

野論子, 関 正史, 真田 昌, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川 誠司, 滝田 順子: 次世代シーケンサーと SNP アレイを用いた横紋筋肉腫 3 例における初発/再発・転移巣の比較, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日~12 月 2 日 無し

35) 高橋 寛吉, 加藤 元博, 関 正史, 磯部 清孝, 安井直子, 森 麻希子, 秋山 康介, 康 勝好, 岸本 宏志, 内田 広夫, 滝田 順子, 佐藤 亜以子, 小川 誠司, 花田 良二: FGFR1 および PRDM14 の増幅を認めた rhabdoid rhabdomyosarcoma の一例, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日~12 月 2 日

36) 才田 謙, 松岡 大輔, 塚原 孝典, 野田 俊輔, 日高 義彦, 上條 祐司, 三浦 健一郎, 滝田 順子, 五十嵐 隆, 小池 健一. CLCN5 遺伝子変異を認めた同一家系内の Dent 病の 2 例(会議録/症例報告). 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)25 巻 1Suppl. Page232(2012.05)

37) 金子 英雄, 内田 靖, 大西 秀典, 深尾 敏幸, 谷内江 昭宏, 清河 信敬, 滝田 順子, 山崎 直也, 田内久道, 近藤 直実. 本邦における Bloom 症候群の実態調査(会議録). 日本小児アレルギー学会誌(0914-2649)26 巻 3 号 Page506(2012.08)

38) 三浦 健一郎, 張田 豊, 高橋 和浩, 滝田 順子, 五十嵐 隆. 常染色体劣性遠位尿管性アシドーシスの臨床像と遺伝子変異の解析(会議録). 日本腎臓学会誌(0385-2385)54 巻 3 号 Page233(2012.04)

39) 倉田 盛人, 菅野 陽平, 高原 智子, 後飯塚 僚, 北村 大介, 滝田 順子, 林 泰秀, 北川 昌伸, 中村 卓郎. preB 細胞性リンパ性白血病(preB-ALL)発症における BLNK と C/EBP β の協調作用(会議録). 日本病理学会会誌(0300-9181)101 巻 1 号 Page292(2012.03)

40) 滝田 順子. 【造血器腫瘍の新たな分子病態とその臨床的意義】 白血病、MDS における IDH1/2 変異の分子病態と臨床的意義(解説/特集). 血液内科(2185-582X)64 巻 2 号 Page133-138(2012.02)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|-------------------|---------------------------------------|-----------|------------------------|--------|-----|------|-----------|
| 金子英雄 | 色素脱失を伴う免疫不全症 | 近藤直実、平家俊男 | 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 | 診断と治療社 | 東京 | 2012 | 156 - 158 |
| 金子英雄 | DNA 修復障害 | 近藤直実、平家俊男 | 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 | 診断と治療社 | 東京 | 2012 | 248 |
| 金子英雄 | 毛細血管拡張性小脳失調症 (ataxia-telangiectasia) | 近藤直実、平家俊男 | 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 | 診断と治療社 | 東京 | 2012 | 249-250 |
| 金子英雄 | Bloom 症候群 | 近藤直実、平家俊男 | 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 | 診断と治療社 | 東京 | 2012 | 251-252 |
| 金子英雄 | 毛細血管拡張性運動失調症 | 井村裕夫 | 症候群ハンドブック | 中山書店 | 東京 | 2011 | 34-35 |
| 加藤善一郎, 大西秀典, 近藤直実 | 自己炎症性疾患総論 | 近藤直実、平家俊男 | 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 | 診断と治療社 | 東京 | 2012 | 62-66 |
| 加藤善一郎, 大西秀典, 近藤直実 | ヒトパピローマウイルス易感染症 (WHIM 症候群・疣贅状表皮発育異常症) | 近藤直実、平家俊男 | 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 | 診断と治療社 | 東京 | 2012 | 115-116 |
| 加藤善一郎, 近藤直実 | 分子標的治療とその機序 | 近藤直実 | アレルギー疾患の免疫療法と分子標的療法 | 診断と治療社 | 東京 | 2012 | 21-26 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|----------------------------------|----------|-----------|------|
| 金子英雄 | 免疫不全を伴う特徴的な症候群 —毛細血管拡張症、Bloom 症候群— | 小児科診療 | 76 | 413-418 | 2013 |
| 金子英雄 | Bloom 症候群 | 別冊日本臨床 先天代謝異常 症候群（第2版 ） | No. 19 | 641-644 | 2012 |
| 金子英雄 | ロスムンド・トムソン症候群 | 別冊日本臨床 先天代謝異常 症候群（第2版 ） | No. 19 | 681-683 | 2012 |
| 金子英雄 | ブルーム(Bloom)症候群 | 別冊日本臨床 血液症候群（第 2版） | No. 22 | 297-299 | 2013 |
| 金子英雄 | Good 症候群（免疫不全症を伴う胸腺腫） | 別冊日本臨床 血液症候群（第 2版） | No. 22 | 300-303 | 2013 |
| 大西秀典、寺本貴英、久保田一生、山本崇裕、渡邊凜倫子、加藤善一郎、金子英雄、近藤直実 | 原発性（先天性）免疫不全症の分類 — 2012 update— | 小児科診療 | 75 | 2320-2337 | 2012 |
| Tanaka H, Shimazawa M, Takata M, Kaneko H, Tsuruma K, Ikeda T, Warita H, Aoki M, Yamada M, Takahashi H, Hozumi I, Minatsu H, Inuzuka T, Hara H. | ITIH4 and Gpx3 are potential biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. | J Neurol | In press | | 2013 |

