

Chediak Higashi 症候群 1 例、高 IgE 症候群 2 例であり、移植時年齢は 1~31 歳（中央値 13 歳）であった。ドナーは血縁 4 例、非血縁 3 例で、HLA は完全一致が 5 例、強度を弱めた前処置例が 6 例であった。全例に生着を確認し拒絶例はなかった。移植後、重症感染症の頻度は全例で減少した。高 IgE 症候群では移植前にはアスペルギルス肺炎に対する肺切除を繰り返していたが、移植後、肺切除が必要となる重症肺炎はなかった。原発性免疫不全症症例では、造血幹細胞移植前の感染症の程度（部位と広がり）が移植後の感染症発症に影響しているように思われた。

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植は、白血病などの悪性疾患に比べて宿主側の免疫機能の一部が正常であるため、移植時の前処置強度を弱めたプロトコールでは GVHD の重症化を認めた症例があり、薬剤の選択や投与量の検討と放射線照射では適切な線量の検討が必要であると考えられた。

#### (5) 患者 QOL 調査と患者家族や医療者への継続的情報提供

成人 XLA 患者の QOL 調査結果を報告したことに引き続き、今後、造血幹細胞移植を受けた患者の QOL 調査を行っていく予定である。

また診断基準、迅速診断を行っている施設、確定診断に必要な検査項目、専門病院、遺伝子検査を行う施設名や連絡先など新しい情報をホームページに掲載した。PIDJ ホームページでは

症例の相談を受け付けており、各疾患の専門家が主治医にむけて診断や治療のアドバイスをしている。日本免疫不全研究会（参考資料 2: プログラム）を班会議翌日に開催し、担当医師への情報提供、意見交換を行っている。全国疫学調査の際、主治医のメールアドレスの登録を進め、継続的に免疫不全症に関する最新の情報提供を行い、この疾患に対する医療水準を向上させている。患者家族会との連携を深め、講演会や相談会を実施した。また米国 Jeffrey Modell Foundation の 10 Warning Sign を国内患者の状況にあった形で Jeffrey Modell Foundation の許可を得たうえで修正したものを作成した（参考資料 3）。これを、多くの医師、患者に配布し、原発性免疫不全症候群を疑う際の資料にしてもらうことにしている。

