

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 宮 脇 利 男

平成 20 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（富山大学大学院医学薬学研究部小児科学）	
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）	
2. 日本の慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植ガイドライン（案）	17
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）	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）
野村 恵子（富山大学小児科）	森本 哲（京都府立医大小児科）
迫 正広（大阪市立総合医療センター）	岸本 朋子（奈良県立医大小児科）
野村 恵子（富山大小児科）	長谷川大一郎（兵庫県立こども病院）
武市 京子（愛媛県立中央病院）	寺岡いづみ、田内 久信（愛媛大学小児科）
村山 静子、小林信一（国立成育医療センター）	
足立 壮一、中畑 龍俊（京都大学小児科）	小林 正夫、三木 瑞香（広島大学小児科）
3. 重症先天性好中球減少症の遺伝子解析	23
岡田 賢、石川 暢恒、小林 正夫（広島大学医歯薬総合研究科小児科学）	
4. 正常細胞分画を有するX連鎖性慢性肉芽腫症のモザイク例	29
山田 雅文、大倉 有加、竹崎俊一郎、川村 信明、有賀 正	
（北海道大学大学院医学研究科小児科学）	
5. NEMO遺伝子異常：ベーチェット病との関連	33
高田 英俊、野村 明彦、石村 匡崇、井原 健二、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）	

6. CIAS1変異陰性CAPS(cryopyrin-associated periodic syndrome)におけるCIAS1遺伝子モザイシズム	37
西小森隆太、斎藤 潤、平家 俊男、中畑 龍俊 (京都大学大学院医学研究科発達小児科学)	
7. IRAK4欠損症：国内外の症例の検討	41
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) Cheng-Lung Ku (Necker Medical School, University Paris Rene Descartes) Jean-Laurent Casanova (Necker Medical School, University Paris Rene Descartes)	
8. Muckle-Wells症候群の免疫学的解析とIL-1阻害薬の効果	45
山崎 崇志、重村 倫成、小池 健一(信州大学医学部小児医学講座) 増本 純也(信州大学医学部病理組織学) 小林 真二、上松 一永(信州大学医学研究科移植免疫感染症学)	
9. 1型高IgE症候群の原因遺伝子STAT3の発見	51
峯岸 克行、烏山 一(東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学)	
10. DNA損傷修復異常を伴う免疫不全症の解析	55
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)	
11. 若年性骨髄単球性白血病様の臨床像を呈したWiskott-Aldrich症候群の2例	61
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) 吉見 礼美(名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学)	
12. 恒常活性型変異L270P WASPを遺伝子導入したヒト白血病細胞株K562のマイクロアレイによる遺伝子発現 プロファイル解析	65
Looi Chungyeng、久間木 悟、笹原 洋二、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)	
13. 任意のMHCクラスI分子を発現するES細胞由来の樹状細胞の作製	71
千住 覚、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)	
14. 自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)III型におけるCD95モザイシズム	75
笠原 善仁、和田 泰三、東馬 智子(金沢大学大学院医学系研究科小児科学) 徳山 美香(東邦大学医学部佐倉病院小児科) 谷内江昭宏(金沢大学医学部保健学科) 金兼 弘和、宮脇 利男(富山大学医学部小児科)	

15. IgG1受容体の正常B細胞発現を呈するIgG1欠損症	81
上松 一永、南雲 治夫、伯耆原 祥、小池 健一（信州大学医学部小児医学講座）	
伊藤 哲郎（伊藤内科医院）	
菅根 一男（信州大学医学研究科感染防御学）	
16. 抗体産生不全症におけるBAFF, APRILの発現	85
金子 英雄（岐阜大学大学院医学系研究科地域医療医学センター）	
金 栄、近藤 直実（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）	
深尾 敏幸（岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科）	
17. SNP chipを用いた全ゲノム検索によるCVID原因遺伝子を含むホモ接合領域の同定	89
中川 紀子、辻陽 一郎、子川 和宏、野々山恵章（防衛医科大学校小児科）	
今井 耕輔（防衛医科大学校小児科・医療情報部）	
野口恵美子、有波忠雄（筑波大学校遺伝医学分野）	
18. CD19欠損による低ガンマグロブリン血症の1例	93
金兼 弘和、二谷 武、Mostafa Mohamed Sira、宮脇 利男	
（富山大学大学院医学薬学研究部小児科学）	
上松 一永（信州大学医学部大学院移植感染免疫学）	
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に関する調査研究班

