

参考資料5

分類	疾患名	施設	方法	感度	特異性	検査所要時間	検体
T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症	SCID (スクリーニング)	名古屋大学	TREC 測定	ほぼ 100%	ほぼ 100%	半日以内	EDTA 血 0.5ml (耳血用採血管またはマススクリーニング用紙血 1 枚)
		防衛医科大学	TREC 測定	100%	100%	約 1 日	EDTA 血またはヘパリン血 3~5 ml ガスリー血、凍結全血 (100 μ l) など
	X-SCID	北海道大学	Flow cytometry 法	高い	高い	1 時間程度	ヘパリン血
		東北大学	Flow cytometry 法	高い	高い	半日以内	EDTA またはヘパリン採血
	ADA 欠損症	名古屋大学	Flow cytometry 法			半日以内	EDTA またはヘパリン採血 5~10ml
		北海道大学	ADA assay	高い	高い	8 時間程度	ヘパリン血
JAK3(-)SCID	名古屋大学	Flow cytometry 法			半日以内	EDTA またはヘパリン採血 10ml	
主として抗体系の欠陥を示す疾患	B 細胞欠陥 (スクリーニング)	防衛医科大学	KRECs 測定	100%	100%	1 日以内	EDTA 血またはヘパリン血 3~5 ml ガスリー血、凍結全血 (100ml) など
		北海道大学	Flow cytometry 法	高い	高い	6 時間程度	ヘパリン血
	X連鎖性重ガンマグロブリン血症	富山大学	Flow cytometry 法	95%以上	100%	24 時間以内	ヘパリン血 10ml (乳児は 5ml でも可)
		九州大学	Flow cytometry 法	高い	高い	6 時間程度	ヘパリン血 5ml
	X-HIGM	名古屋大学	Flow cytometry 法			半日以内	EDTA またはヘパリン血 5~10ml
	HIGM	防衛医科大学	Ig 重鎖体細胞突然変異遺伝子解析	100%	100%	1 週間	EDTA またはヘパリン血 10ml
その他の良く解析された免疫不全症	Wiskott-Aldrich 症候群	北海道大学	Flow cytometry 法	高い	高い	6 時間程度	ヘパリン血
		名古屋大学	Flow cytometry 法			半日以内	EDTA またはヘパリン血
		金沢大学	Flow cytometry 法			同日中	EDTA またはヘパリン血 5~10ml
	Ataxia telangiectasia	東京医科大学	Flow cytometry 法 (Phospho-ATM)	高い	DNA 損傷修復異常症でも異常値の可能性		ヘパリン血 5ml
免疫調節障害	FHL (Parvovirus 欠損症)	京都大学	Flow cytometry 法	高い	高い	6 時間	EDTA 血 3ml
		九州大学	Flow cytometry 法	高い	高い	6 時間	ヘパリン血 5ml
		広島大学	Flow cytometry 法	高い	高い	6 時間	ヘパリン血 2~3ml
	FHL (Munc13-4, STA11 欠損症)	京都大学	Western blotting 法	高い	高い (完全欠損なら 100%)	1~2 週間	EDTA 血 3ml
	X連鎖リンパ増殖症候群 (I) 型-2 型	富山大学	Flow cytometry 法	95% 異常	100%	24 時間以内	ヘパリン血 10ml (乳児は 5ml でも可)
	IPEX	富山大学	Flow cytometry 法	95%以上	100%	24 時間以内	ヘパリン血 10ml (乳児は 5ml でも可)
食食細胞の数、機能、もしくは双方の異常	慢性肉芽腫症	名古屋大学	Flow cytometry 法			半日以内	EDTA またはヘパリン採血 10ml
		北海道大学	Flow cytometry 法 (活性酸素産生)	高い	高い	1 時間程度	ヘパリン血
		名古屋大学	Flow cytometry 法 (活性酸素産生)			2~3 時間	耳血用の EDTA 採血管に全血 1~2ml 程度
		宮崎大学	Flow cytometry 法 (活性酸素産生)	高い	95%	1~2 時間	ヘパリン血
		広島大学	Flow cytometry 法 (活性酸素産生) (gp91-phox 発現)	高い	高い	2~3 時間	ヘパリン血 2~3ml
	IFN- γ R1 欠損症 (MSMD)	九州大学	Flow cytometry 法	優性遺伝部分欠損型のみを検出	高い	2 時間	ヘパリン血 5ml
	IL-12R β 1 欠損症 (MSMD)	広島大学	Flow cytometry 法	同上	高い	2~3 時間	ヘパリン血 2~3ml
	IL-12R β 1 欠損症 (MSMD)	九州大学	Flow cytometry 法	蛋白欠損例を抽出	高い	2 時間	ヘパリン血 5ml
自然免疫系の不全	外膜炎形成不全症 (NEMO 異常症)	京都大学	Flow cytometry 法	50%	50%	7 日間	EDTA 血 5~10ml
		九州大学	Flow cytometry 法	高い	高い	1 日	ヘパリン血 5ml
	IRAK4 欠損症	名古屋大学	Flow cytometry 法 TLR 刺激後 CD62L			2~3 時間	耳血用の EDTA 採血管に全血 1~2ml
		九州大学	Flow cytometry 法 TLR 刺激後 TNF- α	高い	高い	6 時間	ヘパリン血 5ml
	MyD88 欠損症	名古屋大学	Flow cytometry 法 TLR 刺激後 CD62L			2~3 時間	耳血用の EDTA 採血管に全血 1~2ml
		九州大学	Flow cytometry 法 TLR 刺激後 TNF- α	高い	高い	6 時間	ヘパリン血 5ml
	UHC-93B1 欠損症 欠損症 TLR3 欠損症	名古屋大学	Flow cytometry 法 TLR 刺激後 CD62L			2~3 時間	耳血用の EDTA 採血管に全血 1~2ml
		九州大学	Flow cytometry 法 TLR 刺激後 TNF- α	高い	高い	6 時間	ヘパリン血 5ml
自己炎症性疾患	GNCA 症候群	京都大学	単球の IL-1 β 産生 LPS での単球細胞死			7 日	提供する採血管に 5~10ml
		九州大学	LPS での単球細胞死	高い	高い	2 日	ヘパリン血 5ml

原発性免疫不全症候群

I. 原発性免疫不全症候群の分類： IUIS-PID 分類委員会 2007 年度版

Hara Toshiro

原 寿郎

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野（小児科）教授

Summary

1970年に、WHOが組織した専門委員会によって免疫不全症の分類が発表された。1999年よりIUISによる委員会が組織され、以後2年ごとに会議が開かれている。2007年に開かれたIUISによる原発性免疫不全症候群の新分類を示した。

T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症、主として抗体系の欠陥を示すもの、その他のよく解析された免疫不全症、免疫系の調節異常による疾患、貪食細胞の数、機能、あるいは両方の先天性欠陥を示す疾患、自然免疫系の欠陥を示すもの、自己炎症性疾患、補体系の異常を示す疾患、の8つに大別されている。

Key Words

classification / primary immunodeficiency diseases / IUIS

はじめに

原発性免疫不全症候群は、自然免疫系、獲得免疫系の発達成熟過程のどこかに先天性の欠陥が生じた疾患群である。自然免疫系、獲得免疫系の欠陥とは、好中球、マクロファージ、樹状細胞、補体、NK (natural killer) 細胞、T細胞、B細胞のどこかの構成要素の欠損や機能不全を意味する。近年、免疫調節障害や易感染性を示さない自己炎症性疾患も原発性免疫不全症候群に組み入れられるようになり、現在120以上の遺伝子異常、150以上の原発性免疫不全症候群の異なった病型が知

