

Submitted: 9 December 2008

Accepted: 14 May 2009

REFERENCES

- Dong, C. 2008. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat. Rev. Immunol.* 8:337–348.
- Ivanov, I.I., L. Zhou, and D.R. Littman. 2007. Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin. Immunol.* 19:409–417.
- Chen, Z., A. Laurence, and J.J. O’Shea. 2007. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in the control of Th17 differentiation. *Semin. Immunol.* 19:400–408.
- McGeachy, M.J., K.S. Bak-Jensen, Y. Chen, C.M. Tato, W. Blumenschein, T. McClanahan, and D.J. Cua. 2007. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat. Immunol.* 8:1390–1397.
- Cua, D.J., J. Sherlock, Y. Chen, C.A. Murphy, B. Joyce, B. Seymour, L. Lucian, W. To, S. Kwan, T. Churakova, et al. 2003. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 421:744–748.
- Korn, T., M. Oukka, and E. Bettelli. 2007. Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. *Semin. Immunol.* 19:362–371.
- Aujla, S.J., P.J. Dubin, and J.K. Kolls. 2007. Th17 cells and mucosal host defense. *Semin. Immunol.* 19:377–382.
- Ouyang, W., J.K. Kolls, and Y. Zheng. 2008. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity.* 28:454–467.
- Diveu, C., M.J. McGeachy, and D.J. Cua. 2008. Cytokines that regulate autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 20:663–668.
- Iwakura, Y., S. Nakae, S. Saijo, and H. Ishigame. 2008. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol. Rev.* 226:57–79.
- Kolls, J.K., and A. Linden. 2004. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 21:467–476.
- Kolls, J.K., P.B. McCray Jr., and Y.R. Chan. 2008. Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins. *Nat. Rev. Immunol.* 8:829–835.
- Kreymborg, K., R. Etzensperger, L. Dumoutier, S. Haak, A. Rebollo, T. Buch, F.L. Heppner, J.C. Renaud, and B. Becher. 2007. IL-22 is expressed by Th17 cells in an IL-23-dependent fashion, but not required for the development of autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 179:8098–8104.
- Wolk, K., S. Kunz, E. Witte, M. Friedrich, K. Asadullah, and R. Sabat. 2004. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity.* 21:241–254.
- Toy, D., D. Kugler, M. Wolfson, T. Vanden Bos, J. Gurgel, J. Derry, J. Tocker, and J. Peschon. 2006. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J. Immunol.* 177:36–39.
- Aujla, S.J., Y.R. Chan, M. Zheng, M. Fei, D.J. Askew, D.A. Pociask, T.A. Reinhart, F. McAllister, J. Edeal, K. Gaus, et al. 2008. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat. Med.* 14:275–281.
- Zheng, Y., P.A. Valdez, D.M. Danilenko, Y. Hu, S.M. Sa, Q. Gong, A.R. Abbas, Z. Modrusan, N. Ghilardi, F.J. de Sauvage, and W. Ouyang. 2008. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat. Med.* 14:282–289.
- Ishigame, H., S. Kakuta, T. Nagai, M. Kadoki, A. Nambu, Y. Komiyama, N. Fujikado, Y. Tanahashi, A. Akitsu, H. Kotaki, et al. 2009. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity.* 30:108–119.
- Higgins, S.C., A.G. Jarnicki, E.C. Lavelle, and K.H. Mills. 2006. TLR4 mediates vaccine-induced protective cellular immunity to *Bordetella pertussis*: role of IL-17-producing T cells. *J. Immunol.* 177:7980–7989.
- Chung, D.R., D.L. Kasper, R.J. Panzo, T. Chitnis, M.J. Grusby, M.H. Sayegh, and A.O. Tzianabos. 2003. CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *J. Immunol.* 170:1958–1963.
- Shibata, K., H. Yamada, H. Hara, K. Kishihara, and Y. Yoshikai. 2007. Resident Vdelta1+ gamma delta T cells control early infiltration of neutrophils after *Escherichia coli* infection via IL-17 production. *J. Immunol.* 178:4466–4472.
- Huang, W., L. Na, P.L. Fidel, and P. Schwarzenberger. 2004. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J. Infect. Dis.* 190:624–631.
- Milner, J.D., J.M. Brechley, A. Laurence, A.F. Freeman, B.J. Hill, K.M. Elias, Y. Kanno, C. Spalding, H.Z. Elloumi, M.L. Paulson, et al. 2008. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature.* 452:773–776.
- Ma, C.S., G.Y. Chew, N. Simpson, A. Priyadarshi, M. Wong, B. Grimbacher, D.A. Fulcher, S.G. Tangye, and M.C. Cook. 2008. Deficiency of Th17 cells in hyper-IgE syndrome due to mutations in *STAT3*. *J. Exp. Med.* 205:1551–1557.
- de Beaucoudrey, L., A. Puel, O. Filipe-Santos, A. Cobat, P. Ghandil, M. Chrabieh, J. Feinberg, H. von Bernuth, A. Samarina, L. Janniere, et al. 2008. Mutations in *STAT3* and *IL12RB1* impair the development of human IL-17-producing T cells. *J. Exp. Med.* 205:1543–1550.
- Renner, E.D., S. Rylaarsdam, S. Anover-Sombke, A.L. Rack, J. Reichenbach, J.C. Carey, Q. Zhu, A.F. Jansson, J. Barboza, L.F. Schimke, et al. 2008. Novel signal transducer and activator of transcription 3 (*STAT3*) mutations, reduced T(H)17 cell numbers, and variably defective *STAT3* phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 122:181–187.
- Minegishi, Y., M. Saito, S. Tsuchiya, I. Tsuge, H. Takada, T. Hara, N. Kawamura, T. Ariga, S. Pasic, O. Stojkovic, et al. 2007. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of *STAT3* cause hyper-IgE syndrome. *Nature.* 448:1058–1062.
- Holland, S.M., F.R. DeLeo, H.Z. Elloumi, A.P. Hsu, G. Uzel, N. Brodsky, A.F. Freeman, A. Demidowich, J. Davis, M.L. Turner, et al. 2007. *STAT3* mutations in the hyper-IgE syndrome. *N. Engl. J. Med.* 357:1608–1619.
- Grimbacher, B., S.M. Holland, and J.M. Puck. 2005. Hyper-IgE syndromes. *Immunol. Rev.* 203:244–250.
- Minegishi, Y., and H. Karasuyama. 2007. Hyperimmunoglobulin E syndrome and tyrosine kinase 2 deficiency. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 7:506–509.
- Minegishi, Y., and H. Karasuyama. 2008. Genetic origins of hyper-IgE syndrome. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 8:386–391.
- Minegishi, Y., and H. Karasuyama. 2009. Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. *Int. Immunol.* 21:105–112.
- Winkelstein, J.A., M.C. Marino, R.B. Johnston Jr., J. Boyle, J. Curnutte, J.I. Gallin, H.L. Malech, S.M. Holland, H. Ochs, P. Quie, et al. 2000. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 79:155–169.
- Sumikawa, Y., H. Asada, K. Hoshino, H. Azukizawa, I. Katayama, S. Akira, and S. Itami. 2006. Induction of beta-defensin 3 in keratinocytes stimulated by bacterial lipopeptides through toll-like receptor 2. *Microbes Infect.* 8:1513–1521.
- Pivarsci, A., L. Bodai, B. Rethi, A. Kenderessy-Szabo, A. Koreck, M. Szell, Z. Beer, Z. Bata-Csorgoo, M. Magocsi, E. Rajnavolgyi, et al. 2003. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int. Immunol.* 15:721–730.
- Happel, K.I., P.J. Dubin, M. Zheng, N. Ghilardi, C. Lockhart, L.J. Quinton, A.R. Odden, J.E. Shellito, G.J. Bagby, S. Nelson, and J.K. Kolls. 2005. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J. Exp. Med.* 202:761–769.
- Tan, W., W. Huang, Q. Zhong, and P. Schwarzenberger. 2006. IL-17 receptor knockout mice have enhanced myelotoxicity and impaired hematopoietic recovery following gamma irradiation. *J. Immunol.* 176:6186–6193.
- Yoshimura, A., E. Lien, R.R. Ingalls, E. Tuomanen, R. Dziarski, and D. Golenbock. 1999. Cutting edge: recognition of Gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J. Immunol.* 163:1–5.
- Lien, E., T.J. Sellati, A. Yoshimura, T.H. Flo, G. Rawadi, R.W. Finberg, J.D. Carroll, T. Espevik, R.R. Ingalls, J.D. Radolf, and D.T. Golenbock. 1999. Toll-like receptor 2 functions as a pattern recognition receptor for diverse bacterial products. *J. Biol. Chem.* 274:33419–33425.
- Schwandner, R., R. Dziarski, H. Wesche, M. Rothe, and C.J. Kirschning. 1999. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J. Biol. Chem.* 274:17406–17409.

