

表 5. 臨床調査個人票による平成13年から16年のまとめ（継続および新規症例）

疾患名	男	女	合計	%	遺伝子検索（数）	備考
SCID	11	5	16	1.9	6	
ADA def.	1	4	5	0.6	3	1名減の可能性
CD3 def.	1	0	1	0.1		
Combined immunodef.	3	5	8	1.0		
小計	16	14	30	3.6		
XLA	92	1	93	11.2	70	
Agammaglobulinemia	44	9	53	6.4	0	
Hyper IgM syndrome	20	8	28	3.4	10	
IgA def.	15	37	52	6.3		
IgG subclass def.	15	11	26	3.1		
IgM def.	0	2	2	0.2		
CVID	77	59	136	16.4		
Hypo-gammaglobulinemia	26	34	60	7.2	4	
Selective Ig def.	1	0	1	0.1		
小計	290	161	451	54.3		
Wiskott-Aldrich syndrome	23	0	23	2.8	13	
Ataxia telangiectasia	4	1	5	0.6	2	
Bloom syndrome	1	0	1	0.1	0	
DiGeorge anomaly	9	3	12	1.4	4 or 5 (22q11.2)	
Thymic dysfunction	0	1	1	0.1		
小計	37	5	42	5.1		
Hyper IgE syndrome	20	19	39	4.7		
CMCC	6	6	12	1.4		
APECED	0	1	1	0.1	1 (AIRE)	
Good syndrome	3	5	8	1.0		
小計	29	31	60	7.2		
CGD	84	13	97	11.7	37	
Chédiak-Higashi syndrome	1	0	1	0.1		
Cyclic neutropenia	1	1	2	0.2		
Leukocyte adhesion deficiency	0	1	1	0.1		
Myeloperoxidase def.	1	0	1	0.1		
Neutropenia	1	3	4	0.5		
小計	88	18	106	12.8		
補体欠損症	1	2	3	0.4		
Hereditary angioedema	0	3	3	0.4		
小計	1	5	6	0.7		
Chronic active EBV	1	0	1	0.1		
EDA-ID	2	0	2	0.2	1	
ICF syndrome	1	0	1	0.1		
Primary immunodeficiency	20	11	31	3.7		
Schimke immuno-osseous dysplasia	0	1	1	0.1		
XLP	1	1 (?)	2	0.2		
その他	10	5	15	1.8		
小計	35	18	53	6.4		
病名無し	45	32	77	9.3		
不明（記載がおかしいものを含む）	2	4	6	0.7		
合計	543	288	831	100		

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

森 尾 友 宏 (東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学分野助教授)

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教授)

【研究要旨】

小脳失調と毛細血管拡張を伴う免疫不全症 (Ataxia telangiectasia : 以後ATと略す) は、比較的稀な疾患 (40,000人から100,000人に1人) である。免疫不全症に分類されるが、小脳失調を主体とし、毛細血管拡張を認める年齢が6歳前後であること、疾患への認識が不十分であることなどから、診断に至る症例数—特に小脳失調のみを呈する時点で診断にいたる症例数—は多くないと考えられている。今まで日本においてATの全国調査が行われたことはなく、患者数、症状、フォローアップ施設などの情報は明らかでない状況にある。今回、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ったところ、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%に免疫不全症を認めた。耐糖能異常や、低身長を示す症例もあった。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。現在2次アンケートを行い、結果を回収しているところである。今後さらに詳細な症状・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、さらに早期診断法、治療法を模索したい。

A. 研究目的

ATは比較的稀な原発性免疫不全症であるが、主体となる症状が小脳失調であること、免疫不全症を呈する患者は70%程度であること、毛細血管拡張の出現は6歳前後 (平均) であることなどから、診断に至っていない症例、小児血液・免疫専門医にフォローされていないあるいは併診されていない症例も多いことが予想される。

ATの責任遺伝子は *ataxia telangiectasia mutated (ATM)* であることが判明しており、ATM分子に関する基礎的研究の進歩は著しいが、一方臨床に根ざした研究成果を顧みると、患者の主症状である小脳失調、毛細血管拡張、代謝異常の病態解明は進んでいない。また将来的には、身体が不自由になり、あるいは悪性腫瘍を高率に発生するという事実にも関わらず、DNA損傷修復異常のために、根治的な治療方法である造血幹細胞移植も選択できず、治療法の開発が滞っている。さらに、初期には小脳失調のみが前面に現れるた

めに、確定診断に至っていない症例も数多いと考えられる。

今回全国アンケートを行う目的は、

- (1)患者数及びフォローアップ施設の把握
- (2)診断時年齢調査
- (3)症状・臨床所見の把握と解析-問題点の抽出の3つである。

さらに、基礎的な検討として将来的に

- (1)ATM遺伝子変異・付加遺伝子多型と症状・所見の相関
- (2)ATM異常・ATM hetero異常と染色体異常—悪性腫瘍—の発生の関係
- (3)ATMの脂肪細胞分化・インスリンシグナル経路への関与
- (4)ATMの免疫グロブリンクラススイッチへの関与

などを調べることにより、病態の理解と治療法の模索を行いたいと考えた。

アンケート調査を解析後にはさらに、早期発見・

適切な医療提供に向けて「疾患に対する認識」の向上を目指し、遺伝カウンセリング・フォローアップ・情報提供など意見交換の場を設立したいと考えている。

B. 研究方法

全国の小児科、神経内科、神経専門施設661施設、1223部局に、封書方式にてアンケート調査を行った。663部局（54.2%）から回答が得られた。またアンケートには、AT診断の手引き（表1）を同封した。

（倫理面への配慮）

患者の特定できないアンケート調査であり、倫理面への配慮は特に必要としないと判断した。

C. 研究結果

アンケート内容を表2に、アンケートのまとめを表3に示す。現在のところ87名の患者が把握されている。症状としては全例で小脳失調を認めていた。毛細血管拡張は予想に反して高頻度で認められており、「毛細血管拡張症状」をもって臨床的確定診断に至ったのではないかと予想される。毛細血管拡張は特徴的かつ印象的な症状ではあるが、疾患名の一部になっていること、毛細血管拡張出現の平均が6歳であり、その時点では小脳失調症状が出現しており、既にDNA損傷を与える環境にも曝されていること、などが問題である。特徴的な小脳失調が出現したときに鑑別診断としてATがあがってくるのが望まれる。この際、診断に有用な所見は、 α フェトプロテインの上昇であるが、92%の症例で、早期より明らかな高値を示していた。