られている。

1970年に、WHOが組織した専門委員会によって免疫不全症の分類が発表された。1999年より国際免疫学会連合 (International Union of Immunological Societies ; IUIS) による委員会が組織され、以後2年ごとに会議が開かれている。2007年にJackson Holeで開かれた結果は文献1で公表されている¹⁾。

I. IUIS 委員会による原発性免疫不全症候群の2007年度版分類

従来分類に従い、T細胞系とB細胞系双方の

NK (natural killer)

IUIS (International Union of Immunological Societies ; 国際免疫学会連合)

表1 T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症

疾患	未成熟T細胞	未成熟B細胞	血清Ig	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥 / 原因
1. T-B + SCID*						
a. γC欠損症	蓄積	正常 / 増加	減少	蓄積したNK細胞	XL	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21受容体のγ鎖の変異
b. Jak3欠損症	蓄積	正常 / 増加	減少	蓄積したNK細胞	AR	JAK3 キナーゼの欠損 (Jak3 遺伝子変異)
c. IL-7Rα欠損症	蓄積	正常 / 増加	減少	NK細胞正常	AR	IL-7受容体α鎖の欠損 (IL7RA 遺伝子変異)
d. CD45欠損症	蓄積	正常	減少	Y/δT細胞正常	AR	CD45の欠損 (CD45 遺伝子変異)
e. CD3δ/CD3ε/CD3ζ欠損症	蓄積	正常	減少	NK細胞正常	AR	T細胞受容体のCD3δまたはCD3εまたはCD3ζ鎖の欠損
2. T-B-SCID*						
a. RAG1/2欠損症	蓄積	蓄積	減少	VDJ組換えの欠陥	AR	RAG1またはRAG2 遺伝子の完全欠損
b. DCU/REIC (Artemis)欠損症	蓄積	蓄積	減少	VDJ組換えの欠陥	AR	Artemis 遺伝子変異による
c. アデノシンデアミンナーゼ (ADA)欠損症	生下時より欠損 / 進行性に減少	生下時より欠損 / 進行性に減少	進行性減少	放射線感受性 助癌物移行性の fltering	AR	DNA リンゴシターゼ修復蛋白の欠損 ADA 遺伝子変異による
d. 細胞眞形攣症	蓄積	蓄積	減少	顆粒球減少; 貧赤 血小球減少	AR	1. 細胞および骨髄系細胞の成熟障害 (幹細胞の欠陥) 2. 細胞死
3. Omenn 症候群	存在; 多様性の制限	減少 / 正常	減少; IgE増加	紅皮症, 好酸球増多; リンパ肉腫, 肝腫瘍	AR	通常は RAG1 または RAG2 遺伝子のミスセンス変異による活性の喪失, Artemis や IL-7Rα や RMRP 遺伝子のミスセンス変異によることもある
4. DNA ligase IV欠損症	減少	減少	減少	小頭症, 顔面萎縮, 放射線感受性	AR	DNA ligase IV欠損; nonhomologous end joining の障害
5. Cernunnos/XLF 欠損症	減少	減少	減少	小頭症, IUGR, 放射線感受性	AR	Cernunnos 欠損; nonhomologous end joining の障害
6. CD40 リガンド欠損症	正常	表面 IgM および IgD 陽性 B 細胞存在, 他は欠損	IgM 増加 / 正常, 他は減少	好中球減少, 血小板減少, 溶血性貧血, (因る肝の異常, 日和見感染)	XL	CD40 ligand (CD40L) 欠損, B細胞 / 樹状細胞シグナル伝達の欠陥
7. CD40 欠損症	正常	表面 IgM および IgD 陽性 B 細胞存在, 他は欠損	IgM 増加 / 正常, 他は減少	好中球減少, 日和見感染, 腎臓および肝の異常,	AR	CD40 欠損; B細胞 / 樹状細胞シグナル伝達の欠陥
8. PNP 欠損症	進行性に減少	正常	正常 / 減少	自己免疫性溶血性貧血, 神経炎の症状	AR	PNP 欠損, 中腸性代謝物増加による T細胞と樹状細胞の欠陥
9. CD3 γ欠損症	正常 (TCR 表出の減少)	正常	正常	自己免疫, 非進行性筋症, 胆汁性外胚葉形成異常, 血管炎	AR	CD3 γの欠損
10. CD8 欠損症	正常	正常	正常	リンパ腫瘍, 自己免疫	AR	CD8 α鎖の欠損
11. ZAP-70 欠損症	CD8 減少, CD4 正常	正常	正常	自己免疫, 非進行性筋症, 胆汁性外胚葉形成異常, 血管炎	AR	ZAP-70 キナーゼ欠損
12. Ca ⁺⁺ チャネル欠損症	正常	正常	正常	自己免疫, 非進行性筋症, 胆汁性外胚葉形成異常, 血管炎	AR	Ca ⁺⁺ チャネルの Orai-1 欠損
13. MHC class I 欠損症	CD8 減少, CD4 正常	正常	正常	自己免疫, 非進行性筋症, 胆汁性外胚葉形成異常, 血管炎	AR	TAP1, TAP2, TAPBP の変異
14. MHC class II 欠損症	正常; CD4 減少	正常	正常 / 減少	自己免疫, 非進行性筋症, 胆汁性外胚葉形成異常, 血管炎	AR	MHC class II 分子の転写因子 (C2TA, RFX5, RFXAP, RFXANK 遺伝子)の変異
15. Winged helix 欠損症	蓄積	正常	減少	胎毛; 腸管上皮の異常 (ヌートマウス類似)	AR	FOXP3 遺伝子コードする forkhead box N1 転写因子の欠損
16. CD25 欠損症	正常 / やや減少	正常	正常	リンパ腫瘍, 自己免疫	AR	IL-2R α鎖の欠損
17. STAT5b 欠損症	やや正常	正常	正常	好中球減少, 溶血性貧血, 肝臓, リンパ肉腫, 肝腫瘍	AR	STAT5b の変異, γδ T細胞, Treg NK細胞の分化; 細胞の増殖, T細胞増殖の障害

ADA: Adenosine deaminase, DCU/RE: DNA cross-link repair protein 1C, AR: autosomal recessive inheritance, PNP: purine nucleoside phosphorylase, RAG: recombinase activating gene, RMRP: RNA of mitochondrial RNA-processing endoribonuclease, SCID: severe combined immune deficiency, TAP: transporter associated with antigen processing, TAPBP: TAP binding protein, TCR: T-cell receptor, XL: X-linked inheritance, XLF: X-linked factor, 非典型的 SCID では T細胞がある場合もある。