班 員 名 簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	宮 脇 利 男	富山大学医学薬学研究部小児科学	教 授
分担研究者	有 賀 正	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	〃
	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	信州大学医学部小児科学講座	准 教 授
	近 藤 直 実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野	教 授
	布 井 博 幸	宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野	〃
	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	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 分野	准 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
	鳥 山 一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体環境応答学系 専攻免疫アレルギー学分野	〃
	千 住 覚	熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野	准 教 授
	谷内江 昭 宏	金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻病態検査学講座	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	
事務局	宮 脇 利 男	富山大学大学院医学薬学研究部小児科学	教 授
	森 内 仁 志	〒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	技 術 専 門 職 員
経理事務 担当者	庄 司 正 文	富山大学杉谷キャンパス総括管理課経理係 TEL 076-434-7043 FAX 076-434-2523 e-mail mshoji@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

（富山大学大学院医学薬学研究部小児科学教授）

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10例（男8例、女2例）が登録され、登録総数は1,297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加え、自己炎症性症候群などの新たな疾患についても遺伝子解析を進め、102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1型高IgE症候群の責任遺伝子STAT3を発見した。治療法の改良については、抗体産生不全症で必要となる免疫グロブリン補充療法の用量見直しに協力し、全国実態調査に基づき慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植の統一したガイドラインを作成した。ホームページの充実と患者QOLの改善については、ホームページや電話を通して患者・家族からの問合せに親身に答え、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た。

分担研究者

有賀 正・北海道大学大学院医学研究科小児学分野教授

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准教授

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・宮崎大学医学部生殖発達学講座小児科学教授

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分野准教授

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教授

烏山 一・東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体環境応答学系専攻免疫アレルギー学分野教授

千住 覚・熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野准教授

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病態検査学教授

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、早期診断や適切な治療が施されないと致死となるか生活に支障を来す重篤な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かなりの疾患で責任遺伝子が同定され遺伝子解析による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ですが、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、臨床調査個人表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10例（男8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）2例（男3例、

女各1例であり、男児例のうち1例は共通 γ 鎖異常、1例はJAK3欠損症であった）、慢性肉芽腫症（CGD）2例（全て男児）、Good症候群1例（40歳女性）、そして慢性皮膚粘膜カンジダ症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942例、女性355例、合計1297例である。また、現行の登録票（C票）を用いた1993年以來の合計は男性399例、女性123例、合計522例である。しかし、分担研究者各施設で行われた遺伝子診断例は本年度総数99例あるにも関わらず登録例が10例に留まっている。そこで、臨床系の分担研究者宛てに、診療にかかわった症例の一覧を作成することを求めた。多数に上ることが想定されたために、C票への記載は後日とし、少なくとも患者名、性別、診断名の情報を求め、既登録例の有無、施設間における重複の有無を調査し、少なくとも疾患数の把握を行った。総数387例もの未登録例の存在が明らかとなった。

我国の原発性免疫不全症候群の疫学が正確な実態により近づくるためにも、分担研究者から主治医への登録の一層の勧奨が求められるとともに、今後遺伝子解析を基盤とした我国の原発性免疫不全症候群の新たな登録体制を構築することが重要である。

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X連鎖無 γ グロブリン血症（XLA）、X連鎖SCID（XSCID）、X連鎖CGD、Wiskott-Aldrich 症候群（WAS）、X連鎖リンパ増殖症候群（XLP、SAP及びXIAP遺伝子変異）、IPEX症候群については本研究班で開発済みで、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。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呈する原発性免疫不全症であることが、最近報告された。フローサ

イトメーターを用いた末梢血単球のLPSに対するTNF- α 産生能の測定がIRAK4のスクリーニング法として有効であることを明らかにした。IRAK4欠損症は稀な疾患とされるが、肺炎球菌感染は小児期のcommonな感染症でもあり、今後、肺炎球菌重症・反復感染例の中からこの簡易診断法を用いて新たなIRAK4欠損症患者の発掘が進むことが期待される。

SCIDは早期に診断し血液幹細胞移植が施すことにより救命できる。SCIDを早期にスクリーニング手だてとして、T細胞受容体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ている。本法は、先天性代謝異常症のための新生児マススクリーニングに用いられている乾燥濾紙血で実施可能で、マススクリーニングレベルでの将来的な応用に向け、埼玉県、東京都でパイロット的研究を開始した。この結果を踏まえ、全国的スクリーニング法へと広がることが期待される。

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対応して、班員相互が分担し実施し、新たに102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。*Cernunnos*遺伝子変異によるSCID(1例)、及び*MRE11*遺伝子変異によるAtaxia telangiectasia類似疾患(1例)を我が国で初めて同定した。近年、反復性発熱、リウマチ様症状、多臓器障害を来す自己炎症症候群の責任遺伝子が明らかとなっている。これら責任遺伝子は種々の免疫担当細胞の機能異常をもたらすことより、自己炎症症候群は原発性免疫不全に包括される気運にある。本年度もまた、家族性地中海熱(7例)、TNF受容体関連周期症候群(6例)、CINCA症候群(7例)、若年性サルコイドーシス(5例)等を遺伝子診断した。

