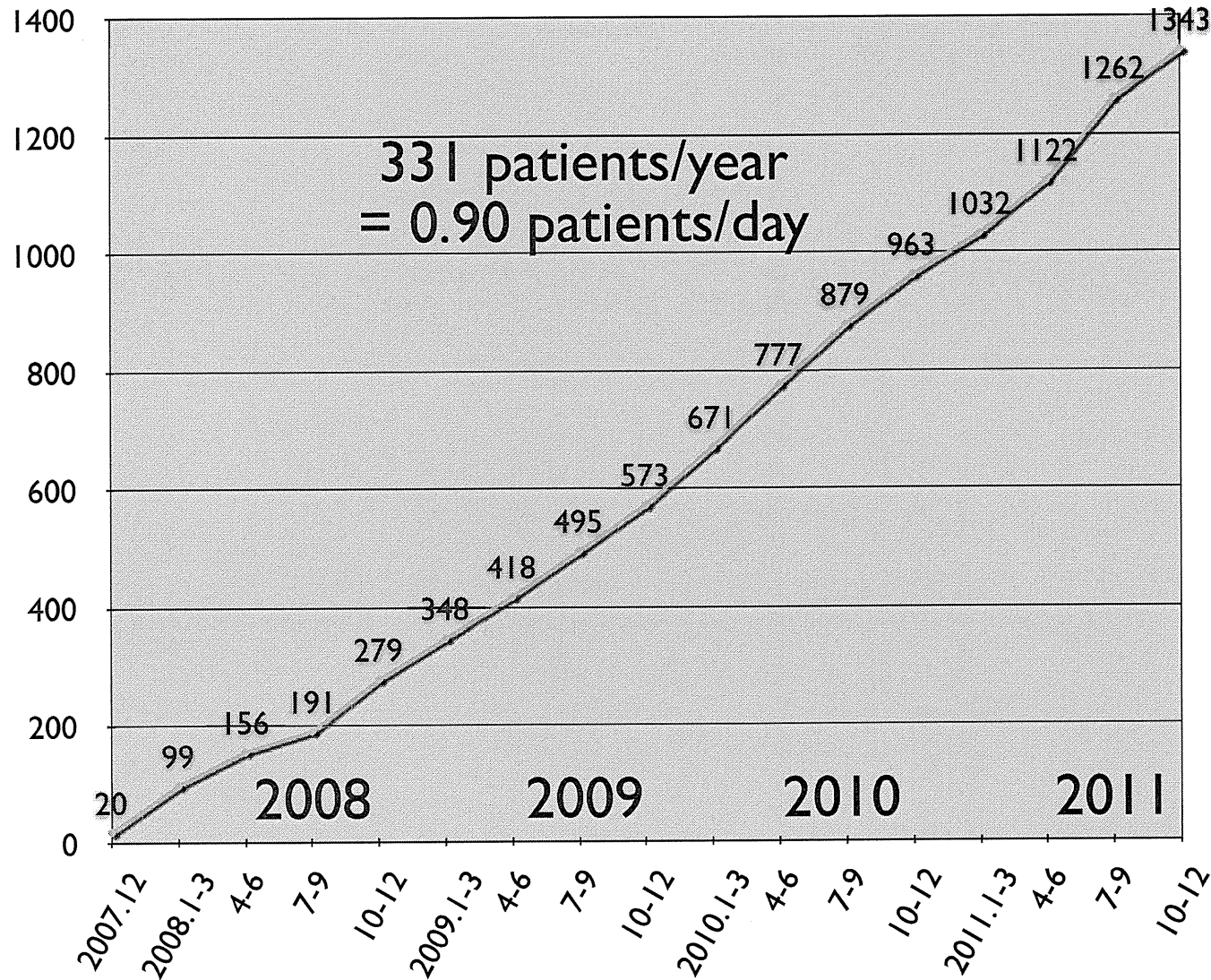


参 考 資 料

PIDJ 2008-2011

Newly registered patients increasing linearly still after 4 years!



プログラム

10:25~10:30

開会挨拶

第5回当番幹事 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

一般口演A

10:30

≡

11:30

A-2 手稲溪仁会病院小児科
久間木 悟

A-1 北海道における原発性免疫不全症患者登録システム (PIDH) の構築とその集計結果について
北海道大学小児科
山田 雅文

A-2 好中球遊走能の低下を呈し、またEBウイルスに対する特異的免疫応答の欠陥が疑われる一家系
千葉大学大学院医学研究院小児病態学
井上 祐三朗

A-3 慢性EBウイルス感染症の2例
信州大学医学部小児医学講座
大倉 絵梨

A-4 Hoyeraal-Hreidarsson syndromeの一例
九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
土居 岳彦

1演題 15分 (発表10分・討論 (質疑) 5分)

11:30~12:30

休憩および幹事会

11:30-12:30 休憩
11:30- 幹事会およびP:DJ委員会
※ご昼食は各自お済ませ下さい。
※幹事の先生方は 2F 「Room E」にご参集ください。(昼食を準備しております)

一般口演B

12:30

≡

13:30

B-2 京都大学大学院医学研究科発達病態小児科学
西小森 隆太

B-1 A boy with recurrent skin abscess and respiratory tract infection: a novel immunodeficiency?
富山大学医学部小児科
楊 曦

B-2 原発性免疫不全によるサイトメガロウイルス肺炎が疑われたが、その後SP-C遺伝子異常を伴う特発性間質性肺炎と診断した一例
京都大学大学院医学研究科発達小児科学
中川 権史

B-3 呼吸困難を契機に診断に至った肉芽腫性増殖性病変合併common variable immunodeficiency (CVID) の小児例
神奈川県立こども医療センター感染免疫科
鹿間 芳明

B-4 NLRP3体細胞モザイクを認めたMuckle-Wells 症候群の2例
京都大学大学院医学研究科発達小児科学
井澤 和司

1演題 15分 (発表10分・討論 (質疑) 5分)