| | | | | | |
|---|--|----------------|-------------------------------|-----------|------|
| Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y, Ohara O, Seishima M, Kaneko H, Fukao T, Kondo N | Autosomal-dominant chronic mucocutaneous candidiasis with STAT1-mutation can be complicated with chronic active hepatitis and hypothyroidism. | J Clin Immunol | 32 | 1213-1220 | 2012 |
| Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kanda K, Ozeki M, Mizuta K, Hirose Y, Kaneko H, Kondo N. | Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive kaposiform hemangioendothelioma of the temporomastoid region: Case report and review of the literature. | Head and Neck | doi: 10.1002/hed .23107 | | |
| Teramoto T, Matsui E, Fukao T, Sakai K, Yonezawa H, Kato Z, Ohnishi H, Kaneko H, Kondo N, Azuma J, Nishima S | Repeated-Dose Pharmacokinetics of Inhaled Ciclesonide (CIC-HFA) in Japanese Children with Bronchial Asthma: A Phase I Study. | Allergol Int | 61 | 619-624 | 2012 |
| Iijima K, Yamada H, Miharuru M, Imadome KI, Miyagawa Y, Akimoto S, Kobayashi K, Okita H, Nakazawa A, Fujiwara S, Fujimoto J, Kiyokawa N | ZNF385B is characteristically expressed in germinal center B cells and involved in B-cell apoptosis. | in press | | | |

| | | | | | |
|---|---|----------------------|----------|---------|------|
| Sato B, Katagiri YU, Iijima K, Yamada H, Ito S, Kawasaki N, Okita H, Fujimoto J, Kiyokawa N. | The human CD10 lacking an N-glycan at Asn(628) is deficient in surface expression and neutral endopeptidase activity. | Biochim Biophys Acta | 1820 | 1715-23 | 2012 |
| Yamada H, Iijima K, Tomita O, Taguchi T, Miharu M, Kobayashi K, Okita H, Saito M, Shimizu T, Kiyokawa N. | Effects of insulin-like growth factor-1 on B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. | Int J Hematol | in press | | |
| Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S | Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma. | Oncogene | in press | | |
| Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y | CBL mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia. | Br J Haematol | 156 | 672-674 | 2012 |
| Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T | Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. | Clin Exp Nephrol | in press | | |