#### IV. 研究危険情報

特になし。

#### V. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 発明の名称

METHOD FOR PRODUCING MAST CELLS FROM PLURIPOTENT STEM CELLS

2. 国際出願日：2010 年 9 月 8 日

3. 国際出願番号：PCT/JP2010/065893

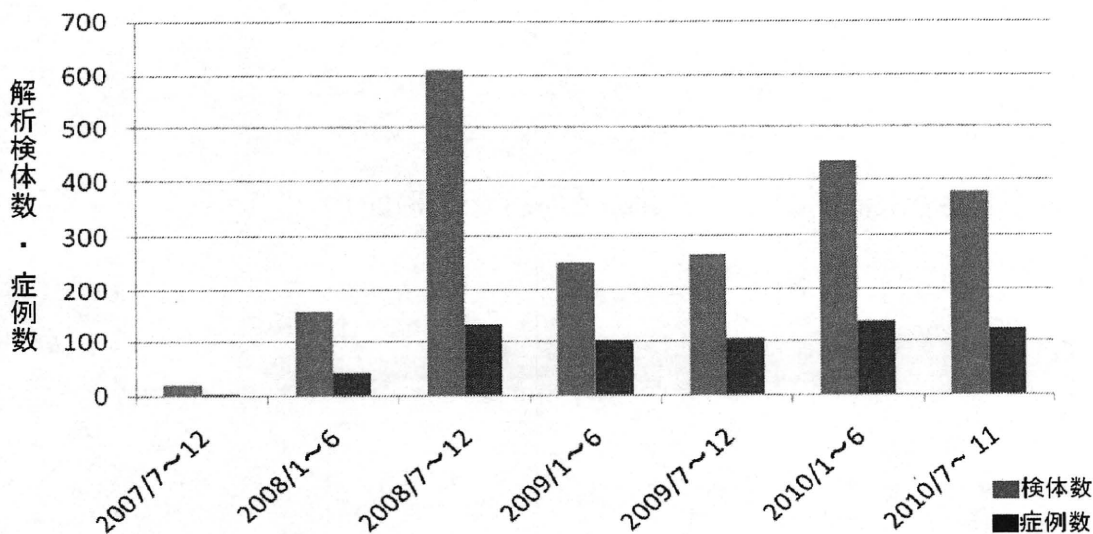
#### VI. 研究発表

巻末に記載のとおり。

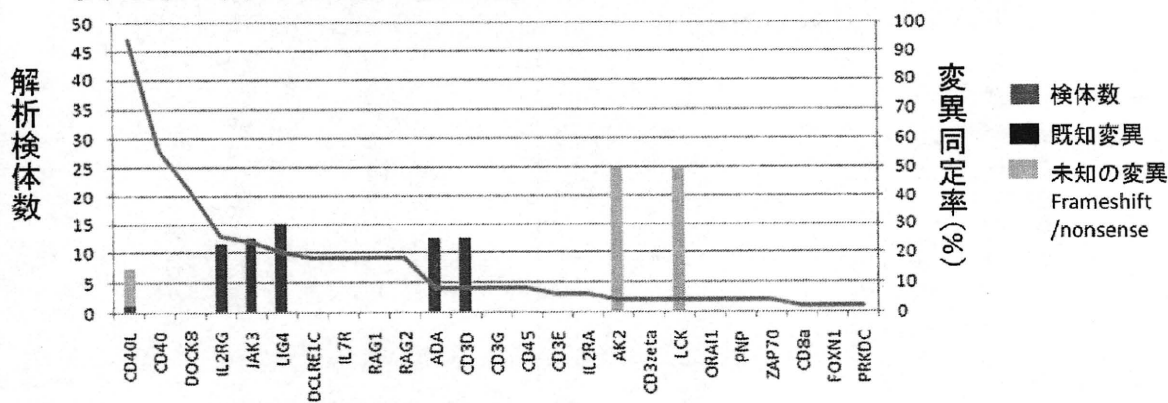
○ 参 考 资 料

理化学研究所、かずさDNA 研究所での遺伝子診断

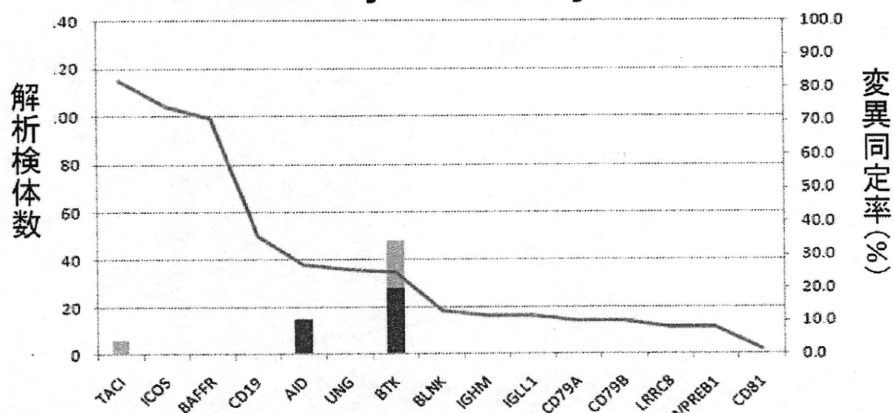
検体数 540名(家族診断含む)  
 解析遺伝子 127種類、2084遺伝子  
 既知の遺伝子変異を検出した症例 134例(6.4%)



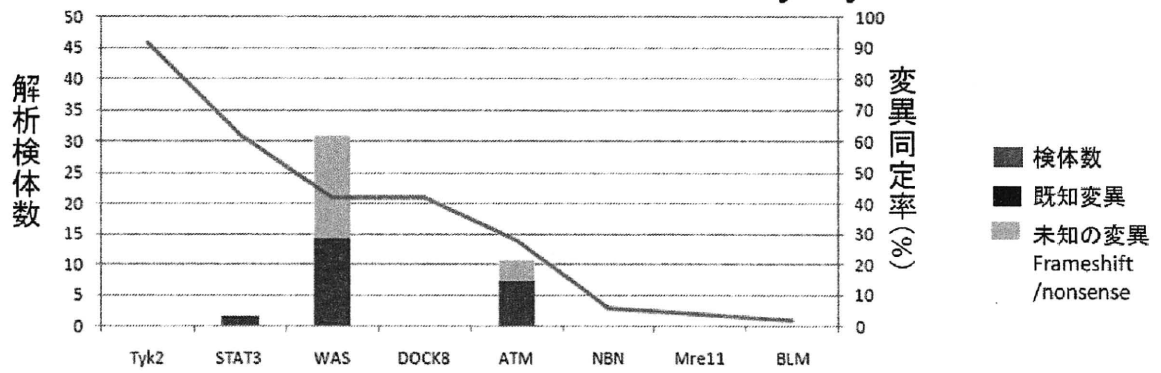
Combined T-cell and B-cell immunodeficiencies



