

## 9. ナイミーヘン症候群(NBS)

### 確定例

培養細胞で放射線による染色体脆弱性があるか、小頭症がある男女で、染色体 8q21 にある NBS-1 遺伝子の両アレルに欠損をみとめるもの

### 推定例

以下の 5 項目のうち、3 項目を満たす男女

- 1.小頭症
- 2.典型的な顔貌
- 3.リンパ腫、白血病
- 4.血清 IgG および IgA が年齢正常の 2SD 未満
- 5.培養細胞での放射線による染色体脆弱性

### 疑い例

以下の 5 項目のうち、少なくとも 1 項目を満たすもの

- 1.小頭症
- 2.典型的な顔貌
- 3.リンパ腫、白血病
- 4.血清 IgG および IgA が年齢正常の 2SD 未満
- 5.培養細胞での放射線による染色体脆弱性

### 疾患スペクトラム

NBS にみられる必須の特徴は、小頭症(99.7%)であり、通常、精神遅滞は伴っておらず、前額の後退、長い鼻と人中を伴う顔面中部の突出、下顎の後退といった典型的顔貌を示す。それに加え重要な所見として、カフェオレ斑や、白斑、湾曲指、合指症がある。全ての NBS 症例は染色体不安定性を示し、X 線高感受性があり、悪性疾患のリスクが高い。50%以上の症例で 18 歳までに B または T 細胞系のリンパ腫を発症する。抗体欠損に伴い、多くの症例で細菌性、ウイルス性気道感染を繰り返す(56%)。

### 鑑別疾患

毛細血管拡張性小脳失調症(AT)

Bloom 症候群

## 10. DiGeorge 症候群

### 確定例

CD3 陽性 T 細胞の減少 (500/mm<sup>3</sup> 未満) があり以下の 3 つの特徴のうち 2 つを満たす男女

- 1) 円錐動脈管性心疾患 (総動脈管症、ファロー四徴症、大動脈弓離断症、右鎖骨下動脈起始異常)
- 2) 3 週間以上持続する、加療を必要とする低カルシウム血症
- 3) 染色体 22q11.2 欠失

### 推定例

CD3 陽性 T 細胞の減少 (500/mm<sup>3</sup> 未満) があり染色体 22q11.2 の欠損のある男女

### 疑い例

CD3 陽性 T 細胞の減少 (500/mm<sup>3</sup> 未満) があり以下のうち少なくともひとつを満たす男女

- 1) 心疾患
- 2) 3 週間以上持続する、加療を必要とする低カルシウム血症
- 3) 顔面形成異常または口蓋異常

### 疾患スペクトラム

DiGeorge 症候群の患者の多くは、DiGeorge 症候群または染色体 22q11.2 欠失に強く関連した心奇形を診断される生後数カ月の頃に、免疫不全であると気づかれる。一部の患者では持続するウイルス感染や真菌感染、低カルシウム血症性テタニーを示す。T 細胞欠損の程度は非常に異なっている。多くの患者では、免疫不全症は生後数年以内に発症する。顔面形成異常や精神遅滞はよくみられる。自己免疫疾患は年長の患者にみられる

## 11. X連鎖リンパ増殖性症候群(XLP)

### 確定例

男性で、リンパ腫/ホジキン病、致死的 EBV 感染、免疫不全、再生不良性貧血、あるいはリンパ組織球症があり、SH2D1A/SAP/DSHP の変異を認めるもの

### 推定例

男性で、急性 EBV 感染に引き続き、死亡する、あるいはリンパ腫/ホジキン病、免疫不全、再生不良性貧血やリンパ組織球症の発症がみられ、母方の従兄弟やおじ、甥が急性 EBV 感染後に同様の診断をされた既往があるもの

### 推定例

男性で、急性 EBV 感染に引き続き、死亡する、あるいはリンパ腫/ホジキン病、免疫不全、再生不良性貧血やリンパ組織球症の発症がみられたもの

### 疾患スペクトラム

XLP の男性は、通常 EBV 感染までは無症状であるが、EBV 感染は、特に年少の患者で劇症肝炎(60%の患者にみられる)を引き起こす。

ホジキンリンパ腫あるいは非ホジキンリンパ腫(30%)や、血清 IgG 低値、NK 細胞機能異常を伴う免疫不全(30%)は年長の患者でみられることが多い。一般的な症候として EBV 関連血球貪食症候群や血管炎はあまり含まれない。ほとんど大半の患者は小児期に死亡する：生存率は劇症肝炎を呈した患者では非常に低く (<5%)、異常ガンマグロブリン血症のみの患者では高い (50%)。