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と診断された例は平成19年度までに170例を越えた。臨床的にXLA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。本年度も検討を行ったがこれら遺伝子変異をもつ無 γ グロブリン症例を我が国において同定できなかった。

2) 分類不能型免疫不全症 (CVID)

低 γ グロブリン血症を呈する抗体産生不全症でXLAと共に多く診断されるのが分類不能型免疫不全症(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原因遺伝子としてICOS、TACI、CD19、CD21遺伝子が相次いで同定されている。世界3家系目となるCD19欠損症を我が国において同定した。症例は8歳男児、5歳時に繰り返す細菌感染症をきっかけに低 γ グロブリン血症に気づかれ、CVIDと診断された。血小板減少症も合併したが、免疫グロブリン定期補充療法を開始後、易感染性なく経過良好である。患者末梢血B細胞はCD20陽性であったが、CD19陰性であったことよりCD19欠損症を疑った。*CD19*遺伝子解析を行ったところ、IVS5-1G>Tによるエクソン6スキップが同定された。両親の*CD19*遺伝子解析を行ったところ、母親は同部位のヘテロ接合体であったが、父親は正常であった。父親由来アレルの同部位の欠失を疑い、*CD19*遺伝子のFISHを行ったところ、患者の片アレルで*CD19*遺伝子の欠失が認められた。

このようなCVIDに関する最近の知見を基に、CVIDやIgA欠損症の病態をさらに明らかにする意味で、TACIを含めたTNF- α ファミリーの発現を検討した。しかし、対象とした症例ではCVID、選択的IgA欠損症、低IgA血症と

もにTACI、BAFF-R、APRIL、BAFFの遺伝子変異は同定できなかった。健常人につき、年齢と血漿中のBAFF、APRILの発現を検討したところ、加齢に伴いBAFF、APRIL発現はともに減少しており、年齢と負の相関を示した。IgA低下症、CVID、XLAでは、血漿中のBAFF、APRILの発現が増加している傾向が認められ、これは抗体産生不全症にかかわる、共通の病態を反映している可能性が示唆された。

CVID様成人女性で、IgG1受容体の正常B細胞発現を呈する世界的にもまれなIgG1欠損症症例を同定した。大学生の頃にかぜをひきやすかったため近医を受診し、血清IgG値の低下を認めた。IgGサブクラス検査でIgG1欠損がみられたが、他の免疫学的所見に異常はなかった。血清IgG1値は、種々の検査法でも検出感度以下であり、その後生まれた男児においても母親からのIgG1移行抗体はみられなかった。患者記憶B細胞の一部は、IgG1を正常人と同じように表面に発現していた。また、In vitroで患者B細胞は、さまざまな刺激下においてIgG1を産生した。サザンブロット解析では、重鎖免疫グロブリン遺伝子 $\gamma 1$ を含み欠損はなく、sequence解析では、 $\gamma 1$ 遺伝子CH1、CH2、CH3領域に遺伝子変異はなかった。 $\gamma 1$ 遺伝子のmembranous domain (M1、M2)にも変異はなかった。IgG1受容体のシグナルも確認された。Homozygousに新奇な遺伝子変異があり、母親も保因者であった。膜IgG1受容体が正常で分泌型IgG1が欠損する新たな抗体不全症と考えられる。

原因不明のCVIDはまだ多い。CVIDの新たな責任遺伝子を同定する目的で、SNP chip assayを用いた。症例は9歳より静注用免疫グロブリン補充中のCVIDの診断を受けている男性。6親等の血族婚家系であり、SNP chip assayにて、ホモ接合部を4ヶ所(2q13-2q14.3、5q11.2-5q13.2、7pter-p22.1、8q24.11-24.21)を同定した。これらの部位には遺伝子としては300遺伝子以上を含まれており、候補遺伝子解析を組み合わせた解析を行っているが、今後、