41. Takeuchi, O., K. Hoshino, T. Kawai, H. Sanjo, H. Takada, T. Ogawa, K. Takeda, and S. Akira. 1999. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*. 11:443–451.
42. Takeuchi, O., K. Hoshino, and S. Akira. 2000. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J. Immunol.* 165:5392–5396.
43. Ku, C.L., H. von Bernuth, C. Picard, S.Y. Zhang, H.H. Chang, K. Yang, M. Chrabieh, A.C. Issekutz, C.K. Cunningham, J. Gallin, et al. 2007. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J. Exp. Med.* 204:2407–2422.
44. Hawn, T.R., A. Ozinsky, L.M. Williams, S. Rodrigues, A. Clark, U. Pham, H.R. Hill, H. Ochs, A. Aderem, and W.C. Liles. 2005. Hyper-IgE syndrome is not associated with defects in several candidate toll-like receptor pathway genes. *Hum. Immunol.* 66:842–847.
45. Renner, E.D., I. Pawlita, F. Hoffmann, V. Hornung, D. Hartl, M. Albert, A. Jansson, S. Endres, G. Hartmann, B.H. Belohradsky, and S. Rothenfusser. 2005. No indication for a defect in toll-like receptor signaling in patients with hyper-IgE syndrome. *J. Clin. Immunol.* 25:321–328.
46. Yu, H., M. Kortylewski, and D. Pardoll. 2007. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat. Rev. Immunol.* 7:41–51.

自己炎症性疾患

Key words: periodic syndrome,
autoinflammatory,
TNF receptor,
cryopyrin,
mediterranean fever

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 (小児科)
原 寿 郎

はじめに

自己炎症性疾患とは、感染などの外因によって誘発されているものではない、繰り返すあるいは遷延する炎症性疾患で、自己抗原に対する高い抗体価や特異的T細胞の存在なしにおこる炎症を特徴とする。多くの場合その病態は主に自然免疫系の活性化によるもので、一部の疾患では獲得免疫系の活性化も伴っている。図1に示すように単一遺伝子の異常による稀な遺伝性の自己炎症性疾患から、多因子遺伝あるいは遺伝子性がはっきりしないクローン病、PFAPA (syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) のような自己炎症性疾患がある。また自己免疫と自己炎症の両方の性質をもつ疾患など多様な病型がある可能性がある³⁾。図2に自己炎症性疾患と周期性発熱症候群の関連を示した。最近では毎年のように新しい遺伝性自己炎症性疾患の原因遺伝子が同定されている。さらに表1に示すように自己炎症性疾患の2009年の分類²⁾では動脈硬化、2型糖尿病などの生活習慣病やHLHも自己炎症性疾患の1つとして分類されているが、今後この分類は病因・病態の解明とともに変更されていくと思われる。

各 論⁵⁾

周期性発熱症候群を呈する主な疾患について概説する (表2)。

1. TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome)

歴史:

1982年 アイルランド人の家系で最初に報告され Familial Hibernian fever (FHF) とも呼ばれていた。1999年 TNFR-1 遺伝子 (*TNFRSF1A*) の異常であることが判明した (McDermott et al, *Cell*)。

遺伝形式と人種差:

常染色体性優性で、*de novo* mutation の報告もある。ヨーロッパ人種 (特にアイルランド人、スコットランド人) の報告が大部分だが、他の人種も含めこれまでに約200例の報告がある。

病態生理 (図3):

正常では TNFR-1 は細胞外ドメインで切断され soluble TNFR となり TNF を中和するが、変異があると切断されずに細胞膜上に残り TNF の刺激が持続的に入るため炎症が起こるとされていたが、TNFR1 shedding defect は全ての患者に認められるわけではない。最近、変異 TNFR1 が細胞表面に発現せず TNF も結合できず、soluble TNFR も形成できず、細胞内の ER にとどまりシグナルの異常が起こるためという新しい機序の報告がある。

Autoinflammatory diseases.

Toshiro Hara.