## 12. 慢性肉芽腫症

### 確定例

活性化好中球における NBT または呼吸バーストの異常 (コントロールの 5%未満) があり、以下のうちひとつを満たす男女

- 1) gp91phox、p22phox、p47phox または p67phox の変異
- 2) ノーザンブロット解析で、上記遺伝子のうちひとつの mRNA の欠如
- 3) 母方の従兄弟、おじ、甥に NBT か呼吸バーストの異常をもつものがある

### 推定例

活性化好中球における NBT または呼吸バーストの異常 (コントロールの 5%未満) があり、以下のうちひとつを満たす男女

- 1) ブドウ球菌やセラチア、カンジダ、アスペルギルスによる深在性感染症 (肝膿瘍、直腸周囲膿瘍、肺膿瘍やリンパ節炎、骨髄炎)
- 2) 気道や消化器、泌尿生殖器系に広範な肉芽腫がみられる
- 3) 発育障害と、肝脾腫またはリンパ節腫脹

### 疾患スペクトラム

X連鎖型の CGD (60~70%) の患者は、常染色体劣性型に比べ、発症が早く症状が重篤である傾向にある。X-CGD のほとんどの患者は発育不良があり、化膿性リンパ節炎、膿瘍や骨髄炎を乳児期に発症する。カタラーゼ陽性微生物 (特にブドウ球菌) や真菌による肺炎やリンパ節炎は最もよくみられる感染症である。腸管や尿路閉塞の症状は肉芽腫形成が原因で起こりうる。X連鎖型、常染色体劣性型のいずれも、成人まで最初の重篤な症状を認めないことはまれである。

### 鑑別疾患

- 1) LAD (白血球接着不全症)
- 2) サルコイドーシス
- 3) 高 IgE 症候群

### 13. 白血球接着不全症(LAD)

#### 確定例

好中球上の CD18 の発現強度の低下(正常の 5%未満)がある男女で、以下のうち少なくともひとつを認めるもの

- 1)  $\beta 2$  インテグリン遺伝子の変異
- 2) 白血球における  $\beta 2$  インテグリン mRNA の欠損

#### 推定例

好中球上の CD18 の発現強度の低下(正常の 5%未満)がある男女で、以下の全てを認めるもの

- 1) 繰り返す、あるいは持続する細菌または真菌感染症がある
- 2) 白血球増多症 (白血球数が 25,000/mm<sup>3</sup> 以上)
- 3) 臍帯脱落遅延や、創傷治癒不良

#### 疑い例

著しい白血球増多症(白血球数 25,000/mm<sup>3</sup> 以上)がある乳児で、以下のうちひとつを認めるもの

- 1) 繰り返す細菌感染症
- 2) 重症の深在性感染症
- 3) 感染部位の膿形成がない

#### 疾患スペクトラム

著しい白血球増多症があり、繰り返す細菌感染症があることは、LAD の診断的特徴である。ブドウ球菌、グラム陰性腸内細菌や真菌感染症が特に問題となる。歯周炎は非常によくみられ、持続する所見である。重症例では好中球表面の CD18 発現を全く検出できず、骨髄移植を行わなければ早期に死亡する。中等症例では、CD18 の発現がわずかに認められ、成人まで生存できる。CD18 の発現は正常だが、CD18( $\beta 2$  インテグリン)の活性が欠損している症例もある。

#### 除外基準

- 1) 好中球上の CD18 および CD15a の発現が正常
- 2) 好中球数が正常
- 3) 好中球の接着が正常

#### 鑑別診断

- 1) 慢性肉芽腫症
- 2) SLeX 欠損症(LAD II 型) ※syalyl Lewis X

#### 14. 原発性免疫不全による播種性 BCG 感染症の診断基準

##### 確定例

高熱や微熱、体重減少や成長障害などの全身症状と、リンパ節や皮膚、軟部組織、肺、脾臓、肝臓、骨など BCG ワクチン接種部以外の少なくとも 2ヶ所以上の感染巣が存在する男女