一般口演C

13:30



14:30

座長 九州大学大学院医学研究院成長発達学
高田 英俊

C-1 IKBA遺伝子異常(外胚葉形成不全免疫不全症)に対し非血縁者間骨髄移植を施行した1例
東京医科歯科大学小児科
大川 哲平

C-2 骨髄移植後に腎組織の改善を認めたX連鎖性血小板減少症合併IgA腎症の一例
富山大学医学部小児科
星野 顕宏

C-3 RISTを施行した当科年長児および成人期WAS/XLT3症例の臨床的検討
東北大学病院小児科
笹原 洋二

C-4 慢性肉芽腫症4例に対する同種造血幹細胞移植の経験
埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科
安井 直子

1演題 15分(発表10分・討論(質疑)5分)

14:30~14:45

Coffee Break

一般口演D

14:45



15:45

座長 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野
近藤 直実

D-1 フローサイトメトリーによるp47phox発現解析の試み
金沢大学医薬保健研究域医学系小児科
和田 泰三

D-2 次世代シーケンサーを用いた迅速モザイク遺伝子診断パイプラインの構築
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

D-3 CVIDのTREC, KRECによる病型分類
防衛医科大学校小児科
釜江 智佳子

D-4 ATM欠損早期T細胞分化におけるリンパ球分化異常と発がんへの分岐点を可視化
東京医科歯科大学発生発達病態学小児科
磯田 健志

1演題 15分(発表10分・討論(質疑)5分)

一般口演E

15:45



16:30

座長 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体環境応答学系専攻免疫アレルギー…学分野
峯岸 克行

E-1 STAT1遺伝子に変異を有する常染色体優性遺伝慢性皮膚粘膜カンジダ症に合併した慢性活動性肝炎の病態について
岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学
大西 秀典

E-2 STAT1機能獲得性変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症
広島大学小児科
岡田 賢

E-1: 15分(発表10分・討論(質疑)5分)
E-2: 30分(発表20分・討論(質疑)10分)

"Novel Genetic Defects in Primary Immune Deficiencies: What do they teach us about Immunology and the Human Host Defence to Infections"

Gabriela Lopez-Herrera,^{1,2} Giacomo Tampella,^{3*} Qiang Pan-Hammarström,^{4*}
Peer Herholz,^{5*} Claudia M Trujillo-Vargas,^{1,6*} Kanchan Phadwal,⁷
Anna Katharina Simon,^{7,8} Michel Moutschen,⁹ Amos Etzioni,¹⁰ Adi Mory,¹⁰
Izhak Srugo,¹⁰ Doron Melamed,¹⁰ Kjell Hultenby,⁴ Chonghai Liu,^{4,11}
Manuela Baronio,³ Massimiliano Vitali,³ Pierre Philippet,¹² Vinciane Dideberg,¹³
Asghar Aghamohammadi,¹⁴ Nima Rezaei,¹⁵ Victoria Enright,¹ Likun Du,⁴
Ulrich Salzer,⁵ Hermann Eibel,⁵ Dietmar Pfeifer,¹⁶ Hendrik Veelken,¹⁷
Hans Stauss,¹ Vassilios Lougaris,³ Alessandro Plebani,³ E. Michael Gertz,¹⁸
Alejandro A. Schäffer,¹⁸ Lennart Hammarström,⁴ and Bodo Grimbacher^{1,5}

Affiliations

- 1) Department of Immunology, Division of Infection and Immunity, University College London, Royal Free Hospital, London, United Kingdom
- 2) Immunodeficiency Research Unit, National Institute of Pediatrics, Mexico City, Mexico.
- 3) Department of Pediatrics and Institute of Molecular Medicine A. Novicelli, University of Brescia, Spedali Civili di Brescia. Brescia, Italy
- 4) Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden.
- 5) Centre of Chronic Immunodeficiency (CCI), University Medical Center Freiburg and University of Freiburg, Freiburg, Germany.
- 6) Group of Primary Immunodeficiencies, University of Antioquia, Medellin, Colombia.
- 7) BRC Translational Immunology Lab, NIHR, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DS, UK
- 8) MRC Human Immunology Unit, Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Oxford OX3 9DS, UK
- 9) University of Liège Center of Immunology (CIL), Laboratory of Immunoendocrinology, Institute of Pathology, Liège-Sart Tilman, Belgium.
- 10) Division of Pediatrics and Immunology, Rappaport School of Medicine, Technion, Haifa, Israel
- 11) Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China.
- 12) Department of Pediatrics, CHC-Esperance, Montegnée, Belgium.
- 13) University of Liège, Center for Human Genetics, Liège-Sart Tilman, Belgium.
- 14) Research Center for Immunodeficiencies. Pediatrics Center of Excellence, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences. Tehran Iran.
- 15) Molecular Immunology Research Center; and Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- 16) Department of Hematology and Oncology, University of Freiburg, Freiburg, Germany.
- 17) Department of Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands.
- 18) National Center for Biotechnology Information, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland, USA.

* Contributed equally to this work.



Abstract

Genetic causes of childhood-onset hypogammaglobulinemia are currently not well understood. Most patients are sporadic, but autosomal dominant (AD) and autosomal recessive (AR) inheritance have both been described. We performed genetic linkage analysis in consanguineous families with hypogammaglobulinemia. Four consanguineous families with childhood-onset humoral immune deficiency and features of autoimmunity shared genotype evidence for a linkage interval on chromosome 4q. Sequencing of positional candidate genes revealed that patients in each family carried a distinct homozygous mutation in LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein). All LRBA mutations segregated with the disease, as homozygous individuals showed hypogammaglobulinemia and autoimmunity, while heterozygous were healthy. These mutations were absent in healthy controls. LRBA mutations caused loss of protein expression and defective immunoglobulin production. There was an increased susceptibility to apoptosis in EBV-immortalized B cells and phosphorylation of the pro-apoptotic protein BAD was reduced. Transient expression of full-length LRBA in LRBA-deficient B cells restored BAD phosphorylation. We conclude that mutations in LRBA cause an immune deficiency characterized by increased apoptosis and decreased immunoglobulin production, which is associated with a clinical phenotype of hypogammaglobulinemia and autoimmunity.

北海道における原発性免疫不全症患者登録システム (PIDH) の構築とその集計結果について

Primary Immunodeficiency Database in Hokkaido (PIDH) .