Department of Pediatrics Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

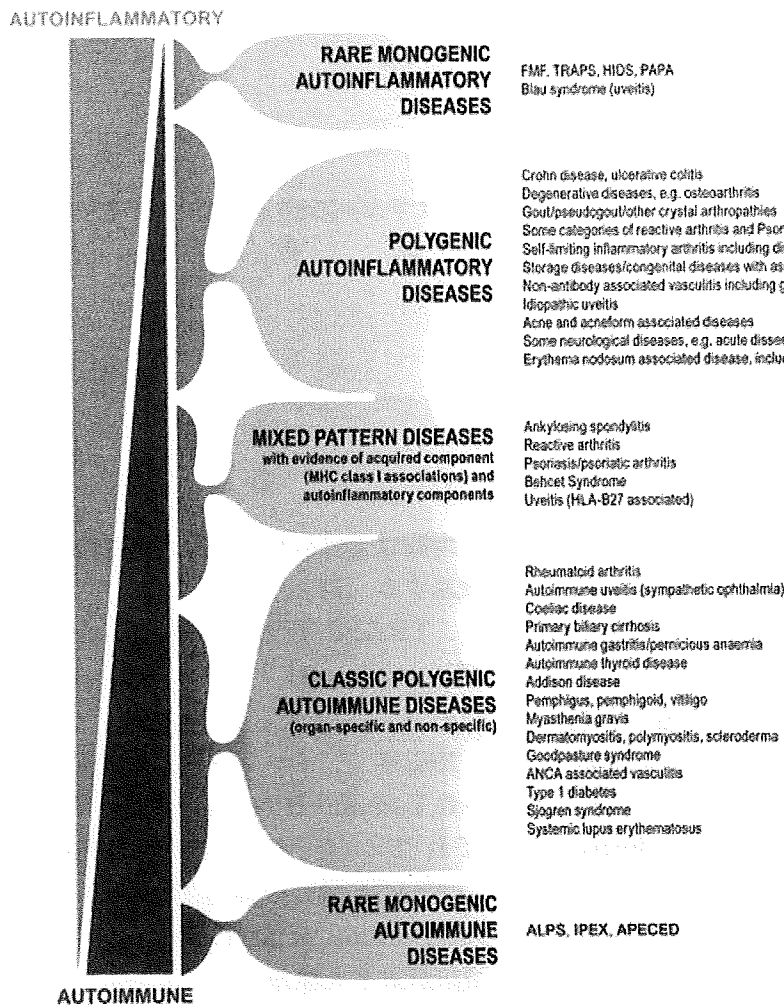


図1 自己炎症性疾患と自己免疫疾患 (文献3)より

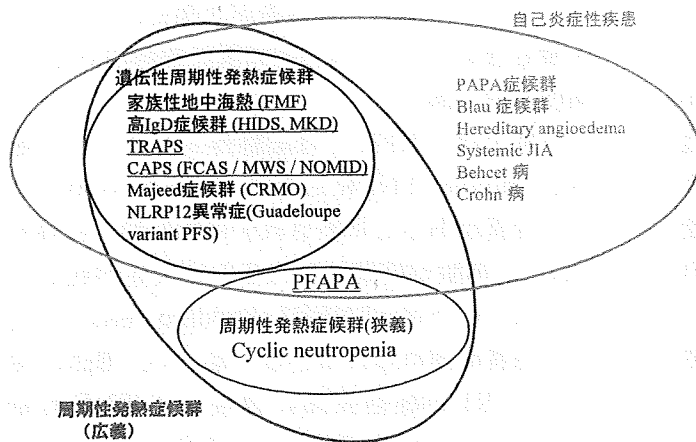


図2 自己炎症性疾患と周期性発熱症候群

臨床症状：

- 1) 発症年齢：生後2週~53歳(中央値：3歳)
- 2) 発熱の持続期間：3日~数週間(通常1週間以上), 発熱の周期：5~6週間おきが多い。
- 3) 皮膚症状(図4)

頻度は比較的高く、部位は全身、性状は丹毒様皮疹、紅斑(時々蛇行状、環状、浮腫状の斑)、斑状出血病変などいろいろある。大きさは直径1~28mm, 持続は4~21日(平均13日)だが数分~数日で移動することもある。外傷・ストレ

表1 自己炎症性疾患の分類

A. 病因・病態からの分類²⁾(1) Type 1 : IL-1 β activation disorders*Intrinsic*

- CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndromes)
Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)=Chronic inflammatory neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome, Muckle-Wells syndrome, Familial cold autoinflammatory syndrome

Extrinsic

- familial Mediterranean fever : FMF (家族性地中海熱)
- PAPA syndrome (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne)
- CRMO (chronic recurrent multifocal osteomyelitis)/SAPHO (synovitis, acne pustulosis, hyperostosis, osteitis)
- Majeed syndrome
- hyper-IgD syndrome : HIDS (高IgD症候群)
Mevalonate kinase associated PFS (MAPS)
- recurrent hydatidiform moles
- DIRA (Deficiency of IL-1RA)

Complex/acquired

- gout/pseudogout, fibrosing disorders, type 2 diabetes mellitus, Schnitzler syndrome

(2) Type 2 : NF- κ B activation disorders

- Blau syndrome/early-onset sarcoidosis
- NLRP12-associated periodic syndrome (Guadeloupe variant PFS)

Complex

- Crohn's disease

(3) Type 3 : Protein folding disorders of the innate immune system

- TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome)

Complex

- Spondyloarthropathies

(4) Type 4 : Complement disorders

- Atypical HUS (hemolytic uremic syndrome)

Complex

- AMD (age-related macular degeneration)

(5) Type 5 : Cytokine signaling disorders

- Cherubism

(6) Type 6 : Macrophage activation

- Familial HLH (histiocytic lymphohistiocytosis)
- Chediak-Higashi syndrome
- Griscelli syndrome
- X-linked lymphoproliferative syndrome
- Hermansky-Pudlak syndrome

Complex

- atherosclerosis, Secondary HLH

スで皮膚病変は増悪する。

4) 随伴症状

結膜炎, 眼周囲の浮腫, 限局性の筋肉痛, 腹痛, 関節痛, 嘔吐などがある。

5) 検査所見: WBC, CRP, 補体, γ -グロブリンが増加する。非発作時の血漿 soluble TNFR

-1, sTNFR1/sTNFR2 比が低値である。

治療:

発作時: プレドニゾロン内服に反応する。発作時および発作予防に Etanercept (TNF- α 阻害剤) が有効である。TNFR-2 の ligand 結合部位と IgG1 Fc 部分との recombinant fusion

表2 主な遺伝性自己炎症性（周期性発熱）症候群の臨床像

	TRAPS	CAPS	家族性地中海熱	MAPS (高IgD症候群)
遺伝形式	AD	AD	AR	AR
発症年齢	多様	小児期/新生児期	小児期~成人	小児期
発作の持続期間	通常1~数週間	不定	1~4日(短い)	3~7日
腹痛	比較的多い(漿膜炎)	まれ	多い(漿膜炎)	多い
筋骨格系の症状	筋肉痛・関節痛	軟骨増殖, 関節症	単関節炎	関節痛
胸痛	あり	なし	胸膜炎	非常にまれ
皮疹	比較的多い	蕁麻疹様丘疹, 紅斑	まれ 下肢の丹毒様皮疹	多い(>90%) 種々の斑状丘疹~丘疹
他の徴候	眼瞼浮腫	感音性難聴 寒冷過敏, 骨変形	心外膜炎, 精巣痛, 脾腫	頭痛, 頸部リンパ節腫 脹, 肝脾腫
Amyloidosis	あり	あり	あり	極めてまれ
治療	ステロイド TNF阻害剤	IL-1阻害剤	コルヒチン	未確立 TNF阻害剤?
染色体	12p13	1q44	16p13.3	12q24
遺伝子	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NALP3 (CIAS1)</i>	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>
蛋白	TNFR-1	cryopyrin	pyrin	mevalonate kinase
Inflammasome の 障害	-	+	+	+?