肉芽腫性炎症を伴う典型的な組織病理学的変化に加え、患者臓器から培養または通常の PCR で BCG 菌が検出されること

##### 推定例

高熱や微熱、体重減少や成長障害などの全身症状と、リンパ節や皮膚、軟部組織、肺、脾臓、肝臓、骨など BCG ワクチン接種部以外の少なくとも 2ヶ所以上の感染巣が存在すること。

肉芽腫性炎症を伴う典型的な病理組織学的変化があり、PCR で結核菌群が患者組織から同定されるが、BCG 菌であるか他の結核菌群であるか鑑別できず、抗酸菌培養は陰性であるもの

##### 疑い例

高熱や微熱、体重減少や成長障害などの全身症状と、リンパ節や皮膚、軟部組織、肺、脾臓、肝臓、骨など BCG ワクチン接種部以外の少なくとも 2ヶ所以上の感染巣が存在すること。

肉芽腫性炎症を伴う典型的な組織病理学的変化を認めるが、PCR や培養で抗酸菌を検出できないもの

##### 疾患スペクトラム

IFN $\gamma$ 受容体欠損症や IL-12 受容体欠損症など、IFN/IL-12 経路や NEMO 遺伝子異常に伴う播種性 BCG 感染のある男女

##### 除外基準

典型的な組織病理学的変化がなく、PCR で結核菌群が同定されないあらゆる炎症

##### 鑑別診断

原発性免疫不全症患者で、重症で長期にわたる肉芽腫形成を伴う炎症

## 15. WHIM (Warts-Hypogammaglobulinemia-Immunodeficiency-myelokathexis) 症候群

### 確定診断

慢性好中球減少症( $500/\mu\text{l}$  未満)と myelokathexis(骨髓中に分化した好中球が保持される)がみられ、以下のうち1つを満たす男女

- 1.CXCR4 の細胞内 C-tail の変異
- 2.CXCR4 の活性化変異

### 推定診断

慢性好中球減少症 (好中球絶対数が  $500/\mu\text{l}$  未満) および myelokathexis(骨髓中の分化した好中球の保持)があり、以下の2項目を満たすもの

- 1.慢性あるいは繰り返す疣贅
- 2.慢性リンパ球減少症 (リンパ球の絶対数が  $1500/\mu\text{l}$  未満)
- 3.血清 IgG が年齢正常範囲以下
- 4.両親に好中球減少症および疣贅がみられる

### 疑い診断

慢性好中球減少症 (好中球絶対数が  $500/\mu\text{l}$  未満) および myelokathexis(骨髓中の分化した好中球の保持)があるもの

### 疾患スペクトラム

WHIM 症候群は、常染色体優性遺伝であり、好中球減少症と myelokathexis を示す。ほとんどの患者は3歳未満に感染症を繰り返すようになる。疣贅は一般的に5歳以降に出現するようになり、足底や生殖器を含む、数百の疣贅をもつ患者もいる。ヘルペスウイルス族への易感染性がみられる。リンパ球減少症はほとんどの患者でみられ、一部の患者ではB細胞数は非常に低値である。低ガンマグロブリン血症を認めることがあるが、血清免疫グロブリン濃度はB細胞数と相関しない。ほとんどの患者で感染時には好中球数は正常に増加する。

## 参考資料 8

### 原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候

-患者・プライマリーケア医師へ向けて-

1. 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良がみられる。
2. 1年に2回以上肺炎にかかる。
3. 気管支拡張症を発症する。
4. 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。
5. 抗菌薬を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。
6. 重症副鼻腔炎を繰り返す。
7. 1年に8回以上、中耳炎にかかる。
8. 1歳以降に、持続性の驚口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅（いぼ）がみられる。
9. BCGによる重症副反応（骨髄炎など）、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EBウイルスによる重症血球貪食症候群に罹患したことがある。
10. 家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症候群を疑う家族歴がある。

これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性がないか専門の医師に相談して下さい。

(<http://www.rcai.riken.go.jp/activity/immunodeficiency/>)

この中で、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症は緊急に治療が必要です。

厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班（2008年作成）

(Jeffrey Modell Foundation: 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency より改変)