北海道大学小児科 >>>

山田 雅文、山崎 康博、大倉 有加、
竹崎 俊一郎、小林 一郎、有賀 正

札幌医科大学小児科 >>>

要藤 裕孝

旭川医科大学小児科 >>>

古谷野 伸

理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさ DNA 研究所 >>>

小原 収

北海道内の原発性免疫不全症 (PID) 患者の全体像を把握するために、札幌医科大学、旭川医科大学、北海道大学 (北大) の3大学の小児科が協力してPrimary Immunodeficiency Database in Hokkaido (PIDH) を設立した。道内のPID患者の全例登録を目指して登録を行っており、現段階での集計状況を報告する。方法は、まず各大学の代表者からその関連病院にPIDHについて周知し、PID患者 (移植例、死亡例、疑い例も含む) がいる場合には、北大小児科内のPIDH事務局に患者基本情報を郵送して頂く。事務局では患者基本情報をもとにPrimary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ: <http://pidj.rcairiken.jp/index.html>) に患者登録を行い、作成されたPIDJ IDをそのままPIDH IDとした。PIDH ID取得後の主治医との患者の情報交換はPIDH IDを用いて行っている。現在までに約60例が登録された。

確定診断のなされた代表的な疾患の内訳は、X連鎖性慢性肉芽腫症15例 (生存9例、造血幹細胞移植 (移植) 5例、死亡6例)、X連鎖性無 γ グロブリン血症 14例 (生存14例)、ウイスコットアルドリッチ症候群7例 (生存7例、移植7例)、X連鎖性重症複合免疫不全症 4例 (生存4例、移植 4例) などとなっている。移植例や死亡例などを中心に登録されていない例もあると考えられ、今後も登録を進めていく必要がある。集計結果については毎年行われる北海道免疫不全症研究会において報告する予定である。道内でのPID患者の発生状況、診断に至までの過程、診断後の経過などの情報を全体で共有していくことにより、より早期の診断とよりよい治療を行うことが可能になると考えられる。



好中球遊走能の低下を呈し、またEBウイルスに対する特異的免疫応答の欠陥が疑われる一家系

A family with granulocyte chemotaxis deficiency and increased susceptibility to Epstein-Barr virus.

千葉大学大学院医学研究院小児病態学))) 井上 祐三朗、中野 まどか、武智 史恵、本間 順、
 中野 泰至、森田 慶紀、有馬 孝恭、下条 直樹、河野 陽一
 千葉県こども病院アレルギー・膠原病科))) 冨板 美奈子、星岡 明
 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学))) 鈴木 和男

20才男性。父 離縁しているため詳細は不明。明らかな易感染性なし。母 気管支拡張症、全身リンパ節腫脹、脾腫、抗EBV-EA Ig-G陽性、抗EBNA Ig-G陰性姉4才より慢性活動性EBウイルス感染症を発症。VAHSを反復し6才時に死亡。現病歴乳児期に好中球減少症を認め、肺炎と肛門周囲膿瘍を反復した。姉に対する骨髄移植ドナー候補として、1歳時に免疫能を評価。WBC 7800/uL (Neu 2800) CD2 93%, CD3 76%, CD4 45%, CD8 17%, CD16 15%, CD20 4% Ig-G 1661, Ig-A 195, Ig-M 361 特異Ig-GAM: 風疹 HI 128倍 特異Ig-M: 血液型ウラ試験 陽性 特異IgE: ダニRAST陽性 リンパ球幼若化反応: 非刺激113, PHA 13100, ConA 8590 NK活性 23.2% IL-2産生正常 補体低下なし 好中球機能 (2才時) FMLP刺激好中球遊走能 正常 IL-8好中球遊走能 低下 単球IL-8産生能 正常 Cytochalasin B+FMLP刺激MPO放出試験 低下 FMLP+CB刺激活性酸素産生 (チトクロームC還元法) 正常以後、慢性気管支炎への加療を行いながら外来経過観察されていた。加齢に伴い末梢血B細胞比率は0%となったが、IgG 2000, IgA 1000 IgM 20 IG-E 2500程度の高ガンマグロブリン血症を認めた。20才時、CTで両肺野に腫瘤影を認めた。当初、肺膿瘍が疑われたが、約2カ月後に気管支潰瘍と大腸潰瘍を呈し、病理組織からEBER-ISH陽性 Diffuse large B cell lymphomaと診断した。末梢血B細胞は0%で、血球成分におけるEBVゲノムは感度以下であったが、血清EBVゲノムの陽性を認めた。抗EBV抗体は未感染パターンであった。好中球細胞表面CXCR1, CXCR2の発現を検討したが正常であった。

また、CD4陽性T細胞中、Th1 53.2% (対照 13%), Th2 3.3% (対照 1.1%), Th17 1.1% (対照 2%), Treg 0.96% (対照 2.5%) と明らかなTh17の欠損は認めなかった。考察 常染色体優性の遺伝形式と考えられる好中球機能不全の一家系において、CAEBV, EBV陽性B細胞リンパ腫が発症した。経過中、他のウイルス感染に対する明らかな易感染性はなく、EBV特異的な免疫不全が示唆される。高IgE症候群に類似したphenotypeを有するがTh17の低下は認めていなかった。好中球は遊走能だけでなく形態異常も見受けられ、細胞骨格関連分子の異常である可能性も考えられる。

慢性EBウイルス感染症の2例

Two cases of chronic EB virus infection Epstein-Barr.