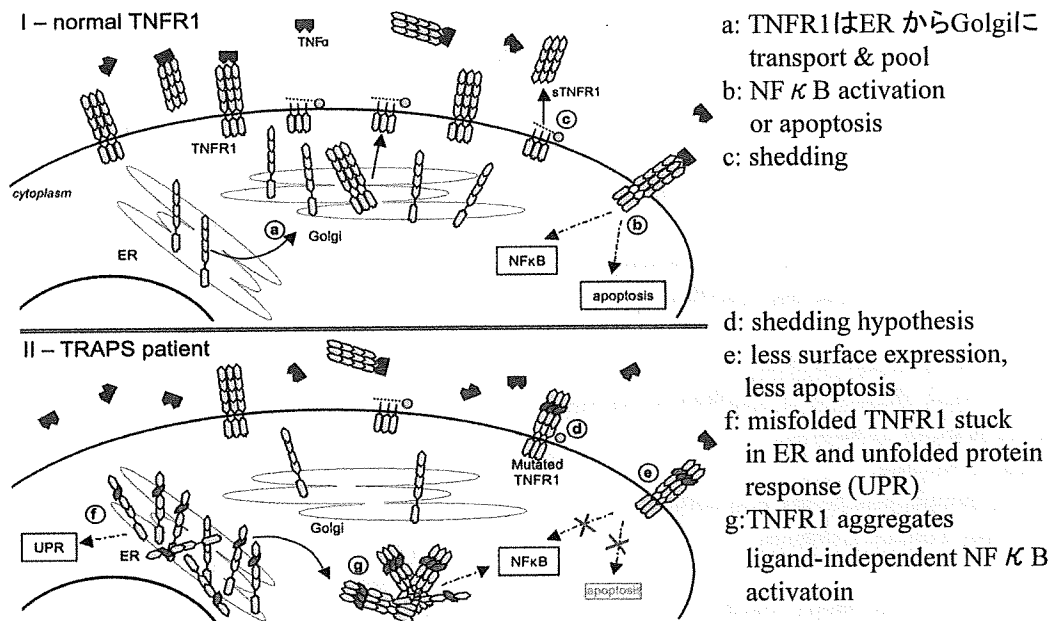


図3 TRAPSの病態生理 (文献4)より

proteinでfree及び細胞表面のTNF-αに効率良く結合し, その作用を阻害する. Fc部分により半減期が延長. 25 mg 週2回の皮下注射で臨床症状, 検査所見が改善する.

2. Cryopyrin-associated periodic syndrome

CAPS

表3に示すようにFCAS (Familial cold autoinflammatory syndrome), Muckle-Wells syndrome (MWS), NOMID (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease)/CINCA

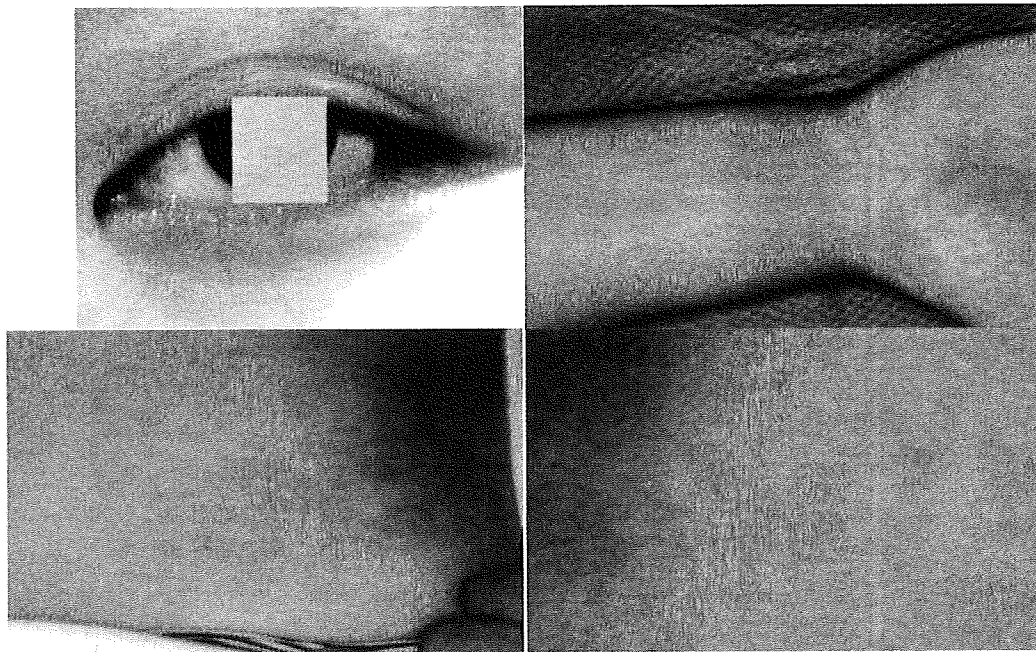


図4 TRAPS 自験例でみられた皮膚・粘膜症状

表3 Cryopyrin-associated periodic syndromes : CAPS

	FCAS	MWS	NOMID/CINCA
遺伝形式	AD	AD	AD
主な人種	ヨーロッパ	ヨーロッパ	全世界
発症時期	新生児期～乳児期	新生児期～乳児期	新生児期
発熱発作の持続	<24時間	<24時間	数時間
発熱発作の間隔	不定	不定	数日
皮膚症状	寒冷に誘発される 蕁麻疹様皮疹	蕁麻疹様皮疹	蕁麻疹様皮疹
皮膚病理所見	真皮上層の浮腫と血管周囲性の好中球浸潤		浮腫, 好中球浸潤
眼科的症状	結膜炎	結膜炎	乳頭浮腫(失明も) ブドウ膜炎
筋骨格系の症状	関節痛	四肢痛, 関節痛	骨幹端の骨過形成
特徴的所見	寒冷に誘発される 蕁麻疹様皮疹	感音性難聴 腎アミロイドーシス	慢性無菌性髄膜炎 感音性難聴 関節症

FCA : Familial cold autoinflammatory syndrome, MWS : Muckle-Wells syndrome, NOMID : Neonatal-onset multisystem inflammatory disease, CINCA : Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome

syndrome (Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome) の3病型がある。NOMID/CINCA について解説する。
歴史：

Prieur によって1981年に初めて報告された。2002年 *CIAS1* が NOMID/CINCA syndrome

の原因遺伝子でもあることが判明した。
遺伝形式：

常染色体優性遺伝。

病態生理 (図5)：

この疾患では NLRP3 (cryopyrin) が持続的に活性化され過剰の IL-1 産生により発熱を伴

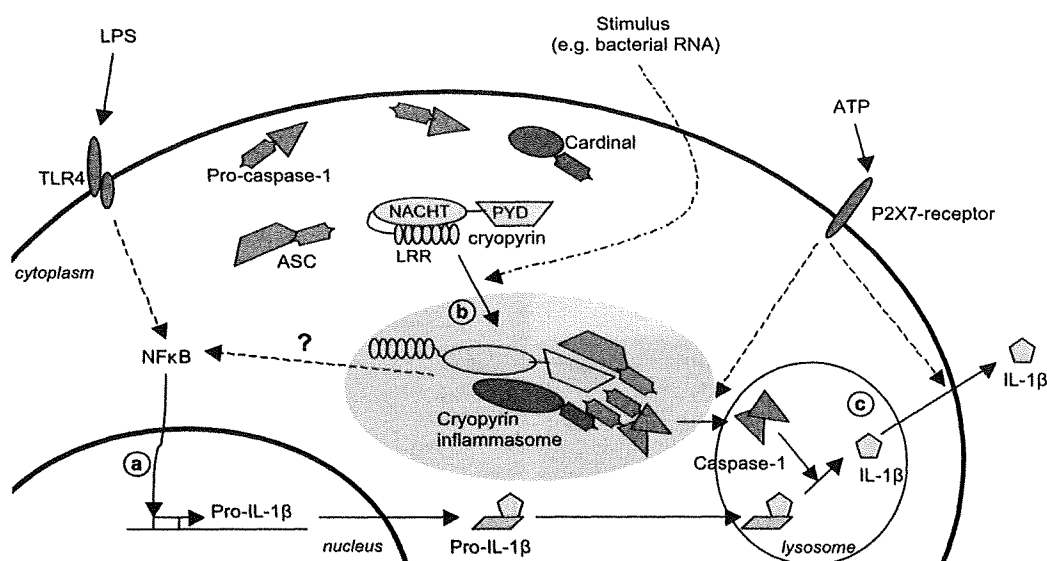


図5 NLRP3 (cryopyrin) inflammasome (文献4)より

NLRP3 (Cryopyrin) inflammasome は, cryopyrin, pro-caspase 1, ASC より構成され NLRP3/Cryopyrin は病原体や危険シグナルのセンサーとして, 細菌 RNA, Imidazo-quinolone, Gram-positive bacterial toxins, ATP, Uric acid crystals を検知する。