いわゆる免疫不全症状は54%に、悪性腫瘍の発生は24%に観察されていて、この疾患がDNA損傷修復異常症の範疇に入り、一般に考えられているように免疫不全症が前面に立つものではないことを改めて確認された。一方、IgG（IgG2）、IgA、あるいは（IgE）の低下は検査が行われた症例の70%で認められ、診断の一助になることが予想される。なお、遺伝子解析が行われ、確定診

断に至った症例は27症例であった。

平成17年12月に二次アンケートが送付され、現在アンケート結果を回収中である。二次アンケートではさらに、以下の項目について詳細な質問事項が用意されている。

家族歴（悪性腫瘍）

○経過及び死亡原因

○小脳失調の詳細と発症時期

○感染症の種類と発症時期

○悪性腫瘍の種類・表現型・遺伝子異常・治療成績

○自己免疫疾患・内分泌疾患

○遺伝子変異

○染色体異常

○免疫学的所見：リンパ球サブセット・TCRレパートア、免疫グロブリン・EBV抗体価

○脂質・代謝関連所見及びデータ

○知能テスト・画像所見

○治療内容

二次アンケートは55施設に送付され、24施設から回答を得ている。今後回収と解析を進める予定である。

D. 考察

今回のアンケート調査によって初めて、日本におけるAT患者を把握する手がかりが出来たと考えている。遺伝子倫理審査委員会の承認を得た施設でフォローされ、遺伝子解析を希望する患者に対しては、今後遺伝子解析を進め、適切な遺伝カウンセリングを受けていただくべく調整をはかる予定である。

またAT患者に附随する様々な症状（耐糖能異常、低身長など）、社会的問題点（リハビリテーション、社会的支援、家族の会など）、更なる障害の予防（電離放射線、活性酸素への暴露の制限など）について、深く解析すると共に、情報を集約して発信することにより、患者の早期診断、より良いフォローアップ体制が確立するものと期待される。

分担研究者の所属するグループは、ATM異常により、G2/M checkpointに異常を来たし、

topoisomerase II阻害剤などのDNA損傷シグナルを与えた際に、染色体に傷を持ったまま細胞分裂に至り、さらには染色体転座が生じることを、in vitro実験系で明らかにした。今後、臨床的な解析と、基礎分野での研究が融合することにより、この疾患の理解がさらに深まることが期待できる。

E. 結 論

今回の研究によって日本におけるAT患者を把握する取り掛かりができた。今後の詳細な臨床データ解析、遺伝子診断、情報の発信により、患者に対するより良いフォローアップ体制、治療体制が確立することができると確信している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Tsuji Y, Imai K, Kajiwara M, Aoki Y, Isoda T, Tomizawa D, Imai M, Ito S, Maeda H, Minegishi Y, Ohkawa H, Yata J, Sasaki N, Kogawa K, Nagasawa M, Morio T, Nonoyama S, Mizutani S. Hematopoietic stem cell transplantation for 30 patients with primary immunodeficiency diseases: 20 years experience of a single team. *Bone Marrow Transplant.* 2006 37:469-77.

2. Imai K, Shimadzu M, Kubota T, Morio T, Matsunaga T, Park YD, Yoshioka A, Nonoyama S. Female hyper IgM syndrome type 1 with a chromosomal translocation disrupting CD40LG. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Mar;1762(3):335-40.

3. Imai K, Zhu Y, Revy P, Morio T, Mizutani S, Fischer A, Nonoyama S, Durandy A.

Analysis of class switch recombination and somatic hypermutation in patients affected with autosomal dominant hyper-IgM syndrome type 2. *Clin. Immunol.* 2005; 115: 277-85.

4. Nakada S, Katsuki Y, Imoto I, Yokoyama T, Nagasawa M, Inazawa J, Mizutani S. Early G2/M checkpoint failure as a molecular mechanism underlying etoposide-induced chromosomal aberrations. *J Clin Invest.* 2006;116:80-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1. 診断の手引き

毛細血管拡張・小脳失調を伴う免疫不全症 (Ataxia telangiectasia) 診断の手引き (参考)

[症 状]

1. 歩行開始と共に (12ヶ月から18ヶ月ごろに) 明らかになる歩行失調 (体幹失調) : 必発症状
徐々に確実に進行する (2歳から5歳までの間には進行がマスクされることもある)。
2. 小脳性構語障害・流涎
3. 眼球運度の失行 (眼球運動のコントロールが困難)、眼振
4. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張
←6歳ごろまでに明らかになるが、6歳以降までわからないことも多い。
5. 免疫不全症状 (感染症を繰り返す、感染症の重症化、日和見感染) :
←30%では免疫不全症状を認めない。
6. 悪性腫瘍発生頻度が高い。
7. そのほか: 発育不良や内分泌異常を認めることがある。

[検査データ]

1. α フェトプロテインの上昇 (2歳以降: 95%以上で認められる)
2. IgG (IgG2), IgA, (IgE) の低下 (70%で認められる)
3. CD4陽性細胞中のCD4+CD45RO+細胞の比率の増加
4. CEAの増加 (認めることがある)
5. そのほか: リンパ球、線維芽細胞での染色体異常 (切断、再構成)
電離放射線照射によるリンパ球、線維芽細胞の生存が悪い。

[鑑別診断]

Friedreich's ataxia: 特に失調症状が年長で明らかになった場合
鑑別のポイント

- ・発症がより遅い
- ・凹足・脊椎後側彎症の存在
- ・脊髄後索、側索を含む脊髄性失調 (Rombergサイン陽性)
→ A-Tのほかの症状・所見などから除外。

表 2. アンケート調査内容

Ataxia telangiectasia 患者調査用紙

I. 貴科において Ataxia-telangiectasia 患者を

(いずれかに○をつけてください)

1. 過去に診療したことがある。
2. 現在診療している。
3. 診療したことがない。

→ 1, 2 に○をつけた方は II, III, IV, V にもご回答をお願いします。

II. 患者数と性別を教えてください。

1. 患者数 _____ 名
2. 性別 男性 _____ 名 女性 _____ 名

III. 症状について

(患者さんそれぞれにつき、いずれかに○をつけてください)

	患者	1	2	3
1. 小脳失調		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)
2. 眼球結膜 and/or 皮膚の毛細血管拡張		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)
3. 免疫不全症		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)
4. 悪性腫瘍 (腫瘍の種類: _____)		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)
5. そのほか (具体的に ご記載ください: _____)		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)

IV. 検査データについて

(患者さんそれぞれにつき、いずれかに○をつけてください)

	患者	1	2	3
1. α-fetoprotein の上昇		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)
2. IgG (IgG サブクラス), IgA, IgE のいずれかが低値		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)
3. 電離放射線に高感受性		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)