APECED: autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy

AD: 常染色体優性, AR: 常染色体劣性

CGD: 慢性肉芽腫症

CHS: Chediak-Higashi症候群

CMCC: 慢性皮膚粘膜カンジダ症

EDA-ID: 無汗性外胚葉

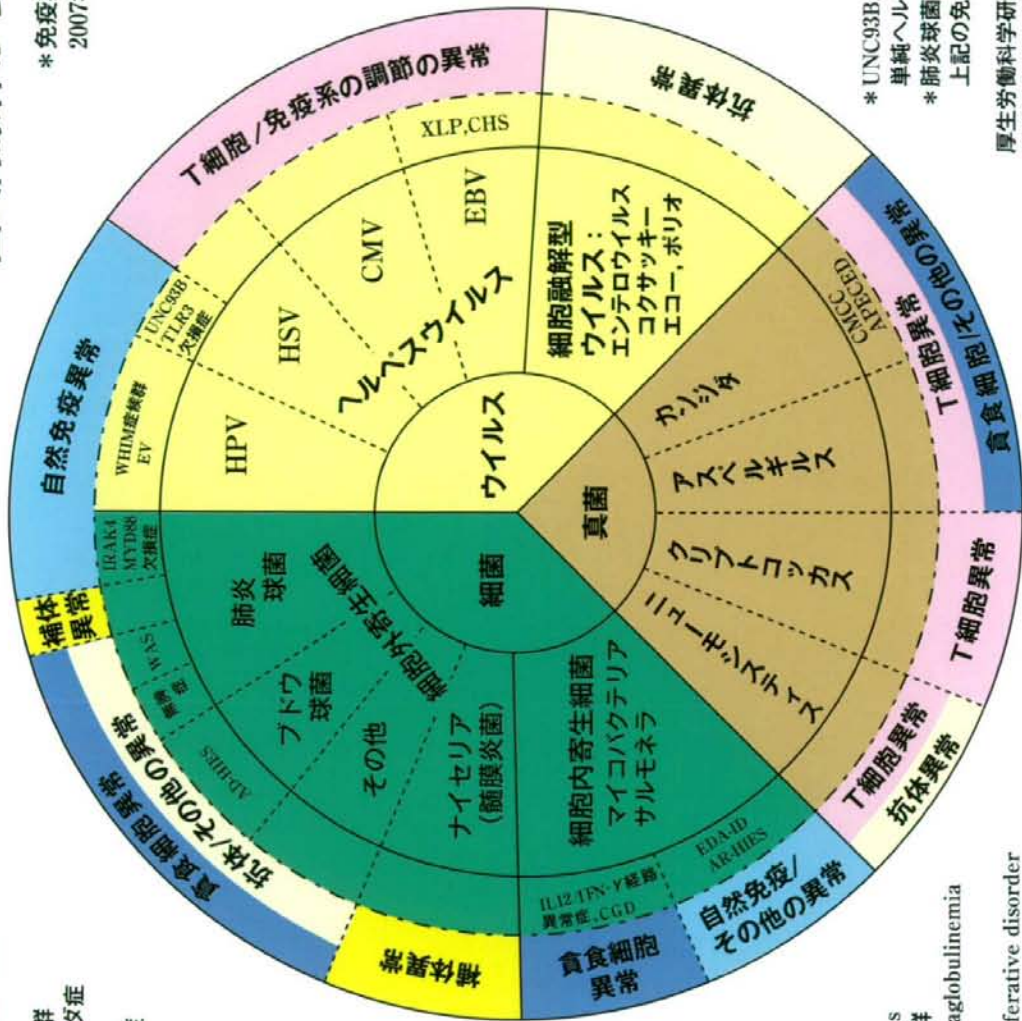
形成異常を伴う免疫不全症

EV: 疣贅状表皮異形成症

HIES: 高IgE症候群

# 図. 病原体からみた免疫異常

\* 免疫異常の分類はIUIS委員会  
2007年度版によっている。



\* UNC93B, TLR3欠損症では  
単純ヘルペス脳炎を起こす。  
\* 肺炎球菌の髄膜炎を繰り返す場合は  
上記の免疫不全症の除外が必要。  
厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業  
原発性免疫不全症候群調査研究班作成

HPV: Human papillomavirus  
WAS: Wiskott-Aldrich症候群  
WHIM: Warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis  
XLP: X-linked lymphoproliferative disorder