血族婚家系のある症例でのSNP chip assayによる解析の蓄積により、CVIDの責任遺伝子同定につながる可能性が考えられる。

3) 高IgE症候群－1型高IgE症候群の責任遺伝子STAT3の発見

高IgE症候群は、難治性湿疹と血清IgE高値に細胞外寄生細菌に対する易感染性と"Cold abscess"の形成を特徴と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1型のものと、免疫系のみ異常が限局しウイルス感染症に罹患する2型のものが知られていた。本症候群は、1966年にDavis、Wedgewoodらにより最初に報告されたが、その後の多くの研究にもかかわらず、病態、原因遺伝子は明らかにされていなかった。昨年、2型の高IgE症候群に細胞内寄生菌に対する易感染性を合併する免疫不全症の原因遺伝子の検討を行い、Tyk2遺伝子の異常が本疾患発症の原因であることを世界で初めて明らかにした。さらに、Tyk2欠損症においてはI型インターフェロン(IFN)、IL-6、IL-10、IL-12、IL-23などの各種のサイトカインのシグナル伝達が障害されていることを明らかにした。本年度は、このTyk2欠損症の発見を契機にして、1型の高IgE症候群のサイトカインシグナル伝達の検討を行い、その原因遺伝子の同定を試み、1型高IgE症候群の責任遺伝子STAT3を世界に先駆け発見した。高IgE症候群の原因としてTyk2欠損症とSTAT3異常症を同定したことは、高IgE症候群がmultiple cytokine signal defect病である可能性を強く示唆しており、いまだ原因が同定できていない高IgE症候群においても同様の遺伝子異常が原因となっている可能性が示唆された。

4) 毛細血管拡張性小脳失調症(AT)、AT類似疾患及びDNA損傷修復異常症

ATは、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、診断に至らない症例数も

多いと考えられている。すでに、我国で初めてのAT全国調査を行い、臨床データの解析、遺伝子解析を行っている。本年度は、ATに加え、AT類似疾患及びDNA損傷修復異常症の診断手段を確立し、Western blot及びDNA塩基配列決定を用いて、AT (12名)、DNA Ligase IV欠損症 (2名)、Cernunnos欠損症 (1名)、AT類似疾患 (2名)を診断した。免疫学的異常に加え、高悪性腫瘍発生、神経症状など多彩な症状を呈するDNA損傷修復異常症においては、患者由来細胞を用いて、生化学的・分子生化学的特徴を明らかにした。基礎的解析からは、これらのDNA損傷修復に関与する分子が、悪性腫瘍前段階では活性化し、腫瘍化すると活性が低下すること、一部ではその際にp53変異が導入されていることなどを明らかにした。

5) IRAK4欠損症

肺炎球菌による髄膜炎を繰り返し死亡した2歳男児及びその弟妹がIRAK4欠損症であることを国内で初めて同定した。臍帯脱落遅延が認められたこと、フローサイトメーターを用いた末梢血単球のLPSに対するTNF- α 産生能の測定がそのスクリーニング法として有効であることを明らかにした。発端者である第1子以外は感染予防を受け現在まで明らかな易感染性はない。IRAK4欠損症の国際共同研究により、肺炎球菌による重症感染症が極めて多いこと(79%)、さらにそれを再発していること(59%)、IRAK4欠損症患者の約半数が感染症で死亡していること、8歳以上では死亡例はなく、14歳以上では重症感染がないことなどが明らかになった。IRAK4欠損症では乳幼児期の重症感染症を予防することが極めて重要であることが再確認された。

6) Wiskott-Aldrich (WAS) 症候群

WASは、小型血小板を伴う血小板減少、難治性湿疹、易感染性を3主徴とする伴性劣性遺伝形式を示す原発性免疫不全症である。その責任遺伝子はWiskott-Aldrich syndrome protein (WASP) であるが、WASP遺伝子異常による表現型としてWAS以外にX-linked

thrombocytopenia (XLT) と activating mutation による X-linked neutropenia (XLN) が知られており、またこれらの疾患に骨髄異形成症候群 (MDS) を合併した例の報告もある。しかしながら、WASP遺伝子異常では小型血小板を伴う血小板減少以外に血液像に関する詳細な報告はこれまでほとんどなかった。出生時から血小板減少を示し、乳児期早期より末梢血白血球と単球の増加、巨大血小板を伴う血小板減少、末梢血中の芽球の出現を認め、若年性骨髄単球性白血病 (JMML) と診断された男児2例において、アトピー性皮膚炎様湿疹の出現からWASを疑い、WASP遺伝子の解析によりWASの診断に至った。近年WASに骨髄異形成症候群 (MDS) を合併した症例の報告もあり、WASP遺伝子異常の表現型としてJMML/MDS様疾患が存在する可能性が示唆された。JMML/MDS様疾患が疑われる男児において、出生時から血小板減少を認める場合はWASを鑑別診断として考慮するべきである。

WASP変異の一つとして知られるL270P WASPは活性化型変異であるが、この変異でなぜ好中球減少がおこるかについての分子機構は十分に解明されていない。活性化型WASP変異がLckなどのチロシンキナーゼで容易にリン酸化されることを示した。このことからY291のリン酸化がおこると顆粒球産生に重要な分子が誘導され、細胞の生物学的活性が変わると予想された。そこで、genechipを用い活性化型変異L270P WASPの影響をK562細胞で調べた。GenechipとRT-PCRの結果から、野生型WASPを安定に発現させたK562細胞ではG-CSF受容体の発現誘導が認められたのに対し、L270P WASPを発現させた細胞ではG-CSF受容体の発現誘導は認められなかった。

7) 慢性肉芽腫症 (CGD)