信州大学医学部小児医学講座 >>>

大倉 絵梨、重村 倫成、小林 法元、小池 健一

信州大学医学研究科感染防御学 >>>

上松 一永

金沢大学医薬保健研究域小児科講座 >>>

和田 泰三、谷内江 昭宏

ウイルス (EBV) は、B細胞に感染するが、細胞傷害性T細胞によって駆逐される。また、T細胞やNK細胞に感染することが明らかになり、種痘様水疱症や蚊アレルギーの原因であることが判明している。慢性EBウイルス感染症の2例を経験したので報告する。8歳、男児。昨夏より虫刺部位のびらんを伴う高度の腫脹と、3日間前後の発熱を認めるようになった。HLA-DR陽性の活性化NK細胞がリンパ球の80%を占め著明に増加していた。末梢血EBウイルス量は50,000コピー/ μ gDNAと高値であり、EBウイルスは単クローン性の増殖であった。EBVのin site hybridization解析から、感染細胞はNK細胞であることがわかり、慢性活動性EBウイルス感染症/蚊アレルギーと診断した。造血幹細胞移植の適応と考え、現在移植治療を行っている。14歳、女兒。4歳頃から露光部位に水疱、丘疹、びらんが出現し反復した。慢性活動性EBウイルス感染症が疑われ当科に紹介された。全身状態は良好で皮膚症状以外の症状はみられなかった。一般リンパ球マーカー正常。EBV抗体価は既感染パターンを呈し、EBウイルス量は4,790コピー/マイクロgDNAだった。EBVは単クローン性。EBVのin site hybridization解析では、 γ δ T細胞への感染を認め、持続性EBV感染症/種痘様水疱症と診断した。現在、経過観察しながら造血幹細胞移植の適応を検討している。慢性活動性EBウイルス感染症は予後不良とされ、造血幹細胞移植による根治治療が推奨されている。しかしながら、2例目のように軽症例、活動性が低い例があり、造血幹細胞移植を行うかどうか苦慮している。



Hoyeraal-Hreidarsson syndromeの一例

A case report of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome.

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 >>>

土居 岳彦、瀧本 智仁、白石 暁、石村 匡崇、
高田 英俊、原 寿郎、大賀 正一

【はじめに】 Hoyeraal-Hreidarsson syndrome (HHS, OMIM 300240) は先天性骨髄不全症候群の1つであり、先天性角化不全症 (dyskeratosis congenita; DKC) の最重症型として知られ、乳児期早期に骨髄不全症を発症し、小頭症、小脳低形成、成長発達遅延、顔貌異常を認める遺伝性疾患である。さらに複合型免疫不全症を合併することも知られており、B細胞/NK細胞数の低下と細胞性免疫不全を呈し、大多数の症例は10歳前後で死亡する。これまでHHSの大多数は伴性劣性遺伝とされてきたが、最近の報告ではHHSの1/3の症例は女児例であり、その遺伝型式は常染色体劣性遺伝とされている。これまでHHSは独立した疾患とされていたが、HHSにDKC1のT47MやS121Gなどの変異が発見されDKCの亜型と考えられるようになった。今回、希な疾患であるHHSを経験したため報告する。

【症例】 3歳6か月の男児。在胎36週0日、体重1,455gで出生し近医NICUに入院した。体重増加は不良で発達の遅れがあり、頭部MRIで小脳低形成を指摘された。1歳時に敗血症罹患後より、汎血球減少と低ガンマグロブリン血症が進行した。原因精査のため2歳4か月時に当科に紹介受診した。受診時、発熱と咳嗽あり、精査にてニューモシスチス肺炎と診断した。ST合剤および免疫グロブリン製剤の投与を行い、呼吸状態は徐々に改善した。肺炎軽快後、原疾患に対して精査を行った。骨髄像は低形成髄で、末梢血および骨髄フローサイトメトリーではCD19陽性B細胞とCD56/CD16陽性NK細胞が消失していた。身体所見上DKCでみられるような網状色素沈着、爪萎縮、粘膜白板症は認められなかったがFlow-FISH法によるテロメア長検査にて、テロメア長の著明な短縮が証明された。

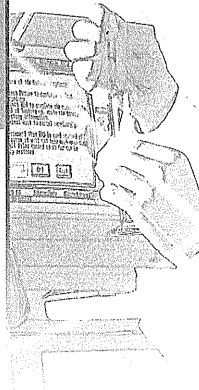
【考察】 本症例は遺伝子検査ではDKC1、TERTなどの既知のTelomerase遺伝子に異常を認めなかったが、これまでに報告されているHHS症候群の臨床症状と合致しており、新規遺伝子異常によるHHS症候群の可能性が示唆された。

A boy with recurrent skin abscess and respiratory tract infection: a novel immunodeficiency?

富山大学医学部小児科 楊 曦、金兼 弘和、宮脇 利男、Xiaodong Zhao、Liping Jiang

A 8-year-old boy has suffered from recurrent skin abscess and respiratory tract infection since birth. The skin infection happened only during winter season and recovered with deep and large scars on his face. Respiratory tract infection happened quite frequently approximately twice every month. The patient's growth and development is below the normal range but his intelligence is normal. Several examinations including CBC and blood smear, ESR, serum immunoglobulins and autoantibodies, lymphocyte subsets, NBT test and flow cytometric assay of dihydrorhodamine (DHR) 123 were performed, and they showed normal except for elevated ESR (74mm/h).

However, chest CT showed a pulmonary fibrosis. Therefore, ATP-binding cassette, subfamily A, member 3 (ABCA3; OMIM 601615) and surfactant, pulmonary-associated protein C (SFTPC; OMIM 178620) gene analysis was performed to screen for interstitial lung disease, and Myeloid differentiation primary response gene 88 (MYD88; OMIM 612260) gene was also analysed to screen for defects of innate immunity, but no mutations were found. Although the patient has no family history for immunodeficiency, he may have a novel immunodeficiency with a phagocytic defect.



原発性免疫不全によるサイトメガロウイルス肺炎が疑われたが、その後SP-C遺伝子異常を伴う特発性間質性肺炎と診断した一例

A case of idiopathic pneumonitis with SFTPC mutation.