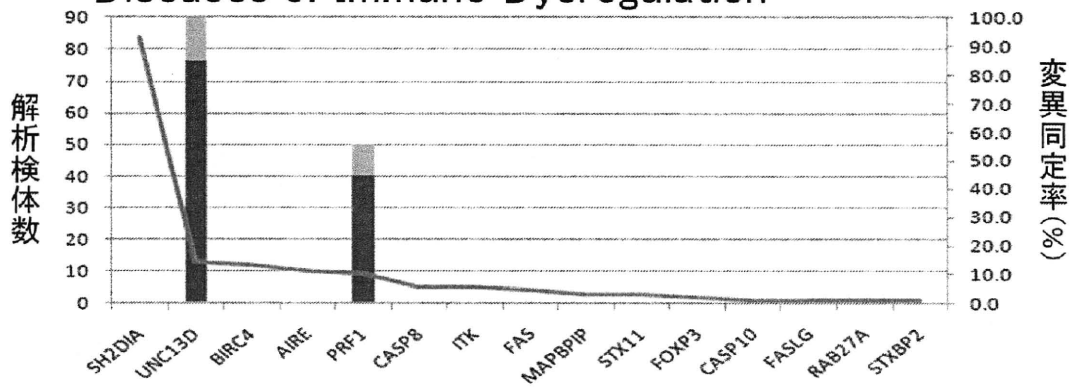
Predominantly antibody deficiencies



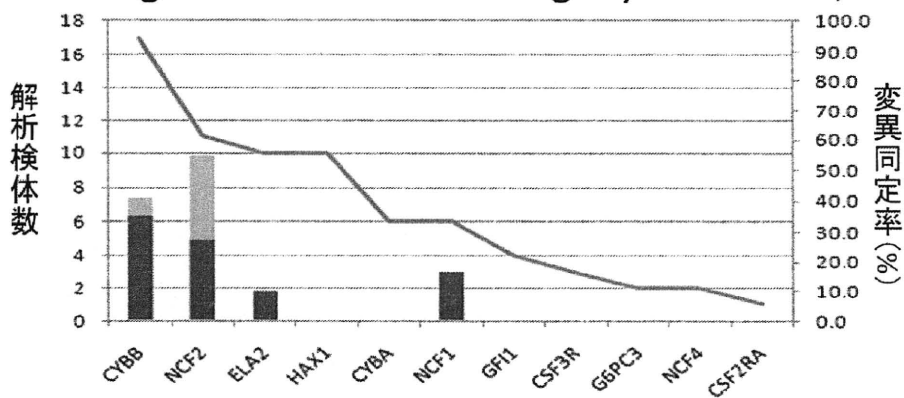
### Other Well-defined Immunodeficiency Syndromes



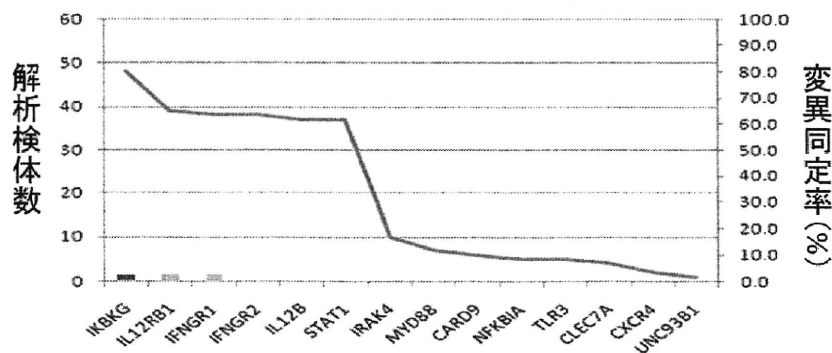
### Diseases of Immune Dysregulation



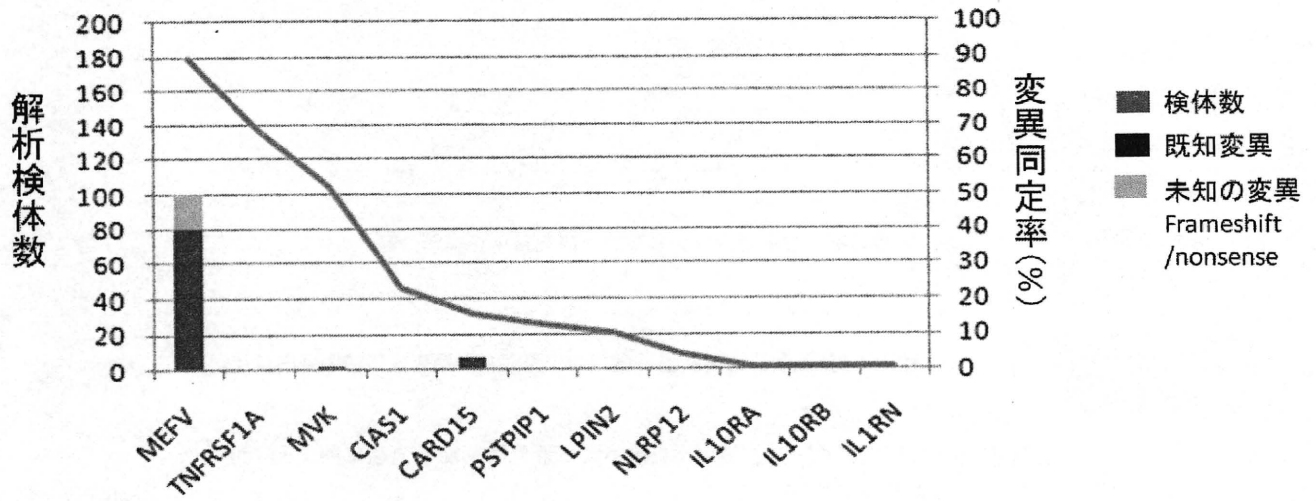
### Congenital defects of Phagocyte number, function