| | | | | | |
|--|--|---------------------|----|---------|------|
| Nada M, Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Kamatari YO, Tsutsumi N, Shirakawa M, Kondo N. | Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling. | Mol Immunol | 52 | 108-116 | 2012 |
| Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kawamoto N, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Funasaka T, Nakano H, Wong RW, Shirakawa M, Kondo N | TRAM Is Involved in IL-18 Signaling and Functions as a Sorting Adaptor for MyD88. | PloS One | 7 | e38423 | 2012 |
| Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, Wada T, Yachie A, Imai K, Ariga T, Santisteban I, Hershfield MS, Miyawaki T. | Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. | Pediatr Transplant. | 17 | E29-32 | 2013 |
| Kawai T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T, Izawa K, Murakami T, Okamoto S, Mori Y, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Ohmori K, Nakahata T, Heike T | Multiple reversions of an IL2RG mutation restore T cell function in an X-linked severe combined immunodeficiency patient. | J Clin Immunol. | 32 | 690-697 | 2012 |

| | | | | | |
|---|---|-------------------|----------|---------|------|
| Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. | Three Japanese patients with beta- ketothiolase deficiency whoshare a mutation c. 431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylvcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. | JIMD reports | 3 | 107-115 | 2012 |
| Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. | Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts | Hum Mutat | in press | | |
| Ozeki M, Kando K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N. | Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. | Tohoku J Exp Med. | 229 | 61-66 | 2013 |
| 黒岡定浩、並川健二郎、堤田 新、田中亮多、加藤潤史、山崎直也 | 当科における過去10年の乳房外 Paget 病に対する治療経験 | 日本皮膚科学会雑誌 | 122 | 2891-97 | 2012 |
| 堤田新、並川健二郎、山崎直也、加藤潤史、田中亮多 | メラノーマにおける腋窩センチネルリンパ節転移陽性例に対する郭清範囲 | Skin Cancer | 27 | 215-217 | 2012 |

| | | | | | |
|--|---|------------|-------|---------|------|
| Namikawa K, Yamazaki N, Nakai Y, Ihn H, Tomita Y, Uhara H, Takenouchi T, Kiyohara Y, Moroi Y, Yamamoto Y, Otsuka F, Kamiya H, Iizuka H, Hatta N, Kadono T | Prediction of additional lymph node positivity and clinical outcome of micrometastases in sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: A multi-institutional study of 450 patients in Japan | J Dermatol | 130-7 | 39 | 2012 |
| Uhara H, Yamazaki N, Takata M, Inoue Y, Sakakibara A, Nakamura Y, Suehiro K, Yamamoto A, Kamo R, Mochida K, Takenaka H, Yamashita T, Takenouchi T, Yoshikawa S, Takahashi A, Uehara J, Kawai M, Iwata H, Kadono T, Kai Y, Watanabe S, Murata S, Ikeda T, Fukamizu H, Tanaka T, Hatta N, Saida T | Applicability of radiocolloids, blue dyes and fluorescent indocyanine green to sentinel node biopsy in melanoma. | J Dermatol | 39 | 336-338 | 2012 |

IV. 研究成果の刊行物・別冊

IV リンパ球の異常

リンパ球機能異常と類縁疾患

原発性免疫不全症候群

ブルーム (Bloom) 症候群

Bloom syndrome

Key words : 小柄な体型, 日光過敏性紅斑, 免疫不全症, 高発癌, 姉妹染色分体組換え

金子英雄

IV

リンパ球の異常

1. 概 念

Bloom 症候群は, 生下時からの小柄な体型, 日光過敏性紅斑, 免疫不全症を特徴とする, 常染色体劣性の遺伝性疾患である¹⁾. なかでも, 際立った特徴は, 癌腫の合併が高率に認められることである. 欧米での報告では, 20 歳代までに, 約半数が何らかの癌腫を合併すると報告されている. 病因遺伝子は, 遺伝子の複製・修復に必須な RecQ ヘリカーゼファミリーに属する BLM 遺伝子である²⁾. RecQ ヘリカーゼファミリーには, 早老症を特徴とする Werner 症候群の病因遺伝子 WRN や, 小柄な体型, 特徴的な皮疹(poikiloderma)を示す Rothmund-Thomson 症候群の病因遺伝子 RecQL4 が属している. Bloom 症候群は遺伝性高発癌症候群, 家族性腫瘍, ヘリカーゼ病, 遺伝子修復異常症, 染色体脆弱症候群といった区分に分類されることも多い³⁾.