The 2nd Meeting of the Japanese Society for Immunodeficiencies

第2回日本免疫不全症研究会  
プログラム

日 時： 2009年1月31日(土) 10:00~18:00

会 場： 経団連会館 10F「1001」

当番幹事： 九州大学大学院医学研究院成長発達学 原 寿郎

共 催： 日本免疫不全症研究会/CSL ベーリング株式会社

## ～プログラム～

10:00～10:10 ◆ CSL プレゼンテーション

CSL ベーリング 井村 博和

10:10～10:15 ◆ 開会挨拶

第2回当番幹事 九州大学大学院医学研究院成長発達学  
原 寿郎

10:15～11:15 ◆ 一般口演-A

座長 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  
土屋 滋

- A-1 結核に罹患した遺伝性無ガンマグロブリン血症の1例～CD4+Tリンパ球のIFN- $\gamma$ 産生能について～  
大阪医科大学小児科 河上 千尋
- A-2 下腿の難治性の潰瘍・感染および胆管炎、肝膿瘍を合併したX連鎖無ガンマグロブリン血症の1例  
日本医科大学小児科 牛腸 義宏
- A-3 腎炎を合併したX連鎖無ガンマグロブリン血症の2例  
富山大学医学部 小児科 金兼 弘和
- A-4 難治性中耳炎にて入院し、x-linked hyper IgM syndrome(XHIM)と診断した一男児例  
済生会川口総合病院小児科 相原 真樹子
- A-5 TACIに異常を認めたIgA低下症 ～ヘテロ接合性の新規遺伝子変異572insAの分子生物学的解析～  
広島大学小児科 岡田 賢
- A-6 ICOS欠損症におけるT細胞機能異常  
東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 森尾 友宏

11:15～12:15 ◆ 一般口演-B

座長 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学講座小児科学  
小林 正夫

- B-1 Interferon- $\gamma$  receptor 2 異常症に合併した多発性皮膚癌の一例  
三重大学小児科 豊田 秀実
- B-2 肺炎球菌髄膜炎を2回繰り返し、Interleukin receptor-associated kinase(IRAK4)欠損症と  
診断された1歳男児の1例  
防衛医大小児科 三井 佳奈子
- B-3 B細胞とNK細胞が著減し、ウイルス血症が遷延する重症水痘症の1例  
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 蒲池 吉朗
- B-4 TLR3 遺伝子異常とインフルエンザ脳症に関する考察  
宮崎大学生殖発達医学小児科学分野 布井 博幸
- B-5 化膿性細菌感染に関与するToll様受容体の細胞内シグナル伝達機構の構造生物学的解析  
岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 大西 秀典
- B-6 MyD88 免疫不全症におけるシグナル伝達機構の構造生物学的基盤解析  
岐阜大学医学部小児科 加藤 善一郎

12:15～13:35 ◆ 昼食 (幹事会およびPIDJ委員会 / 12:20～ 経団連会館 9F「901」\*昼食準備あり)

13:35~14:35

◆ 一般口演-C

座長 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

有賀 正

- C-1 黒色真菌による大腿骨髄炎をきたした慢性肉芽腫症の一男性例  
信州大学小児医学講座 重村 倫成
- C-2 X連鎖慢性肉芽腫症7例における遺伝子欠失領域の解析  
埼玉県立小児医療センター 荒井 孝
- C-3 冠動脈病変を伴う川崎病を発症したX連鎖慢性肉芽腫症  
九州大学大学院医学研究院成長発達医学 石村 匡崇
- C-4 新規 MVK 変異による高 IgD 症候群が疑われる1家系 ~周期熱の鑑別におけるIgDの役割  
京都大学大学院医学研究科 酒井 秀政
- C-5 肺腺癌を合併した Ataxia telangiectasia like disorder の小児兄弟例  
埼玉小児医療センター血液・腫瘍科 内坂 直樹
- C-6 著しい細胞性免疫不全を伴った CHD7 遺伝子異常による CHARGE syndrome  
九州大学大学院医学研究院成長発達医学 高田 英俊