図6 NOMID/CINCA の皮疹

う炎症が起こることが推測されている。

臨床症状：

1) 皮疹 (図6)

100%出現, 出生時に75%の例に認められる持続性の蕁麻疹様皮疹。一日のうちに移動することが特徴。生涯持続。皮膚生検：真皮に特に血管周囲に好中球を主体とした細胞浸潤。

2) 中枢神経系病変

必ずしも生後1年以内に出現するとは限らない。徐々に進行する慢性的髄膜炎から種々の神経症状が生じる。頭痛の頻度は高い。痙攣や麻

痺の報告もある。脳萎縮, 反復性無菌性髄膜炎の結果による大脳鎌と硬膜の石灰化, 大泉門閉鎖遅延, 脳室拡大などが見られる。

3) 骨・関節症状

関節症状は骨幹端部軟骨の Cartilage overgrowth を特徴とする。左右対称に膝蓋骨骨端部, 骨幹端の軟骨の過成長がみられる。程度は各症例で異なっている。骨端部の構造異常, 成長障害, 頭蓋骨の化骨異常による進行性難聴, 鞍鼻, 喉頭軟骨の異常による嗄声。頭蓋骨の拡大・増大, 前頭部突出。関節液の所見には特有

なものはない。

4) 眼症状

乳頭浮腫, ブドウ膜炎, 脈絡網膜炎, 視神経萎縮, 盲など。

5) 聴覚異常

種々の程度の感音性難聴。これらの症状が生後すぐに出現し, 生涯にわたり持続する慢性自己炎症性疾患である。その他, 発熱, リンパ節腫脹など多彩な症状がみられる。

治療:

NSAIDは無効, ステロイドは一時的に有効だが, 減量中に再燃する。抗サイトカイン療法として, IL-1レセプターアンタゴニスト(Anakinra)が有効である。

3. 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever, FMF)

遺伝形式:

常染色体劣性遺伝形式をとり, 地中海周辺地域に高い頻度でみられる。

病態生理:

この疾患は16p13.3に位置するMEFV遺伝子(Mediterranean fever gene)の異常によって起こることが明らかとなった。FMFの病態と相応してMEFV遺伝子は好中球や単球, 樹状細胞, 皮膚線維芽細胞, 腹腔や関節組織に発現している。MEFV遺伝子のコードする蛋白はpyrinと呼ばれmicrotubuleとcolocalizeしており炎症に伴う細胞骨格の変化に対応する働きを有するものと考えられている。またASC(PyCARD, TMS1)やCD2BP1(PSTPIP)といったアダプター蛋白と結合しIL-1 β の分泌・活性化のプロセスを制御する分子と考えられており, さらにNF- κ Bの活性化やapoptosisの制御にも関与している。MEFV遺伝子の異常としては, Exon 10のM694V, V726A, M694I, M680Iのミスセンス変異の頻度が高く, exon2のE148Qも疾患との関連が示唆されている。M694V変異はFMFの重症度と相関しているとの報告が多くアミロイド-シスの合併頻度も高い。コルヒチンは好中球に高濃度で集積し, 細胞表面の接着分子に作用し好中球の遊走機能に影響を与えたり, microtubuleへの作

用を介して好中球機能に影響を与えるものと考えられているが詳細は不明である。稀にMEFV遺伝子のheterozygousな遺伝子変異でFMFを発症することがあり, MEFV以外の遺伝子の関与が示唆されている。

臨床症状:

1) 発熱

発熱発作は80%以上が小児期に始まる。一回の発熱の期間は数時間から3-4日と短いのが特徴である。発熱発作の間隔は不定であり誘因なく起こることも多いが, しばしば心理的・肉体的ストレスや月経などに誘発されることもある。発熱発作時には痛みを伴った腹膜炎や胸膜炎, 関節炎, 丹毒様皮疹がみられることがある。

2) 腹痛

腹痛の頻度は高く, 高度の腹痛の場合筋性防御やブルンベルグ徴候を認め, 急性腹症と診断されることもある。また実際に腹膜炎の結果, 機械的イレウスを併発することもある。

3) 関節炎

関節炎は下肢の大関節に起こりやすく通常単関節炎である。急速に起こり, 熱感, 痛み, 発赤を伴う。関節炎の回復には時間がかかることが多いが後遺症は通常残さない。関節液中に菌は証明されないが好中球を多く含む。非ステロイド系消炎剤は有効であるが, 稀に難治性の関節炎を呈することがある。

4) その他

下肢の筋肉痛や精巣漿膜炎による陰囊の腫脹, 頭痛や髄膜刺激症状, 髄液細胞数増多や蛋白上昇, 心外膜炎, 血尿をみることもある。アレルギー性紫斑病が3-11%にみられ, 結節性多発動脈炎などの血管炎の合併頻度が高いと考えられている。

診断基準:

Major criteria

1)-4) 典型的な発作

- 1) 腹膜炎 (非限局性)
- 2) 胸膜炎 (片側性), または心膜炎
- 3) 単関節炎 (股, 膝, 足関節)
- 4) 発熱のみ
- 5) 不完全な腹部発作

Minor criteria

1)-2) 下記の部分に症状を認める不完全な発作

- 1) 胸部
- 2) 関節
- 3) 運動時下肢痛
- 4) コルヒチンに対する良好な反応

1つ以上の major criteria もしくは2つ以上の minor criteria で診断する。

典型的な発作とは、繰り返す(3回以上同一の発作)、発熱を伴う(直腸温で38度以上)、短期間の発作(12-72時間以内)、不完全な発作とは、疼痛をとまなう繰り返す発作で以下の1ないし2項目において典型的な発作とは異なる:

- 1) 発熱(直腸温で38度未満), 2) 発作の期間,
 - 3) 腹部発作で腹膜炎の所見がない, 4) 限局性の腹部発作, 5) 上記の関節以外の関節炎.
- 典型的な発作, 不完全発作以外の発作は, 発作回数に数えない。

検査所見:

発熱発作時には急速な白血球増多, 赤沈の促進, 急性期反応蛋白値の上昇が認められるが, それらは発作間欠期には正常値をとる。長期的な全身性の炎症の結果, 一部の患者にはアミロイドーシスの合併がみられる。

治療:

コルヒチンは発熱発作の予防に有効であり, またアミロイドーシスの予防にも有効である。臨床的に Tel-Hashomer の診断基準はよく用いられているが, コルヒチンに対する反応性も診断の参考になる。

4. 高 IgD 症候群

遺伝形式:

高 IgD 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとり, メバロシ酸キナーゼ (MK) をコードする MVK 遺伝子の遺伝子変異によって起こる。

病態生理:

これらの遺伝子変異によってなぜ自己炎症性症候群を発症するかは現在まで解明されていない。高 IgD 血症を起こすメカニズムも解明されていないが, 血中の IgD レベルと臨床症状には相関がみられず, 高 IgD 血症自体は病態には直

接の関連はないと考えられている。

臨床症状:

高 IgD 症候群患者は通常乳児期に発症し, 周期的に発熱, リンパ節腫大, 腹痛, 関節痛, 発疹がみられ, 一回の発熱発作は4-8日程度であり, 約4-8週間隔で起こる。また下痢や嘔吐, 頭痛などを伴うこともある。発作時には高 IgD 血症や尿中のメバロン酸の上昇が認められるが, すべての患者でみられるわけではない。発熱発作は精神的あるいは肉体的ストレスあるいはワクチン接種によって誘発されることもある。アミロイドーシスの合併は稀である MVK 遺伝子異常によって起こる疾患としてメバロン酸尿症が知られているが, 持続性の炎症に加えて, 精神発達遅滞, 小脳失調, 発育不全, ミオパチー, 白内障などの種々の症状を呈する。高 IgD 症候群はメバロン酸尿症の軽症型だと考えられている。メバロン酸尿症患者では MVK 活性は欠損しているが, HIDS 患者では MVK 活性は正常の1-7%と低下しているものの欠損してはいないと報告されている。

診断:

血清 IgD (通常100 IU/ml 以上) は必ずしも上昇しないし, 特異性もない。尿中のメバロン酸の上昇, MVK (mevalonate kinase) 遺伝子変異が診断上重要である。

治療:

Simvastatin が部分的に有効な場合がある。

5. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)¹⁾

遺伝形式と人種差:

遺伝性は明らかでない。

病因・病態:

病因は不明。病態として持続的な炎症性サイトカイン産生と抗炎症性サイトカイン産生の抑制が考えられている。発作間歇期 IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12p70が高値, IL-4が低値で, 発作時は IFN- γ , IL-6 高値, IL-4 低値である。

臨床的特徴:

- 1) 発症年齢: 幼児期が多い (平均2.8歳)
- 2) 39°C以上の発熱が3~6日続くエピソード

を3~8週間周期で定期的に繰り返す。(clock-work periodicity)

3) 随伴症状: アフタ性口内炎, 咽頭炎, 扁桃炎, 頸部リンパ節腫脹, 頭痛, 腹痛, 嘔吐

4) 検査所見: WBC, ESR, CRPの上昇.
診断基準:

- 1) 定期的に反復する発熱が5歳以前に出現
- 2) 上気道感染症がなく, アフタ性口内炎, 頸部リンパ節腫脹, 咽頭炎のうち少なくとも1つを伴って全身症状がみられる
- 3) 周期性好中球減少症の除外
- 4) エピソード間歇期は完全に症状を欠く
- 5) 成長, 発達は正常

治療:

発作時にはプレドニゾロン(1~2 mg/kg×1~2回)が有効. 発作予防には cimetidine, tonsillectomy/adenoidectomy などがある.

予後:

後遺症の報告はなく, 多くの症例で, 年齢とともに間隔が開き, ついには発作がみられなくなる(83例中34例で平均4.5年の間に発作消失との報告). 長期間続いても発熱の程度は徐々に軽減する.

終わりに

自己炎症性疾患は新しい疾患概念であり, その背景には自然免疫機構の解明が大きく関与している. 自己炎症性疾患は多彩な症状を呈するため, 繰り返す発熱患者の鑑別診断上重要である.

文 献

- 1) 原 寿郎, 高田英俊, 楠原浩一: 自己炎症症候群. 小児科臨床, 60: 1505-1516, 2007.
- 2) Masters, S.L., Simon, A., Aksentijevich, I., et al.: Horror Autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Ann. Rev. Immunol.*, 27: 621-668, 2009.
- 3) McGonagle, D., McDermott, M.F.: *PLoS Medicine*, 3: e297, 2006.
- 4) Simon, A., van der Meer, J.W.: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 292: 86-98, 2007.
- 5) Touitou, I., Kone-Paut, I.: Autoinflammatory diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 22: 811-829, 2008.

原発性免疫不全症：新しい診断・治療法

原 寿 郎

Toshiro Hara

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

現職	九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野 教授 九州大学病院 副病院長	1996年～現在 九州大学医学部小児科教授 大学院重点化：九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野教授
経歴		2008年～ 九州大学病院副病院長 厚生労働省原発性免疫不全症候群調査 研究班班長
1977年	九州大学医学部医学科卒業	
1979年	九州大学生体防御医学研究所大学院	
1981年	九州大学医学部小児科助手	2009年～ 日本小児科学会教育委員会委員長
1983年	オクラホマ医学研究所研究員 (Robert A. Good 教授)	日本学術振興会JSPS学術システム 研究センター主任研究員
1989年	九州大学医学部小児科講師	現在に至る
1990年	佐賀県立病院小児科部長	専攻 臨床免疫、臨床遺伝
1993年	鳥取大学医学部助教授	

原発性免疫不全症候群は、自然免疫系（好中球、マクロファージ、樹状細胞、補体、NK細胞）、獲得免疫系（T細胞、B細胞）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。易感染性、反復感染、感染症の重症化・遷延、日和見感染、発癌などを主な特徴とするが、種々の自己免疫疾患、アレルギー等の免疫調節障害を呈することもある。易感染性を示さない自己炎症症候群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。多くは単一遺伝子の異常によって生じ、1,000人～100,000人に1人の発症頻度である。

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による原発性免疫不全症（UNC-93B1/TLR3欠損によるヘルペス脳炎など）が明らかになってきた。International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases (IUIS PID) Classification Committeeは、原発性免疫不全症を、1. 複合免疫不全症、2. 主として抗体不全を示すもの、3. その他の明確に定義された免疫不全症、4. 免疫調節障害、5. 貪食細胞の数・機能の異常、6. 自然免疫不全、7. 自己炎症性疾患、8. 補体欠損症、に分類している¹⁾。

A. 診断

原発性免疫不全症候群では、呼吸器、消化器、皮膚の感染の頻度が高く、乳幼児期に発症するものが多い。長期的な感染によって慢性耳漏を生じたり、気管支拡張症となることもある。細胞性免疫不全症では、間質性肺炎やカリニ肺炎、難治性下痢、口内カンジダ症、重症ウイルス感染症等が見られる。ワクチンの副反応（ポリオの発症や播種性BCG感染症等）、自己免疫疾患、アレルギー等にも注意が必要である。臍帯脱落遅延の有無や水痘などの感染症の経過、家族歴は重要である。

理学所見としては、皮膚（出血斑、毛細血管拡張、湿疹、膿皮症、色素脱出）、毛髪、顔貌（CATCH22）、眼球結膜（毛細血管拡張）、扁桃の発達不良、歯周囲炎、リンパ節の腫大や発達不良、心奇形、失調、発達障害、骨・関節の変形等の所見にも注意が必要である。

リンパ球数、好中球数、血清中の免疫グロブリン値（IgG・IgA・IgM）、C3、C4、CH50のチェックは是非必要である。血清の免疫グロブリン値は移行抗体の影響や各年齢による正常値を充分考慮する必要がある。