V. 遺伝子診断について

(患者さんそれぞれにつき、いずれかに○をつけてください)

	患者	1	2	3
1. 実施済み		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)
2. 未実施		(あり・なし)	(あり・なし)	(あり・なし)

→ 診断のための検査を希望される方は□に✓を入れてください。 □検査希望

貴施設名 _____

診療科名 _____

ご氏名 _____

電話番号 _____ (_____)

FAX 番号 _____ (_____)

Email address _____ @ _____

貴重な時間をお割きいただきありがとうございました。
二次調査の際にもよろしくご協力お願いいたします。

表 3. 1次アンケート調査結果

回答数	663 部局/1223 部局(661 施設) : 54.2%	
患者診療施設		
大学病院		26 施設
総合病院		21 施設
小児病院		5 施設
神経専門施設		5 施設
小児科で診療		78 名
神経内科で診療		13 名
患者数	91	→ 87 名
現在診療中		33 名
過去に診察したことがある		54 名
症状		
小脳失調	79/79	(100%)
毛細血管拡張	68/79	(86%)
免疫不全症	43/79	(54%)
悪性腫瘍	18/76	(24%)
そのほか:		
耐糖能異常・糖尿病	4 例	
精神運動発達遅延	3 例	
低身長	1 例	
血小板減少症	1 例	
検査データ		
α fetoprotein の上昇	56/61	(92%)
IgG(IgG2), IgA, (IgE)の低下	43/61	(70%)
IR 高感受性	15/20	(75%)

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

金 兼 弘 和 (富山大学医学部小児科講師)

宮 脇 利 男 (富山大学医学部小児科教授)

【研究要旨】

原発性免疫不全症は120以上の疾患からなるが、患者数の約半数を占めるのはSCID、WAS、HIM、XLA、CGDである。またSCID、WAS、XHIM、CGDに対する唯一の根治的治療は造血幹細胞移植である。しかし全国の施設で移植が行われており、その実態は明らかではない。そこで主な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。診断数は重複例も含めSCIDが143例、WASが143例、XHIMが87例、XLAが171例、その他が427例であった。また造血幹細胞移植数はSCIDが100例、WASが51例、XHIMが19例、その他が44例であった。特に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中である。

A. 研究目的

原発性免疫不全症は120以上の雑多な疾患からなるが、患者数の約半数を占めるのは重症複合免疫不全症(severe combined immunodeficiency; SCID)、Wiskott-Aldrich症候群(Wiskott-Aldrich syndrome; WAS)、高IgM症候群(hyper IgM syndrome; HIM)、X連鎖無ガンマグロブリン血症(X-linked agammaglobulinemia; XLA)、慢性肉芽腫症(chronic granulomatous disease; CGD)である。そのうちSCID、WAS、XHIM、CGDに対する治療として遺伝子治療も一部では行われているものの、唯一の根治的治療は骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植である。わが国において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、統一したレジメンもなく、その実態は明らかではない。CGDに対する造血幹細胞移植に関する調査はすでに布井らによって行われているため、SCID、WAS、XHIMに対する造血幹細胞移植の実態を知るべく全国に施設にアンケート調査を行った。

B. 研究方法

全国の小児科を標榜する559施設に表1に示す質問内容について往復はがきにてアンケートを送ったところ、342施設から回答が得られ、回収率は61.2%であった。

質問1：原発性免疫不全症の患者さまをこれまで何人診断されましたか。

質問2：上記患者さまは遺伝子診断で確定されていますか。

質問3：造血幹細胞移植は何人に行いましたか。

質問4：何人の原発性免疫不全症の患者さまに免疫グロブリン補充療法を行っていますか。

質問5：原発性免疫不全症の専門病院として患者さまにご紹介してもよろしいでしょうか。

表1. アンケート調査内容

(倫理面への配慮)

無記名のアンケート調査であり、倫理面への配慮は特に必要としない。

C. 研究結果

SCID、WAS、XHIM、XLAの診断数はそれぞれ143例、143例、87例、171例あり、その他の疾患も427例あった(表2)。しかし一人の患者が

疾患名	診断数	遺伝子診断数
SCID	143	78
WAS	143	100
XHIM	87	72
XLA	171	117
その他	427	98

表 2. 原発性免疫不全症の診断数

疾患名	症例数
SCID	100
WAS	51
XHIM	19
その他	44

表 3. 造血幹細胞移植数

複数に施設でフォローされている重複例も含まれていると考えられ、実数はやや少ないかもしれない。これらの疾患ではSCIDの一部を除き原因遺伝子はすでにわかっており、遺伝子診断が可能である。そこで遺伝子診断によって確定診断されている症例数についても調査を行った。その結果、遺伝子診断数はSCID、WAS、XHIM、XLA、その他でそれぞれ78例 (55%)、100例 (70%)、72例 (83%)、117例 (68%)、98例 (23%) であった。その他の疾患では原因遺伝子がわかっていないものも多く、遺伝子診断されているものは少ないが、SCID、WAS、XHIM、XLAでは6-8割が遺伝子診断によって確定されていた。

SCID、WAS、XHIMに対して一部では遺伝子治療が行われているものの、唯一の根治的治療は造血幹細胞移植である。そこでこれらの疾患における造血幹細胞移植数について調査した。SCID、WAS、XHIM、その他の疾患における造血幹細胞移植数はそれぞれ100例 (70%)、51例 (36%)、19例 (22%)、44例 (10%) であった (表 3)。

XLAに代表される抗体産生不全症では免疫グロブリン補充療法が主たる治療である。そこで今回のアンケートで免疫グロブリン補充療法がどの程度行われているかについても調査を行った。免疫グロブリン補充療法はSCID、WAS、XHIM、XLA、分類不能型免疫不全症 (CVID)、その他の疾患ではそれぞれ29例 (20%)、1例 (1%)、15例 (17%)、134例 (78%)、55例、56例であった。XLAでは約8割で免疫グロブリン補充療法が行われていたが、それ以外の疾患ではそれほど多くの患者で免疫グロブリン補充療法は行われていなかった。

原発性免疫不全症は比較的稀な疾患であり、専

門医も少ない。患者もどの病院を受診したらよいか迷うことがしばしばである。そこで今回のアンケート調査で原発性免疫不全症の専門病院として患者に紹介してもよいかについても質問を行った。その結果68施設より回答が得られた。これらの68施設に対してホームページへの公開の同意、造血幹細胞移植が可能かどうかの確認、担当医について再度アンケートを行った。その結果は当大学のホームページ (<http://www.toyama-mpu.ac.jp/md/pedi/mennHp/body/hospital.html>) に掲載した。