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 >>> 中川 権史、堀 雅之、日衛嶋 栄太郎、河合 朋樹、
八角 高裕、西小森 隆太、平家 俊男

京都医療センター小児科 >>> 鶴田 悟

原発性免疫不全症においては乳児期早期から重篤な呼吸器感染がみられ、その原因としてCMV感染・ニューモシスチス感染等の日和見感染症があげられる。一方で、乳児期早期に呼吸不全を認め、同時に日和見感染をきたす病原体が検出されても、その原因として異なる基礎疾患が存在する場合も稀ながら存在し、その鑑別は慎重に行う必要がある。今回我々は、生後1か月から呼吸不全を認め、当初免疫不全症に伴うCMV肺炎を疑ったが、その後の精査にてSP-C遺伝子異常に伴った特発性間質性肺炎と診断した一例を経験したので報告する。

症例は現在1歳2か月の女児。生後3週頃より咳込みがみられ、2か月時に近医を受診した。胸部CTにて両側びまん性にスリガラス状の濃度上昇あり、間質性肺炎と診断し入院となった。SpO₂を90%以上に保つために経鼻酸素3L/分投与が必要な状態であった。血液検査では、CRPは陰性、白血球数は10300/ μ lでリンパ球優位であり、CMV IgM陽性・アンチゲネミア陽性であった。間質性肺炎の原因としてサイトメガロウイルス肺炎が考えられ、免疫不全症が背景にある可能性も疑われた。免疫関連の検査では、CD3 74.7%、CD4 41.6%、CD8 29.3%、CD19 16%、補体正常、IgG 499 mg/dl、IgA 20 mg/dl、IgM 79 mg/dlで、PHA、ConA刺激によるリンパ球幼若化反応も正常範囲であり、SCIDに類するような重症免疫不全は否定的であった。T細胞機能に異常がある可能性を考え、さらなる精査を行ったが、明らかな免疫不全は認められなかった。ガンシクロビルを4週間投与し、CMVアンチゲネミアは陰性化した。呼吸症状は改善しなかった。間質性肺炎の原因は他にあると考え、さらに精査を行ったところ、SP-C遺伝子解析にて異常が認められ、SP-C遺伝子異常による特発性間質性肺炎と診断した。

小児特発性間質性肺炎は、原因としてサーファクタントプロテインC (SP-C) 遺伝子異常によるものが知られており、その治療法はまだ確立されていないが、ステロイドやハイドロキシクロロキン・アザチオプリンの有効性が報告されている。本患者はPSLとハイドロキシクロロキン内服に加え、1か月ごとに3日間のmPSL 10mg/kg/dayにて治療を行っている。現在PSL内服を0.5mg/kg/dayまで漸減できており、症状は悪化せずに経過している。

呼吸困難を契機に診断に至った肉芽腫性増殖性病変合併 common variable immunodeficiency (CVID) の小児例

A child case of common variable immunodeficiency with granulomatous lesion presented with dyspnea.

神奈川県立こども医療センター感染免疫科)))

鹿間 芳明、佐々木 元、赤城 邦彦

【症例】9歳女児

【主訴】咳嗽、呼吸苦、発疹

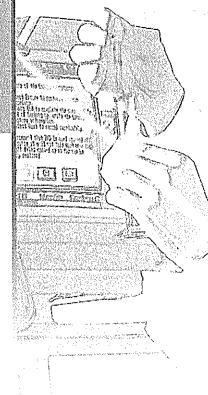
【家族歴】父がEvans症候群

【現病歴】5月2日より咳嗽と労作時呼吸苦出現。5月6日前医受診、喘鳴とSpO₂低下を認め、喘息発作の診断で入院。ステロイドにて改善し5月10日退院。翌日40℃の発熱を認め再診。肺炎+喘息発作の診断で再入院、18日退院。その後も呼吸苦の訴え続き、6月2日前医再診。胸部CTにて浸潤影と縦隔・腋下リンパ節腫脹を認め、ステロイド静注と抗菌薬内服処方。6月6日再診時に低ガンマグロブリン血症を指摘され、6月8日免疫不全症疑いにて当院紹介入院。入院時BT36.3、PR76、RR20、SpO₂96~100 (room)。意識清明。四肢に湿疹あり (一部アトピーと混在)。表在リンパ節腫脹なし。両側下肺のエア入りやや低下。肝及び脾を触知せず。

【入院時データ】WBC17300/ μ l (N90%, L3%), Hb12.3g/dl, plt32.6 \times 10⁴/ μ l, CRP0.11mg/dl, IgA8mg/dl, IgM29mg/dl, IgG337mg/dl, ferritin16.5ng/ml, sIL-2R1880U/ml, KL-6 1580U/ml, EBV-DNA71copies/ μ gDNA, CMV-DNA (-), measles IgG 5.6 (+), rubella IgG 3.0 (\pm), VZV IgG 68.8 (+), HSV IgG 0.21 (-)、骨髄はnormocellular。

【入院後経過】入院後発熱なく経過したが、労作時呼吸困難は顕著であった。皮疹はかゆみが強く、ステロイド外用と抗ヒスタミン剤頓服を要した。CT・MRIにて、肺野にびまん性小粒状陰影や一部スリガラス状陰影、及び縦隔、腋下、傍大動脈のリンパ節腫脹を認めた。徐々に呼吸困難が進行し、酸素投与を要するようになったため、6月22日にリンパ節生検を施行し、翌日よりPSL1mg/kg投与を開始したところ、呼吸状態は速やかに改善した。リンパ節病理は肉芽腫性増殖性病変であった。免疫学的解析では、リンパ球幼弱反応が正常下限、末梢血リンパ球中CD4陽性細胞は60.4% (313/ μ l) と減少しており、またCD19陽性CD27陽性細胞が6.55%と減少していた。

またTREC, sjKRECとも低値であり (防衛医大 今井耕輔先生)、以上の所見から肉芽腫性増殖性病変合併CVIDと診断した。PSL開始後症状 (呼吸困難、皮疹)、画像 (胸部CT)、呼吸機能、データ (KL-6、sIL-2R) いずれも改善傾向であったが、画像上リンパ節腫脹の改善は乏しく、また減量に伴いsIL-2Rの再上昇が認められた。アザチオプリンの併用では有効性がみられず、シクロスポリンを併用したところ再度sIL-2Rの低下を認め、現在経過観察中である。



NLRP3体細胞モザイクを認めた Muckle-Wells 症候群の2例

NLRP3 somatic mosaicism can cause Muckle-Wells syndrome.