診断用検査としては、リンパ球サブセット、リンパ球幼弱試験、NK活性、血清IgGサブクラス濃度、分泌型IgA、好中球殺菌能・貪食能・遊走能、特異抗体産生能検査、胸部X線（胸腺陰影）、ツベルクリン反応などが必要となる。

原発性免疫不全症候群を疑う場合、まず感染病原体が

同定できれば免疫不全の種類がおおよそ規定され、その他の臨床検査結果を手がかりに、一次スクリーニング検査を行う。疾患特異的な蛋白の発現や遺伝子検査等により診断を確定する(図1)。全国の原発性免疫不全症候群調査研究班班員が所属する大学に依頼(無料)すれば60%以上の原発性免疫不全症候群患者で迅速診断が可能である(表1)。確定診断のための遺伝子解析は、班員に連絡しPIDJに登録すれば無料で行える。

B. 迅速診断

1. 複合免疫不全症

T細胞、B細胞の両者の機能不全があり、細胞性免疫と液性免疫の両者が障害される疾患である。原発性免疫不全症候群の約10%を占める。そのなかで重症複合免疫不全症(SCID)はT細胞、B細胞のほぼ完全な欠損あるいは機能不全を呈するもので、乳児期早期から重篤な易感染性を呈し、すみやかに造血幹細胞移植などにより免疫能を確立しなければ乳児期に死亡する疾患である。

末梢血リンパ球絶対数著減、Tリンパ球数著減(母由来のT細胞、あるいは機能不全のT細胞が存在することもある)、リンパ球幼若化反応著減などでこの疾患が疑われたら、二次スクリーニング検査としてReal time PCR法を用いたT-cell receptor excision circle (TREC), kappa-deleting recombination excision circles (KREC) 測定によりTREC、KRECの著減を確認する。次にX-SCID、JAK3(-)SCID、adenosine deaminase (ADA) 欠損症などSCIDの病型を診断する。

2. 主として抗体不全を示すもの

先天性免疫不全症の中で最も頻度が高く約45%を占める。B細胞の分化障害やB細胞の内因的欠陥による機能不全、T-B細胞相互間の異常等により、抗体産生が障害されたものである。血清免疫グロブリン(Ig) G, A, Mレベル、IgGサブクラスレベル、末梢B細胞数などで一次スクリーニングし、次にX-linked agammaglobulinemia (XLA) などの病型診断を行う。新生児期には移行抗体のため発症しないことが多く、乳児期後半から易感染性が生じる。分類不能型低ガンマグロブリン血症は幼児期から学童期に発症することが多く、その一部しか原因が解明されていない。

3. その他の明確に定義された免疫不全症

特徴的な臨床症状を呈するWiskott-Aldrich症候群や毛細血管拡張性運動失調症(Ataxia-telangiectasia)、DiGeorge症候群、高IgE症候群、慢性皮膚粘膜カンジダ症など12疾患が含まれている。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-Hreidarsson症候群が追加された。症状、一般臨床検査結果、一次スクリーニング検査でこの疾患が疑われたら、二次スクリーニング検査としてフローサイトメーターを用いてのWASP、リン酸化ATM検出によりWiskott-Aldrich症候群、Ataxia-telangiectasiaの診断が可能である。

4. 免疫調節障害

Chediak-Higashi症候群、家族性血球貪食症候群を呈するPerforin欠損症やMunc13-D欠損症、X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP)、CD95 (Fas) 欠損によるAutoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)、制御性T細胞の異常によるImmunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) 症候群等が含まれる。リンパ球機能の制御機構の異常による疾患で、自己免疫やリンパ組織の異常増殖を特徴とする。臨床的に家族性血球貪食症候群のPerforin欠損症、X連鎖リンパ増殖症候群、IPEX症候群が疑われた場合、二次スクリーニング検査としてフローサイトメーターを用いての迅速診断が可能である。

5. 貪食細胞の数・機能の異常

Kostmann症候群等の先天的な好中球の欠損症や慢性肉芽腫症、leukocyte adhesion deficiency (LAD) 等の好中球機能異常症等が含まれる。ブドウ球菌などの一般細菌や真菌による重症感染症を繰り返し、易感染性の程度によっては造血幹細胞移植が必要である。好中球数減少症でなく、機能異常の場合、フローサイトメーターを用いて活性酸素産生能を測定することにより慢性肉芽腫症の診断が可能である。

IFN- γ /IL-12経路の異常による抗酸菌易感染性は、Mendelian susceptibility to mycobacterial infection (MSMI) と総称されており、Th1経路のサイトカイン、サイトカイン受容体、シグナル伝達物質であるIL-12p40、IL-12受容体(IL-12R) β 1、IFN- γ 受容体(IFN- γ R) 1、IFN- γ R2およびSTAT-1の各遺伝子の異常が知られている。これら5つの分子の異常は、欠損の程度と遺伝形式の違いにより計9種に細分され、致死的な播種性BCG感染症から局所の非定型抗酸菌感染症まで幅広い臨床スペクトラムを有している。MSMIを疑う場合、二次スクリーニング検査としてフローサイトメーターを用いてIFN- γ R1欠損症IFN- γ R2欠損症、IL-12R β 1欠損症と自然免疫不全のNEMO異常症の迅速診断が可能である。

6. 自然免疫不全

NEMOや $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 遺伝子異常による免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成不全症 (EDA-ID)、IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症などは自然免疫に重要なIL-1やToll-like receptor等のシグナル伝達の異常がある。

細菌感染症とくに肺炎球菌性髄膜炎を繰り返す場合、二次スクリーニング検査としてフローサイトメーターを用いてToll-like receptor (TLR) 4刺激後のTNF- α 産生によりIL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症、MyD88欠損症の診断が可能である。単純ヘルペス脳炎患者では二次スクリーニング検査としてフローサイトメーターを用いてTLR3刺激後のTNF- α 産生によりUNC93B1欠損症、TLR3欠損症の迅速診断が可能である(図2)。

7. 自己炎症性疾患

家族性地中海熱、TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)、高IgD症候群等では、自然免疫の制御機構に関連する分子の異常によって自己炎症を生じる。CINCA症候群(NOMID)で迅速診断が可能である。

C. 治療

個々の免疫不全の病態に応じた適切な治療および感染予防を必要とする。代表的な3疾患について述べる。

・重症複合免疫不全症では、診断後早期に造血幹細胞移植が必要である。HLA一致同胞からの骨髄移植が第一選択であるが、我が国では臍帯血移植の成績も良い。生後3カ月以内の移植では90%以上の成功率であるとの報告もある。重症複合免疫不全症に対しては、抗体産生能を回復させることを目的として、Fludarabine+L-PAMを用いた前処置を組み込んだミニ移植が行われるようになり、患者のQOLが改善されてきた。この詳細は原発性免疫不全症候群のホームページに公開する予定である。より安全性の高いベクターを用いた遺伝子治療研究やiPS細胞を用いた再生治療研究は、ヒト化マウス疾患モデルなどを用いてその有効性や安全性を確認し開発中である。