### Defects in Innate Immunity



# Autoinflammatory Disorders



## プログラム

10:25~10:30

開会挨拶

第4回当番幹事 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

有賀 正

## 一般口演A

10:30



12:00

**座長** 信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系専攻移植免疫感染症学

上松 一永

**A-1** 最近3年間にインドより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

本間 健一

**A-2** Bloom症候群の実態調査と診断指針の策定の試み

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

金子 英雄

**A-3** Clinical and genetic analysis of XIAP deficiency in Japan

富山大学小児科

楊 曦

**A-4** 寒冷刺激による発熱と凍瘡を契機に診断に至った、TREG1変異を伴うAicardi-Goutieres syndromeの1例とその1家系

京都大学大学院医学研究科発達小児科学

井澤 和司

**A-5** 中條—西村症候群の新規幼児例

和歌山県立医科大学皮膚科

金澤 伸雄

**A-6** 疾患iPS細胞を用いたCINCA症候群の病態再現

京都大学iPS細胞研究所

田中 孝之

12:00~12:45

休憩および幹事会

12:00-12:45 休憩

12:00- 幹事会およびPIDJ委員会

※軽食を準備しております。

一般口演B

12:45



14:00

**座長** 金沢大学大学院医学系研究科医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学  
谷内江 昭宏

**B-1** 本邦初の遅発型ADA欠損症の1例

富山大学医学部小児科  
仲岡 英幸

**B-2** Intermittent X-linked thrombocytopeniaの1例

金沢大学医薬保健研究域医学系小児科  
和田 泰三

**B-3** EBウイルス関連血球貪食症候群をきたした高IgE症候群の1男性例

信州大学医学部小児医学講座  
小林 法元

**B-4** RAG1異常によるatypical SCIDの1例

福島県立医科大学小児科  
藁谷 朋子

**B-5** 血小板減少を伴うCOVID合併妊娠の1例 ~計画的免疫グロブリン補充の可能性について~

大阪医科大学小児科  
河上 千尋

一般口演C

14:00



15:15

**座長** 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野  
布井 博幸

**C-1** SH2ドメインに変異を認めた常染色体優性遺伝を呈するSTAT1部分欠損症2家系の解析

広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学  
岡田 賢

**C-2** BCG骨髄炎をきたしたMSMD (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) 3症例の解析

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学  
大西 秀典

**C-3** 乳児期にアスペルギルス肺炎を発症し死亡したX連鎖性慢性肉芽腫症の1例

北海道大学医学部小児科  
山崎 康博

**C-4** 播種性BCG感染症を発症した慢性肉芽腫症の1例

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
大場 詩子

**C-5** 慢性肉芽腫症における播種性BCG感染症を中心とした抗酸菌感染症治療に関する検討

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
土居 岳彦

15:15~15:25

Coffee Break

# プログラム

## 一般口演D

15:25



16:40

座長 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発達病態小児科学分野

森尾 友宏

D-1 姉から前処置なしで同種骨髄移植を施行したX-SCIDの1症例

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

松野 良介

D-2 臍帯血幹細胞移植においてT細胞の生着不全を認めたNEMO異常症の1例

京都大学医学部附属病院小児科

河田 紗耶架

D-3 骨髄非破壊的前処置(Flu+BU+ATG)による非血縁者間HLA一致骨髄移植を行ったWiskott-Aldrich症候群の兄弟例

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

牛腸 義宏

D-4 帽状腱膜下血腫にて発症し、生後6か月で臍帯血移植を施行したWiskott-Aldrich症候群の1例

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

山本 暢之

D-5 フォーミーウイルススペクターによるWiskott-Aldrich 症候群への遺伝子治療

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

内山 徹

## 特別講演

16:40~17:40

座長 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

有賀 正

“Induced pluripotent stem cells: a new frontier in the study of primary immunodeficiencies”

Children's Hospital, Boston

Luigi D. Notarangelo, MD

17:40~17:45

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

18:00

情報交換会



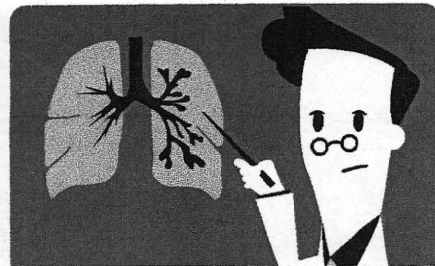
01

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。



02

1年に2回以上肺炎にかかる。



03

気管支拡張症を発症する。



04

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。



05

抗菌薬を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。



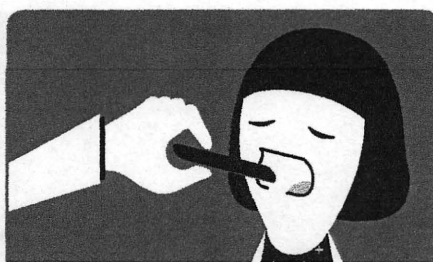
06

重症副鼻腔炎を繰り返す。



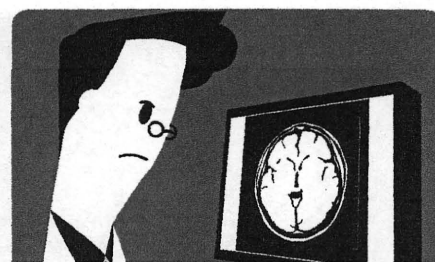
07

1年に4回以上、中耳炎にかかる。



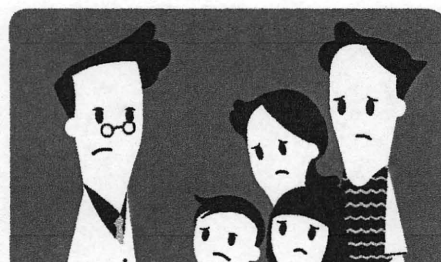
08

1歳以降に、持続性の齶口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅(いぼ)がみられる。



09

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、髄膜炎による髄膜炎、EBウイルスによる重症血球貧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が専門の医師に相談して下さい。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。