D. 考 察

今回のアンケート調査によって主な原発性免疫不全症 (SCID、WAS、XHIM、XLA) の実態が明らかになった。重複例もあると考えられ、実数はそれよりも少ないかもしれないが、SCIDの100例で造血幹細胞移植が行われていることが明らかになった。特にSCIDでは造血幹細胞移植は絶対適応であり、救命のためには速やかに造血幹細胞移植を行う必要がある。そこでSCIDに対する造血幹細胞移植の在り方を考えるためにSCIDミーティングのメンバーを募った (表 4)。今後はこのメンバーが集まり、SCIDの移植成績について2次アンケートを行い、わが国のSCIDの移植成績をまとめる予定である。その成績を基にわが国のSCIDに対する移植ガイドラインを作る準備を進めたい。

施 設	メンバー
東北大学	土 屋 滋 久間木 悟
北海道大学 防衛医科大学校	有 賀 正 野々山 惠 章 辻 陽一郎
東京医科歯科大学	今 井 耕 輔 森 尾 友 宏
信州大学	上 松 一 永
富山大学	金 兼 弘 和
名古屋大学	蒲 池 吉 朗
九州大学	高 田 英 俊

表 4. SCIDミーティングメンバー

E. 結 論

今回の研究によって原発性免疫不全症の造血幹細胞移植治療が全国の施設で多数例行われていることが明らかになった。特にSCIDは100例で造血幹細胞移植が行われていた。SCIDは造血幹細胞移植が絶対適応であり、移植成績の向上のためには速やかに適切な移植を行うことが大切である。そのため今回の調査結果をもとにワーキンググループにてSCIDの移植について2次アンケートを行い、わが国の移植成績をまとめ、移植ガイドライ

ンを作るべつ活動を開始した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

西小森 隆 太 (京都大学大学院医学研究科発達小児科学助手)
 中 畑 龍 俊 (京都大学大学院医学研究科発達小児科学教授)

【研究要旨】

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自己炎症症候群の1つである。現在のところ責任遺伝子として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。当科では、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発見した。当症例は、CIAS1遺伝子異常のないCINCA症候群の一部がCIAS1遺伝子モザイクでおこっている可能性を提示した。

A. 研究目的

CINCA症候群において、CIAS1遺伝子の異常が報告されているが、約半数の患者さんには同遺伝子の異常が見つからない。当科では、当初、CIAS1異常のないCINCA症候群とされていた症例で、CIAS1遺伝子の体細胞モザイク症例を発見した。CIAS1遺伝子異常のないCINCA症候群において、CIAS1遺伝子モザイクの意義を検討する目的で、まず発見例の詳細な解析を行い、臨床病型との比較検討を行った。

B. 研究方法

患者およびその両親より末梢血を頂き、遺伝子検査をおこなった。患者からは一部頬粘膜擦過により検体を得た。また末梢血の一部はPBMCとして、無刺激でのIL-1βの産生を検討した。各変異CIAS1を発現するプラスミドを作成し、HEK293T細胞における再構成系でCIAS1によるASC依存性NF-κB活性化能を検討した。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認をうけた遺伝子検査の承諾書にてinformed consentを得て、解析を行った。

C. 研究結果

患者末梢血の遺伝子解析よりS196NおよびY570Cの遺伝子変異が検出された。Y570Cの変異はクロマトグラムでピークが低く、モザイクが疑われ、各種血球細胞、頬粘膜で約30%のモザイクであることが確認された (図1、図2)。また

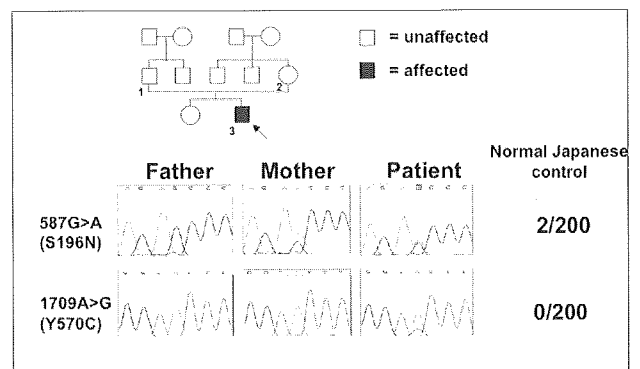


図1. CINCA症候群 (体細胞モザイク例) におけるCIAS1遺伝子異常の検索

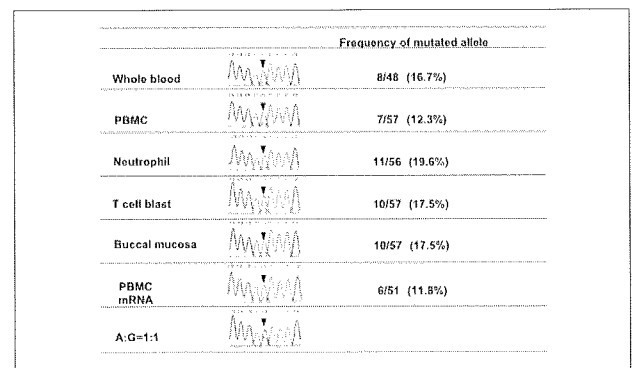


図2. 各血球分画、頬粘膜細胞でのCIAS1遺伝子異常の検討

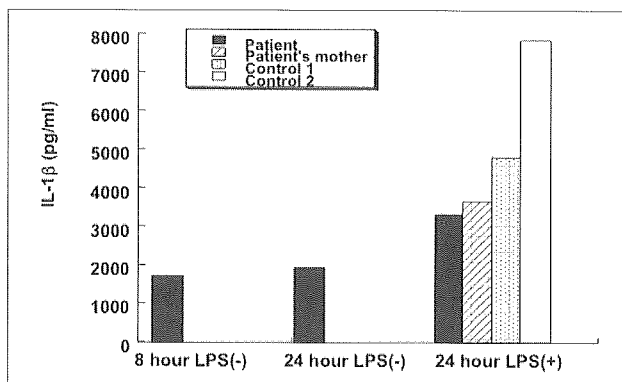


図3. CINCA症候群患者PBMCからの無刺激でのIL-1の産生

S196Nは母親にもみられ、正常人100人の検索で2人にて検出された。PBMCを無刺激にて培養した上清中のIL-1β高値を母親にはなく患者のみに認めた(図3)。またASC依存性のNF-κB活性化をY570Cで認め、S196Nのみでは認めなかった(図4)。以上より、S196Nはrare SNPと考えられ、Y570CモザイクがCINCA症候群の原因と考えられた。