活性酸素非産生型のX-CGDの13歳男児例の顆粒球において、殺菌能、gp91phox発現、CYBB遺伝子配列のいずれもが正常の分画が存在することを見いだした。患者で樹立したEBウイルス不死化B細胞株においても同様で

あり、少なくとも血球系の複数のlineageで正常細胞分画が存在する可能性が考えられた。2歳時から現在までの正常ROB活性をもった顆粒球分画にはほとんど変化がなく、正常細胞がCYBB遺伝子変異を有する細胞に対してgrowth advantageを持たないことが、本患者の長期的な観察から改めて確認された。X-CGDは原発性免疫不全症のなかで最も頻度の高い疾患の一つであるが、このような例は今まで報告されていない。わずかな正常細胞分画が見逃されている可能性とともに、この現象が非保因者からの*de novo*変異という限られた状況でのみみられる可能性も考えられた。

8) 重症先天性好中球減少症

重症先天性好中球減少症 (SCN) は、乳幼児期からの慢性好中球減少、骨髄顆粒球系細胞の低形成、骨髄球～前骨髄球の段階での成熟障害を特徴的な臨床所見とする先天性免疫不全症である。本疾患の責任遺伝子として、現在までにELA2、HAX1、GFI1、MAP3IP、WASが報告されている。本邦におけるSCN患者の遺伝学的背景を明らかにするため、SCN患者18人を対象に遺伝子解析を行った。その結果、ELA2異常症が11人、HAX1異常症が我が国で初めて5人同定した。重要なこととして、HAX1異常症患者は、全例が精神運動発達遅滞を合併していた。さらにHAX1遺伝子のR86Xホモ接合性変異を持つ患者は、全例で難治性の痙攣発作を認めた。これらの結果から本邦のSCN患者は、ELA2異常症が約60%、HAX1異常症が約30%を占めること、HAX1異常症ではR86X変異が好発変異であり、好中球減少以外の症状として神経学的異常の合併が認められることを明らかにした。

9) 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)

ALPSはCD95誘導性細胞死の欠失により、リンパ節腫脹、脾腫、double negative T (DNT) 細胞の増加、高 γ グロブリン血症、自己免疫疾患の合併を認めるが、CD95誘導性細胞死が正常で遺伝子異常を認めないALPS III型が存在する。DNT細胞の増加 (2%以上)、

自己免疫性疾患の合併、CD95誘導性細胞死正常からALPS型と診断した日本人症例6例においてCD95遺伝子異常のモザイシズムを解析した。5例ではCD95、caspase-8、caspase-10に遺伝子変異を認めなかったが、1例のDNT細胞分画においてCD95遺伝子のintron 7 + 1 G→Aによるexon 7 mRNA欠失を認めた。変異特異的PCR法による解析から、変異細胞の存在比率は、DNT細胞は100%、末梢血リンパ球分画、顆粒球、赤芽球、骨髄CD34⁺細胞では約1-10%であり、ALPS type Imと診断した。さらに口腔粘膜上皮細胞、骨髄繊維芽細胞においても約1%変異細胞が存在し、胚細胞分裂時に発生した*de novo* CD95遺伝子変異による現時点で報告のないALPS type Imと考えられた。発症年齢、DNT細胞比率、血清可能性CD95L、可能性IL-2R濃度はtype Im症例において典型的type Ia症例のものと同等で、type III症例とは異なり、臨床的にtype Im型を推測する指標と考えられた。

10) 自己炎症性症候群

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性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。

CIAS1遺伝子の異常によって自己炎症性症候群の一つであるCryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) が起こる。CAPSには家族性寒冷自己炎症性症候群、Muckle-Wells 症候群、CINCA 症候群がある。CINCA症候群は、慢性髄膜炎に伴う中枢神経障害、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性症候群の一つである。約40%の症例に責任遺伝子CIAS1の変異を認めないことが知られている。CIAS1変異を検出できなかったCINCA症候群3例、Muckle-Wells 症候群1例のCAPS4症例を集積し、CIAS1モザイシズムの有無を検討した。CIAS1変異陽性細胞を濃縮する方法としては、同細胞がLPS刺

激で細胞死に陥る性質を利用した。結果として4例中3例にCIAS1モザイズムを認めた。CIAS1モザイズムはCINCA症候群等のCAPSの発症において重要な役割を果たしていることがわかった。

最近、CAPSに対してIL-1受容体拮抗薬であるanakinraの有効であるとの報告がある。Muckle-Wells症候群1例にanakinraの使用を試みた。症例は、繰り返す発熱、蕁麻疹様の発疹、結膜炎、関節炎、感音性難聴などの臨床症状からMWSと診断した8歳女児。検査所見ではC-reactive protein (CRP)、血清アミロイドAおよびIL-1 β が高値であり、CIAS1遺伝子においてアミノ酸変異R260Wを認めた。患者の単核球を培養すると無刺激下でもIL-1 β の著明な産生がみられた。IL-1受容体拮抗薬のanakinraで治療したところ、CRP、血清アミロイドAおよびIL-1 β の値は正常化し、IL-1 β の産生が高まることなく臨床症状は消失したが、患者の単核球は活性化されたままであるように見えた。重要なことに感音性難聴も完全に改善した。

