

The 3rd Meeting of the Japanese Society for Immunodeficiencies

第3回 日本免疫不全症研究会

プログラム 第3版

日 時： 2010年1月30日(土) 10:00~17:50

会 場： ベルサール八重洲 3F 「Room 1+2+3」

当番幹事： 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学 宮脇 利男

共 催： 日本免疫不全症研究会 / CSL ベーリング株式会社

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3回当番幹事 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学
宮脇利男

10:15~11:03 一般口演A

座長: 岩田 力 (東京家政大学)

1. Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) プロジェクト開始以来2年間に当科へ紹介された原発性免疫不全症に関する検討

防衛医科大学校小児科 今井耕輔、中川紀子、佐藤弘樹、釜江智佳子、本間健一、野々山恵章

2. 2008年度原発性免疫不全症候群全国疫学調査結果報告 第一次調査および第二次調査より XLA と CVID に関して

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 (小児科) 石村匡崇、土居岳彦、高田英俊、原 寿郎
富山大学医学部小児科 金兼弘和、宮脇利男

3. 分類不能型免疫不全症の全国調査と亜群同定

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野	森尾友宏
防衛医科大学校医療情報部	今井耕輔
かずさDNA研究所・ヒト遺伝子研究部	小原 収
富山大学医学部小児科	金兼弘和
理化学研究所・免疫・アレルギー科学総合研究センター・免疫記憶研究グループ	竹森利忠
大阪大学大学院医学系研究科・呼吸器・免疫アレルギー内科学	田中敏郎
筑波大学大学院人間総合科学研究科・臨床免疫学	松本 功
九州大学大学院医学研究院・成長発達医学分野	原 寿郎

4. 原発性免疫不全症研究における問題解決のための情報科学的アプローチ

理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター	土方敦司
京都大学 iPS 細胞研究センター	大嶋宏一
防衛医科大学校小児科	今井耕輔、野々山恵章
富山大学医学部小児科	金兼弘和、宮脇利男
かずさDNA研究所ヒトゲノム研究部	小原 収

5. 骨髄移植により治療した Chediak-Higashi 症候群の 1 例

静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科	王 茂治、田口智英、西庄佐恵、木村光明
静岡県立こども病院血液腫瘍科	坂口公祥、堀越泰雄、工藤寿子
富士宮市立病院小児科	曾根功三
山梨大学大学院医学工学総合研究部基礎・臨床看護学講座人間科学領域	田辺文憲

6. 特異な変異を同定した ADA 欠損症の一例

北海道大学大学院医学研究科小児科	大倉有加、竹崎俊一郎、山田雅文、川村信明、有賀 正
旭川医科大学大学院医学系研究科小児科	吉田 真
防衛医科大学校小児科	今井耕輔、中川紀子
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	小原 収
岐阜大学大学院医学研究科小児科	加藤善一郎
Duke University Medical Center	Michael S. Hershfield

7. 同種骨髄移植にて救命しえた重症サイトメガロウイルス感染症合併重症複合免疫不全症の 1 例

富山大学医学部小児科	小浦 詩、榊 久乃、大坪慶輔、野村恵子、金兼弘和、宮脇利男
東京医科歯科大学細胞治療センター	峯岸志津子、森尾友宏
金沢大学医学部小児科	和田泰三、谷内江昭宏
かずさ DNA 研究所ヒトゲノム研究部	大嶋宏一、小原 収

8. 骨髄移植後の一次生着不全に対し、同一ドナーから骨髄非破壊的前処置による末梢血幹細胞移植を行い完全キメラを得た IPEX 症候群の 1 例

神戸大学医学部附属病院小児科	早川 晶、下竹敦哉、大坪裕美、石森真吾、久保川育子、 光田好寛、森 健、松尾雅文
富山大学医学部小児科	金兼弘和、宮脇利男

9. DNA 複製障害時の重症複合型免疫不全症責任遺伝子 Artemis のもつ役割についての解析

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学	高木正稔、海野純也、本田富美子、森尾友宏、水谷修紀
--------------------	---------------------------

12:03~13:20 昼食 (幹事会およびPIDJ委員会)

*各自昼食をお取りください。

*幹事会に参加の先生方は昼食の準備がございます。

13:20~14:20 一般口演C

座長: 谷内江昭宏 (金沢大学)

10. 日本における家族性血球貪食性リンパ組織球症の実態とその多様性

愛媛大学大学院医学系研究科小児医学	永井功造、田内久道、石井榮一
九州大学生体防御医学研究所ゲノム集団遺伝学分野	山本 健
愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学	藤原 弘、越智俊元、末盛浩一郎、安川正貴
九州大学大学院小児発達医学	大賀正一