14:35~15:35

◆ 一般口演-D

座長 防衛医科大学学校小児科学講座

野々山 恵章

- D-1 JAK3 欠損症に対し HLA 一致の父親より骨髄移植を行なった一例  
大阪大学 小児科 吉田 寿雄
- D-2 Fludarabine+busfan を前処置として臍帯血移植を施行した X-SCID の3例  
北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 金田 眞
- D-3 5歳時に診断し、母親をドナーとした骨髄非破壊的前処置による骨髄移植を計画している  
IPEX 症候群の1例  
神戸大学小児科 早川 晶
- D-4 頭蓋内腫瘍性病変、血球貪食症候群及びNK細胞増多症を合併し幹細胞移植を施行した  
X連鎖性リンパ増殖性疾患(XLP)の1例  
防衛医科大学学校小児科 佐藤 正規
- D-5 Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)における  
原発性免疫不全症の遺伝子解析の現状と問題点  
理化学研究所 横浜研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター  
免疫ゲノミクス研究グループ 大嶋 宏一
- D-6 原発性免疫不全症解析のための情報基盤整備に向けての取り組み  
:RAPID (Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases)データベースの構築  
かずさDNA研究所 小原 収

15:35~15:55

◆ Coffee Break (20分)

15:55~16:55 ◆ 特別講演 1

座長 富山大学医学薬学研究所小児科学  
宮脇 利男

The population dynamics underlying memory B cell development and maintenance

理化学研究所 RCAI  
竹森利忠先生, M.D., Ph.D.

16:55~17:55 ◆ 特別講演 2

座長 九州大学大学院医学研究院成長発達学  
原 寿郎

From pediatric infectious diseases to novel primary immunodeficiencies

ネッケル小児病院、Paris, France  
Jean-Laurent Casanova, M.D., Ph.D.

17:55~18:00 ◆ 閉会挨拶

代表幹事 防衛医科大学校小児科学講座 野々山 恵章

\*参加費 1,000 円

\*一般口演の発表時間 : 口演 7 分、討論 3 分 時間厳守にてお願い申し上げます。

\*研究会終了後、情報交換会を予定しております。

Symposium for PID in Asia  
December 11-12, 2008  
At Riken Yokohama Institute

December 11

9:30-9:50            Opening remarks

*PID network*            Chair: Dr. Takemori (Riken RCI, Japan)  
10:00-10:20            Dr. Taniguchi (Riken RCI, Japan)  
A role of RCI in PID network

10:20-10:50            Dr. Nonoyama (National Defense Medical College)  
PID network in US and Europe

10:50-11:20            Dr. Imai (National Defense Medical College)  
PIDJ network: Clinical and basic linkage

11:20-11:50            Dr. Ohara (Riken RCI/Kazusa DNA Research Institute)  
PIDJ network: DNA Analysis

11:50-12:30 *Lunch*

12:30-12:40 *Photograph*

*PID in Asian Countries*    Chair: Dr. Miyawaki  
12:40-13:10            Dr. Hara (PID study group in Japan/ Kyushu University)  
Primary Immunodeficiency in Japan.

13:10-13:40            Dr. Kim (Seoul National University, Korea)  
Primary Immunodeficiency in Korea

13:40-14:10            Dr. Wang (Fudan University, China)  
PID, BEING UNVEILED IN CHINA

*coffee break* 14:10-14:20

*PID in Asian Countries*    Chair: Dr. Kim  
14:20-14:50            Dr. Lee (Chang Gung Memory Hospital and University  
College of Medicine, Taiwan )  
Clinical Aspects, Immunologic Assessment and Genetic

- Analysis in Taiwanese Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
- 14:50-15:20 Dr. Luangwedchakarn (Mahidol University, Thailand)  
Primary immunodeficiency in Thailand
- 15:20-15:50 Dr. Roscioli (University of Sydney, Australia)  
Molecular and Cellular Studies in Veno-occlusive disease with Immunodeficiency syndrome due to SP110 mutations
- 15:50-16:20 Dr. Aghamohammadi (Children's Medical Center, Iran)  
Primary immunodeficiency in Asia: Today and future

*coffee break 16:20-16:30*

- Basic & Clinical development in PID* Chair: Dr. Karasuyama
- 16:30-17:00 Dr. Ishikawa (Riken RCAI)  
Humanized Mouse Model for  
Primary Immunodeficiency Diseases
- 17:00-17:30 Dr. Minegishi (Tokyo M & D College)  
Molecular Origin and Pathogenesis of Hyper-IgE Syndrome
- 17:40-18:25 *Special lecture* Chair: Dr. Taniguchi  
Dr. Ochs (Immunology Research Seattle Children's Research  
Institute, USA)  
FOXP3, regulatory T cells and the clinical syndrome of  
Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy,  
X-linked inheritance (IPEX).