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、
河合 朋樹、八角 高裕、平家 俊男

理化学研究所横浜研究所 >>>

土方 敦司

理化学研究所横浜研究所、かずさ DNA 研究所 >>>

小原 収

京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門 >>>

斎藤 潤、中畑 龍俊

国立成育医療研究センター >>>

河合 利尚

鹿児島大学医学部保健学科 >>>

武井 修治

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) は細胞内のパターン認識受容体として自然免疫に関わるNLRP3遺伝子(蛋白Cryopyrin)の異常に基づく周期熱症候群である。本疾患群には、家族性寒冷蕁麻疹(familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS, MIM #120100)、Muckle-Wells 症候群(MWS, MIM #191900)、CINCA症候群/NOMID (chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome, MIM #607115、別名neonatal-onset multi-system inflammatory disease, NOMID)が含まれる。

FCASは常染色体優性遺伝し、寒冷刺激により蕁麻疹、発熱、関節痛等の症状があらわれる。MWSは常染色体優性遺伝し、蕁麻疹様の発疹、関節炎、感音性難聴を合併し、末期にAAアミロイドーシスによる腎不全となる。CINCA症候群/NOMIDでは、孤発症例がほとんどでde novoの遺伝子変異のことが多いが、同じく常染色体優性遺伝と考えられている。新生児、乳児期から蕁麻疹様の発疹があり、関節炎・関節症とくに成長軟骨過形成がみられ、慢性無菌性髄膜炎、うっ血乳頭、感音性難聴などの中枢神経症状を認める。

これら3つの疾患は、遺伝子型と表現型にある程度の相関が見られ、軽症型のFCASから最重症であるCINCA症候群/NOMIDへと一連の疾患群として捉えることができる。最近、我々はダイレクトシーケンスにて変異陰性のCINCA症候群の約70%がNLRP3体細胞モザイクで発症することを国際多施設共同研究で示した。CINCA症候群以外のCAPSにおいてもNLRP3体細胞モザイクが病因となる可能性が推定され、検査を施行したところ、最近2例のMWSにおいてNLRP3体細胞モザイクを認めた。症例1は12歳男児で変異アリル率、約35%のI334V変異を認めた。両親の検索において同変異を認めず、de novo変異であると考えられた。症例2は15歳女児で変異アリル率、約5%のE567K変異を認めた。両親の検索は未施行である。臨床的にMWSが疑われる症例においてもダイレクトシーケンスにおいてNLRP3変異が認められない際にはNLRP3体細胞モザイクの検索が必要と考えられた。

IKBA遺伝子異常（外胚葉形成不全免疫不全症）に対し非血縁者間骨髄移植を施行した1例

Allogeneic hematopoietic transplantation for EDA-ID associated with IKBA gene mutation.

東京医科歯科大学小児科)),

大川 哲平、遠藤 明史、富澤 大輔、今井 耕輔、
高木 正稔、長澤 正之、森尾 友宏、水谷 修紀

【はじめに】外胚葉形成不全免疫不全症はNF- κ Bシグナルの低下により発症し、X連鎖性劣性遺伝のNEMO (IKBK) 遺伝子異常と、より重症型とされる常染色体優性遺伝のIKBA遺伝子異常があり、多くは前者である。

外胚葉形成不全と易感染性のほか炎症性腸炎を合併することが知られており、細菌感染や抗酸菌感染、ヘルペス属などのウイルス感染が重症遷延化し生命予後を左右する。根治的治療として造血細胞移植が選択されるものの至適移植法は定まっておらず、過去の報告では生着不全や移植関連合併症などが多く、移植後の生存率は約半数ほどである。NEMO遺伝子異常に対する移植は本邦でも数例施行されているが、IKBA遺伝子異常に対する移植の報告は世界でも数例のみで本邦初である。今回、当科で施行したIKBA遺伝子異常の移植経過について報告する。

【症例】1歳6ヶ月男児。特記すべき家族歴なし。生後1ヶ月頃から肺炎・中耳炎を繰り返し、外表奇形も認めたことからBCG接種は施行しなかった。生後7ヶ月頃からは肛門周囲膿瘍、炎症性腸炎、体重増加不良を認め、生後8ヶ月時にIKBA遺伝子異常（ナンセンス変異）と診断された。定期的な免疫グロブリン補充や非定型抗酸菌などに対する感染予防を行い、消化態栄養剤およびIVHで栄養強化をはかった。体重は増加傾向となったものの、痔瘻からの肛門周囲膿瘍を反復し、移植時に肛門周囲膿瘍を認めた。

1歳3ヶ月時にHLA10アリル完全一致非血縁者間骨髄移植を施行、前処置：fludarabine 30mg/m²×5、melphalan 90mg/m²×2（いずれも体重補正）、r-ATG 2.5mg/kg×4、GVHD予防：tacrolimus、shortMTXで行った。大きな治療関連毒性はなく経過しday18に生着を認め、急性GVHDはGrade1（皮疹のみStage2）であった。Day50頃からEBV-DNAの増加を認めたが、リツキシマブ投与を行い軽快した。混合キメラ状態であるが、キメリズムは安定して経過しており、肛門周囲膿瘍および炎症性腸炎は著明に改善している。

骨髄移植後に腎組織の改善を認めた X連鎖性血小板減少症合併IgA腎症の一例

Histological improvement of IgA nephropathy associated with X-linked thrombocytopenia after BMT.

富山大学医学部小児科 >>>

星野 顕宏、金兼 弘和、大坪 慶輔、松倉 裕喜、宮脇 利男

【はじめに】X連鎖性血小板減少症（XLT）はWiskott-Aldrich症候群と同様にWASP遺伝子変異を認めるが、血小板減少のみを呈する。自己免疫疾患を合併することが知られており、中でもIgA腎症の頻度が高い。しかし、その長期的な臨床経過や腎組織の変化を検討した報告は乏しい。今回、XLTに合併したIgA腎症の一例を経験した。骨髄移植前後の腎組織像とともに報告する。