11. 家族性血球貪食性リンパ組織球症 3 型の新たな迅速診断法の開発

京都大学大学院医学研究科発達小児科学	村田祐樹、八角高裕、井澤和司、西小森隆太、平家俊男
京都大学 iPS 細胞研究センター	斎藤 潤、中畑龍俊
京都大学大学院医学研究科循環器内科学	白川龍太郎、堀内久徳

12. XIAP 欠損症(X連鎖性リンパ増殖性疾患 2 型)の 1 例

京都府立医科大学小児科	大内一孝、今村俊彦、細井 創
皇子山こどもクリニック	納谷真由美
富山大学医学部小児科	金兼弘和、趙 美娜、宮脇利男

13. 発熱、水疱で発症し急激な転帰を辿り死亡した IRAK4 欠損症の 1 例

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児科	島袋陽子、中村 舞、喜瀬智郎、譜久山滋、 吉村仁志、中矢代真美、百名伸之
同	小児循環器外科 西岡雅彦
同	整形外科 金城 健、上原 敏則
同	麻酔科 川端徹也、比嘉久栄
九州大学大学院医学研究院成長発達医学	高田英俊

14. 抗原提示分子を制御する E3 ユビキチンリガーゼ、MARCH-I 欠損による免疫応答異常

理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター	石戸 聡
--------------------------	------

14:20~15:20 一般口演D

座長：平家俊男（京都大学）

15. 新規NEMO 遺伝子変異を認めた外胚葉形成不全免疫不全症候群の解析

広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学
京都大学大学院医学研究科発達小児科学

唐川修平、溝口洋子、津村弥来、岡田 賢、小林正夫
河合朋樹、西小森隆太

16. 体重増加不良から非定型抗酸菌 Mycobacterium szulgai 感染症を診断しえた NEMO 異常症の1男児例

京都大学大学院医学研究科発達小児科

河田紗耶架、西小森隆太、河合朋樹、阿部純也、
酒井秀政、井澤和司、横山宏司、田中尚子、村田 祐、
八角高祐、平家俊男

17. IFN- γ 受容体1 異常症 (dominant partial type) における IL-12 依存性 Th1 細胞分化の障害

信州大学医学研究科感染防御学
長野県立こども病院総合診療部
信州大学医学部小児医学講座
かずさ DNA 研究所ヒトゲノム研究部

上松一永、山崎和子
南雲治夫、石井栄三郎
小林法元
小原 収

18. 最近、当科で診断した自己炎症性症候群の7例について

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学
岐阜大学大学院医学系研究科皮膚病態学

大西秀典、寺本貴英、松井永子、加藤善一郎、
金子英雄、近藤直実
岩田浩明、加納宏行

19. 多発性骨髓炎の臨床像を呈した MEFV 遺伝子異常症の一例

金沢大学医薬保健研究域医学系小児科

梅 暁子、小幡美智、荒木来太、刀祢裕美、清水正樹、
和田泰三、東馬智子、谷内江昭宏

15:20~16:20 一般口演E

座長：布井博幸（宮崎大学）

20. X連鎖無ガンマグロブリン血症にみられた高エンドトキシン血症を伴った慢性胸膜炎の病態解析

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

金子英雄、大西秀典、船戸道徳、加藤善一郎、
寺本貴英、深尾敏幸、近藤直実

21. Kabuki 症候群患児に合併した低 γ グロブリン血症の一例

市立豊中病院小児科

松尾久実代、宮田憲二、木水友一、土屋浩史、笹瀬紗知子、
河本浩二、川上展弘、吉川真紀子、徳永康行、松岡太郎

22. Rituximab 投与後遷延性低 γ グロブリン血症におけるB細胞分化マーカーのCVIDとの類似性

社会保険神戸中央病院小児科

加納 原、田中香織、宇宿智裕、坂本 泉

23. 好中球数増多から減少に転じ、好中球機能異常症の合併も疑われた感染性肝腫瘍の1女兒例

慶應義塾大学医学部小児科学

山田全毅、加藤琢真、森麻希子、安田 幹、新庄正宜、富田紘史
下島直樹、森川康英、高橋孝雄

横浜市立市民病院小児科

塚本絵美、石原 淳

24. インターフェロン γ の投与が有効であったX-linked 慢性肉芽腫症の年長女兒例

愛媛大学医学部小児科

河上早苗、田内久道、永井功造、石前峰斉、
江口真理子、石井榮一

広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学
かずさDNA研究所ヒトゲノム研究部

岡田 賢、小林正夫
大嶋宏一、小原 収

16:20~16:45 Coffee break (25分)

16:45~17:45 特別講演

座長 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学
宮脇利男

“B-cell differentiation and B-cell defects”

JACQUES J.M. VAN DONGEN, M.D., Ph.D.