●以下のインターネットサイトで、専門医が紹介されています。

<http://pidj.rcai.riken.jp/public.html>

# 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 —

第4回 日本免疫不全症研究会

# 抄 録

# Induced pluripotent stem cells: a new frontier in the study of primary immunodeficiencies

Children's Hospital, Boston >>>

Luigi D. Notarangelo

Primary immunodeficiency diseases (PIDs) comprise over 150 distinct disorders of immune system development and/or function. Dissection of the cellular pathophysiology of PIDs has been largely based on in vitro studies using patient-derived cells and on analysis of suitable animal models, however both approaches have important inherent limitations. In particular, many forms of PID are rare, severe and affect predominantly infants and young children. In these cases, access to biological specimens from affected patients may be problematic. Furthermore, there is significant heterogeneity of clinical and immunological phenotype among patients with different mutations in the same gene, but limited information is available on this diversity at the cellular level. Finally, studies that aim to define the cellular pathophysiology of human PIDs are usually performed on blood samples, yet many forms of PID also include extra-immune manifestations. Murine models of PID also carry significant inherent limitations because of differences in immune system development and function between mice and humans and the relative lack of phenotypic variability and heterogeneity of mutations in murine models as compared to PIDs in humans.

Recent advances have allowed the in vitro reprogramming of terminally differentiated cells into induced pluripotent stem cells (iPSC) through transient forced expression of definite transcription factors. Over the years, we have established an extended repository of fibroblast cell lines from patients with various forms of PIDs. Using this collection of fibroblast cell lines, we now report on the successful generation of a series of PID-specific iPSCs, using an excisable, stem cell cassette (STEMCCA)-containing single polycistronic lentiviral vector, that allows transduction of four reprogramming factors, OCT4, SOX2, KLF4, and c-MYC. iPSC colonies were obtained with high efficiency, displayed a robust stemness and pluripotency gene expression profile, and maintained karyotypic integrity. We confirmed patient-specific derivation of the iPSCs by DNA sequencing.

To illustrate the potential impact of iPSCs in deciphering human disease pathophysiology, we have used iPSCs to elucidate the cellular basis of herpes simplex encephalitis (HSE), that in humans has been shown to result from mutations in Toll-like receptor 3 (TLR3) and UNC-93B genes. Since the clinical phenotype of HSE is restricted to the central nervous system (CNS), it had been hypothesized that TLR3 and UNC-93B must be essential for the cellular response of CNS types to HSV-1, however this hypothesis was never tested because of lack of access to brain tissue from patients. We have derived human UNC-93B-deficient iPSCs from primary dermal fibroblasts from a patient with HSE. We then differentiated these iPSCs into neurons, oligodendrocytes, and astrocytes. We finally showed that UNC-93B-deficient central nervous system (CNS)-specific cells displayed impaired anti-HSV-1 immunity. We have found that unlike control cells, UNC-93B-deficient CNS cell types do not produce IFN- $\beta$  and - $\lambda$  in response to TLR3 stimulation. Moreover, they are highly vulnerable to HSV-1 infection due to uncontrolled viral replication. These defects have been corrected following in vitro transduction with an UNC-93-containing lentivirus. These findings establish that UNC-93B-dependent, TLR3-mediated type 1 IFN immunity is essential for protective immunity to HSV-1 in the CNS, and illustrate the enormous potentiality of patient-derived iPSCs to define the immune and extra-immune pathophysiology of human PIDs.



## 最近3年間にインドより当科へ紹介された 原発性免疫不全症に関する検討

防衛医科大学校小児科 >>> 本間 健一、今井 耕輔、釜江 智佳子、中川 紀子、野々山 恵章

かずさDNA研究所 >>>

大嶋 宏一、満生 紀子、小原 収

Amrita Institute of Medical Sciences, Kerala >>>

Sheela Nampoothiri

Advanced Pediatric Centre, Post Graduate Institute of Medical Education and Research (Chandigarh, India) >>>

Deepti Suri, Amit Rawat, Surjit Singh

PIDプロジェクト、および、アジアPIDシンポジウムの開催等により、アジア地域のPID専門施設との共同研究が近年加速している。2008年1月からの3年間に、インド国内2施設より紹介を受けた71症例の概要を報告する。

紹介時の診断名は、抗体不全症が28例 (39%) と最多で、複合免疫不全症7例 (10%)、WAS7例 (10%)、HIGE12例 (17%)、食細胞異常症11例 (15%) で、臨床診断未確定が1例 (1%) だった。19歳以上の症例は3例 (4%)、1歳以下の症例は8例 (11%) だった。当科にて、FACS52例 (T細胞50%以下3例、メモリーT>70%12例、CD4/8比逆転14例、B細胞系2%以下26例、NK細胞2%以下13例)、T細胞・B細胞新生能 (TREC・KREC) 70例 (異常所見34例) の解析を行った。インド国内の免疫不全症専門施設からの紹介であり、多数の貴重な症例が集積した。

当科での解析を加味して症例と解析遺伝子を選び、48例 (68%) でかずさDNA研究所に候補遺伝子解析を依頼し、26例 (54.2%、9遺伝子) で遺伝子変異を同定可能であった。今後、個々の原因不明の症例について、共同研究を通して原因を明らかにしていきたい。

# Bloom症候群の実態調査と 診断指針の策定の試み

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 )))

金子 英雄、深尾 敏幸、近藤 直実

金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 )))

谷内江 昭宏

国立成育医療センター研究所小児血液・腫瘍研究部 )))