2. 疫 学

厚生労働省の難治性疾患克服事業で, 全国の小児科, 皮膚科, がん診療拠点病院に, アンケートを送り, 集計したところ, 9 家系 10 症例の Bloom 症候群の確定例を把握している⁴⁾. アシケナージジュイッシュでは保因者が約 100 人に 1 人とされている. German らが行っている世界の Bloom 症候群の登録では, 134 人が登録されている⁵⁾.

3. 病 因

RecQ ヘリカーゼファミリーに属する BLM 遺伝子の障害により発症する. BLM 遺伝子は 15q26.1 に位置し, 1,417 個のアミノ酸をコードしている. 分子量は約 160 kDa であり, 中央にヘリカーゼモチーフを有し, C 末に basic なアミノ酸領域があり, 核移行シグナルとして機能している⁶⁾. 我が国の Bloom 症候群の患者の BLM 遺伝子変異を解析したところ, 16 allele 中 9 allele が 631delCAA だった. 我が国に共通な遺伝子変異と考えられた. アシケナージジュイッシュには BLMash と呼ばれる 2281delATCTGAinsTAGATTC の共通変異が高率に認められる.

4. 病 態

BLM タンパクは姉妹相同組換えの抑制に必須のタンパクである. また, BLM の障害されている細胞では姉妹相同組換え以外の他の染色体異常も生じやすい. BLM タンパクは他の遺伝子の複製・修復にかかわるタンパクと複合体を形成して機能している⁷⁾. 特徴的な症状として日光過敏性紅斑(多くは頬部に対称的)がある. 加齢に伴い消失することもある. 生下時からみられる均整のとれた小柄な体型が認められる. 多くの症例は, 生下時の体重が 2,500 g 未満の低出生体重児である. 免疫不全症も特徴とされているが, 我が国での集計では, 易感染の程度

Hideo Kaneko: Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Nagara Medical Center 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部