Department of Immunology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam

17:45~17:50 閉会挨拶

代表幹事 防衛医科大学校小児科学
野々山恵章

The 2nd Symposium for PID in Asia
February 4-5, 2010
At Kazusa Academia Hall

4-Feb-10 Talk 20min, Discussion 5 min Total 25min

Opening Remarks		13:00-13:15	Dr.Michio Oishi (Kazusa DNA Research Institute)
1. PID network	Chair: Dr. Tsuchiya	13:15-14:30	
Dr. Toshiro Hara	Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, JAPAN		PID in Japan : Past, Present and Future
Dr. Kosuke Imai	Department of pediatrics, National Defense Medical College Hospital, Japan		PIDJ (primary immunodeficiency database in Japan), 2008-2009
Dr. Capucine Picard	Pédiatrie Centres Médicaux Hospital Necker-Enfants Malades, France		Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency
2. Recent Developments in Clinical PID Researches	Chair: Dr.Miyawaki	14:40-16:20	
Dr. Xiaochuan Wang	Director of Clinical Immunology Department of Clinical Immunology Children's Hospital of Fudan University, China		Promoting the Recognition of Primary Immunodeficiency in Clinical Practice
Dr. John Ziegler	Associate Professor, School of Women's and Children's Health, Sydney Children's Hospital, Australia		Veno-occlusive disease and immune deficiency: an update
Dr. Anne Galy	INSERM Research Director Généthon, 1bis, rue de l'Internationale, France		Gene Therapy for Wiskott Aldrich Syndrome
Dr. JoongGon Kim	Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Korea		gene therapy for CGD: Korean Experience
3. Recent Developments in Basic PID Researches	Chair: Dr. Yachie	16:30-18:10	
Dr. Yoji Sasahara	Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine, Japan		The role of WIP in Wiskott-Aldrich syndrome
Dr. Yoshiyuki Minegishi	Department of Immune Regulation, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan		Molecular origins and mechanisms of hyper-IgE syndrome
Dr. Fumihiko Ishikawa	Research Unit for Human Disease Model Research Center for Allergy and Immunology RIKEN Yokohama Institute, Japan		Humanized PID mouse model for basic and translational immunology
Dr. Osamu Ohara	Laboratory for Immunogenomics, Research Center for Allergy and Immunology; Kazusa DNA Research Institute, Japan		Exploration of PID-causative mutations: An Japan model and the future direction

5-Feb-10

1. Pathogenesis/pathophysiology of PID		Chair: Dr. Ariga	8:45-10:00	
Dr. Taizo Wada	Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, College of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Japan			Revertant somatic mosaicism in primary immunodeficiency
Dr. Satoshi Okada	Department of Pediatrics Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences Hiroshima University, Japan			Severe Congenital Neutropenia in Japan
Dr. Toshio Heike	Pediatrics Kyoto University Graduate School of Medicine, JAPAN			Pitfall for diagnosis of autoinflammatory disorders
2. Diagnosis: Present and Future		Chair: Dr. Nunoi	10:10-11:25	
Dr. Tomohiro Morio	Department of Rediatrics and Developmental Biology, Graduate School of Medical and Dental Sciences Tokyo Medical and Dental University, Japan			Common variable immunodeficiency (CVID): Molecular basis of immune dysfunction
Dr. Mei W. Baker	Assistant Professor, Department of Pediatrics School of Medicine and Public Health Science Advisor, Newborn Screening Program Wisconsin State Laboratory of Hygiene University of Wisconsin-Madison			Newborn Screening For SCID: What We've Learned So Far
Dr. Yu-lung Lau	Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Hong Kong Jockey Club Clinical Research Centre, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, PR China			Promoting PID care in Asia through e-consultation and free genetic diagnosis
3. Bioinformatic/Genomic Researches for PID		Chair: Dr. Ohara	13:00-13:50	
Dr. Mauno Vihinen	Institute of Medical Technology, University of Tampere, Finland			Novel systematic classification of PIDs
Dr. Sujatha Mohan	Research Unit for Immunoinformatics Research Center for Allergy and Immunology RIKEN Yokohama Institute, Japan			Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases: RAPID - A Road Ahead