【症例】18歳男性。叔父（母の弟）が血小板減少性紫斑病、慢性腎不全（人工透析導入）と診断されていた。2歳時に紫斑を主訴に前医を受診して血小板数の低下を指摘され、以後血小板減少性紫斑病の診断で経過観察されていた。6歳時に当院を受診し、家族歴があることからWASP異常症を疑って遺伝子検査を施行した。WASPエクソン11のミスセンス変異を認め、XLTと診断した。血小板数は5~10万/ μ Lであり、易感染症も明らかでなかったため経過観察のみされていた。8歳時に肉眼的血尿を認め、腎生検を施行した。28個の糸球体すべてにメサンギウム領域の拡大や線維化などの異常所見がみられ、免疫染色でIgAの沈着を認めたためIgA腎症と診断し、以後PSLとアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与が開始された。薬剤開始時点での尿検査は尿蛋白と潜血はいずれも3+であった。その後蛋白尿は一旦消失したものの、薬剤の中止に伴って再度1+が持続していた。13歳時に両側頸部リンパ節腫脹を認め、生検の結果リンパ増殖症と診断した。PSLが投与され、同時に尿所見も正常化した。致死的ではないものの重度の合併症を認めるため、14歳時にBU、CY、TBI 3Gy、リツキシマブを前処置に非血縁者間HLA一致骨髄移植を施行した。GVHD予防にはFK506、MTX、PSLを使用した。16歳時に尿所見は正常であったが、再度腎組織を評価する目的で腎生検を施行した。糸球16個中2個に硝子化を認め、1個に半月体形成を認めたが、その他にメサンギウム領域の拡大などの異常は認めなかった。また、免疫染色でIgAの沈着は消失していた。現在、薬剤の投与なしで尿所見は正常である。

【考察】本症例はIgA腎症で予後不良といわれる強いメサンギウム増殖を認めたが、骨髄移植後には著明に改善していた。PSLや免疫抑制剤をはじめとする薬剤の影響も考えられるが、移植自体がIgA腎症を改善させた可能性も考えられる。XLTは造血幹細胞移植を施行しなくても長期生存率は高く、そのために移植の適応に関して議論がなされている。近年、XLTの大規模な後方視的検討により重症な合併症がまれではないことが報告され、XLTに合併したIgA腎症で早期に透析に至った症例も報告されている。XLTに合併したIgA腎症は移植を施行することで軽快し、長期的な腎予後の改善が得られる可能性がある。

RISTを施行した当科年長児および成人期WAS/XLT3症例の臨床的検討

Three adolescent WAS/XLT patients underwent reduced-intensity stem cell transplantation.

東北大学病院小児科 >>>

笹原 洋二、力石 健、北沢 博、内山 徹

東京医科歯科大学小児科 >>>

森尾 友宏

東北大学病院輸血部 >>>

峯岸 正好

宮城県南中核病院小児科 >>>

久間木 悟

東北文化学園大学 >>>

土屋 滋

Wiskott-Aldrich症候群 (WAS) およびX連鎖性血小板減少症 (XLT) に対する造血幹細胞移植は幼少期を過ぎると合併症の増加によりその成績が低下し、また混合キメラの状態での自己免疫疾患の合併が報告されている。治療関連毒性 (RRT) および長期的晩期障害を減らすべく、骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植 (RIST) が行われているが、WAS/XLTに対するRISTのまとまった報告は少ない。今回当科にて年長児および成人期のWAS/XLT3症例に対して、Fludarabine 30mg/m²x5days、Cyclophosphamide 60mg/kgx2days、TBI 4Gy (2x2Gy) x1dayによる同じ前処置を選択し、安全にRISTを施行して完全キメラを達成したので報告する。

【症例1】23歳男児。18歳時にWASの診断。20歳時にDLBCLを合併し、化学療法にて寛解後、HLA一致血縁同胞ドナーからの骨髄移植を施行した。GVHD予防はCyA+short term MTX、輸注CD34陽性細胞は0.8x10⁶/kg。移植後day16で生着、急性GVHDやRRTを認めなかった。完全キメラを達成し、移植後2年半無病生存中。

【症例2】23歳男児。8歳時にWASの診断、御家族の希望で移植は行わなかった。2度の異なるDLBCLを合併し、化学療法にて寛解後、HLA6/8抗原一致の臍帯血移植を施行した。GVHD予防はFK506+short term MTX、輸注有核細胞は2.0x10⁷/kgであった。移植後day17で生着、急性GVHDなくRRTも軽微であった。完全キメラを達成し、移植後7カ月無病生存中。

【症例3】10歳男児。難治性ITPの治療を受けたが、WASP Exon11にミスセンス変異を認めXLTと診断した。自己免疫性血小板減少症の合併による出血傾向がコントロール困難のため、HLA7/8抗原一致の臍帯血移植を施行した。GVHD予防はFK506+short term MTX、輸注有核細胞は2.0x10⁷/kg。移植後day20で生着、急性GVHDや粘膜障害による出血なく、他のRRTも軽微であった。完全キメラを達成し、レシピエント自己抗体の消失する移植後約2カ月で血小板増加を認めた。

WAS症例は黄色ブドウ球菌などの感染および出血傾向のリスクから、粘膜障害の少ないレジメンを選択する事が重要であり、かつ完全キメラを達成する事が求められる。当科3症例ではFlu+CY+low-dose TBIによる前処置により、粘膜障害やRRTは軽微であり、最終的に完全キメラを達成でき、幼少期以降のWAS/XLT症例に対して安全に移植が施行出来ることが示唆された。今後本邦のRIST症例について、至適前処置とその有用性について検討することが重要である。

慢性肉芽腫症4例に対する 同種造血幹細胞移植の経験

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease, four cases.

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科)))

安井 直子、加藤 元博、森 麻希子、秋山 康介、
関 正史、高橋 寛吉、康 勝好、花田 良二

埼玉県立小児医療センター感染・免疫科)))

高野 忠将、田中 理砂、大石 勉

【諸言】慢性肉芽腫症 (CGD) の根治療法は同種造血幹細胞移植 (HSCT) である。支持療法の向上によりHSCTの安全性は増したものの、前処置、移植時期、移植源などに関して議論が残る。当院ではこれまで4例のCGDに対してHSCTを経験した。臨床経過を報告する。

【症例1】乳児期より肛門周囲膿瘍を反復しCGDと診断した。8歳時にTBI (12Gy) +CYの前処置後にHLA1抗原不一致同胞より同種骨髄移植 (BMT) を施行した。day13に生着を確認した。非血液毒性の有害事象はgrade1の粘膜障害のみであった。day27に化学発光法で活性酸素産生能の回復を確認した。数年後に二次がん (骨肉腫) を発症し死亡した。

