgA欠損症1例（女児）、X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) 1例、hyper IgE症候群1例（男児）というものである。以上の登録例の集計を表1に、現行のC票による登録の集計を表2に示す。ただし、表1においては従来からの分類にしたがっているため、Omenn症候群は重症複合免疫不全症（SCID）のなかにいれ、XLPは、その他の中に含めている。また、IRAK-4欠損症はこれまでのいずれの分類にも該当しないため新たな項目を追加した。

特定疾患医療受給者証交付の際記入する臨床調査個人票の利用に関して承諾を得ている症例は平成13年より電子化されているが、そのファイルの研究目的のための閲覧を厚生労働省健康局疾病対

策課へ申請し、許可を得た。送付されたファイルは、途中で様式変更があったために平成13年～15年の旧様式によるものと、新様式による平成15年新規並びに継続申請分、そして16年の新規並びに継続申請のデータであった。これらのデータは、臨床調査個人票記載項目の中の個人情報に触れる部分は削除されている。即ち個人名は数値化されていた。臨床診断名欄に記載されている病名、および後述の遺伝子診断等を元にして判断した病名から集計すると、平成15年の新規症例は26名（男16名、女10名）、平成16年の新規症例は24名（男12名、女12名）であり、内訳はそれぞれ表3、4に示す。

表3. 平成15年新規症例

臨床診断名	数(%)	男	女
Agammaglobulinemia	1(3.8)	1	0
CGD	1(3.8)	1	0
CVID	8(30.8)	5	3
EDA-ID	1(3.8)	1	0
Good syndrome	1(3.8)	0	1
Hyper IgE syndrome	1(3.8)	0	1
Hyper IgM syndrome	2(7.7)	1	1
IgA def.	1(3.8)	0	1
IgG subclass def.	1(3.8)	0	1
Neutropenia	1(3.8)	0	1
SCID	2(7.7)	2	0
Schimke Immuno-Osseous Dysplasia	1(3.8)	0	1
Wiskott-Aldrich syndrome	3(11.5)	3	0
XLA	2(7.7)	2	0
合計	26(100)	16	10

表4. 平成16年新規症例

臨床診断名	数(%)	男	女
CGD	2(8.3)	2	0
CVID	15(62.5)	6	9
Hyper IgE syndrome	1(4.2)	0	1
IgA def.	1(4.2)	0	1
SCID	2(8.3)	1	1
XLA	2(8.3)	2	0
不明	1(4.2)	1	0
合計	24(100)	12	12

D. 考 察

今年度の新規登録数は17例であるが、登録依頼を発送したのが比較的遅くなってしまったために、本報告書記載時点において、回収率は15.5%にとどまっている。今少し増加することが予想されるが、今年度に見られる大きな特徴を一つ指摘する。それは、個人情報保護法との関連で、患者個人名の登録票への記載を拒否する旨通告してきた施設が複数あることである。生年月日の記載も同時に不可能であるとの通告もあった。本登録の一つの特徴は、症例の疾患としての特徴を把握することと、稀少な疾患においては、国内のいくつかの施設が関与していることも多いため、重複した登録を避けるために個々の症例を詳しく把握することである。そのためには氏名と生年月日の情報が重要であった。しかし、法律上の制約が生じることがはやむを得ず、今後は各施設における患者固有番号（unique patient number, UPN）で登録し、また生年月日も、生年のみの情報を登録することで、極力個別の同定を図って行かざるを得ない。このことは、特定疾患医療受給者の臨床調査個人票を参照する場合も同様である。