清河 信敬

東京大学医学部附属病院無菌治療部 )))

滝田 順子

国立病院機構長良医療センター小児科 )))

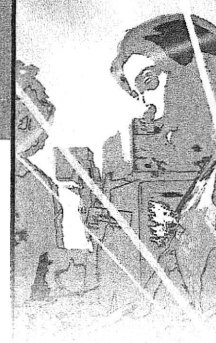
内田 靖

Bloom症候群は、生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。免疫不全症は主として抗体産生不全のパターンをとる。さらに際立った特徴は、高率に癌腫を合併することである。病因遺伝子はDNAの複製・修復に関与するRecQ DNAヘリカーゼファミリーのBLM遺伝子である。国外での報告では、20歳代までに約1/3のBloom症候群がなんらかの癌腫を発症しており、最も癌腫の発症頻度の高い疾患の一つである。また、複数の癌腫を合併することもしられており、早期に診断して、定期的にフォローすることが重要である。

今回、演者らは厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業として、Bloom症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究班を組織し、全国の実態調査を行うとともに、診断指針の作製を試みた。一次アンケートを小児科および、皮膚科の専門医研修施設、癌拠点病院に送付した。12例の登録があり、うち3例は疑い例であった。8例が小児科、1例が皮膚科、3例はそれ以外の診療科でフォローされていた。

演者が長期に経過を観察しているBloom症候群の症例は、10歳代で悪性リンパ腫を発症したが、化学療法を行い、現在までのところ再発はみられていない。免疫グロブリンは低値を示しているが、明らかな易感染は呈していない。姉妹染色分体交換 (SCE) の頻度は健常コントロールの約10倍と上昇していた。汎血球減少があり、慎重に外来でフォローを行っている。

これらの結果をふまえて、Bloom症候群の診断指針の策定を試みた。現在のところ、有効な治療法はないが、定期的な経過観察により、早期に癌腫の発症を診断し、治療をおこなうことが生命予後を改善すると考えられた。



# Clinical and genetic analysis of XIAP deficiency in Japan

富山大学小児科 >>>

楊 曦、金兼 弘和、宮脇 利男

京都府立医科大学小児科 >>>

今村 俊彦

広島原爆赤十字病院小児科 >>>

浜本 和子

泉大津市立病院小児科 >>>

宮下 律子

## 【Background】

Deficiency of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) caused by BIRC4 gene mutations is an inherited immune defect recognised as X-linked lymphoproliferative disease (XLP) type 2 and is originally observed to be frequently associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

## 【Methods】

To further investigate this disease, we therefore described five Japanese patients from three unrelated families with XIAP deficiency. We studied the patients by BIRC4 gene analysis and flow cytometry of XIAP protein.

## 【Results】

All the patients showed BIRC4 gene mutation and had the reduced expression of XIAP protein. Clinically, three patients presented with recurrent HLH, but one patient died after cord blood transplant. One patient died of colitis when he was 4 years old. A 13-year-old patient is healthy although he has BIRC4 gene mutation.

## 【Conclusions】

Flow cytometry can be used to measure lymphocyte XIAP protein expression. While gene sequencing provides a genetic diagnosis of XIAP deficiency, flow cytometry provides a more rapid method to the diagnosis. We also suggest that XIAP deficiency should be suspected in certain boys with HLH, especially in those with family history.

# 寒冷刺激による発熱と凍瘡を契機に診断に至った、TREX1変異を伴うAicardi-Goutieres syndromeの1例とその1家系

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 ))) 井澤 和司、西小森 隆太、阿部 純也、酒井 秀政、  
谷風 尚子、村田 佑樹、河合 朋樹、八角 高裕、平家 俊男  
市立敦賀病院小児科 ))) 平城 徹、平城 直子  
福井大学医学部病態制御医学講座小児科 ))) 大嶋 勇成

## 【症例】

症例は12女児。中等度の発達遅滞があり、頭部CTにて基底核の石灰化、寒冷刺激による発熱、家族性に凍瘡等を認め、自己炎症疾患も疑われたため、精査目的に当科紹介となった。自己炎症疾患の原因となるNLRP3、NLRP12、中條・西村症候群の原因遺伝子に変異を認めなかった。近年、主に1歳未満に発症する脳症、繰り返す凍瘡、髄液中のIFN- $\alpha$ 上昇などを特徴とするAicardi-Goutieres syndrome (以下AGS) や家族性に凍瘡を発症するFamilial Chilblain Lupus (以下FCL) の原因遺伝子が報告されている。

患児において原因遺伝子を検索したところ、3-prime-5-prime DNA exonucleaseであるTREX1にheterogeneousにc.52G>A、D18Nの変異を認めた。2008年Lee-Kirschの報告によるとmutant TREX1のhomodimerは酵素活性が消失し、heterodimerは酵素活性が40%に低下し、loss of functionでFCLを発症すると考えられている。

また、2010年Chrlottelはde novoの同変異でAGSを症例を報告した。AGSは典型的な重症例以外に、軽症例が報告されてきている。本症例も中等度の発達遅滞・低身長等を認めるが、就学可能でありmildなAGSと考えられた。