表2 主として抗体系の欠陥を示す疾患

疾患	血清免疫グロブリン	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥 / 病因
1. B細胞着滅 / 欠損を伴うすべての血清Igアイソタイプの着滅				
a. Btk欠損症	全てのアイソタイプ減少	重症細菌感染症, proB 細胞数正常	XL	BTK 変異
b. μ 鎖欠損症	全てのアイソタイプ減少	重症細菌感染症, proB 細胞数正常	AR	μ 連鎖遺伝子変異
c. λ 5欠損症	全てのアイソタイプ減少	重症細菌感染症, proB 細胞数正常	AR	λ 5の変異
d. Ig α 欠損症	全てのアイソタイプ減少	重症細菌感染症, proB 細胞数正常	AR	Ig α 遺伝子の変異
e. Ig β 欠損症	全てのアイソタイプ減少	重症細菌感染症, proB 細胞数正常	AR	Ig β 遺伝子の変異
f. BLNK欠損症	全てのアイソタイプ減少	重症細菌感染症, proB 細胞数正常	AR	BLNKの変異
g. 胸腺腫を伴う免疫不全症	全てのアイソタイプ減少	感染症, proB 細胞数減少	なし	不明
h. 骨髓異形成症	全てのアイソタイプ減少	感染症, proB 細胞数減少	さまざま	monosomy 7, trisomy 8などを伴うことも
2. 血清IgAとIgGの顯著な減少とB細胞数は正常または減少				
分類不能型免疫不全症 (CVID) *				
	IgGとIgAは減少; IgMはさまざま	反復性細菌感染症, 臨床症状はさまざま, 自己免疫, リンパ増殖 / 肉芽腫性病変	10%に家族歴	TAC1, BAFFR, Msh5 遺伝子多型の関与
a. ICOS欠損症	IgGとIgAは減少; IgMは正常		AR	ICOSの変異
b. CD19欠損症	IgGとIgAとIgMは減少		AR	CD19の変異
c. X-連鎖リンパ増殖症候群	全てのアイソタイプ減少	一部で抗体産生不全 大部分は劇症EBV感染症, またはリンパ腫	XL	SH2D1Aの変異
3. 血清IgMの正常 / 増加, IgGとIgAの着滅と正常なB細胞数を示す				
a. CD40L欠損症	IgGとIgAの減少, 血清IgMの正常 / 増加	日和見感染, 好中球減少, 自己免疫疾患	XL	CD40Lの変異
b. CD40欠損症	IgGとIgAの減少, 血清IgMの正常 / 増加	日和見感染, 好中球減少	AR	CD40の変異
c. AICD欠損症	IgGとIgAは減少, IgM増加	リンパ節, 肝中心増大	AR	AICDAの変異
d. UNG欠損症	IgGとIgAは減少, IgM増加	リンパ節, 肝中心増大	AR	UNGの変異
4. 免疫グロブリンアイソタイプまたは軽鎖欠損症と正常なB細胞数を示すもの				
a. 免疫グロブリン量顕欠失	IgGサブクラス, IgAサブクラスおよびIgEの欠損	無症候性でありうる	AR	染色体14q32欠失
b. κ 鎖欠損症	すべての免疫グロブリンの軽鎖はラムダ鎖	無症候性	AR	κ 常規鎖遺伝子の変異
c. 選択的IgGサブクラス欠損症	1つもしくはそれ以上のIgGサブクラス減少	通常無症状, 反復性ウイルス細菌感染症	さまざま	不明
d. IgGサブクラス欠損症を伴うIgA欠損症	1つもしくはそれ以上のIgGサブクラス減少を伴うIgA減少	反復性細菌感染症	さまざま	不明
e. 選択的IgA欠損症	IgA減少	無症候性, 炭水化物抗原に対する抗体産生不良を伴う反復性感染症, アレルギーまたは自己免疫性疾患, ある例ではCVIDへ進展, ある例では同一家系にCVIDの存在	さまざま	不明
5. 正常な免疫グロブリン濃度とB細胞数を示す特異抗体欠損症	正常	ある抗原に対する特異抗体の産生障害	さまざま	不明
6. 乳幼児一過性低ガンマグロブリン血症	B細胞数正常, IgGおよびIgA減少	中等度の反復性細菌感染症	さまざま	不明

AR; Autosomal-recessive inheritance, BAFFR; B-cell-activating factor receptor, BLNK; B-cell linker protein, CVID; common variable immune deficiency, ICOS; inducible costimulator, Msh5; homolog of E. coli MutS, UNG; uracil-DNA glycosylase, XL; X-linked inheritance

* alterations in TAC1, BAFFR and Msh5 sequences may represent contributing polymorphisms or disease-modifying alterations

I. 原発性免疫不全症候群の分類: IUIS-PID 分類委員会2007 年度版

表3 その他のよく解析された免疫不全症

疾患	T細胞	B細胞	血清 Ig	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥 / 病因
1. Wiskott-Aldrich 症候群	進行性に減少	正常	IgM 減少, とくに抗多糖類抗体減少, しばしば IgA および IgE 増加	血小板減少, 小さい血小板, 湿疹, リンパ腫, 自己免疫疾患, ウイルス・細菌感染症, IgA 腎症 XL-血小板減少症は WASP 軽症型, XL-好中球減少症は WASP GTPase 結合領域の変異	XL	WASP 変異, 細胞骨格異常による血液幹細胞由来細胞の障害
2. DNA 修復の欠陥 (表1以外)						
a. Ataxia-telangiectasia	進行性に減少	正常	しばしば IgA, IgE, IgG サブクラス減少, 単量体 IgM 増加, 抗体はさまざまな程度に減少	小脳失調, 毛細血管拡張, α フェトプロテイン増加, リンパ系網系その他の悪性腫瘍, 放射線感受性増加, 染色体不安定性	AR	A-T 遺伝子 (ATM) 変異, 細胞周期チェックポイント異常による染色体不安定性
b. Ataxia-telangiectasia-like syndrome	進行性に減少	正常	しばしば IgA, IgE, IgG サブクラス減少, 単量体 IgM 増加, 抗体はさまざまな程度に減少	中等度の失調, 放射線感受性高度に増加	AR	MRE11 変異, 細胞周期チェックポイントと二重鎖 DNA 切断の修復異常
c. Nijmegen 切断症候群	進行性に減少	正常	しばしば IgA, IgE, IgG サブクラス減少, 単量体 IgM 増加, 抗体はさまざまな程度に減少	小頭症, 鳥様顔貌, リンパ腫, イオン化放射線感受性, 染色体不安定性	AR	NBS1 (Nibrin) の変異, 細胞周期チェックポイントと二重鎖 DNA 切断の修復異常
d. Bloom 症候群	正常	正常	減少	染色体不安定性, 骨髄不全, 白血病, リンパ腫, 低身長, 鳥様顔貌, 日光過敏性, 毛細血管拡張	AR	BLM (Helicase) 遺伝子の変異
3. 胸腺の欠損 DiGeorge anomaly *	減少 / 正常	正常	正常 / 減少	副甲狀腺機能低下, 動脈円錐幹畸形, 顔貌異常, ある患者では 22q11 または 10p の部分モノソミー	De novo	90% において隣接遺伝子異常による胸腺発達障害, TBX1 変異
4. 免疫-骨形成症						
a. 軟骨毛髪低形成症	減少 / 正常	正常	正常 / 減少, 抗体はさまざまに減少	Metaphyseal dysostosis を伴う短肢小人症, 疎な毛髪, 貧血, 好中球減少, 発育遅延, 精子産生障害	AR	RMRP の変異
b. Schimke 症候群	減少	正常	正常	低身長, spondyloepiphyseal dysplasia, 子宮内発育遅延, 腎症	AR	SMARCA1 の変異
5. 高 IgE 症候群 (HIES)						
a. Job 症候群 (AD HIES)	正常	正常	IgE 上昇	プテリによる反復性皮膚感染症, 肺炎, 湿疹, 爪カンジダ症, 顔貌異常, 歯牙萌出異常, 関節過伸屈	AD / De novo	STAT3 変異
b. マイコプラズマとウイルス感染を伴う AR HIES	正常	正常	IgE 上昇	細菌内寄生性細菌 (マイコプラズマ, サルモネラ), 真菌, ウイルスに対する易感性, 湿疹, 骨格・結合組織異常なし	AR	TYK2 変異, 不明
c. ウイルス感染と CNS 血管炎・出血を伴う AR HIES	正常	正常	IgE 上昇	細菌, 真菌, ウイルスに対する易感性, 湿疹, 血管炎, 中枢神経出血, 骨格・結合組織異常なし	AR	不明
6. 慢性皮膚粘膜カンジダ症	正常	正常	正常	慢性皮膚粘膜カンジダ症, カンジダ抗原に対する遅延型過敏反応の障害, 自己免疫	AD, AR	不明
7. 免疫不全を伴う肝静脈閉塞症	正常 (Xモリ-T細胞減少)	正常 (Xモリ-B細胞減少)	IgG, IgA, IgM 減少	肝静脈閉塞症, ニューモシス, テイス肺炎, 血小板減少, 肝脾腫	AR	SP110 変異
8. Hoyerall-Hreidarsson 症候群	進行性に減少	進行性に減少	さまざま	IUGR, 小頭症, 消化管疾患, 汎血球減少, NK 細胞減少	XL	Dyskerin 変異