11) NEMO遺伝子異常とベーチェット病

NEMO遺伝子異常により、X染色体連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症候群および色素失調症がおこる。ベーチェット病と診断された2名の患者(女児およびその母)にNEMO遺伝子異常を確認した。母子とも小児期に腸管ベーチェットを発症した。母子とも生下時より脱色素性皮膚疹を認めたが、典型的な色素失調症の皮膚疹ではなかった。患児の兄が外胚葉形成不全免疫不全症候群であったため、NEMO遺伝子異常の有無を検討したところ、Exon10に相当する箇所 AspがValへのアミノ酸置換を伴う遺伝子変異を認め、これは外胚葉形成不全症で報告されているものと同一のものであった。これまでも色素失調症にベーチェット病が合併した症例の報告があり、NEMO遺伝子がベーチェット病の発症に関与しているものと考えられた。

4. 治療法の改良と遺伝子治療研究

1) 無/低 γ グロブリン血症における静注用免疫グロブリン製剤の用量見直し

無/低 γ グロブリン血症を呈する抗体産生不全症の主たる治療は静注用免疫グロブリン製剤による補充療法にある。免疫グロブリン補充療法により入院を必要とする重症感染がかなり減りつつあるものの、加齢につれ気管支拡張症などの慢性肺疾患による肺機能の低下でQOLが著しく低下する症例がみられ、世界的にも投与量は高用量になっている。しかし、現行の静注用免疫グロブリン製剤の添付文書では低用量のままであり、保険の審査のしびりがあるとの患者の訴えをしばしば聞く。そこで、平成17年度に本研究班と日本小児感染症学会とで、時代にあった添付文書の改訂を厚生労働省に要望し、静注用免疫グロブリン製剤販売業者から成る日本血液製剤協会・技術協会が「用量・用法の変更」に向け対応し、厚生労働省との協議が進んできた。平成20年3月に、日本血液製剤協会・技術協会から「用量・用法の変更」について、医薬品医療機構に最終案を提出した。近々に時代にあった高用量の免疫グロブリン補充療法が可能となり、抗体産生不全症の患者・家族が安心して治療を受けることができることが期待される。

2) 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、我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かったが、昨年度から、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に着手した。SCID、WAS及びX連鎖HIGM造血幹細胞移植についてはすでにレジメを作成したが、本年度は、全国のCGDの造血幹細胞移植例の

検討から、CGDに対する造血幹細胞移植例のガイドラインの作成を行った。2006年末までに国内で実施された、CGDに対する造血幹細胞移植32例について検討した。移植ドナーとしては骨髄（26例；HLA一致同胞12例[1例死亡]、HLA一致非血縁8例、HLA不一致6例[1例拒絶、2例死亡]）、臍帯血（3例[2例死亡]）、末梢血（3例[1例拒絶、1例死亡]）などの幹細胞が採用されていた。前処置には、初期にはBU+CY前処置（12例、内4例死亡）が、最近ではCY+Flu前処置（14例、死亡例なし）が多くなっていた。移植後の経過に長短はあるが、生存者25例についてのperformance statusも概ね良好で、慢性GVHDもGVHDなしが19例、limited typeが5例、extensive typeが1例であった。全体としては、1）移植時点で難治性感染症を有していた群は、成績不良と考えられた。2）HLA一致同胞骨髄、HLA一致非血縁骨髄はほぼ同等の好成績であった。3）CY+Flu前処置では全例生存していた。4）CY+Flu前処置は、その半数（7/14）でDLIが実施された。5）DLIは、非血縁者間移植では難しい場合があり、現在の前処置法にさらなる工夫が必要だと思われた。これらの結果を踏まえて、1）移植前に可能な限り感染病巣を鎮静させ、2）ドナーはHLA一致ドナー（同胞・非血縁を問わない）を第1選択とし、3）前処置はRISTを選択する。4）移植後の混合キメラ状態に対してはDLIを考慮した、慢性肉芽腫症患者への骨髄移植ガイドライン案を作成した。しかし、更なる検討が必要であり、今後も共同研究を継続する必要がある。

3) 任意のMHCクラスI分子を発現するES細胞由来の樹状細胞の作製

昨年度までに、マウス、カニクイザルおよびヒトの胚性幹（ES）細胞から、T細胞刺激活性と抗原提示機能を有する樹状細胞（ES-DC）を分化誘導する方法を開発した。また、マウスを用いた実験により、遺伝的改変によりその機能を修飾したES-DCが抗腫瘍免疫の誘導、あるいは自己免疫疾患の予防において非常に有用