↓ Move to Kazusa DNA Research Institute

4. Development of Asian PID network		15:00-17:30 (at Kazusa DNA Res. Inst.)	
Tour of the Sequencing facility at Kazusa DNA Research Institute		14:30-14:50	
Chair: Dr. Nonoyama		14:50-16:10	20 min only talk
Dr. Voravich Luangwedchakarn	Department of Immunology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand		Warning signs of primary immunodeficiency in Thailand: a multicenter study
Dr. Surjit Singh	Additional Professor of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Advanced Pediatric Centre, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, India		Primary Immunodeficiency Disorders in India - a clinical experience
Dr. Nguyen Dang Dung	Department of Immunology, Military Medical University, Vietnam		PID in Vietnam: it's time to start
Dr. Xiao-Ming Gao	Dept of Immunology, Peking University Health Science Center, China		(To be announced)
Discussion about the future development of Asian PID network		16:10-16:50	Discussion leader: Dr. Ohara
Closing Remarks		16:50-17:00	Mr. Hirokazu Kumekawa (Director for International Exchange Promotion, MEXT)

Ⅲ 分担研究報告

2008年原発性免疫不全症候群全国疫学調査結果報告

石 村 匡 崇 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)

土 居 岳 彦 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)

高 田 英 俊 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)

原 寿 郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)

研究要旨

2008年度原発性免疫不全症候群全国疫学調査を行った。全国の小児科、内科を対象とし規模別に層化無作為抽出し（抽出率：小児科 53.4% 内科 20.8%）、患者数把握を目的とした第一次調査表を送付し回収した。小児科 544 施設（45.0%）、内科 270 施設（16.3%）よりそれぞれ 1,211 例、94 例報告された。患者数推計は 2,800 人～4,200 人、有病率は 2.7 人/人口 10 万人対であり、これまで報告された人数より多く存在すると推計された。疾患分類では、抗体産生不全症が 37.6%と最も多くを占めたが、内科からの報告は多くが抗体産生不全症であった。二次調査では合併症を中心に調査を行い、悪性疾患は 25 例報告された。また、自己免疫関連疾患が多く報告された。

A. 研究目的

わが国における原発性免疫不全症 (PID) の全国疫学調査は当研究班が発足した 1974 年から 1979 年にかけて初回の疫学調査が行われ、一次調査で 628 例、二次調査で 497 例が報告された。以降新規患者の登録事業が継続され、2007 年までに 1,297 名が報告されている。初回以降疾患別や成人例を対象とした疫学調査は施行されたが、全患者を対象とした PID の疫学調査は行われていない。また、ヨーロッパの報告と比べ、わが国の PID 患者の報告数は少なく、現在把握されているより多くの患者が存在すると推察される。医学研究の進歩により新たな免疫不全症も見出されてきており、わが国の現況を把握するため、2008 年に全国疫学調査を行った。

B. 研究方法

【対象患者】原発性免疫不全症候群 / 自己炎症性症候群で、2008 年 12 月 1 日時点で生

存している患者および、2007 年 12 月 1 日から 2008 年 11 月 30 日までに新規診断し、死亡した患者

【対象施設】小児科：日本全国の日本小児科学会会員が 1 名以上在籍する病院（2,291 施設）（特別階層：小児科臨床研修指定施設）内科：日本全国の内科を標榜する病院（8,026 施設）

【統計解析】難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第 2 版）（厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班（2006））に準拠

上記対象施設から階層別に表 1 の通りに抽出率を設定し、無作為抽出を行い質問紙法により一次調査を行った。一次調査で患者ありとの回答施設に対し、各患者に対し二次調査を行った。二次調査では特に合併症の有無について重点を置いて調査を行った。また、SCID・複合免疫不全症・Btk 欠