RMRP: RNA of mitochondrial RNA-processing endoribonuclease

* cartilage-hair hypoplasia 患者は SCID や Omenn syndrome を呈することもある。

表4 免疫系の調節異常による疾患

疾患	T細胞	B細胞	血清 Ig	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/病因
1. 白血症を伴う免疫不全症						
a. Chediak-Higashi 症候群	正常	正常	正常	部分白血症, 巨大リンパ球, NK およびキラー-T細胞活性低下, 急性期反応, 重症感染症を伴う急性増悪相	AR	LYST の変異, リンパ球移動障害
b. Griscelli 症候群2型	正常	正常	正常	部分白血症, NK およびキラー-T細胞活性低下, 急性期反応, 重症合併の可能性	AR	RAB27A; secretory vesicle 中のGTPase の遺伝子変異
c. Hemsensky-Pudilek 症候群	正常	正常	正常	部分白血症, NK およびキラー-T細胞活性低下, 好中球減少, 出血傾向	AR	AP3B1 遺伝子変異
2. 系統性血球凝集リンパ組織腫増殖症 (FHL)						
a. Perforin 欠損症	正常	正常	正常	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー-T細胞活性低下	AR	PRF1: パーフォリン, 主要な細胞溶解性蛋白の遺伝子変異
b. Munc13-D 欠損症	正常	正常	正常	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー-T細胞活性低下	AR	MUNC13D: Unc-like priming of vesicles for fusion of the 遺伝子変異
c. Syntaxin11 欠損症	正常	正常	正常	重症の炎症, 発熱, NK およびキラー-T細胞活性低下	AR	STX11: vesicle trafficking and fusion に関与する遺伝子変異
3. X連鎖リンパ組織腫増殖症 (XLP)						
a. XLP1	正常	正常	正常/減少	正常, 低 Yg オプリン血症 EBウイルス感染により悪化される臨床免疫学的異常所見; 肝炎; 再生不良性貧血; リンパ腫	XL	SH2D1A (adaptor protein regulating intracellular signals) の変異
b. XLP2	正常	正常	正常/減少	正常, 低 Yg オプリン血症 EBウイルス感染により悪化される臨床免疫学的異常所見; 肝炎; 再生不良性貧血; HPS, リンパ腫	XL	XIAP の変異
4. 自己免疫を伴う症候群 (ALPS)						
a. 自己免疫性リンパ組織腫増殖症						
i) CD85 (Fas) 欠損, ALPS 増加	正常, CD4-CD8-T細胞増加	正常	正常/増加	リンパ球アポトーシスの欠陥, 脾腫, リンパ腫増殖, 自己免疫性血球凝集, リンパ腫増殖, リンパ球アポトーシスの欠陥, 脾腫, リンパ腫増殖, 自己免疫性血球凝集, ルーペス	AD (稀に 重症 AR)	TNFRSF6 (cell-surface apoptosis receptor) の変異
ii) CD95L (Fas リガンド) 欠損, ALPS type 1b 増加	正常, CD4-CD8-T細胞増加	正常	正常	リンパ球アポトーシスの欠陥, 脾腫, リンパ腫増殖, 自己免疫性血球凝集, ルーペス	AD	TNFSF6 (ligand for CD95 apoptosis receptor) の変異
iii) Caspase 10 欠損, ALPS type 2a 増加	正常, CD4-CD8-T細胞増加	正常	正常	リンパ腫増殖, 脾腫, 明瞭な脾腫増加, リンパ球アポトーシスの欠陥, 自己免疫疾患	AD	CASP10 (intracellular apoptosis pathway) の変異
iv) Caspase 8 欠損, ALPS type 2b 増加	正常, CD4-CD8-T細胞増加	正常	正常/減少	リンパ腫増殖, 脾腫, リンパ球アポトーシスの欠陥, 自己免疫疾患	AD	CASP8 (intracellular apoptosis and activation pathways) の変異
v) 活性化N-Ras欠損症 CD4-CD8-T細胞増加	正常, CD4-CD8-T細胞増加	正常	正常	リンパ腫増殖, 脾腫, 白血腫, リンパ腫, IL-2 除去後	AD	NFAS の遺伝子変異
b. APECED (autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy)	正常, CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T-細胞の欠陥	正常	正常	自己免疫性下顎, 甲状腺炎, 副腎, および他の臓器の自己免疫疾患, カンジダ症, 歯牙エナメル質低形成, その他の異常を伴う	AR	AIRE (a transcription regulator needed to establish thymic self-tolerance) の変異
c. IPEX (immune dysregulation, enteropathy [X-linked])	正常, CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T-細胞の欠陥	正常	IgA, IgE の増加	自己免疫性下顎, 甲状腺炎, 副腎, および他の臓器の自己免疫疾患, カンジダ症, 歯牙エナメル質低形成, その他の異常を伴う	XL	FOXP3 (a T-cell transcription factor) の変異

ALPS: autoimmune regulator, AP-3: adaptor-related protein complex 3, GTPase, guanosine triphosphatase, NFAS: neuroblastoma ras viral oncogene homolog