0047-1852/13/¥60/頁/JCOPY

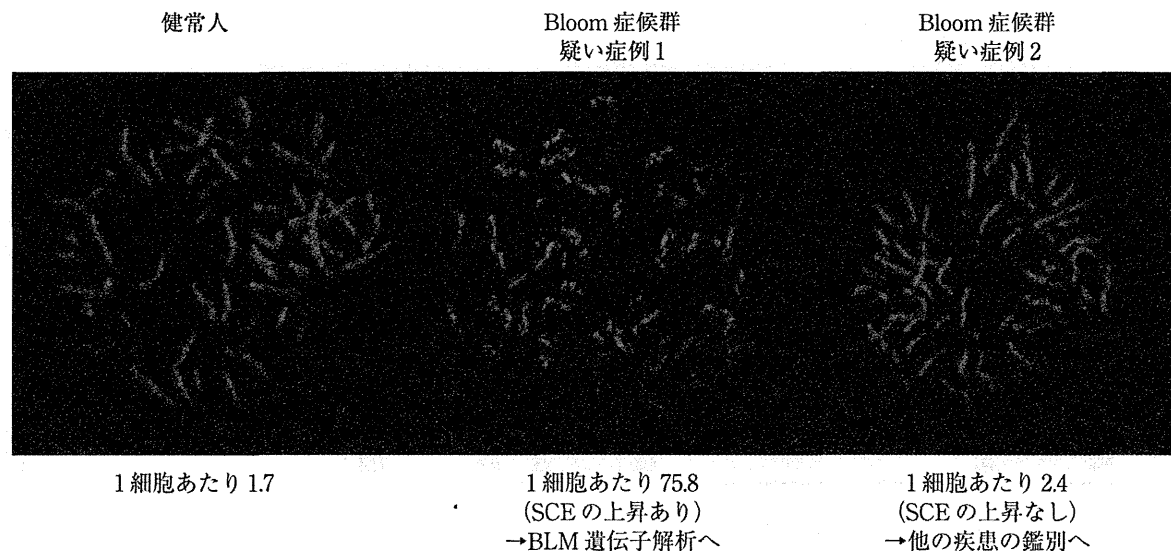


図1 Bloom 症候群における姉妹染色分体組換え(SCE)の頻度の上昇

はそれほど強くなかった。我が国の集計では、骨髄異形成症候群が2例に認められていた。また、鳥様顔貌といわれる特徴的な顔貌が認められることもある。糖尿病は10例中5例に認められ、特徴的な合併症である。I型、II型の糖尿病とも認められていた。性腺機能低下(早期の閉経、不妊)、若年性白内障、慢性肺疾患も本症を疑わせる所見となる。癌腫の種類は、欧米での報告では、基礎疾患を有しない各年齢に発症する癌腫の発症がすべて高率になるとされている。すなわち、若年では、白血病・リンパ腫などの、肉腫が高率に認められ、成人以降は、大腸癌、肺癌といった上皮系の腫瘍が高率に発症するとされている。我が国の集計では、10例中6例にB細胞系のリンパ腫が認められた。

5. 鑑別診断と確定診断

血清IgM 50mg/dL以下が半数以上に認められ、Bloom 症候群の免疫不全の特徴と考えられた。Bloom 症候群を疑った場合は、姉妹染色分体組換えの頻度の検査を行う。組換えの頻度は、Bloom 症候群では、健常人と比較して数十倍に増加している(図1)。

姉妹染色分体組換えの頻度の上昇が認められた場合は、暫定的にBloom 症候群とする。最終的には、BLM 遺伝子の検索を行い確定診断と

する。鑑別として、RecQヘリカーゼ遺伝子異常により、発症するRothmund-Thomson 症候群、Werner 症候群などを鑑別する。Cockayne 症候群、Fanconi 症候群、毛細血管拡張性失調症、色素性乾皮症、先天性角化症などの遺伝子の複製・修復に関与する遺伝子の障害による疾患が、一部同様な表現型を有することから鑑別に上がる。しかし、姉妹染色分体組換えの頻度の上昇は、Bloom 症候群に特徴的である。以上の知見を基にして、厚生労働省の難治性疾患克服事業の一環として、Bloom 症候群の診断指針を作成した(図2)。

6. 治療と予後

対症療法が基本となる。発癌に対して早期に発見し、早期に治療することが基本方針である。血液検査、各種の画像検査を定期的に行う。放射線感受性がataxia-telangiectasiaほどではないが認められるとの報告もあり、放射線を用いる検査は必要最低限とし、エコー、MRIなどを用いる。発癌した場合の治療法として、どのようなプロトコルを用いるかに関して、明らかなエビデンスはない。多くはその症例ごとに対応されている。抗癌剤に対する感受性が亢進していると考えられるため、著者らの症例も含めて通常のプロトコルの半量程度で行われるこ