	対象数	調査数	機関数				回収率 (%)	報告患者数	平均症例数	患者推計
			抽出率 (%)	返却※	回収数	回収率 (%)				
小児科	大学病院	118	118	100	0	73	61.9	704	9.6	1138
	研修指定病院	402	402	100	1	205	51.1	395	1.9	773
	500床以上	92	92	100	6	40	46.5	27	0.7	58
	400-499床	118	118	100	2	47	40.5	42	0.9	104
	300-399床	287	230	80.1	3	92	40.5	31	0.3	96
	200-299床	289	116	40.1	4	43	38.4	6	0.1	40
	100-199床	486	98	20.2	0	37	37.8	4	0.1	53
	99床以下	499	50	10.0	0	7	14.0	2	0.3	143
小計	2291	1224	53.4	16	544	45.0	1211	2.2	2403	
内科	大学病院	156	156	100	1	41	26.5	40	1.0	151
	500床以上	374	374	100	1	68	18.2	32	0.5	176
	400-499床	328	263	80	1	42	16.0	6	0.1	47
	300-399床	692	278	40.2	6	37	13.6	10	0.3	185
	200-299床	1008	202	20.0	0	27	13.4	2	0.1	75
	100-199床	2460	246	10.0	1	33	13.5	1	0.0	75
	99床以下	3008	151	5.0	6	22	15.2	3	0.1	409
	小計	8026	1670	20.8	16	270	16.3	94	0.3	1117
計	10317	2894	28.1	32	814	28.4	1305	1.6	3520	

※ 標榜科閉鎖、常勤医退任などの理由による

表 1. 一次調査結果

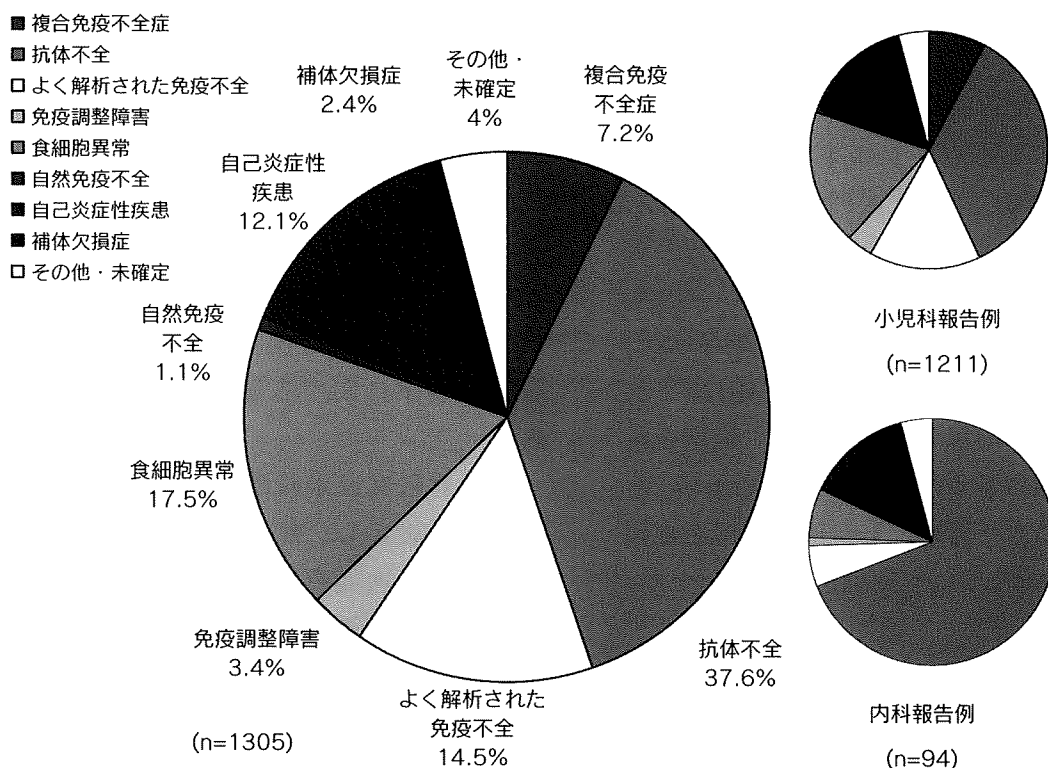


図 1. 疾患分類

損症を含むB細胞欠損症・分類不能型免疫不全症(CVID)・高IgM症候群・Wiskott-Aldrich症候群・高IgE症候群・好中球減少症・MSMD・自己炎症性症候群(TRAPS・HIDS・CAPS・EOS・FMF)に対しては調査特異項目を設定し二次調査を行った。

※一次調査・二次調査表は平成20年度原発性免疫不全症候群研究班報告書参考資料に掲載。

C. 研究結果

小児科544施設(45.0%)、内科270施設(16.3%)よりPID患者がそれぞれ1,211例、94例報告された(表1)。推計されるわが国におけるPID患者数は3,500人(95%信頼区間:2,800人~4,200人)、推計有病率は2.7人/人口10万人対であった。疾患分類(IUIS2007年分類に準拠)では抗体産生不全症が37.6%と最も多く、以下食細胞異常症17.6%、よく解析された免疫不全症14.5%であった(図1)。疾患別ではBtk