表5 貪食細胞の数, 機能, あるいは両方の先天的欠陥を示す疾患

疾患	障害細胞	障害された機能	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥 / 病因
1. 重症先天性好中球減少症	N	骨髓球系分化障害	一部骨髓異形成症の合併	AD	ELA2 : mistrafficking of elastase 変異
2. 重症先天性好中球減少症	N	骨髓球系分化障害	B/T 細胞減少	AD	GF1 : repression of elastase 変異
3. 重症先天性好中球減少症	N	骨髓球系分化障害	G-CSF 不応性好中球減少	AD	G-CSFR 変異
4. Kostmann 症候群	N	骨髓球系分化障害		AR	HAX1 変異
5. 周期性好中球減少症	N	?	他の白血球, 血小板の変動	AD	ELA2 : mistrafficking of elastase 変異
6. 併性好中球減少症 / 骨髓異形成症	N + M	?	単球減少	XL	WASP 変異 (loss of autoinhibition)
7. P14 欠損症	N + L + Mel	Endosome biogenesis	好中球減少, 低γグロブリン血症, CDB 細胞傷害性低下, 部分白血症, 成長障害	AR	MAPBPIP 変異
8. 白血球接着障害 type1	N + M L + NK	接着能, 走化能, エンドサイトーシス, T/NK 細胞障害能	臍帯脱落遅延, 皮膚潰瘍, 歯周炎, 白血球増多	AR	ITGB2-adhesion protein 変異
9. 白血球接着障害 type2	N + M	ローリング, 走化能	白血球接着障害 type1 の表現型に加えて hh 血液型および精神発達遅滞	AR	FUCT1 : GDP-fucose transporter 変異
10. 白血球接着障害 type3	L + NK	接着能	白血球接着障害 type1 の表現型に加えて出血傾向	AR	Cal DAG-GEF1 変異 インテグリンの Rap1 活性化障害
11. Rac2 欠損症	N	接着能, 走化能, O2-産生能	臍帯滞留遅延, 白血球増多	AD	RAC2 : regulation of actin cytoskeleton 変異
12. β-Actin 欠損症	N + M	移動能	精神発達遅延, 低身長	AD	ACTB : cytoplasmic actin 変異
13. 局在性若年性歯周炎	N	Formyl peptide 誘導性遊走能	歯周炎のみ	AR	FPR1 : chemokine receptor 変異
14. Papillon-Lefevre 症候群	N + M	走化能	歯周炎, 手掌, 足趾の角化症	AR	CTSC : cathepsin C (activation of serine proteases) 変異
15. 特殊顆粒欠損症	N	走化能	二分核の好中球	AR	C/EPBE : myeloid transcription factor 変異
16. Shwachman-Diamond 症候群	N	走化能	汎血球減少, 膵臓外分泌不全, 軟骨異形成	AR	SBDS 変異
17. 併性型慢性肉芽腫症 (CGD)	N + M	殺菌能 (O2-産生障害)	サブグループ: McLeod 表現型	XL	CyBB : electron transport protein (gp91phox) 変異
18. ~20. 常染色体型 CGDs	N + M	殺菌能 (O2-産生障害)		AR	CyBA : electron transport protein (p22phox), NCF1 (p47phox), NCF2 (p67phox) 変異
21. 好中球 G-6PD 欠損	N + M	殺菌能 (O2-産生障害)	溶血性貧血	XL	G-6PD 変異: NADPH 産生障害
22. IL-12 と IL-23 受容体 β1 欠損症	L + NK	IFN-γ 分泌	Mycobacteria と Salmonella に対する易感染性	AR	IL-12Rβ : IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain 変異
23. IL-12p40 欠損	M	IFN-γ 分泌	Mycobacteria と Salmonella に対する易感染性	AR	IL-12p40 : subunit of IL12/IL-23 (IL-12/IL-23 産生に關与) 変異
24. IFN-γ 受容体 1 欠損症	M + L	IFN-γ 結合および信号伝達	Mycobacteria と Salmonella に対する易感染性	AR, AD	IFN-γ R1 : IFN-γ R binding chain 変異
25. IFN-γ 受容体 2 欠損症	M + L	IFN-γ 信号伝達	Mycobacteria と Salmonella に対する易感染性	AR	IFN-γ R2 : IFN-γ R signaling chain 変異
26. STAT1 欠損 (2型あり)	M + L	IFN-α/β/γ signaling IFN-γ signaling	Mycobacteria と Salmonella およびウイルスに対する易感染性 Mycobacteria と Salmonella に対する易感染性	AR, AD	STAT1 変異

ACTB : Actin beta, Cal DAG-GEF1 : calcium and diacylglycerol-regulated guanine nucleotide exchange factor 1, ELA : neutrophil elastase, FPR : fomy peptide, FUCT : fucosidase regulator, G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor, G-CSFR : G-CSF receptor, GDP : guanosine diphosphate, GF1 : growth factor independent 1, HAX : HSL1-associated protein X1, ITGB2 : integrin beta-2, L : lymphocytes, M : monocytes-macrophages, MAPBPIP : MAPBP-interacting protein, Mel melanocytes, N : neutrophils

表6 自然免疫系の欠陥を示す疾患

疾患	障害細胞	障害された機能	合併する所見	遺伝形式	病因
1. 無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症 (EDA-ID)	リンパ球+単球	NF- κ B signaling pathway	無汗性外胚葉形成異常+特異抗体欠損 (多糖類に対する抗体産生不全)+種々の感染 (Mycobacteria と化膿菌)	XR	NEMO 変異
2. 無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症	リンパ球+単球	NF- κ B signaling pathway	無汗性外胚葉形成異常+T細胞不全+種々の感染	AD	IKBA 変異
3. IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症	リンパ球+単球	TIR-IRAK signaling pathway	細菌感染症 (化膿菌)	AR	IRAK4 変異
4. Warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexia (WHIM) 症候群	顆粒球+リンパ球	CXCR4 ケモカイン受容体のそのリガンド CXCL12 (SDF-1) に対する反応性亢進	低ガンマグロブリン血症, B細胞数減少, 好中球数著明に減少, 疣贅/HPV 感染	AD	CXCR4 機能亢進変異
5. 疣贅状表皮異形成症	角質細胞, 白血球	?	HPV (group B1) 感染および皮膚癌	AR	EVER1, EVER2 変異
6. 単純ヘルペス脳炎(UNC-93 β 1 欠損)	中枢神経常在細胞, 上皮細胞, 白血球	UNC-93B 依存性 IFN- α , β , γ 誘導	ヘルペス (HSV1) 型脳炎, 髄膜炎	AR	UNC93B1 変異
7. 単純ヘルペス脳炎 (TLR3 欠損)	中枢神経常在細胞, 上皮細胞, DC, 樹状細胞, 傷害性リンパ球	TLR-3 依存性 IFN- α , β , γ 誘導	ヘルペス (HSV1) 型脳炎, 髄膜炎	AD	TLR3 変異

EDA-ID : anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency, IKBA : inhibitor of Kappa light chain gene enhancer in B cells, alpha, IRAK : IL-1 receptor associated kinase, NEMO : NF- κ B essential modulator, NF- κ B : nuclear factor- κ B, TLR : Toll-like receptor

異常を示す複合免疫不全症, 主として抗体系の欠陥を示すもの, その他のよく解析された免疫不全症, 免疫系の調節異常による疾患, 貪食細胞の数, 機能, あるいは両方の先天的欠陥を示す疾患, 自然免疫系の欠陥を示すもの, 自己炎症性疾患, 補体系の異常を示す疾患, に分類されている (表1~8)。

1. T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症 (表1)

CD3 δ /CD3 ϵ 欠損症から CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ 欠損症に, TAP1/2欠損症から MHC class I 欠損症に変更され, 新たに Cernunnos/XLF 欠損症, Ca⁺⁺チャンネル欠損症, CD25欠損症, STAT5b欠損症が加わった。

2. 主として抗体系の欠陥を示すもの (表2)

Ig (immunoglobulin) β 欠損症, 骨髄異形成症が新たに加わった。X-連鎖リンパ増殖症候群, CD40L欠損症, CD40欠損症はそれぞれ4。免疫系の調節異常による疾患と1。T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症にあるが, 重複して記載されるようになった。

3. その他のよく解析された免疫不全症 (表3)

峯岸らにより高IgE症候群の中のJob症候群 (常染色体優性遺伝形式 HIES) がSTAT3変異であることが明らかとされ, マイコバクテリアとウイルス感染を伴う常染色体劣性遺伝形式 HIESの一部にTYK2変異が見出された。また新しく免疫不全を伴う肝静脈閉塞症, Hoyerall-Hreidars-

Ig (immunoglobulin)