であることを証明している。一般に再生医療などES細胞由来の分化細胞を用いて治療を行う場合、レシピエントとES細胞の間の遺伝的背景の違いが問題となる。特に、ES細胞とレシピエントの間のHLAクラスI対立遺伝子に不一致がある場合、レシピエント体内のアロHLAクラスI分子を認識する細胞障害性T細胞により、移植した細胞が速やかに排除されてしまうと予想される。そこで、レシピエントの免疫系からアロMHCクラスI分子として認識される内因性のMHCクラスI分子を発現せず、レシピエントと共有したMHCクラスI分子のみを発現するES-DCを作製する手法を開発することを試みた。本年度の研究では、マウスES細胞においてMHCクラスI分子の細胞表面への発現に必須の働きをするTAPおよび β 2ミクログロブリンの遺伝子を標的破壊することにより、任意のMHCクラスI分子を発現するES-DCを作製するシステムを樹立した。

5. ホームページの充実と患者QOLの改善

年間を通じて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親身に参画した。また、患者・家族会の恒久的な活動の運営のためにNPO法人化の助言をし、平成20年中にNPO法人化へ向けての患者・家族会への援助を行った。原発性免疫不全症候群は比較的古くからの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。現在、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載している。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掲載している。

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)

研究要旨

従来の方法による登録の追加は10例 (男8例、女2例) であった。内訳はSevere combined immunodeficiency (SCID) 4例 (男3例、女1例であり、男児例のうち1例はcommon γ chain 欠損、1例はJAK3欠損であった)、chronic granulomatous disease (CGD) 4例 (すべて男児)、Good症候群1例 (40歳女性)、そして慢性皮膚粘膜カンジダ症1例 (男児) である。本研究班分担研究者の施設で診断もしくは治療に関与した症例で、本登録に未登録のものが、合計で387例にも上ることが判明した。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群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。既に120を超える多くの疾患が知られている (Geha RS, Notarangelo LD, et al: Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 776-94)。近年分子遺伝学的な手法の発達に伴い、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。病因の判明したものも含め、これらの疾患群に関しては、個別の詳しい症例の情報を研究者間で共有してその病因と病態生理の解明を共同で行うことがより良い治療手段の確立のためには必須である。そのため本研究班では、歴代班長の指導のもと1974年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。今年度研究では従来から行っている登録事業の継続をひとつの目的とした。

しかし一方では、前年度までの報告で言及してきたように、症例報告を渉猟して個別に登録を依頼する従来の方法では、その効率に大きな問題があり、また症例報告そのものも、遺伝子診断の普及と共にいわばありふれた免疫不全症では発表されない状況も相俟って、大きな困難性がみられるようになった。そこで今年度は、臨床系分担研究者の施設における症例の調査を行い、より正確な症例数の把握をすることを目的とした。

さらに、現行の登録票 (C票) 以前に集計されたものから、患者名、疾患名、登録施設名、登録医のみの項目に関して、電子化することも目的とした。

B. 研究方法

前年度報告以降に寄せられた症例を集計したが、それらは既に登録依頼を行っていたものの一部である。また、後述の如く、臨床系分担報告者の施設からC票に記載して郵送されたものを含めた。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設できるキャビネットへ収納し、かつ施設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。

C票以前に登録されている疾患については、これまで全体のまとめの表で、疾患名、性別などを示してきたが、古い紙媒体に記載されている情報から、患者名、性別、生年月日、登録施設名、登録医名の項目について、C票と同様にファイルメーカープロのソフトを用いて電子化を図った。

本研究班の臨床系分担研究者の施設からのC票での登録状況を調査し、既登録患者および診断名の一覧表を送付することにより、未登録患者・疾患の一覧を作成してもらった。それらのリストから、C票のファイルを検索し、改めて重複がないかを確認する作業を行い別表に示す、未登録例の一覧を作成した。

C. 研究結果

今年度は、平成19年11月25日現在、10例（男8例、女2例）の登録票の返送があった。内訳はSevere combined immunodeficiency (SCID) 4例（男3例、女1例であり、男児例のうち1例はcommon γ chain欠損、1例はJAK3欠損であった）、chronic granulomatous disease (CGD) 4例（すべて男児）、Good症候群1例（40歳女性）、そして慢性皮膚粘膜カンジダ症1例（男児）である。これら新規の登録を含めた集計を表1に、現行のC票による登録の集計を表2に示す。それぞれの累計は1297例（男性943例、女性354例）、522例（男性399例、女性123例）である。