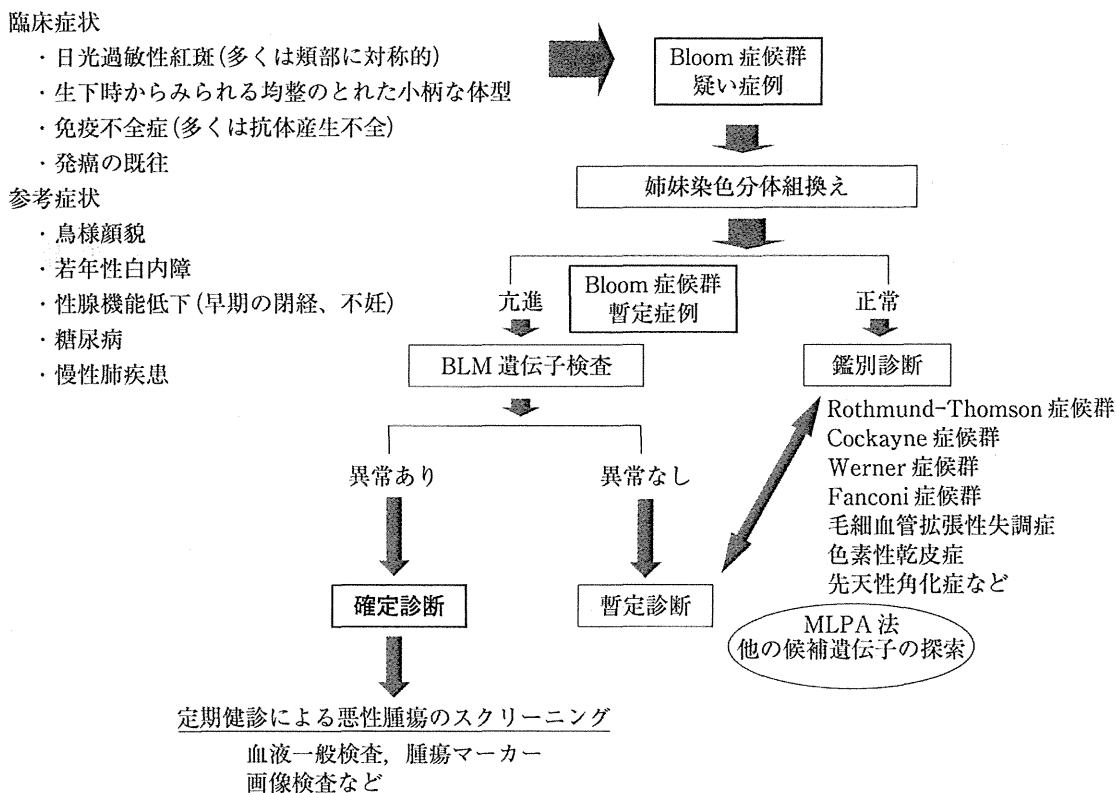


図2 Bloom 症候群診断指針

とが多い⁸⁾。今後、症例を集積しての検討が必要と考えられる。発癌に対して早期から対処することによって、QOLの向上、予後の改善につながる可能性があると考えられる。

■ 文 献

- 1) Bloom D: Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs. *Am J Dis Child* **88**: 754-758, 1954.
- 2) Ellis NA, et al: The Bloom syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* **83**: 655-666, 1995.
- 3) German J: Bloom syndrome: a mendelian prototype of somatic mutational disease. *Medicine (Baltimore)* **72**: 393-406, 1993.
- 4) 金子英雄(研究代表者): 遺伝子修復異常症(Bloom 症候群, Rothmund-Thomson 症候群, RAPADILINO 症候群, Baller-Gerold 症候群)の実態調査, 早期診断法の確立に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 平成23年度 総括・分担研究報告書.
- 5) German J, et al: Syndrome-causing mutations of the BLM gene in persons in the Bloom's syndrome registry. *HumMutat* **28**: 743-753, 2007.
- 6) Kaneko H, et al: BLM(the causative gene of Bloom syndrome) protein translocation into the nucleus by a nuclear localization signal. *Biochem Biophys Res Commun* **240**: 348-353, 1997.
- 7) Wang Y, et al: BASC, a super complex of BRACA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev* **14**: 927-939, 2000.
- 8) Kaneko H, Kondo N: Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. *Expert Rev Mol Diagn* **4**: 393-401, 2004.

IV リンパ球の異常

リンパ球機能異常と類縁疾患

原発性免疫不全症候群

Good 症候群 (免疫不全症を伴う胸腺腫)

Good syndrome (immunodeficiency with thymoma)

Key words : 免疫不全症, 自己免疫疾患, 胸腺腫, 腫瘍随伴症候群,
日和見感染

金子英雄

1. 概 念

胸腺腫は胸腺上皮の腫瘍であり, 様々な免疫学的異常を伴う。胸腺腫を有する免疫不全症は Good が 1954 年に報告したのが最初で¹⁾, Good 症候群とも呼ばれている。液性免疫と細胞性免疫の両者が障害されていることが多い, 主として成人に発症する, 免疫不全は胸腺腫の摘除前または摘除後のどちらの場合からでも発症するといった特徴がある。胸腺腫の悪性度は低い, 骨髓機能の異常による血液症状とリンパ球の減少を伴い, 多くは B 細胞の分化障害により, 無あるいは低ガンマグロブリン血症を呈する。また, 細胞性免疫の低下も示す。胸腺腫の出現と免疫不全の発症は相互に関連していると考えられるが, その機序は明らかでない。以前は, common variable immunodeficiency に包含されていたが, 最近では, 抗体産生不全症の中の一つの病型として独立して位置づけられている²⁾。