・Bruton無ガンマグロブリン血症や分類不能型低ガンマグロブリン血症では、ガンマグロブリンの定期的補充を行う。血清IgG値のトラフ値を500 mg/dl以上に保つ必要があるが、それ以上の投与が必要な例もある。

・慢性肉芽腫症では生活指導やST合剤やイトラコナゾール等の投与により感染を出来るだけ予防することが重要であるが、IFN- γ の投与により感染症の頻度が低下する例がある。また、造血幹細胞移植の成績は我が国では比較的良い。

原発性免疫不全症は多数の疾患からなり、それぞれが比較的稀であることから、PIDJホームページから、原発

性免疫不全症専門医師に相談し最新の情報提供を行う体制を構築しているのでぜひ利用していただきたい。

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
2. 原 寿郎:原発性免疫不全症候群に関する調査研究 平成20年度総括・分担報告書 平成21年3月
3. PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan) ホームページ<http://pidj.rcai.riken.jp/index.html>

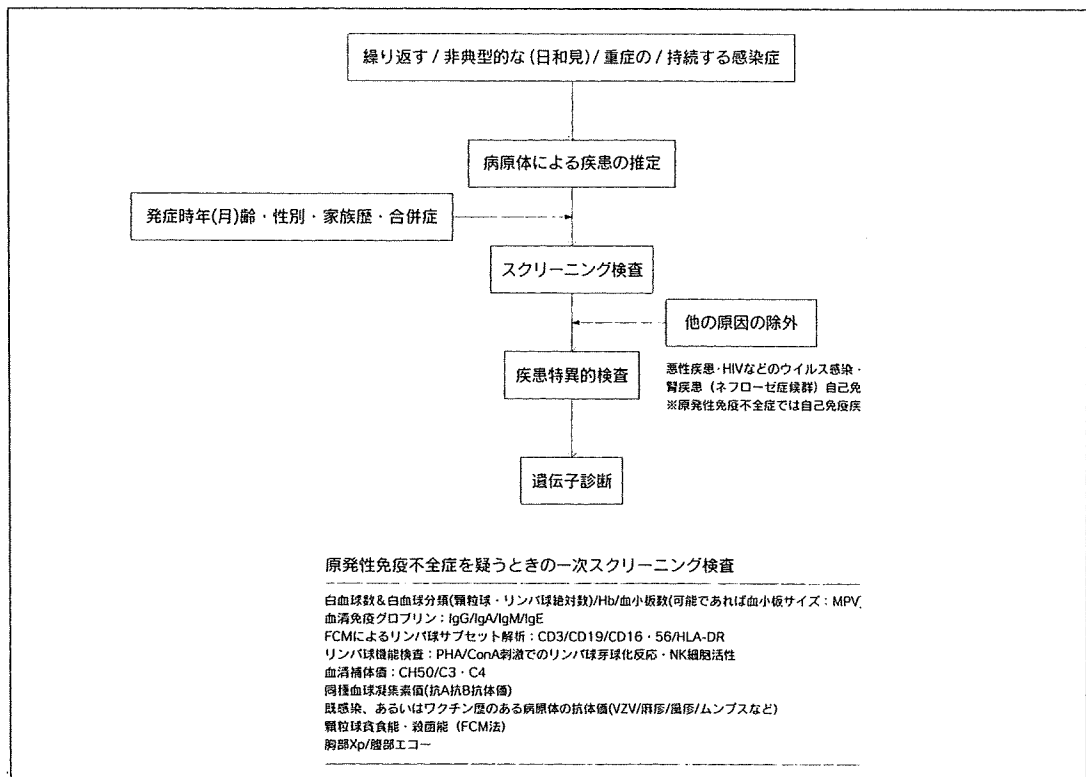


図1 原発性免疫不全症候群を疑う際の診断手順

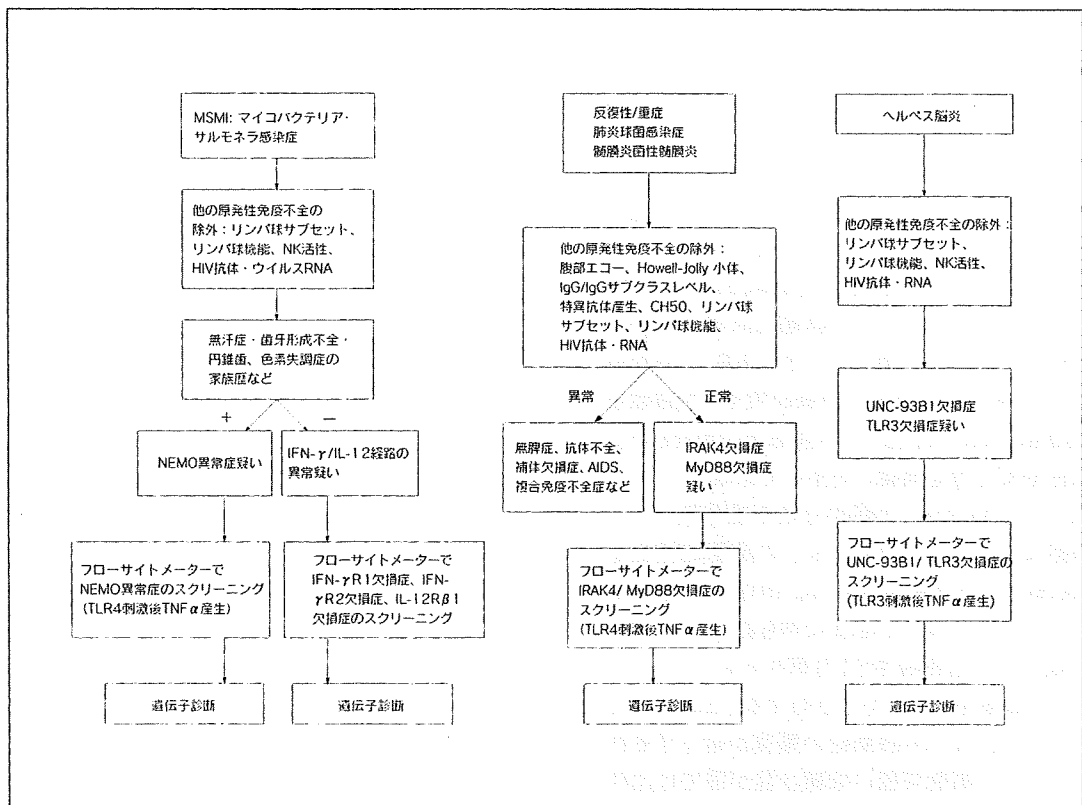


図2 自然免疫系の異常を疑う場合の診断アルゴリズム

表1 原発性免疫不全症候群の二次スクリーニング検査

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ろ紙血 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?)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連鎖性無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 でも可能)
		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 (Perforin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(1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 でも可能)
	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 でも可能)
貪食細胞の数、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 (活性酸素産生能)	高い	高い	1 時間程度	ヘパリン血
		名古屋大学	Flow cytometry 法 (活性酸素産生能)			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 (活性酸素産生能)	高い	95%	1~2 時間	ヘパリン血
	広島大学	Flow cytometry 法 (活性酸素産生能) (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
自然免疫系の不全	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
		九州大学	Flow cytometry 法	蛋白欠損例を検出	高い	2 時間	ヘパリン血 5ml
	外肺葉形成不全症 (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	
UNC-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	CINCA 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