厚生労働省特定疾患治療研究事業で用いられている臨床調査個人票から、患者の個人情報に触れない部分の電子化情報を閲覧しまとめたが、それらは平成13年から16年における継続申請および新規申請分であった。総数は831名と多数であったが、いわゆる小児年齢である15歳未満は216名であり、全体の26.0%と少数であった。また、表1もしくは表2と表5を比較すると明らかであるが、細胞性免疫不全が前面に立つ疾患群と抗体産生不全を主とする疾患群の割合が大きく異なることも特徴である。このことは、表1および表5において、表2のように、hyper IgM症候群を細胞性免疫不全を主とする群に移動させても大きな変化はない。臨床調査個人票における小児年齢群の低値と同様、このことは、あくまでも生存して医療費の受給を受けているものの集計であるということと説明されよう。

電子化された臨床調査個人票を閲覧することで生じた疑問は、原簿から電子化ファイルに入力す

る際の誤りをチェックする機能はないのではないかという点と、すべてを入力することが徹底されていない可能性があるという点である。それは、単純な入力ミスが発見（生年の誤りや手書きの原簿の判読の誤り）や、未記載の項目が多いと言うところから判断した。この未記載の項目が多いと言うことは、新規登録例においても臨床診断名が記載されていない例がある事から考えると、上記の、すべてを入力することが徹底されていない可能性すなわち、入力側における何らかの判断があって敢えて未入力とされた可能性を考慮する。事実臨床診断名が記載されていない例は77例もある。また臨床診断名を記載すべきところ、それに該当せず、解釈に苦しむ記載もあった。また原発性免疫不全症とのみ記載されているものも31例あり、検査所見の記載がないことも相俟ってこれが原簿そのものの記載であるとする、認定審査にかかわる疑問も生じてくる。臨床診断の精度に関する問題点として、今後解決して行かなくてはならない。

E. 結 論

およそ30年以上にわたる登録事業の継続と、特定疾患医療受給者の臨床調査個人票の閲覧許可を得て疾患の分布を調査した。稀少な疾患の原因、病態生理の把握並びに治療法の開発においてわが国における原発性免疫不全症候群症例登録は重要であり、かつ臨床調査個人票においてはそれらを調査することによって、臨床診断の精度を上げることの重要性も指摘した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

岩田 力：免疫不全 小児科臨床58(12)：2435-2455, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

2006年2月25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	93	26	119	9.4	0	0
ADA 欠損症	6	3	9	0.7	0	0
PNP 欠損症	0	1	1	0.1	0	0
MHC Class II 欠損症	0	0	0	0	0	0
細網異形成症	1	0	1	0.1	0	0
ZAP70 欠損症 (CD8 欠損症)	1	1	2	0.2	0	0
CD4 欠損症	2	0	2	0.2	0	0
IRAK-4 欠損症	2	0	2	0.2		
小計	105	31	136	10.7	0	0
伴性無γグロブリン血症	135(+36)	1	136(+36)	10.7	1	0.7
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	0
IgM 増加を伴う免疫不全症	37	11	48	3.8	4	8.3
免疫グロブリン重鎖遺伝子欠損症	0	0	0	0	0	0
カッパ鎖欠損症	0	0	0	0	0	0
IgA 欠損症	59	51	110	8.7	15	13.6
IgG サブクラス欠損症	21	5	26	2.1	0	0
IgM 欠損症	8	5	13	1.0	5	38.5
CVID	110	60	170	13.4	21	12.5
乳児一過性低γグロブリン血症	28	15	43	3.4	0	0
その他の抗体不全症	5	0	5	0.4	1	20.0
小計	404(+36)	148	552(+36)	43.6	47	8.5
Wiskott-Aldrich 症候群 (X-linked thrombocytopenia) (内数)	86 (1)	(2)	86(88) (1)	6.9	0	0
Ataxia telangiectasia	43	36	79	6.2	1	1.3
DiGeorge 症候群 (DiGeorge anomaly)	31	16	47	3.7	0	0
その他の胸腺低形成症	5	4	9	0.7	0	0
小計	165	58	223	17.6	1	0.4
短肢侏儒を伴う免疫不全症	1	4	5	0.4	0	0
高 IgE 症候群	26	24	50	3.9	0	0
慢性皮膚粘膜カンジダ症	7	9	16	1.3	2	12.5
胸腺腫を伴う免疫不全症	5	5	10	0.8	10	100.0
小計	39	42	81	6.4	12	14.8
慢性肉芽腫症	160(+55)	21(+7)	181(+62)	14.3	2	1.1
Chédiak-Higashi 症候群	9	9	18	1.4	0	0
その他の食細胞機能異常症	12	11	23	1.8	0	0
小計	181(+55)	41(+7)	222(+62)	17.5	2	0.9
補体成分の欠損症	14	16	30	2.4	7	23.3
その他	14	9	23	1.8	1	4.3
合計	922(+91) (72.6)	345(+7) (27.4)	1267(+98) (100.0)		70 (5.5)	