臨床系の分担研究者宛てに、診療にかかわった症例の一覧を作成することを求めた。多数に上ることが想定されたために、C票への記載は後日とし、少なくとも患者名、性別、診断名の情報を求め、既登録例の有無、施設間における重複の有無を調査し、少なくとも疾患数の把握を行った。総数387例もの未登録例の存在が明らかとなった。内訳は、表3に示すとおりである。

D. 考 察

今年度の新規登録数は10例である。今年度はC票以前の登録資料の電子化ならびに班員施設への調査を主眼にしたため、年間に及ぶ学会発表や投稿論文の渉猟を実行しなかったこともあるが、新

規登録はごく少数にとどまった。しかし、前年度を含め、それ以前に登録依頼をした症例についての返事が5症例見られた。例えば平成17年度には、合計71件の登録依頼をしているが、今年度までに33件を受理し、46%の返信率であった。このことは、登録依頼から年余を経て登録票が回収されることを示す。

臨床系班員に対する調査では、合計387例もの未登録症例があることが判明した。施設間での症例数や、疾患の種類には大きな差があるが、その理由としては、この間遺伝子検索を含めた確定診断と診療に関するコンサルタントを行っていた症例を紹介された施設と、実際に診療している症例に絞った施設とが混在していることの可能性がある。患者氏名が明記されず、イニシャルで示された例も多数あり、その場合は、生年月日あるいは生年のみのデータを勘案して、既登録か否かの判断をした。既登録にも関わらず今回未登録と判定されている症例が皆無であると断言することは困難であるが、極力照合できる範囲で判断した。SCIDのRAG欠損症においては1例Omenn diseaseの症状を併記しているものもあったが、第一診断名がSCIDであったため、この症例はSCIDに含めた。原因不明のSCIDの1例で、細網異形成症の可能性に言及するものがあったが、表では内数として示した。高IgM血症症候群のX連鎖遺伝を示すCD40リガンド欠損症において1例の女性例があるが、それは内数として示した。Seckel syndromeにおける免疫不全状態の詳細は不明であるが、提出されたリスト中にあるため、そのまま集計した。

C票以前の初期の登録症例については、氏名、性別、生年月日、疾患名、登録施設および登録医につき電子化とすることができた。しかし臨床症状や検査値などについては今回は省略せざるを得なかった。紙媒体に存在している情報をすべて電子化するには、かなりの時間とコンピューター入力ができる人材の確保が必要であり、今年度研究としてはそこまでの追求は無理であった。

E. 結 論

登録事業の継続を行った。本研究班の臨床系班員施設における症例につき、登録の有無を調査し、387例を得た。これらにつき、C票にのっとりた形での臨床情報の収集は今後の課題である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

岩田 力：免疫不全 スタンダード栄養・食物シリーズ4 疾病の成り立ち II. 臓器別の病気（近藤和雄、背山洋右、藤原葉子、森田寛 編）、p.192-198、東京化学同人、東京、2007年2月26日

岩田 力：原発性免疫不全症のIUIS新分類 臨床免疫・アレルギー科 48(2):171-181, 2007

岩田 力：免疫不全と感染症 小児感染症学（編集：岡部 信彦）、p.138-154、診断と治療社、東京、2007年9月28日

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
2007年11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	97	28	125	9.6	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	109	33	142	10.9	0	0
伴性無γグロブリン血症	137(+36)	1	138(+36)	10.6	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	12	49	3.8	4	8.2
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	8.5	15	13.6
IgG サブクラス欠損症	21	6	27	2.1	0	0
IgM 欠損症	8	5	13	1.0	5	38.5
CVID	110	61	171	13.2	21	12.3
乳児一過性低γグロブリン血症	28	15	43	3.3	0	0
その他の抗体不全症	5	0	5	0.4	1	20.0
小計	406(+36)	151	557(+36)	42.9	47	8.4
Wiskott-Aldrich 症候群 (X-linked thrombocytopenia) (内数)	86 (1)	(2)	86(88) (1)	6.6	0	0
Ataxia telangiectasia	44	37	81	6.2	1	1.2
DiGeorge 症候群 (DiGeorge anomaly)	31	16	47	3.6	0	0
その他の胸腺低形成症	5	4	9	0.7	0	0
小計	166	59	225	17.3	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	8	9	16	1.2	2	12.5
胸腺腫を伴う免疫不全症	5	6	10	0.8	10	100.0
小計	40	43	83	6.4	12	14.8
慢性肉芽腫症	165(+55)	22(+7)	187(+62)	14.4	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	186(+55)	42(+7)	228(+62)	17.6	2	0.8
補体成分の欠損症	14	16	30	2.3	7	23.3
その他	22	10	32	2.5	1	3.1
合計	943(+91) (72.7)	354(+7) (27.3)	1297(+98) (100.0)		70 (5.4)	

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、ALPS、Bloom 症候群などを含めた。