2. 疫 学

2007 年の厚生省原発性免疫不全症候群の登録によると, 我が国では男性 5 例, 女性 6 例の計 11 例が登録されている³⁾。本症は良性胸腺腫と無あるいは低ガンマグロブリン血症, 遅延型過敏反応の低下を伴う症候群であるが, その亜型として IgA のみの欠損例, 高ガンマグロブリン血症を伴う症例が報告されている。したがって, Good 症候群は狭義には胸腺腫を伴う抗体

産生不全症であるが, 広義には胸腺腫を伴う免疫グロブリン異常症と定義される。海外での報告では, 胸腺腫に免疫グロブリン低下が合併する割合は, 6-11% と推定されている⁴⁾。

3. 病 因

通常は 40 歳以上 (平均 50 歳前後) にみられる。家族内発症がみられる場合もあるが, 遺伝形式は明らかでない場合も多い。胸腺腫瘍の 30-40% に多彩な腫瘍随伴症候群 (paraneoplastic syndrome) の合併が認められる (表 1)⁵⁾。腫瘍随伴症候群は, 重症筋無力症 (35%), 赤芽球癆 (50%), 免疫不全 (5-10%) の 3 疾患が主要なものである。胸腺腫と免疫不全は何らかの関係があると考えられる。しかし, 胸腺腫の摘出によっても免疫不全は改善されずむしろ悪化した症例が報告されている。遺伝的要因を含め病因は不明である。Good 症候群に, 特異的に V β 8 の CD8 細胞がクローナルに増殖していることが, B 細胞の減少に関連しているという報告がある⁶⁾。また, 著者らは末梢血中に IL-4 などを主として分泌する Th2 タイプの T 細胞分画の減少を報告した⁷⁾。T 細胞のヘルパー作用の障害が抗体産生不全の一因である可能性がある。

4. 病 態

胸腺腫そのものは, 通常臨床症状を呈さないため, 胸部 X 線撮影時に偶然発見されるか, 剖検時に発見されることが多い。Good 症候群に

Hideo Kaneko: Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Nagara Medical Center 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部

表1 胸腺腫にみられる腫瘍随伴症候群(文献⁹⁾より引用)

| |
|-----------------|
| 血液疾患 |
| 赤芽球癆 |
| 汎血球減少 |
| 自己免疫性溶血性貧血 |
| 悪性貧血 |
| 神経疾患 |
| イートン・ラムパード症候群 |
| アイザック症候群 |
| 末梢神経疾患 |
| 辺縁体脳炎 |
| 脊髄神経根症 |
| 内分泌疾患 |
| 甲状腺亢進症 |
| 汎下垂体機能低下症 |
| アジソン病 |
| 思春期早発症 |
| 免疫疾患 |
| 重症筋無力症 |
| 抗体生不全症(Good症候群) |
| 関節リウマチ |
| 皮膚筋炎 |
| 多発性筋炎 |
| 全身性硬化症 |
| SLE |
| 心筋炎(巨細胞性) |
| 高安病 |
| シェーグレン症候群 |
| 消化器疾患 |
| ウィップル病 |
| 非熱帯性スプルー |
| 潰瘍性大腸炎 |
| 限局性腸炎 |
| その他の疾患 |
| 胸腺以外の悪性腫瘍 |
| ネフローゼ症候群 |
| 肥大型骨関節症 |
| サルコイドーシス |
| レイノー現象 |

おける感染症は必発で、上気道炎や皮膚、粘膜の感染がみられる。特に、慢性気管支炎、気管支肺炎の罹患がみられる。しばしば合併する慢性皮膚粘膜カンジダ症は、主としてT細胞機能低下による。