D. 考 察

CINCA症候群において、Y570Cの30%のモザイクでは十分臨床症状があらわれた。しかしY570Cの通常のヘテロの症例と比べ、中枢神経症状は軽症であり、モザイク例では比較的軽症であることが示唆された。またS196Nのようなrare SNPもあり、CINCA症候群においてIL-1βの産生、ASC依存性NF-κBの活性化などの機能的な解析が重要であることがわかった。

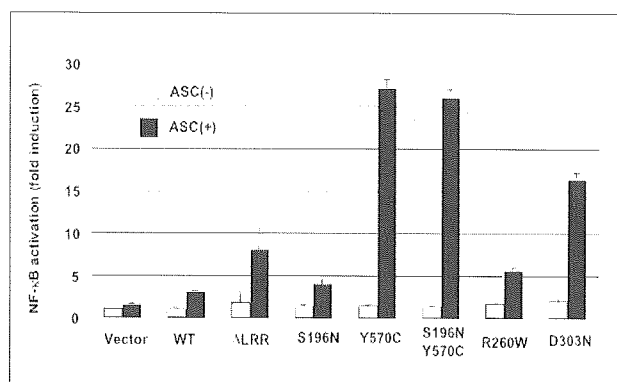


図4. 各種CIAS1変異体のASC依存性NF-κB活性化能

E. 結 論

CINCA症候群において、CIAS1遺伝子異常の見つからない症例では、CIAS1遺伝子モザイクが原因の1つとして考えられた。また、30%モザイクでも十分臨床症状が現れるが、通常のヘテロと比べ比較的軽症になる事が推測された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, Kambe N, Nakata-Hizume M, Yoshimoto M, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3579-85.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

高 田 英 俊 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)
吉 川 秀 人 (宮城県立こども病院神経科)
今 泉 益 栄 (同血液腫瘍科)
北 村 太 郎 (宮城県立こども病院神経科)
武 山 淳 二 (同臨床病理科)
久間木 悟 (東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野)
野 村 明 彦 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)
原 寿 郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)

【研究要旨】

Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (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。今回、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我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欠損症の一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を結果をもとに、フローサイトメータを用いたIRAK4迅速スクリーニング法を開発した。

はじめに

Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) ノックアウトマウスは2002年に報告され、種々のToll-like receptor (TLR)やIL-1 receptor (IL-1R) 刺激に対する反応が欠損することが明らかになった¹⁾。この解析結果をもとに、ヒトにおけるIRAK4欠損症の存在が2003年に明らかになり、IRAK4欠損症では肺炎球菌やブドウ球菌を主体としたグラム陽性球菌に対する易感染性を呈し、乳幼児期以降は易感染性の程度は改善していく例が多いことが報告された²⁾。その後、グラム陽性球菌以外の細菌に対しても易感染性が認められる例があることが判明し、また乳幼児期に重症感染症により死亡する例があることも報告された³⁻⁶⁾。今回、肺炎球菌感染を繰り返し、肺炎球菌による化膿性髄膜炎で死亡した男児の家系に

ついてIRAK4遺伝子異常の有無を検討した結果、この兄弟がIRAK4欠損症であることが判明した。その臨床像を明らかにするとともに、新たなIRAK4迅速診断法を開発したので報告する。

方 法

1. 遺伝子解析

末梢血からDNAおよびtotal RNAを抽出し、IRAK4遺伝子をPCR法にて増幅し、Direct sequence法で塩基配列を決定した。

2. IL-1RおよびTLR刺激に対する反応性の検討

末梢血単核球をIL-1 β (100ng/ml、Genzyme Diagnostics、Cambridge MA)、Lipoteichoic acid (LTA、10 μ g/ml、Sigma、St LouisMO)、Lipopolysaccharide (LPS、0.1 μ g/ml Sigma)、Poly:IC (50 μ g/ml、Sigma)、Phorbol

myristate acetate (PMA, 25ng/ml, Sigma)、Ionomycin (Iono, 1.0 μ g/ml, Sigma) 等の存在下に24時間培養し、培養上清中のIL-6とTNF- α 濃度をBD Cytometric Bead Array Human Th1/Th2 Cytokine Kit (BD Bioscience Pharmingen, San Diego CA) を用いてフローサイトメータにて測定した。

3. LPS刺激後のCD14⁺細胞 (単球) 細胞内TNF- α 産生能

全血をBrefeldin A (10 μ g/ml, Sigma) の存在下に、LPS (1 μ g/ml, Sigma) で4時間37°Cで刺激し、CD14抗体で染色した後、Fastimmune Intracellular Staining System (BD Bioscience Pharmingen) を用いて細胞内TNF- α を染色した。EPICS XL (Beckman Coulter, Miami FL) を用いて解析を行い、CD14⁺細胞にゲートをかけ、TNF- α 産生細胞の割合を検討した。

検査所見	免疫機能検査
WBC: 8,900 / μ l	血清免疫グロブリン: 正常
Neut: 90%	IgG サブクラス: 正常
BS: 223 mg/dL	肺炎球菌特異 IgG ₂ : 2.4 mg/ml
CRP: 10.32 mg/dL	C ₃ , C ₄ , CH ₅₀ : 正常
FDP: 283 mg/mL	CD3 ⁺ : 73.3%, CD19 ⁺ : 17%
髄液: 白濁	好中球貪食能: 78.9% (FCM)
細胞数: 203 / μ l	好中球殺菌能: 96.5% (FCM)
好中球: 85%	CD11a, b, c, CD18: 正常
リンパ球: 15%	
蛋白: 104 mg/dl	
糖: 0 mg/dl	
塗末:	
グラム陽性球菌	
培養: 肺炎球菌 (PSSP)	

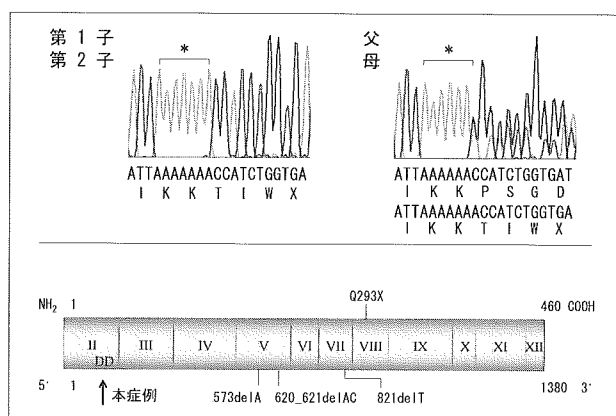
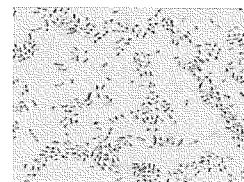