表7 自己炎症性疾患

疾患	障害された機能	合併する所見	遺伝形式	欠損遺伝子
1. 家族性地中海熱	成熱顆粒球、サイトカイン活性化顆粒球	Pyrinの産生減少がASC誘導性のIL-1処理を進行させ、サブクリニカルな顆粒球障害の炎症を進行させる；マクロファージアポトーシス減少	反復性発熱、関節炎とコルヒチン反応性炎症；血管炎および炎症性腸疾患に罹患しやす	AR MEFV
2. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	多核白血球、単球	55-kD TNF受容体の変異がTNFに結合しうる可溶性受容体の減少をもたらす	反復性発熱、関節炎、発疹、眼や関節の炎症	AD TNFRSF1A
3. Hyper-IgD syndrome		メバロン酸キナーゼ欠損がコレステロール合成に影響する。原因は不明	間期性発熱、白血球増多、IgD異常	AR MVK
4. Muckle-Wells syndrome*	多核白血球、単球	Cyclopyrin欠損が白血球アポトーシス、NF-κB signallingおよびIL-1処理に関与	発疹、神経性難聴 (SNHL)、アミロイド、ドーシス、IL-1R受容体アンタゴニスト (Anakinra) 反応性	AD CIAS1 (also called PYPAF1 or NALP3)
5. Familial cold autoinflammatory syndrome*	多核白血球、単球	同上	非菌性難聴、関節炎、悪寒、発熱、著冷感後の白血球増多、IL-1R受容体アンタゴニスト (Anakinra) 反応性の炎症	AD CIAS1
6. Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) または chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA)*	多核白血球、単球	同上	新生時期発症の発熱を伴う発疹、慢性難聴、および関節炎、IL-1R受容体アンタゴニスト (Anakinra) 反応性の炎症	AD CIAS1
7. Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome	造血組織、活性化T細胞のアップレギュレーション	アクチンの再構成異常が炎症反応における生理的な信号伝達の障害をもたらす	破壊性関節炎、炎症性皮膚疹、筋炎	AD PSTPIP1 (also called CD2BP1)
8. Blau syndrome	単球	CARD15のヌクレオチド結合部の変異がLPSとの相互作用を阻害し、NF-κB信号伝達に影響する	ブドウ膜炎、肉芽腫性腸炎、肢指症、発疹、脳神経のニューロフィラリアー、クローン病	AD NOD2 (also called CARD15)
9. Majeed症候群；Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia	好中球、網球	？	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis 輸血依存性貧血、皮膚炎症性疾患	AR LPIN2

CARD : caspase recruitment domain, CARD15 : caspase recruitment domain-containing protein 15, CIAS : cold-induced autoinflammatory syndrome, MEFV : familial Mediterranean fever, MVK : mevalonate kinase, NOD2 : nucleotide-binding oligomerization domain protein 2, PMN : polymorphonuclear cells, TNFRSF1A : tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A, TRAPS : tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

表8 補体系の異常を示す疾患

疾患	機能異常	合併する所見	遺伝形式	欠損遺伝子
1. C1q欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 免疫複合体解離障害, apoptotic cellsのクリアランス障害	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染	AR	C1q
2. C1r欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 免疫複合体解離障害	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染	AR	C1r
3. C1s欠損症				
4. C4欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 免疫複合体解離障害, 液性免疫反応障害	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染	AR	C4
5. C2欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 免疫複合体解離障害	SLE 様症候群, 血管炎, 多発性筋炎, 化膿性感染	AR	C2
6. C3欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 殺菌活性の異常, 液性免疫反応障害	反復性化膿性感染	AR	C3
7. C5欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE	AR	C5
8. C6欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE	AR	C6
9. C7欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE, 血管炎	AR	C7
10. C8 α 欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE	AR	C8 α
11. C8 β 欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染, SLE	AR	C8 β
12. C9欠損症	補体溶血活性欠損, MACの欠陥, 殺菌活性の異常	ナイセリア感染	AR	C9
13. C1 inhibitor欠損症	C4/C2の消費を伴う補体経路の自然活性化, 高分子量キノーゲンからブラディキニンの産生を伴う接触システムの自然活性化	遺伝性血管浮腫	AD	C1 inhibitor
14. Factor I欠損症	C3の消費を伴う補体第二経路の自然活性化	反復性化膿性感染	AR	Factor I
15. Factor H欠損症	C3の消費を伴う補体第二経路の自然活性化	溶血性尿毒症症候群, 膜増殖型糸球体腎炎	AR	Factor H
16. Factor D欠損症	第二経路による溶血活性の欠損	ナイセリア感染	AR	Factor D
17. Properdin欠損症	第二経路による溶血活性の欠損	ナイセリア感染	XL	Properdin
18. MBP欠損症	マンノース認識の欠陥, レクチン経路による溶血活性の欠陥	きわめて低頻度に化膿性感染, 多くは無症候性	AR	MBP
19. MASP2欠損症	レクチン経路による溶血活性の欠陥	SLE 症候群, 化膿性感染	AR	MASP2
20. CR3欠損症	表5の白血球接着障害 type 1 を参照		AR	ITGB2
21. CD46欠損症	補体第二経路の抑制, C3b結合の減少	糸球体腎炎, 非典型的 HUS	AD	MCP
22. CD59欠損症	補体を介した溶血に対し赤血球の感受性亢進	溶血性貧血, 血栓	AR	CD59
23. 夜間発作性血色素尿症	補体を介した溶血	反復性溶血	後天性 X連鎖	PIGA

ITGB2; integrin beta-2, MAC membrane attack complex, MASP; mannose-binding protein-associated serine protease, MBP; mannose-binding protein, MCP; membrane factor complex, PIGA; phosphatidylinositol glycan class A

XLP (X連鎖リンパ増殖症候群)

ALPS (自己免疫性リンパ増殖症候群)

son 症候群が追加された。

4. 免疫系の調節異常による疾患 (表4)

白子症を伴う免疫不全症に Hemansky-Pudlak 症候群が、X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) に XLP2 が、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) に活性化 N-Ras 欠損症が追加された。

5. 貪食細胞の数、機能、あるいは両方の先天的欠陥を示す疾患 (表5)

Kostmann 症候群の原因遺伝子 HAX1 が明らかとなり、新たに P14 欠損症が加わった。

6. 自然免疫系の欠陥を示すもの (表6)

単純ヘルペス脳炎の原因として新しく UNC-93 β 1 欠損、TLR3 欠損が明らかとなった。

7. 自己炎症性疾患 (表7)

Majeed 症候群の原因遺伝子が明らかとなった。まだこの分類に入っていないがその後も新しい自己炎症性疾患が報告され徐々に増加している。

8. 補体系の異常を示す疾患 (表8)

CR3 欠損症が表5とこちらにも記載され、CD46 欠損症、CD59 欠損症、夜間発作性血色素

尿症が新たに加わった。

おわりに

原発性免疫不全症候群は、従来広い範囲の病原体に対して易感染性を示すと考えられてきたが、単一の病原体のみに易感染性を示す自然免疫系の欠陥を示す原発性免疫不全症 (UNC-93 β 1 欠損、TLR3 欠損によるヘルペス脳炎など) が明らかになってきた。また高 IgE 症候群の中の Job 症候群、常染色体劣性遺伝形式 HIES の一部の原因が明らかとなり、易感染性を示さない自己炎症性疾患も解明が進んでいる。

文献

- 1) Geha R, Notarangelo L, Casanova J et al: Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 120: 776-794, 2007

参考資料 7

原発性免疫不全症候群の代表的疾患の診断基準・診断ガイドライン
(European Society for Immunodeficiencies より)

1. 重症複合免疫不全症

確定例

2歳未満の男女で、a) 経胎盤的な母親由来のT細胞の生着を認める、またはb) CD3陽性T細胞が20%未満、リンパ球の絶対数が3000/mm³未満であり、以下のうちひとつを認めるもの

- 1) サイトカイン共通 γ 鎖(γc)変異
- 2) JAK3 変異
- 3) RAG1 または RAG2 変異
- 4) IL7R α 変異
- 5) ADA 活性がコントロールと比べ2%未満か、ADA の両アレル変異

推定例

2歳未満の男女で、CD3陽性T細胞が20%未満、リンパ球絶対数が3000/mm³未満かつマイトジェンへの増殖反応がコントロールの10%未満であるか、末梢血中に母親由来のリンパ球を認めること