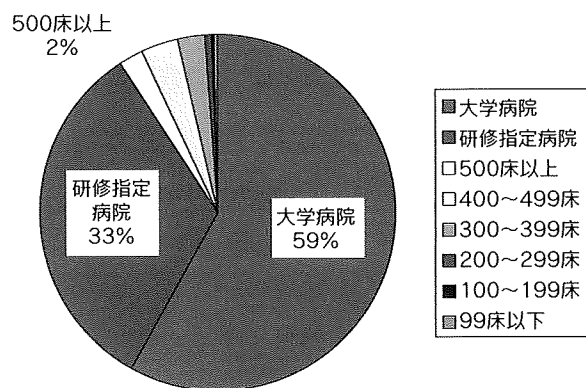
疾患分類	集計欄
Bruton型無ガンマグロブリン血症(XLA)	181
慢性肉芽腫症(CGD)	139
CVID	136
重症複合免疫不全症(SCID)	75
Wiskott-Aldrich症候群	60
選択的IgGサブクラス欠損症	59
高IgE症候群	56
選択的IgA欠損症	49
PFAPA	49
家族性地中海熱(FMF)	44
重症先天性好中球減少症	41
DiGeorge症候群	38
CAPS(CINCA/MWS)	21
高IgM症候群	20
慢性皮膚粘膜カンジダ症(CMCC)	15
毛細血管拡張性小脳失調症(AT)	13
周期性好中球減少症	13
TRAPS	13

表2a 一次調査疾患内訳(全体)

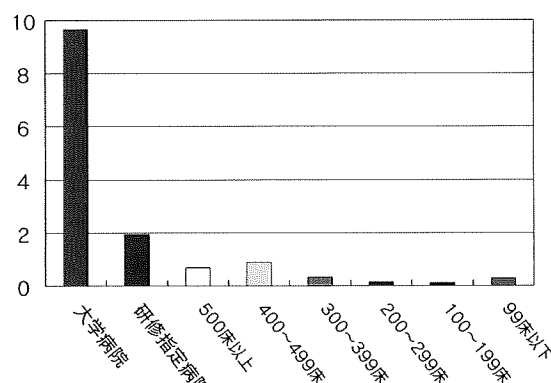
欠損症(XLA)が最も多く、以下慢性肉芽腫症(CGD)、CVIDとなっている(表2a)。内科報告例では抗体産生不全症が70%を占めた(図1、表2b)。患者報告元施設は大学病院、研修指定病院からほとんどであった。(図2a、図2b)。

疾患名	報告数
CVID	29
IgA欠損症	15
XLA	8
IgGサブクラス欠損症	8
高IgE症候群	4
FMF	4
CGD	3

表2b 一次調査疾患内訳(内科)



a. 症例報告元施設(小児科)



b. 一施設あたりの平均症例数(小児科)

図2. 報告元施設

疾患名	登録症例数	悪性疾患合併数	%	内訳
(重症) 複合免疫不全症	72	2	2.8	non-Hogkinリンパ腫(EBV+)、乳癌
分類不能型免疫不全症	93	7	7.5	ホジキンリンパ腫2例、悪性リンパ腫2例(疑い1例)、ALL、皮膚基底細胞癌、子宮頸癌
Good症候群	4	1	25.0	乳癌・大腸癌の重複癌
Wiskott-Aldrich症候群	57	5	8.8	non-Hodgkinリンパ腫4例、Hodgkinリンパ腫、LPD (EBV-) ※1例HL/NHLのdouble cancer
Ataxia Telangiectasia	13	2	15.4	T-ALL、MDS(RA)
MSMD	7	1	14.3	手指扁平上皮癌 (IFN γ R2)
ALPS	6	2	33.3	Hodgkinリンパ腫(EBV+)、脳腫瘍
XLP	5	2	40.0	Burkittリンパ腫2例
重症先天性好中球減少症	35	3	8.6	MDS2例 (うちmonosomy7 1例), monosomy7
計		25		