図1 肺炎球菌感染を繰り返した患者とその弟に見られたIRAK4遺伝子異常。

この患者とその弟では、IRAK4遺伝子のexon2に1塩基挿入があり (c.167_172insA)、そのすぐ下流にstop codonを生じていた。両親はheterozygoteであった。*印は遺伝子異常の部位を示す。下段はこれまでのIRAK4欠損症患者の遺伝子変異部位。

症 例

2歳4カ月 男児

家族歴：血族結婚なし。母は第2子を妊娠中。

既往歴：在胎40週、2944gにて出生。正常分娩、仮死なし。臍帯脱落遅延があり、生後2週目より臍炎を認めた。尿管管遺残と診断され39生日に手術をうけ、この時臍帯が切除された。1歳時、肺炎球菌による化膿性髄膜炎、化膿性左股関節炎に罹患し、抗生剤による治療にて治癒した。これまでBCG、麻疹、ポリオ、風疹ワクチンを受け、副反応は認めていない。

現病歴：平成16年12月28日、咳、鼻水が出現。12月31日、下痢と嘔吐が見られた。平成17年1月1日朝より発熱があり、同日夜、痙攣が出現し入院した。

現 症：体温39.0°C。意識JCS10。

対抗反射：正常。項部硬直なし。心音呼吸音異常なし。リンパ節腫脹なし。肝脾腫なし。

検査所見：表1に示す。

経 過：肺炎球菌による化膿性髄膜炎と診断され、抗生剤投与などにて治療されたが、病像が急速に進行し、脳浮腫、DICにて入院25日後に死亡

した。

結 果

IRAK4遺伝子解析

肺炎球菌に対する易感染性があり、補体欠損症など他の免疫不全症が否定的であるため、IRAK4欠損症を疑い遺伝子解析を行った。図1上段に示すように、患児ではIRAK4遺伝子のExon2に遺伝子変異c.167_172insAを認め、その結果その下流にストップコドンを生じていた。弟の出生後IRAK4遺伝子を解析したところ、兄と同じ遺伝子変異をみとめIRAK4欠損症と診断した。父および母はHeterozygoteであった。この遺伝子変異はこれまで報告されているものとは異なっていた (図1下段)。弟は定期的ガンマグロブリン投与および抗菌剤の予防内服により現在まで感染歴はない。

IRAK4欠損症患児のIL-1 receptor、Toll-like receptor刺激に対する反応性

末梢血単核球を24時間培養後の培養上清中の炎症性サイトカイン産生能を検討した結果、IRAK4欠損症である弟では、IL-1 β やLTA (TLR2 ligand)、LPS (TLR4 ligand)、Poly:IC (TLR3 ligand) に対する反応性が欠損していた (図2)。

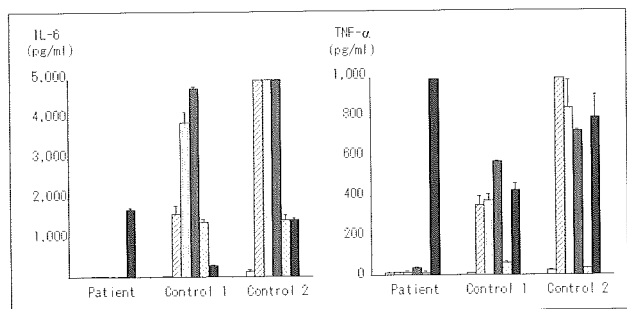


図2 IRAK4欠損症患者におけるTIR刺激に対する反応性。末梢血単核球をLTA、LPS、Poly:IC、IL-1とともに培養し、24時間後の培養上清中のIL-6とTNF- α の濃度を測定した。

□ Mediumのみ、▨ : LTA、▤ : LPS、▧ : Poly:IC、▩ : IL-1、■ : PMA+Iono

IRAK4欠損症の迅速スクリーニング法

これらの結果をもとに、フローサイトメータを用いたIRAK4迅速スクリーニング法が可能かどうかを検討した。末梢血全血をLPSで4時間刺激したあとの単球内TNF- α 産生能を検討した結果、IRAK4欠損症患者ではTNF- α 産生細胞の割合が極めて低値であることが判明した。

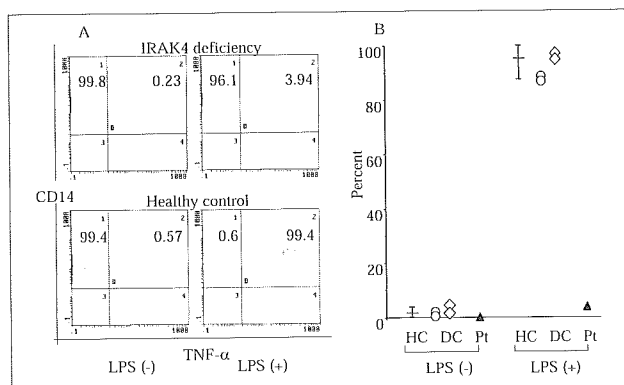


図3 IRAK4欠損症の迅速スクリーニング法。末梢血単球のLPS刺激に対する細胞内TNF- α 産生能をフローサイトメータにて検討した。Age matched control (9名)およびDisease control (open circle: 慢性肉芽腫症患者2名、open square: 高IgE症候群2名)ではLPS刺激後にほとんどの単球がTNF- α 産生細胞であるが、IRAK4欠損症患児(第2子)ではTNF- α を産生しないものがほとんどである。Aはrepresentativeな例を示す。HC: Age matched健康者、DC: Disease control、Pt: IRAK4欠損症患者(第2子)。

考 察

TLRは微生物のconserved molecular patternを認識し、またIL-1は微生物の感染に対する炎症反応を誘導する重要なサイトカインである^{7,8)}。種々のTLRとIL-1R (TIR)は共通のシグナル伝達機構を有しておりIRAK4は其中で重要な位置をしめている。TIRにligandが結合することにより、これらのレセプターにアダプター蛋白であるMyeloid differentiation factor 88 (MyD88)、IRAK4、IRAK1が結合し、IRAK4はIRAK1をリン酸化する。さらにTRAF6がrecruitされ、最終的にNF- κ Bの活性化等に到るシグナル伝達がおこる⁹⁾。TLR2やTLR4は肺炎球菌あるいはその構成成分を認識すると考えられているが^{10,11)}、IRAK4欠損症で肺炎球菌感染症が多い理由は解明されていない。今回、兄は2回目の肺炎球菌による化膿性髄膜炎が致死的な経過であり、IRAK4欠損症では重症かつ致死的な感染症が起こりうることを確認された。