疾患スペクトラム

重症複合免疫不全症の患児では、通常2~7ヵ月頃に発育障害や持続する下痢、気道症状や驚口瘡を発症する。ニューモシスティス肺炎や重症細菌感染症、播種性BCG感染はよく見られる疾患である。時として発育障害がなく、乳児期後半まで免疫不全に気づかれないことがある。重症複合免疫不全症は、厳密な隔離を行い、造血幹細胞移植または異常な遺伝子、遺伝子産物の置換療法を行わなければ2歳までに死にいたる疾患である。

鑑別疾患

- 1) HIV 感染
- 2) 先天性風疹症候群
- 3) ディジョージ症候群
- 4) Zap70 欠損症
- 5) CD3 欠損症
- 6) 軟骨毛髪低形成
- 7) MHC クラス II 欠損症
- 8) PNP 欠損症

1-1. γ C 欠損症 (X連鎖重症複合免疫不全症、共通 γ 鎖欠損症、Common γ 鎖欠損症)

確定例

男児で a) 経胎盤的な母親由来の T 細胞の生着を認める、または b) CD3 陽性 T 細胞が 10% 未満、CD16/56 陽性細胞が 2% 未満で CD19 陽性 B 細胞が 75% 以上であり、以下のうちひとつを認めるもの

- 1) サイトカイン共通 γ 鎖 (γ c) の遺伝子変異
- 2) リンパ球のノーザンブロット解析で γ c 鎖の mRNA の欠損
- 3) リンパ球またはリンパ球細胞株表面の γ c 鎖の欠損
- 4) 母方の従兄弟、おじ、甥に重症複合免疫不全症の家族歴がある

推定例

CD3 陽性 T 細胞が 10% 未満、CD16/56 陽性細胞が 2% 未満で CD19 陽性 B 細胞が 75% 以上である男児で、以下の全てを認めるもの

- 1) 1 歳未満で始まる発育障害
- 2) IgG および IgA が年齢相当の -2SD 未満
- 3) 持続する、あるいは繰り返す下痢、上気道炎、驚口瘡

疑い例

末梢血で CD19 陽性 B 細胞が 40% を越える男児で、以下のうちひとつを認めるもの

- 1) 経胎盤的な母親由来の T 細胞の生着
- 2) 母方の従兄弟、おじ、甥に重症複合免疫不全症の家族歴がある

疾患スペクトラム

X 連鎖重症複合免疫不全症は、通常 4 ヶ月までに持続する気道感染や下痢、発育障害がみられ、6~7 ヶ月までに免疫不全に気づかれる。カンジダ症はよくみられる。多くの患者は血清 IgM は正常だが、IgG と IgA は通常非常に低値である。経胎盤的 T 細胞生着のある患者は、全員ではないが一部の患者で発疹や肝酵素値の上昇といった GVHD の兆候がみられる。時として自己 T/NK 細胞の増殖がみられる。

鑑別診断

- 1) JAK3 欠損症
- 2) IL7-R α 欠損症
- 3) HIV

2. 主要組織適合性抗原(MHC)クラスII欠損症

確定例

B細胞または単球上のHLA-DRまたはDPの発現強度の低下(正常の5%未満)がある男女で、以下のうちひとつの遺伝子変異があるもの

CII TA、RFX-B、RFX-5、RFX-AP

推定例

B細胞または単球上のHLA-DRまたはDPの発現強度の低下(正常の5%未満)がある男女で以下の項目を全て満たすもの

- 1)発育障害、日和見感染または持続するウィルス感染症
- 2)T細胞、B細胞数は正常
- 3)マイトゲンに対する増殖反応が正常

疑い例

B細胞または単球上のHLA-DRまたはDPの発現強度の低下(正常の5%未満)があり、T細胞、B細胞数は正常の男女で、以下の項目のうち少なくともひとつを満たすもの

- 1)低ガンマグロブリン血症
- 2)マイトゲンに対する反応は正常だが、抗原に対するT細胞の増殖不良
- 3)CD4陽性細胞数の減少
- 4)リンパ球混合培養(MLC)刺激に対する、単核球反応不全

疾患スペクトラム

MHCクラスII欠損症は、地中海周辺地域で最もよく見られ、臨床上的表現型はSCIDに非常に類似する。患者は通常、生後6ヵ月以内に重症感染症や長引く下痢を発症する。緑膿菌やCMV、クリプトスポリジウム感染症はよくみられる。この症候群を起こす4つの遺伝疾患は、臨床的に区別できない。ほとんどの症例ではクラスIIの発現を認めないが、一方で正常の5%程度の発現を認める症例も存在する。発現が高ければ、軽症である傾向にあり、幼少期を越えて生存しうる。肝疾患、特に硬化性胆管炎の頻度が高い。

3. Btk 欠損症 (Bruton 無ガンマグロブリン血症、X 連鎖無ガンマグロブリン血症)

男性で、CD19 陽性 B 細胞が 2%未満であり、かつ次のうち 1 項目を認めるもの

1) Btk の変異

- 2) 好中球または単球のノーザンブロット解析で、Btk の mRNA の欠損
- 3) 単球または血小板での Btk 蛋白の欠損
- 4) 母方の従兄弟、おじ、または甥の CD19 陽性 B 細胞が 2%未満である

推定例

男性で、CD19 陽性 B 細胞が 2%未満であり、かつ次の全ての項目を満たすもの

- 1) 5 歳までに細菌感染を繰り返し始める
- 2) 血清の IgG、IgM および IgA が年齢正常の 2SD 未満
- 3) 同種赤血球凝集素(イソヘマグルチニン)の欠損、あるいはワクチンへの低反応
- 4) 他の低ガンマグロブリン血症の除外 (表参照)

疑い例

男性で、CD19 陽性 B 細胞が 2%未満で、他の低ガンマグロブリン血症の原因が除外されており (表参照)、少なくとも次のうち 1 つを満たすもの

- 1) 5 歳までに細菌感染を繰り返し始める
- 2) 血清の IgG、IgM および IgA が年齢正常の 2SD 未満
- 3) 同種赤血球凝集素(イソヘマグルチニン)の欠如

疾患スペクトラム

X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者のほとんどは 2 歳までに細菌感染、特に耳炎や副鼻腔炎や肺炎を繰り返し始める。最も一般的な起炎菌は肺炎球菌やインフルエンザ菌である。血清 IgG は通常 200mg/dl(2g/L)未満で、一般的には IgG および IgA は 20mg/dl(0.2g/L)未満である。おおよそ 20%の患者が劇症で重篤な感染を呈し、しばしば好中球減少症を伴う。10~15%の患者は予想よりも血清免疫グロブリン値が高く、また 5 歳過ぎまで免疫不全に気づかれないこともある。

鑑別診断

- 1) μ 重鎖欠損症
- 2) λ 5 欠損症
- 3) IgA 欠損症

4. 分類不能型免疫不全症

推定例

IgG の著減があり (少なくとも年齢平均の 2SD 未満)、IgM または IgA の少なくともいずれか一方のアイソタイプの著減を伴い、次の基準を全て満たす男女

- 1) 2 歳以降にはじまる免疫不全症状
- 2) 同種赤血球凝集素 (イソヘマグルチニン) の欠如と、ワクチンへの低反応の両方またはいずれか一方
- 3) 低ガンマグロブリン血症の既知の原因が、すでに除外されていること (“低ガンマグロブリン血症の鑑別診断”参照)

疑い例

主要アイソタイプ (IgM, IgG, IgA) のうち、ひとつが著減 (少なくとも、年齢平均の 2SD 未満) しており、以下の基準を全て満たす男女

- 1) 2 歳以降にはじまる免疫不全症状
- 2) 同種赤血球凝集素 (イソヘマグルチニン) の欠如と、ワクチンへの低反応の両方またはいずれか一方
- 3) 低ガンマグロブリン血症の既知の原因が、すでに除外されていること (“低ガンマグロブリン血症の鑑別診断”参照)