今後、AGSの原因となる他の4つの遺伝子 (RNASEH2B、RNASEH2C、RNASEH2A、SAMDH1) の遺伝子解析も行う予定である。また、他の家族においても寒冷刺激で悪化する凍瘡を認めるため、同意の得られた者において遺伝子解析等を行う予定である。寒冷刺激による発熱、基底核の石灰化、繰り返す凍瘡等を認める症例においてはAGSを疑う必要があると考えられた。



# 中條—西村症候群の新規幼児例

和歌山県立医科大学皮膚科 >>>

金澤 伸雄、古川 福実

和歌山県立医科大学皮膚科、和歌山ろうさい病院皮膚科 >>>

国本 佳代、木村 文子

和歌山ろうさい病院皮膚科 >>>

上出 康二

和歌山ろうさい病院小児科 >>>

青柳 憲幸

和歌山県立医科大学小児科 >>>

月野 隆一、鈴木 啓之

## 【はじめに】

中條—西村症候群 (ORPHA2615, MIM256040) は、昭和14年に東北帝国大学皮膚科泌尿器科の中條が最初に、次いで昭和25年に和歌山県立医科大学皮膚科泌尿器科の西村らが報告した疾患で、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴いながら、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと、拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患である。

本邦特有とされ、地域性があり、繰り返す炎症と進行するやせ・消耗を主症状とすることから、新しい遺伝性周期熱症候群/自己炎症疾患と考えられ、「家族性日本熱」という疾患名も提唱されている。昨年から今年にかけての全国疫学調査にて、和歌山・泉南・奈良地方に10症例程度の存在が確認されたが、いずれも成人例である。

今回我々は、稀少な新規幼児例を経験したため、報告する。

## 【症例】

症例は和歌山市出身の5歳男児。親族に血族婚はなく類症もない。生後2ヶ月時に指趾先端に紅斑が出現し、近医にて刺虫症からの伝染性膿痂疹として加療されるも拡大するため、3ヶ月時に和歌山ろうさい院皮膚科・小児科を受診した。指趾に浮腫性凍瘡様紅斑、足底・顔面・体幹に一部壊死、疼痛を伴う浸潤性紅斑が散在し、微熱も伴った。軽度の白血球増多と肝酵素上昇、抗CMV-IgM抗体陽性を認め、皮疹の病理組織検査では真皮全層・皮下脂肪層から筋層にかけて稠密な炎症細胞の浸潤を認めたが、血管炎の像はなかった。PGE1製剤投与により徐々に軽快し、抗CMV抗体も順調にIgGにスイッチしたが、その後も皮疹は時に発熱・白血球増多・肝機能障害を伴って再燃を繰り返した。1歳時頃に高熱とGOT異常高値、D-dimer上昇を認めたが、その後は重篤化していない。

皮疹、発熱の出現に合わせて間欠的にステロイドを内服することにより一時的に症状は軽快するものの、ステロイド減量により再燃を繰り返すため、現在は少量を継続的に内服している。

これまでに身体的、精神的発達に異常は認めないが、成長に従い徐々に骨張った顔貌と長く節くれだった指を呈してきている。和歌山の症例を中心とした血族婚例を含む複数の症例の解析にて得られた有力な候補遺伝子変異を本症例にもホモで認め、確定診断と考えられる。

# 疾患iPS細胞を用いた CINCA症候群の病態再現

京都大学 iPS 細胞研究所 )))

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 )))

田中 孝之、斎藤 潤、中畑 龍俊

西小森 隆太、平家 俊男

## 【背景】

ヒト線維芽細胞に転写因子を導入することで、分化多能性を持つinduced pluripotent stem (iPS) 細胞の作成が可能となった。Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular (CINCA) 症候群は自己炎症性症候群の1つで、患者の約半数はNLRP3遺伝子のヘテロ変異を有する。変異NLRP3蛋白は単球/マクロファージからIL-1bの過剰分泌を引き起こし、これにより全身で炎症が生じるとされているが、解析ツールとしてノックインマウスでの表現型の再現は報告されていない。さらに、患者の半数弱はNLRP3遺伝子の変異がある細胞とない細胞のモザイク状態にあり、モザイク状態での発症機序については不明な点が多い。

## 【結果】

CINCA症候群体細胞モザイクの男性より採取した皮膚線維芽細胞へレトロウイルスで遺伝子を導入し、変異あり、なしのiPS細胞株を樹立した。iPS細胞株を血球分化条件で培養し、CD14陽性によりマクロファージを純化した。Lipopolysaccharide (LPS) で刺激したところ、変異ありマクロファージで有意に高いIL-1bの分泌が認められた。

## 【考察】

患者特異的iPS細胞を用いることにより、疾患解析のツールを作成することができた。今後は変異ありと変異なしマクロファージの相互作用を解析する予定である。



# 本邦初の遅発型 ADA欠損症の1例

富山大学医学部小児科 >>>

仲岡 英幸、種市 尋宙、金兼 弘和、宮脇 利男

北海道大学医学部小児科 >>>

竹崎 俊一郎、山田 雅文、有賀 正

Duke University Medical Center >>>

Michael S. Hershfield

## 【はじめに】

重症複合型免疫不全症の一病型であるADA欠損症は乳児期早期に発症し、重篤な経過を辿る。一方、稀に緩徐な経過を辿る遅発型ADA欠損症が海外で報告されている。我々は本邦初となる遅発型ADA欠損症を経験したので経過を報告する。