今回、臍帯脱落遅延が2名の患者で確認されたが、これまでIRAK4欠損症で臍帯脱落遅延の報告はなく、あまり注意を払われていなかった可能性もある。臍帯が脱落するメカニズムは解明されていないが、臍帯の乾燥、梗塞、壊死、collagenase活性、顆粒球の遊走などが臍帯脱落と関連していると考えられている¹²⁾。原発性免疫不全症では、Leukocyte adhesion deficiencyやE-selectin deficiency、Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 deficiency等で臍帯脱落遅延がおこると報告されている¹³⁾。IRAK4欠損症では遊走能の異常も報告されており、IRAK4欠損によって炎症反応に障害がおこることを考慮すると、臍帯脱落遅延にIRAK4欠損が関係した可能性が高いと考えられ、今後多くの症例で検討が必要である。

IRAK4欠損症ではグラム陽性球菌以外の細菌に対しても易感染性がおこることが報告されている。IRAK4欠損症は特異的な臨床経過や臨床検査所見に乏しい点から、今回の方法を用いてIRAK4欠損症が疑われる患者を検討することにより、早期診断および感染予防を早期から開始す

ることが可能となるものと考えられる。

参考文献

1. Suzuki N, Suzuki S, Duncan GS, et al. Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4. *Nature* 416: 750-6, 2002
2. Picard C, Puel A, Bonnet M, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003; 299:2076-9.
3. Medvedev AE, Lentschat A, Kuhns DB, et al. Distinct mutations in IRAK-4 confer hyporesponsiveness to lipopolysaccharide and interleukin-1 in a patient with recurrent bacterial infections. *J Exp Med* 2003; 198:521-31.
4. Day N, Tangsinmankong N, Ochs H, et al. Interleukin receptor-associated kinase (IRAK-4) deficiency associated with bacterial infections and failure to sustain antibody responses. *J Pediatr* 2004; 144:524-6.
5. Enders A, Pannicke U, Berner R, et al. Two siblings with lethal pneumococcal meningitis in a family with a mutation in interleukin-1 receptor-associated kinase 4. *J Pediatr* 2004; 145:698-700.
6. Chapel H, Puel A, von Bernuth H, et al. *Shigella sonnei* meningitis due to interleukin-1 receptor-associated kinase-4 deficiency: first association with a primary immune deficiency. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1227-31.
7. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1:135-45.
8. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335-76.
9. Janssens S, Beyaert R. Functional diversity and regulation of different interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK) family members. *Mol Cell* 2003; 11:293-302.
10. Yoshimura A, Lien E, Ingalls RR, et al. Recognition of Gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J Immunol* 1999; 163:1-5.
11. Malley R, Henneke P, Morse SC, et al. Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:1966-71.
12. Razvi S, Murphy R, Shlasko E, et al. Delayed separation of the umbilical cord attributable to urachal anomalies. *Pediatrics* 2001; 108:493-4.
13. Rosenzweig SD, Uzel G, Holland SM. Phagocytic disorders. In: Stiem ER, Ochs HD, and Winkelstein JA, eds. *Immunologic Disorders in Infants and Children* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 618-651.

新奇の変異をホモで検出した遺伝性C3欠損症の一例

有 賀 正 (北大小児科)
藤 岡 浩 賢 (北大遺伝子治療)
崎 山 幸 雄 (北大遺伝子治療)
依 田 弥奈子 (函館市立病院小児科)
大 崎 雅 也 (函館市立病院小児科)

【研究要旨】

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疾患であるが、その頻度は極めてまれである。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、その結果、C3: 0 mg/dl, C4: 18mg/dl, CH50: 16 U/mlを認めた。両親が血縁関係にあることが判明。易感染性、SLE様症状などはなかったが、遺伝性C3欠損症を疑い、同意を得た後に家族を含めた検索を行った。遺伝子解析の結果、患児ではexon 29に二塩基欠失(3736_3737delTT)をホモで、両親はヘテロ認め、遺伝性C3欠損症と診断した。文献的にC3欠損症の遺伝子解析を調べたところ、これまでの報告は9例のみであり、その殆どの例では両親が血縁、変異はホモであった。何故、遺伝性C3欠損症は他の補体欠損症よりも頻度が少ないのか、何故、ホモの変異が多いのかを特異なC3分子の生合成過程からその機序を考察した。

A. 研究目的

遺伝性の補体第3因子(C3)欠損症は、極めてまれな疾患である。古くから遺伝子は同定されており、日常診療でもC3の検査は広く実施されているので欠損症症例が見逃されている可能性は低い。今回、学校検尿異常の契機でC3欠損症が疑われた症例を検出し、その診断を試みた。また、過去の報告結果とあわせて遺伝性C3欠損症の分子基盤と何故頻度が少ないかについても考察した。

B. 研究方法

1. 症 例

症例は7才男児で学校検尿で血尿を指摘されたため血液検査を行いC3の欠損が疑われた。易感染性や、自己免疫疾患様の症状はなく、両親が複雑な血縁関係にあったため遺伝性のC3欠損症が疑われた。両親、兄弟の補体値も含めて表1にその結果を示す。

	C3(mg/dl)	C4(mg/dl)	CH50(U/ml)
Father	45	20	17
Mother	47	17	20
Patient	<0.5	18	16
Sister	53	19	31
Brother	72	34	51
Control	75-150	15-45	30-45

表1. 患者、家族の血清補体値

2. C3遺伝子の変異解析

家族の同意を得た後、血液細胞からDNAを抽出し解析に用いた。C3遺伝子は全長41kbで41エクソンから構成される。各エクソンをはさむようにプライマーを設計し、PCR-sequencing法でDNAレベルでの解析を行った。

C. 研究結果

患者ではC3遺伝子のexon 29に二塩基(TT)

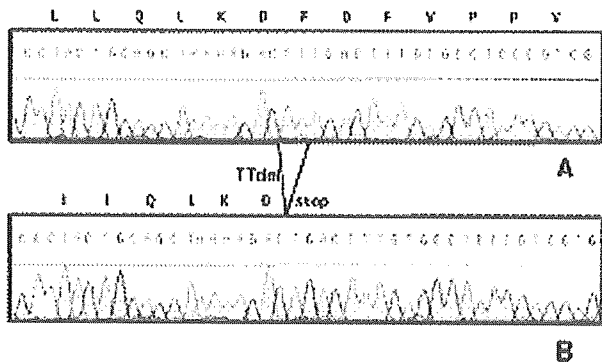


図1. C3遺伝子変異の検出 (exon 29)