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

註 5: その他の食細胞機能異常症の中に Kostmann syndrome と LAD type 1 を含めた。

註 6: その他の中に、IPEX、EDA-ID (低汗性外胚葉形成不全を伴う免疫不全症)、XLP などを含めた。

表 2. C票による原発性免疫不全症候群登録症例数 (1992年以降)

厚生労働省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班

2006年2月25日現在

疾患	登録総数			%
	男	女	合計	
重症複合免疫不全症 (XSCID)	41 (14)	13	54 (14)	11.0
(ADA 欠損症)	(2)	(3)	(5)	
(CD3δ def.)	(1)	(1)	(2)	
Omenn syndrome	4	1	5	1.0
(RAG1 deficiency)	(1)		(1)	
ZAP70 欠損症 (CD8 欠損症)	1	1	2	0.4
CD4 欠損症 (疑診 1 例を含む)	3	0	3	0.6
IgM 増加を伴う免疫不全症 (XHIM)	21 (15)	7	28 (15)	5.7
その他の combined immunodeficiency	2	3	5	1.0
IRAK-4 欠損症	2	0	2	0.4
小計	74	25	99	20.1
伴性無γグロブリン血症	71	1	72	14.6
成長ホルモン欠損を伴う無γグロブリン血症	1	0	1	0.2
IgA 欠損症	9	7	16	3.3
IgG サブクラス欠損症	16	4	20	4.1
CVID (common variable immunodeficiency disease)	30	11	41	8.3
乳児一過性低γグロブリン血症	2	2	4	0.8
その他の抗体不全症	3	0	3	0.6
小計	132	25	157	31.9
Wiskott-Aldrich 症候群 (X-linked thrombocytopenia) (内数)	36 (1)	(1)	36(37) (1)	7.5
Ataxia telangiectasia	11	11	22	4.5
Bloom 症候群	1	0	1	0.2
DiGeorge 症候群 (DiGeorge anomaly)	8	8	16	3.3
その他の胸腺低形成症 (Nezelof 症候群)	0	1	1	0.2
小計	56	21	77	15.7
短肢侏儒を伴う免疫不全症	1	2	3	0.6
高 IgE 症候群	14	10	24	4.9
慢性皮膚粘膜カンジダ症	3	2	5	1.0
胸腺腫を伴う免疫不全症	0	1	1	0.2
小計	18	15	33	6.7
慢性肉芽腫症	76	8	84	17.1
Chédiak-Higashi 症候群	2	4	6	1.3
Leukocyte adhesion deficiency	1	1	2	0.4
好中球減少症	2	4	6	1.2
小計	81	17	98	19.9
補体成分の欠損症	7	7	14	2.8
その他				
ICF syndrome	1	1	2	0.4
Hoyeraal-Hreidarsson syndrome	1	0	1	0.2
ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome)	1	0	1	0.2
XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome)	2	0	2	0.2
慢性活動性 EBV 感染症	0	1	1	0.2
IPEX syndrome	1	0	1	0.2
低汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症	2	1	3	0.6
その他	3	0	3	0.6
小計	11	3	14	2.8
合計	379 (77.0)	113 (23.0)	492 (100)	100