## 【症例】

3歳男児。幼少期より繰り返す気道感染症により入退院を繰り返していた。経過中、喘鳴を強く認めることから気管支喘息として治療を開始されたが、症状の改善を認めなかった。2歳5か月、ADEM発症を契機に当科に紹介となった。その後も気道感染を繰り返したため、胸部CTを施行したところ気管支拡張症の所見を認めた。以上の経過より複合型免疫不全症を疑い精査を行った。高ガンマグロブリン血症を呈していたものの、リンパ球数の絶対数低下ならびにナイーブT細胞とB細胞の著減を認め、赤血球やリンパ球のADA活性の低下、ADA遺伝子にR156CとV177Mの複合ヘテロ接合体を同定し、遅発型ADA欠損症と診断した。

## 【考察】

幼少期から繰り返す気道感染症を認め、血液検査においてリンパ球減少、免疫グロブリンの異常や自己抗体の異常産生の所見を認め、頻回の帯状疱疹を認めたことより、遅発型ADA欠損症に合致するような経過と考えられた。また、本症例ではADEMも認めており、何らかの異常産生された自己抗体が脳白質で炎症反応を引き起こしたと考えられた。

# Intermittent X-linked thrombocytopenia の1例

金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 》》

和田 泰三、榊原 康久、東馬 智子、  
新井田 要、谷内江 昭宏

金沢医科大学小児科学 》》 平松 正行、堀澤 徹、岡田 直樹、伊藤 順庸、中村 常之、犀川 太

## 【はじめに】

Wiskott-Aldrich症候群 (WAS) は、WASP遺伝子異常に起因する先天性免疫不全症で、血小板サイズの低下を伴う血小板減少、湿疹、易感染性を三主徴とする。血小板減少のみを示すWASの軽症型が、X-linked thrombocytopenia (XLT; X連鎖血小板減少症) である。最近、間欠的な血小板減少のみを呈し、WASの最軽症型とされるintermittent XLT (IXLT) が報告されたが、その頻度は稀とされる。今回我々は、生後10ヶ月でIXLTと診断した男児を経験し、血小板数の推移やWASP発現を検討したので報告する。

## 【症例】

症例は10ヶ月男児。先天性甲状腺機能低下症のため、日齢19よりL-T4内服中であった。生後1ヶ月より10万/ $\mu$ L前後の血小板減少を認めていたが、血小板数が20万/ $\mu$ Lを超えることもあり経過観察されていた。生後10ヶ月時にノロウイルス胃腸炎で入院した際に、点状出血および著明な血小板減少2.9万/ $\mu$ Lを認めた。PA-IgGは49ng/107cellsとほぼ正常で、骨髓穿刺で巨核球数は131.25/ $\mu$ Lと軽度上昇していた。フローサイトメトリーによりWASP発現を検討したところ、患児リンパ球ではコントロールに比べWASP発現が低下していた。WASP遺伝子解析では、エキソン2にミスセンス変異A56Tを認め、XLTと診断した。血小板数を振り返ると、平均血小板容積MPVはほぼ低値(5.5~7.0 fL)を保っているものの、血小板減少を認めない時が数回あり、IXLTと考えられた。

現在までのところ、明らかな湿疹や易感染性は認めていない。また、患児血小板でのWASP発現を血小板数8万/ $\mu$ Lの時点で検討したが、リンパ球と異なり、WASPの発現はほとんど認められなかった。IXLTで間欠的な血小板減少を示す理由はよくわかっていないが、血小板における変異WASPの発現量とは関係がないのかもしれない。

以上より、血小板数にかかわらず、男児において血小板サイズが小さい場合には、WASP解析を行う必要があると考えられた。



## EBウイルス関連血球貪食症候群をきたした高IgE症候群の1男性例

信州大学医学部小児医学講座 >>>

小林 法元、松岡 大輔、平林 耕一、黒岩 京子、  
重村 倫成、坂下 一夫、小池 健一

信州大学医学部大学院移植感染免疫学講座 >>>

上松 一永

22歳男性。生後間もなくから難治性の湿疹を認めた。6歳時に副鼻腔炎、7歳から黄色ブドウ球菌による右顎下部の皮下膿瘍などを反復した。血液検査では、IgE>14,000IU/l、好酸球>1,500/ $\mu$ L、NIH スコア 28点。顔貌異常、骨折、肺膿瘍、重症ウイルス感染症の既往はなく、STAT3およびTyk2遺伝子変異のない高IgE症候群と診断した。ST合剤の予防内服によって皮膚症状は軽減した。

2010年夏ごろから微熱、易疲労感を訴えるようになり、肝脾腫、頸部リンパ節腫脹、汎血球減少、高フェリチン血症、尿中 $\beta$ 2ミクログロブリン高値、また、血液中EBウイルスコピー数高値からEBウイルス関連血球貪食症候群と診断した。副腎皮質ホルモン薬に反応が悪く、シクロスポリンとエトポシドの併用で一時的に軽快したが、1か月後に再燃した。造血幹細胞移植の前処置に反応が不良で、IFN- $\gamma$ の高値が持続し多臓器不全をきたした。骨髓に、EBウイルス陽性、染色体異常を有するリンパ球の増殖が確認された。

高IgE症候群に血球貪食症候群を合併した報告はない。EBウイルス感染防御に関わる何らかの免疫異常の存在が示唆された。