【症例2】乳児期に肛門周囲膿瘍を反復しCGDと診断した。5歳時にALG+CY+Fluによる前処置を施行後、HLA一致同胞よりBMTを施行した。day12に生着を確認した。非血液毒性の有害事象はgrade1の粘膜障害のみであった。day60の骨髄検査でドナータイプが3.3%と低下し、day151に施行した化学発光法検査、NBT還元能検査は正常の10%程度であった。6年後に二次性生着不全と原疾患の再燃を来し、Flu+CY+TBI (6Gy) による前処置後、同一ドナーから再移植を施行した。再移植後3年が経過し、ドナータイプ30%程度で殺菌能は正常である。

【症例3】新生児期より肛門周囲膿瘍、肺膿瘍を反復しCGDと診断した。肺病変の残存する状態で7歳時にFlu+CY+TBI (3Gy) による前処置を施行後、HLA一致同胞よりBMTを施行した。day13に生着を確認した。血液毒性以外の重篤な有害事象を認めなかった。day60にはドナータイプ83%であり、化学発光法で殺菌能の回復を確認し、肺病変も消失した。

【症例4】乳児期に肺炎や腸炎を反復しCGDと診断した。腸炎のコントロールが不良であり腎機能低下も認めた。3歳時にTBI (3Gy) +Flu+CY+ATGの前処置を施行後、非血縁ドナー (血清型一致、遺伝子型1アリル (DRB1) 不一致) からBMTを施行予定である。当日経過を報告する。

【考察】CGDに対するHSCTは、骨髄破壊的前処置 (MAC) 後のHLA一致同胞をドナーとした移植が主であった。しかしMACでは、症例1のような二次がんを含む晩期障害が必発であり、このような観点からは骨髄非破壊的前処置 (RIC) が考慮される。症例2のように生着不全率が高くなる危険性はあるものの、CGDでは移植前に感染症や炎症性疾患による臓器障害を伴う症例もあり、治療毒性を考慮するとRICの果たす役割は大きいと考えられる。現時点でCGDに対する移植前処置に統一された見解はないが、我々の経験ではいずれの移植の場合も急性期の有害事象は許容範囲であった。代替ドナーからの移植に対する前処置も含め、症例ごとに適切な方法を選択できるよう今後の症例の蓄積が望まれる。

フローサイトメトリーによる p47phox発現解析の試み

Flow cytometric analysis of p47phox expression.

金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)))

和田 泰三、村岡 正裕、榊原 康久、
東馬 智子、谷内江 昭宏

慢性肉芽腫症 (CGD) の診断は、一般に病歴や食細胞の活性酸素産生能の低下等から本症を疑い、欠損蛋白の同定、遺伝子解析により行われる。欠損蛋白の同定では、flavocytochrome b558に対する単クローン抗体7D5を用いたフローサイトメトリー解析が、gp91phox、p22phox欠損型に対して簡便で有用である。

しかし、その他の病型では、比較的煩雑なWestern blot法を用いる必要がある。そこで今回、当科で経過観察中のp47phox欠損型CGD患者の末梢血を用いて、フローサイトメトリーによるp47phox発現解析が可能か否かを検討した。

患者は現在31歳の女性である。幼少期より口内炎、湿疹様皮疹を、小学校高学年より中耳炎～外耳道炎、皮膚感染症を繰り返すようになり、16歳時にp47phox欠損型CGDと診断された。健常人と患者より末梢血を採取し、単核球と顆粒球に分離後、抗p47phox抗体を用いて細胞内のp47phox発現を解析した。

p47phoxの発現は、健常人では顆粒球、単球、リンパ球の一部に認められたが、p47phox欠損型CGD患者では全く発現が認められなかった。gp91phoxの発現は両者とも正常であった。従来、p47phoxは食細胞とB細胞に発現するとされるが、実際、多重染色による解析からリンパ球ではB細胞のみにp47phox発現が認められた。この発現パターンは、gp91phoxの発現と同様であった。分離操作による死細胞の混入から、顆粒球より単球やB細胞の方がp47phox発現解析は容易であった。本邦におけるp47phox欠損型CGDの頻度は、約5～6%と高くないが、遺伝子解析の前に行われる病型診断に、フローサイトメトリーによるp47phox発現解析は簡便であり有用であると考えられた。今後、同様にp67phox発現解析が可能であるか検討していく予定である。



次世代シーケンサーを用いた迅速モザイク遺伝子診断パイプラインの構築

Development of a pipeline for rapid diagnosis of mosaicism using a next generation sequencer.

理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター)))

京都大学医学部)))

理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさDNA研究所)))

土方 敦司

井澤 和司、西小森 隆太

小原 収

原発性免疫不全症における早期の確定診断は、適切な治療法を選択する上で極めて重要である。そのためには、迅速かつ正確な遺伝子検査が必要不可欠である。しかしながら、従来の遺伝子配列解析法は、時間と人的コストがかかる点が問題となっている。特に、CINCA症候群 (Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome) における変異未同定患者の約7割にNLRP3遺伝子の体細胞モザイク変異が認められたという事実は、サブクローニングによる従来法で迅速に変異を同定することは現実的には不可能であり、次世代のモザイク遺伝子診断法の開発を強く求めている。

そこで本研究では、次世代シーケンシング技術が酵素反応場を超並列化していることを利用して、次世代シーケンサー (Roche 454 Genome Sequencer FLX) を用いた迅速かつ正確なモザイク遺伝子変異同定パイプラインを構築した。この目的では、見かけ上低いアリル頻度で起きている変異をどのようにしてシーケンシングエラーと区別するかが鍵となる。そこで我々は、変異が見られない健常人の検体から得た配列データから見積もったエラーの統計量から、見つかった個々の変異の信頼性を統計的に評価する方法を開発した。この方法を既知のヘテロおよびモザイク変異を持つCINCA患者の検体に適用したところ、すべてのヘテロおよびモザイク変異を同定することができた。次に、従来法では変異が見つからなかったCINCA患者に適用したところ、10人中4人に5-20%のアリル頻度の病因変異を実際に見いだすことができた。

本研究で構築した次世代シーケンサーによる遺伝子変異検出パイプラインは、NLRP3遺伝子のモザイク変異のみならずすべての遺伝子に対して適用可能であるため、次世代シーケンシングによる未知遺伝子変異原因探索に先だって、既知変異による症例を除外するためのスクリーニングなどにも大きく貢献するものと期待される。