*Reception in Riken 18:30-20:00*

December 12

- Pathogenesis/pathophysiology of PID* Chair: Dr. Wang
- 9:00-9:30 Dr. Kaneko (Gifu University)  
Pathogenesis of primary antibody deficiencies

- 9:30-10:00 Dr. Yachie (Kanagawa University)  
Omenn disease and related syndrome; variable genetic backgrounds and common pathogenesis
- Diagnosis, Present and Future* Chair: Dr. Tuchiya and Dr. Ohara
- 10:00-10:30 Dr. Kanegane (Toyama University)  
Flow cytometric diagnosis of primary immunodeficiency diseases
- 10:30-11:00 Dr. Takada (Kyushu University)  
IRAK4 deficiency in Japan.
- 11:00-11:30 Dr. Mohan (RCAI)  
Construction of an informational platform for Primary Immunodeficiency diseases in Asia
- 11:30-12:30 Lunch
- Therapy* Chair: Dr. Ariga
- 12:30-13:00 Dr. Nunoi (Miyazaki University)  
Guideline for hematopoietic stem cell transplantation in chronic granulomatous disease-based on a retrospective survey in Japan, 1992-2006-
- 13:00-14:30 Dr. Kumaki (Tohoku University)  
Safer approach using suicide gene-equipped vector in X-SCID gene therapy.
- 14:30-15:00 Dr. Yamada (Hokkaido University)  
Stem cell gene therapy without cytoreductive conditioning for 2 patients with ADA deficiency.
- 15:00-15:15 Closing remarks Dr. Hara



### Ⅲ 分担研究報告

# 原発性免疫不全症登録原簿の保存について

岩 田 力 (東京家政大学家政学部児童学科)

## 研究要旨

1974年以來行ってきた、我が国における原発性免疫不全症 (PID) の登録事業も、その調査方法を改善する必要から、旧来のものは終了することとなった。そのため今年度は、紙媒体として保存されている調査票そのものの電子化 (PDF形式ファイル) を計画した。現行のC票は、既にその内容をコンピューターソフトであるファイルメーカーの形式に移行し新規登録分も入力しているが、家系図などは原票を参照せざるを得なかった。今年度は、ドキュメントスキャナーを用いてC票についてはすべてスキャンを完了した。登録事業開始当初からの紙媒体についても、逐次電子化を図る予定である。なお、主治医からの自発的登録が今年度は3例あった。CVID (男性) 1例、XLA 2例 (兄弟) である。

## A. 研究目的

1974年に、当時の厚生省研究班として発足した原発性免疫不全症候群に関する研究班では我が国における症例の收拾を図るための登録事業が開始された。全国調査ならびに二次調査のあと、1992年以來いわゆるC票と名付けられた調査要旨を用いて登録事業が継続されたが、登録を募る手法は、主として学会あるいは論文による症例報告から、主治医あるいは報告者へ登録依頼をするというものであった。そのため、症例報告がされない場合当然ながら登録対象とはならなかった。さらに、近年の遺伝子診断の進歩によって、既知の遺伝子異常の場合は確定診断が容易となり、臨床側では個別の症例を報告することの必然性が減弱していることが同われ、学会発表数の低下が観察された。また、個別の研究施設からの情報収集もはかばかしくない状況となっていた。そのために登録事業の一つの目的である、我が国におけるPID発症頻度を算出することが困難となり、そもそもの登録精度への疑問が生じた。そのために、今年度をもってC票による登録事業を終了することとした。そこで、これまで収集蓄積してきた紙媒体そのものを電子化することを企図した。