- A 正常者の結果。
- B 患者の結果。二塩基欠失(TT)を認め、フレームシフトによって終止コドン (TTT→TAG) が生じる。

の欠失をホモで認めた (図1)。両親はヘテロであった。

D. 考察

本症例はC3欠損症として症状は示していなかったが、検尿異常の検査によって偶然に検出された遺伝性C3欠損症である。両親に血縁があり変異はホモの二塩基欠損であった。C3欠損症は非常にまれであり、これまでの報告をまとめてみた (表2)。変異が解析されているC3欠損症は本症例を含め8家系10症例であり、1家系2症例を除くと変異は全てホモであった。変異そのものは家系毎にユニークなものであり、本症例の変異も新奇なものである。何故ヘテロの変異が少ないかを疑問に思い、その謎を推論してみた。C3の生合成はユニークであり、一本鎖のプロC3分子が合

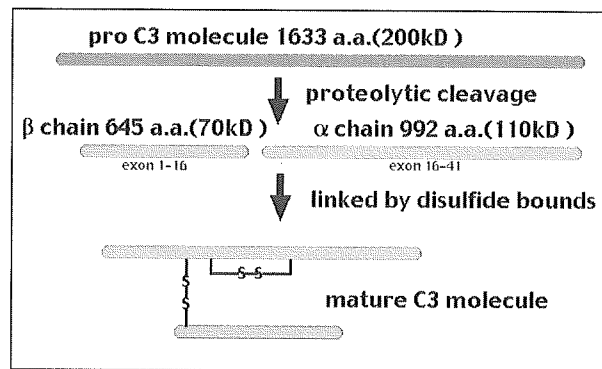


図2. C3分子の生合成機構

成された後に α 、 β の二本に切断されアミノ酸の付加などもあった後にS-S結合によって再結合する事が知られている (図2)。

本症例の変異は α 鎖がほぼ中央の部位で短くなっていることが考えられ、変異分子が安定して存在するとしても正常なC3分子が合成されるとは考えられない。ヘテロの変異、例えばミスセンスなどがそれぞれ α 、 β 鎖にある場合はC3分子の生合成機構の特異性から一部、正常なC3分子が合成され得ることも想像される (図3)。ヘテロの変異が遺伝性C3欠損症に少ない理由、また、その結果この疾患が他の遺伝性補体欠損症よりもまれである理由はこの様な背景に基づく可能性があると考えられる。

E. 結論

極めてまれな遺伝性C3欠損症の症例を経験し、新奇の変異をホモで検出した。文献的に殆どの症

Case	Age	Sex	Mutation	Homo/Hetero	Consanguinity
1	10	M	splice int18+1(g->a)	Homo	yes
2	34	F	large deletion ex 22-23	Homo	yes
3	22	F	splice int 18+1(g->t)	Homo	no***
4*	20	M	D549N/unknown	Hetero	yes
5*	7	F	D549N/unknown	Hetero	yes
6	?	?	splice int 38-2(a->g)	Homo	?
7*	36	F	Y1081X	Homo	yes
8*	34	F	Y1081X	Homo	yes
9	19	M	L552X	Homo	yes
10**	7	M	deletion 3797-3798(TT)	Homo	yes

表2. これまで報告されている遺伝性C3欠損症

*: 兄弟例、 **: 自験例、 ***: 少数同部族

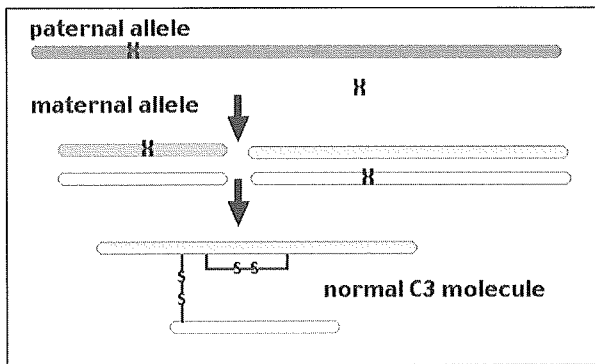


図3. ヘテロの変異の組み合わせでもC3欠損症とならない想像図。

例がホモの変異であることを認識し、ヘテロの変異が少ない機序、遺伝性C3欠損症が極めてまれである理由をC3分子の生合成の機構から推測した。遺伝性C3欠損症は、単純な常染色体劣性遺伝形式の疾患ではない可能性がある。

F. 文献

Fujioka H, Ariga T et al. A case of C3 deficiency with a novel homozygous two-base deletion in the C3 gene. *Am J Med Genet* 138A, 399-400, 2005.

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

五野貴久 (信州大学神経内科、リウマチ・膠原病内科)
矢崎正英 (信州大学神経内科、リウマチ・膠原病内科)
松田正之 (信州大学神経内科、リウマチ・膠原病内科)
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 (宮崎大学医学部小児科)
水上智之 (宮崎大学医学部小児科)
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)

【研究要旨】

gp91-phox変異慢性肉芽腫症の女性例は本邦初と思われるので報告する。28歳女性。20歳から口内炎を反復。27歳時に左鼠径部に皮下腫瘍を認め、その後臀部にも皮下腫瘍を認めた。皮膚生検で真皮から皮下に肉芽組織があり感染による慢性炎症と診断。皮膚症状が改善しないため免疫不全を疑い精査。好中球殺菌能が9%と低下していたため慢性肉芽腫症を疑った。gp91-phoxの遺伝子解析では、exon6の618番目のGがAに変異する塩基置換をヘテロで有し、コドン206のトリプシンが停止コドンとなっていた。慢性肉芽腫症の症候性遺伝子保因者と診断。患者と母親の好中球X染色体不活化解析では、患者は父由来X染色体が活性化/母由来X染色体が不活性化パターンを認め、父親は感染を繰り返すことなく生存していることから、父由来X染色体が精子形成過程で突然変異を起こしたものと推定。その後加齢とともに母由来正常X染色体が不活性化され、成人女性で慢性肉芽腫症を発症したものと考えられた。

背景

伴性劣性慢性肉芽腫症 (X-linked 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性化 (skewed lyonization) され、伴性劣性遺伝病の女性保因者発症の原因の一つと考えられている。成人女性発症X-linked CGDの過去の報告例は、1. 成人女性保因者が加齢によりX染色体不活性化の偏り (age-related skewing of lyonization) により

発症した症例¹⁾²⁾、2. 両親の gp91-phox gene は正常で、一方のアレルに de novo mutation、他方の正常アレルが skewed lyonization により発症した症例³⁾⁴⁾があり、検索した範囲では成人女性発症のX-linked CGDは今までに4例ほどしか報告されておらず、本邦では成人女性発症のX-linked CGDはいままでに報告がない。以上のことを踏まえて、本邦初となる自件例を報告する。

症例

28歳女性