疾患スペクトラム

分類不能型免疫不全症の患者のほとんどは、何度か肺炎に罹患した後、10 代、20 代、30 代で免疫不全に気づかれるが、もちろん小児や高齢の大人も発症しうる。細菌感染はもちろん、ウイルスや真菌、寄生虫感染も問題となる。約半数の患者では、血清 IgM 濃度は正常である。T 細胞数や T 細胞機能の異常はよくみられる。多くの患者では、B 細胞数は正常である。しかし、中には B 細胞が低値、あるいは欠損していることもある。およそ 50% の患者は自己免疫疾患の症状がある。悪性疾患の危険度は一般に比し高い。

5. X連鎖高IgM症候群(XHIM)

確定例

男性で、血清IgG濃度が年齢正常の2SD未満であり、次のうち1項目を満たすもの

- 1)CD40L遺伝子の変異
- 2)母方の従兄弟、おじまたは甥がXHIMと確定診断されている

推定例

男性で、血清IgG濃度が年齢正常の2SD未満であり、以下の全ての項目を満たすもの

- 1)T細胞数が正常で、マイトゲンに対するT細胞増殖も正常
- 2)B細胞数が正常または上昇しているが、抗原特異的IgG抗体を認めない
- 3)以下の感染や合併症を1つ以上満たす
 - －5歳までに細菌感染症を繰り返す
 - －乳児期のニューモシステイス肺炎
 - －好中球減少症
 - －クリプトスポリジウムに関連した下痢
 - －硬化性胆管炎
 - －パルボウイルスによる再生不良性貧血
- 4)可溶性CD40の結合またはCD40リガンドに対するモノクローナル抗体での解析による、活性化CD4陽性T細胞表面染色でのCD40リガンドの欠損

疑い例

男性で、血清IgG濃度が年齢正常の2SD未満で、T細胞数、B細胞数が正常であり、以下の1つ以上を満たすもの

- 1)血清IgM濃度が年齢正常の2SD以上
- 2)乳児期のニューモシステイス肺炎
- 3)パルボウイルスによる再生不良性貧血
- 4)クリプトスポリジウム関連の下痢
- 5)重篤な肝疾患（硬化性胆管炎）

疾患スペクトラム

XHIMの患者は、乳児期に細菌感染や日和見感染が始まる。ニューモシステイス肺炎はよくみられる感染症である。また、経静脈栄養を必要とする慢性重症下痢も見られることがある。50%以上の患者では、恒久的または間欠的な好中球減少症があり、しばしば口腔内潰瘍を伴う。血清のIgG濃度は通常200mg/dl未満で、IgMは低値、正常、高値のいずれもありえる。非典型的例では、10代、20代で繰り返す感染や貧血、肝炎を呈する。

XHIMの除外基準

- 1)T細胞活性化欠如（例：in vitroでT細胞活性化後、CD69やCD25の発現が欠如している）
- 2)ヒトHIV感染
- 3)先天性風疹感染
- 4)MHCクラスII欠損症
- 5)CD4陽性T細胞欠損症
- 6)免疫システムに影響することが知られている薬剤や感染への暴露

6. IgA 欠損症

確定例

4歳以上の男女で、血清 IgA が 7 mg/dl(0.07 g/L)未満で、血清 IgG および IgM が正常であり、他の低ガンマグロブリン血症の原因が除外されていること（“低ガンマグロブリン血症の鑑別診断”参照）。ワクチンに対する IgG 抗体反応は正常である。

推定例

4歳以上の男女で、血清 IgA が年齢正常の 2SD 未満で、血清 IgG および IgM が正常であり、他の低ガンマグロブリン血症の原因が除外されていること（“低ガンマグロブリン血症の鑑別診断”参照）。ワクチンに対する IgG 抗体反応は正常である。

疾患スペクトラム

IgA 欠損症の患者では、上気道感染症やアレルギー、自己免疫疾患が多い。IgA 欠損症のある患者は、多くは無症候性である。一方で、持続するあるいは繰り返す感染があり、一部の患者は分類不能型免疫不全に進展する。

7. ウィスコット-オルドリッチ症候群(WAS)

確定例

男性で、先天性血小板減少症(70,000/mm³未満)、血小板サイズの減少があり、以下のうち少なくとも1つを満たすもの

- 1)WASPの変異
- 2)リンパ球のノーザンブロット解析でWASPのmRNAの欠損
- 3)リンパ球でのWASP蛋白の欠損
- 4)母方の従兄弟、おじ、甥に血小板サイズの減少および血小板減少症がみられるもの

推定例

男性で、先天性血小板減少症(70,000/mm³未満)、血小板サイズの減少があり、以下のうち少なくとも1つを満たすもの

- 1)湿疹
- 2)ポリサッカライド抗原に対する異常抗体反応
- 3)繰り返す細菌あるいはウイルス感染
- 4)自己免疫疾患
- 5)リンパ腫、白血病あるいは脳腫瘍

疑い例

血小板減少症(70,000/mm³未満)および血小板サイズの減少がある男性か、血小板減少症に対し脾摘をされた男性で、以下のうち少なくとも1つを満たすもの

- 1)湿疹
- 2)ポリサッカライド抗原に対する異常抗体反応
- 3)繰り返す細菌あるいはウイルス感染
- 4)自己免疫疾患
- 5)リンパ腫、白血病あるいは脳腫瘍

疾患スペクトラム

血小板サイズの減少を伴う先天性血小板減少症は、ウィスコット-オルドリッチ症候群の診断的特徴である。多くの患者では生後1ヵ月以内に血性下痢を呈する。湿疹は全てではないがある程度の患者にみられ、臨床上の主要な問題となることがある。耳炎や副鼻腔炎、単純ヘルペスやEBV感染が特に治療に難渋する。多くの患者ではIgEとIgAが上昇し、IgMは低値である。T細胞数と機能は年齢と共に低下してくる。自己免疫的症候(血管炎、溶血性貧血、糸球体腎炎)や腫瘍(白血病、リンパ腫、EBV関連脳腫瘍)も増加してくる。時として中等度の血小板減少症(50,000~100,000/mm³)のみで、他の症状がない患者もいる。

8. 毛細血管拡張小脳失調症 (AT)

確定例

培養細胞において放射線による染色体脆弱性がある、または進行性の小脳失調があり、ATMの両アリルに機能障害型変異があるもの

推定例

進行性の小脳失調があり、かつ以下に示す4項目のうち3項目を満たす例

- 1) 眼球または顔面の毛細血管拡張
- 2) 血清 IgA が年齢正常値の 2SD 未満
- 3) AFP (αフェトプロテイン) が、年齢正常値の 2SD 以上
- 4) 培養細胞における放射線による染色体脆弱性

疑い例

進行性の小脳失調があり、かつ以下に示す4項目のうち少なくとも1項目を満たす例

- 1) 眼球または顔面の毛細血管拡張
- 2) 血清 IgA が年齢正常値の 2SD 未満
- 3) AFP (αフェトプロテイン) が、年齢正常値の 2SD 以上
- 4) 培養細胞における放射線による染色体脆弱性

疾患スペクトラム

AT は進行性の神経疾患である。ほとんどの患者では 1 歳前に歩行困難が出現し、10 代までには車椅子生活となる。眼球または顔面の毛細血管拡張は通常 4~8 歳頃に目立ってくる。多くの患者は呼吸器感染症を繰り返す。白血病やリンパ腫は 10~15% の患者にみられ、主要な症状となることがある。一部の患者は、10 代まで AT であると認識されない。

鑑別診断

ナイミーヘン症候群