C票の内容は既に電子ファイル化を行っていたが、今年度は従来の電子ファイルでは反映できなかった家系図も含めて、保存を主眼とした。

## B. 研究方法

ドキュメントスキャナーを用いて、C票をPDFファイル化し、コンピューター内に従来の番号に従って保存することとした。

## C. 研究結果

使用したドキュメントスキャナーの精度が良好で鮮明度の良い質をもって、C票すべてのPDF化が完成した。

## D. 考 察

今回のC票のPDFファイル化によって、従来の紙媒体はいずれ処分ができるものと考えられる。また、ファイルメーカーを用いた電子化もしているため、検索はファイルメーカー上でを行い、症例の詳細は、PDFの方でも参照して確かめるという使い方が可能である。今後は、C票以外のより古い登録票も漸次PDF化をしていく予定である。現在ではその役割は終えたと考えられる一次、二次調査の登録票ではあるが、アーカ

イブ化をしていく価値はあろう。個人情報を如何に管理するのかを、当研究班にて決定すれば、少なくとも班員の間では閲覧可能となろう。

登録事業そのものについては、何らかの形で今後も継続していく必要がある。研究班では全国調査を実施し、二次調査も予定されている。これらの横断的調査をまた出発点として、継続的な調査が必要である。日本における正確な発症頻度も手法を考慮すれば解明可能であり、具体的な方法論については議論が必要であると考える。

#### **E. 結 論**

1992年以來用いていた、C票による登録事業を終え、既存の紙媒体の電子化（PDFファイル化）を行った。さらに古い登録票も電子化をする予定であるが、それらの保管法と利用法を今後議論していく必要がある。

#### **F. 健康危険情報**

特になし。

#### **G. 研究発表**

PIDに関しては特になし。

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

特になし。

#### **参考文献**

特になし。

# TRECs (T-cell receptor excision circles)およびKRECs (kappa-deleting recombination excision circles)を用いたT細胞・B細胞欠損症の新生児マススクリーニング法の開発

中川 紀子 (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)

辻 陽一郎 (防衛医科大学校小児科)

子川 和宏 (防衛医科大学校小児科)

野々山 恵章 (防衛医科大学校小児科)

## 研究要旨

real-time PCR法によるTRECs、KRECs絶対定量法を確立した。良好な定量性がえられた。健常新生児のTRECs、KRECsは全例測定可能であり、低値、検出感度以下になる例はなかった。T細胞欠損症であるSCIDでは、全例TRECsは全例でごく低値ないし検出感度以下であった。XLAなどのB細胞欠損症では新生児期のcjKRECs、sjKRECsは全例検出感度以下だった。B(-)SCIDではcjKRECs、sjKRECsは検出感度以下、B(+)-SCIDではcjKRECs、sjKRECs正常であり、SCIDの病型診断にも有用であった。

TRECs、KRECsの同時測定により、SCID、無 $\gamma$ グロブリン血症の新生児スクリーニングが可能であり、早期発見・早期診断・早期治療へと応用できると考えられた。

## A. 研究目的

原発性免疫不全症には多くの病型があるが、新生児期にT細胞欠損をきたす主な疾患として、重症複合免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency, 以下SCID)、B細胞欠損をきたす主な疾患としてB細胞欠損症 (agammaglobulinemia)がある。

SCIDは、著しい易感染性により乳児期早期に重症日和見感染症を発症する致死性の先天性免疫不全症である。造血幹細胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation, 以下HSCT)による免疫能再構築が標準的な根治療法であるが、HSCT前に重症感染症を発症すると治療が困難になる。しかし、乳児期早期にHSCTが実施されれば生存率が76~95%に達するとされ、格段に予後を改善できる。とりわけわが国では、BCG早期接種の容認により重症BCG感染症の発生も危惧され、早期発見が

特に必要である。

B細胞欠損症ではこれまで良い早期診断法がなく、ガンマグロブリン定期補充という確立した治療法があるにもかかわらず、診断の遅れにより気管支拡張症などの合併症やポリオワクチンの持続感染が問題となる。

SCIDのうちDNA複製に関わるADAの欠損ではT、B、NK細胞すべてが欠損する。抗原レセプター遺伝子の再編成に関わるRAG1/2、LIG4の欠損ではT、B細胞が欠損する。Common  $\gamma$ 鎖異常ではT細胞の欠損を示す。

Agammaglobulinemiaではpre B細胞からB細胞への分化に必須の遺伝子であるBtk欠損ではpre B-I細胞は存在するが、pre B-II細胞が存在しない。

TRECはDP細胞がSP細胞になる直前に生成されるため、SCIDでは陰性となると考えられる。KRECはpre B細胞の最後に生成されるた