表 3a. 原発性免疫不全症と悪性疾患

悪性疾患	症例数	頻度(%)
悪性リンパ腫	12	48
白血病・MDS	6	24
その他(脳腫瘍・扁平上皮癌など)	7	28
	25	100

表 3b. 原発性免疫不全症に合併した悪性疾患分類

疾患名	疾患登録数	自己免疫関連疾患合併数	頻度(%)	内訳
(重症) 複合免疫不全症	72	2	3	ITP+AIHA(MHC II 欠損疑い)、橋本病(CD4欠損症)
CVID	93	16	17	ITP4例、関節リウマチ2例、AIHA2例、橋本病2例、SLE、重症筋無力症、ADEM、自己免疫性肝炎、ぶどう膜炎(原田病)、潰瘍性大腸炎、非特異性腸炎
高IgM症候群	32	3	9	JIA、SLE (C1q欠損を合併)、IBD
選択的IgA欠損症	28	3	11	SLE、SLE+菊池病、RA
IgGサブクラス欠損症	50	2	4	ITP+AIHA、ITP+MS
Wiskott-Aldrich症候群	57	3	5	AIHA2例、川崎病
ALPS	6	4	67	ITP3例、Graves病+IBD
IPEX	6	4	67	1型DM、1型DM+ITP+免疫性好中球減少症+IBD AIHA+自己免疫性腸炎+橋本病、自己免疫性腸炎
CGD	87	25	29	IBD20例、ITP2例、JIA、MCTD、川崎病
NEMO異常症	8	4	50	IBD3例、IBD+JIA
その他				

DiGeorge症候群(AIHA)、del22q11.2症候群(ITP)、WHIM症候群(1型DM)、APECED-like(1型DM+橋本病+Vogt-小柳-原田病)、XLP(分類不能型腸炎)、Nakajo症候群疑い(SLE)、FMF(SLE、川崎病)、TRAPS(SLE)、PFAPA(川崎病)、C4欠損症(SLE+RA)、C6欠損症(分類不能型腸炎)、C9欠損症(川崎病)

表 4a. 原発性免疫不全症と自己免疫関連疾患の合併

自己免疫関連疾患	報告数
炎症性腸疾患	30
ITP	14
SLE/MCTD	8
AIHA	8
RA/JIA	6
橋本病・Graves病	6
川崎病	5
1型DM	4
ぶどう膜炎	2
ADEM/MS	2
免疫性好中球減少症	1
その他(肝炎・腸炎・MGなど)	7

表 4b. 原発性免疫不全症で合併が報告された自己免疫関連疾患の分類

二次調査では 1,028 例が報告されたが、うち悪性疾患が 25 例報告された(表 3a)。疾患分類では悪性リンパ腫の報告が最も多かった(表 3b)。自己免疫関連疾患の合併も多く報告され(表 4a)、最も多いものは炎症性腸疾患(IBD)で、川崎病も 5 例報告された(表 4b)。

D. 考 察

PID 患者は一次調査で小児科 544 施設(45.0%)、内科 270 施設(16.3%)よりそれぞれ 1,211 例、94 例報告され、わが国における PID 患者数の推計は 2,800 人～4,200 人、有病率は 2.7 人/人口 10 万人対であった。有病率はヨーロッパの結果と同等であり、これまで報告されているより多くの PID 患者が存在すると考えられる。患者報告元の解析から、大学病院と研修指定施設の専門医のもとに患者が集中している現状がうかがえた。二次調査では悪性腫瘍は 25 例報告され、悪性リンパ腫がもっとも多くこれまでの報告と同様である。今回の調査では胃癌の報告はみられなかったが、対象が生存例および新規診断し死亡した症例のみであるた

め癌での死亡例がのぞかれているためではないかと考えられる。MSMD と悪性疾患の合併報告はこれまでなく、新規の知見である。CVID や ALPS で自己免疫疾患の合併が多く、また CGD や NEMO 異常症で IBD の合併が多く報告された。川崎病の合併は 5 例報告されているが、このうち C9 欠損症、家族性地中海熱、PFAPA との合併はこれまで報告はみられていない。

E. 結 論

今回の疫学調査でこれまで考えられていた以上に PID 患者が存在すると推計され、小児科医のみならず内科医へも疾患啓蒙活動や PIDJ プロジェクトの紹介などが必要であると考えられた。また、医療の進歩に伴い PID 患者の生命予後が改善している現在、QOL 向上のために感染症以外の合併症の管理が必要であり、今回現況を把握するため調査解析を行った。今後更なる解析が必要である。

F. 研究危険情報

特になし

G. 知的財産の出願・登録状況

特になし

原発性免疫不全症登録事業の旧資料のPDF化について

岩 田 力 (東京家政大学家政学部児童学科)

研究要旨

1974 年以来行ってきた、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、昨年度より旧来のものは終了している。C 票については、スキャナーにより PDF 形式ファイルに変更した。さらに、登録開始時からの紙媒体をすべて PDF ファイルに変更した。個別の症例につき閲覧できるよう、主要な項目を入れたエクセルファイルを作成し、検索可能とした。

A. 研究の目的

1974 年に原発性免疫不全症に関する研究班が立ち上がり、症例の全国調査が行われ、二次調査としてより詳細な症例の記録が行われた。次いで 1992 年以降は C 票と称する調査票が用いられ、発表症例を渉猟する方法によって新規症例の登録が行われてきたが、一部の症例のみの登録となってきたため、2008 年をもって従来法による登録業務は終了した。蓄積してきた紙媒体は、かなりの量となり、将来それらが散逸する可能性を考慮して、電子媒体としての保存を行うこととした。

B. 研究方法

ドキュメントスキャナーを用いて、一次登録ならびに二次登録、そして同形式で 1991 年まで継続収集した症例の個人票を逐一読み込み、PDF ファイルに変換した。また、個人票の中の主要項目を症例番号とともに記録したエクセルファイルを作成し、各症例の検索が可能となることを諮った。

C. 研究結果

延べ約 900 症例の登録票を PDF ファイル化し、検索に供するためのエクセルファイル

を作成した。

D. 考 察

1992 年以降使用していたいわゆる C 票による登録調査票は昨年度に電子化が完了した。今年度はさらに初期の登録原簿をすべて電子ファイル化することができた。スキャナーで作成した PDF ファイルでは、患者名、登録医名を、塗りつぶすことにより、個人情報伏せることができるが、一方でその塗りつぶした部分を外すことも容易であるため、どのようなかたちで保存し、どこまで閲覧可能にするかどうかの議論が必要である。調査票の内容そのものは、既に歴史的価値に過ぎないかもしれないが、本研究班において、アクセス権の設定をしていくことが必要である。

E. 結 論

1974 年以来蓄積してきた症例の登録票をすべて電子化した。どのようにそれを保存していくか、本研究班で決定することが必要である。

F. 研究危機情報

なし。

G. 研究発表

原発性免疫不全症に関しては、特になし。

I. 知的財産の出願・登録状況

なし。

参考文献

なし。

今年度の業績

原発性免疫不全症に関するものはない。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)プロジェクト 開始以来2年間に当科へ紹介された原発性免疫不全症 (PID) 152例に関する検討

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)
本 間 健 一 (防衛医科大学校小児科)
釜 江 智佳子 (防衛医科大学校小児科)
大 嶋 宏 一 (京都大学物質-細胞統合システム拠点iPS細胞センター)
小 原 收 (理化学研究所免疫・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)
野々山 恵 章 (防衛医科大学校小児科)
岩 田 力 (東京家政大学家政学部児童学科)

研究要旨

国内には未診断・未登録の原発性免疫不全症患者が多く存在すると考えられる。現状把握、病態の解析、診断治療方法の確立等の必要性から、厚労省研究班会議、理化学研究所、かずさDNA研究所の共同研究として、2008年1月のにPIDJプロジェクトが開始された。

今回は、開始後2年間にPIDJを介して当科に紹介を受けた152症例(国内75例、51施設、国外77例、9カ国、9施設)の概要を報告する。

年齢は、平均10.7歳で、19歳以上の症例は24例(16%)、1歳未満の症例は27例(17%)だった。ただし国内症例の方が乳幼児の比率が高く、国外より早期に相談されていると考えられた。紹介時の診断名は、抗体不全症が85例(54%)と最多で、複合免疫不全症19例(12%)、WAS6例、高IgE5例、食細胞異常症9例で、臨床診断未確定が12例(8%)だった。

当科にて、FACS解析を112例で施行し、90例で異常を認めた。CD40L発現を11例で解析し、5例で発現低下を認めた。in vitro class switchを17例で検討し、6例で異常を認めた。

RCAI、かずさDNA研究所に88例の原因遺伝子検索を依頼し、34例(39%)で遺伝子変異(13遺伝子)が同定された。

T細胞・B細胞新生能(TREC・KREC)の解析を145例で行い、TREC低下を42例、KREC低下を36例で認めた。抗体系の異常として相談された24例のうち14例(16%)でTREC低下を認め、T細胞新生異常が合併していることが示唆された。また、FACS解析で正常であった22例の中で、2例がTREC、KRECともに低下していた。

臨床データ等とあわせ、134例中34例が確定診断できた。また、感染症対策、移植適応を含め、治療法について随時アドバイスを行った。

以上の結果から、原発性免疫不全症の診断と治療について需要が大きいことが判明し、PIDJプロジェクトの枠組みが有効に活用されていることが示された。