検査成績としては、液性免疫、細胞性免疫両者の障害を示すことが多い(表2)。胸腺腫は通常良性で、紡錘細胞型が多いが、時にリンパ球

細胞型やリンパ腫などの悪性像を示すこともある。リンパ節の組織像では胚中心の形成がみられず、形質細胞は消失し、傍皮質リンパ球も著減している。25%の症例に脾腫を認める。

B細胞の成熟障害により、末梢血中およびリンパ節胚中心での表面免疫グロブリン陽性細胞は著しく減少し無あるいは低ガンマグロブリン血症を呈する。T細胞に関しては数やサブセットには異常が認められないが、様々なレベルのT細胞機能不全を示すことが多い⁹⁾。

concanavalin A, phytohemagglutininなどのマイトジェンに対するリンパ球幼若化反応は低値を示す。ツベルクリン反応などの遅延型過敏反応は低下していることが多い。

5. 診断と鑑別診断

突然の免疫不全の発症、胸腺腫、低ガンマグロブリン血症をみた場合、Good症候群を考える。

合併症として、重症筋無力症、関節炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、潰瘍性大腸炎などの症状を示した報告がみられる。Good症候群の半数以上に造血系の異常が認められる。貧血(溶血性、低形成性、悪性、赤芽球癆)、白血球減少症(無顆粒球症、好酸球減少症、好塩基球減少症)は、半数に観察される。血小板減少症(20%)、汎血球減少症、好酸球増加症も報告されている。SLE、多発性関節炎、あるいは各種自己抗体陽性(抗赤血球、抗胸腺、抗核抗体、抗横紋筋抗体など)が認められる。更に、腫瘍性疾患の合併もみられる。悪性リンパ腫、骨髄腫、Kaposi肉腫、甲状腺腫瘍の合併が報告されている。

鑑別診断としては、Good症候群が成人で発症することが多いことから、続発性の免疫不全症、AIDS、リンパ腫との鑑別が常に問題となる。小児での発症の場合、重症複合型免疫不全症、CVIDなどとの鑑別が必要である。原発性免疫不全症のうち、病因遺伝子が明らかなものは、その解析をすることで、診断が可能な場合もある。小児例も報告されており、胸腺腫摘出後に水痘感染により死亡したとの報告がある。

表2 Good 症候群日本人症例の免疫学的検査のまとめ(文献^{7,8)}より引用)

| 症例 | 年齢 | 性別 | (%) | mg/dL | | | (%) | | | |
|-----|----|----|---------|-------|------|------|---------------|------|------|----------------|
| | | | 免疫グロブリン | IgG | IgM | IgA | CD3 or T cell | CD4 | CD8 | CD20 or T cell |
| 1 | 45 | M | 3.5 | 380 | 0 | 34 | | | | |
| 2 | 43 | F | 8 | low | low | low | | | | |
| 3 | 50 | F | 3.4 | 190 | 22 | 10 | 37.2 | | | 4.2 |
| 4 | 52 | M | | 800 | | | 76 | | | 2 |
| 5 | 69 | M | 1.8 | <200 | <40 | <30 | 83 | | | 0 |
| 6 | 60 | M | 11.3 | 960 | 72 | 130 | 77 | | | 17 |
| 7 | 59 | F | 5.2 | 660 | <40 | 60 | 93.7 | | | 9.5 |
| 8 | 31 | M | 5.4 | 504 | 18 | 70 | 41.3 | | | 11.3 |
| 9 | 65 | F | 1.8 | 500 | 34 | 96 | 63 | 26 | 41 | 19 |
| 10 | 73 | M | 6.1 | 279 | 45 | <2 | 87.9 | 30.7 | 50 | 3.9 |
| 11 | 71 | F | | 574 | <21 | <31 | | 18.1 | 70.7 | 2.5 |
| 12 | 57 | M | | 887 | 6.5 | 56 | | 27 | 55.8 | 2 |
| 13 | 78 | F | 8.6 | 522 | 58 | 39 | | 36 | 51.6 | |
| 14 | 49 | F | 6.4 | 320 | <5 | 11 | | | | |
| 15 | 53 | M | 7.1 | 598 | 14 | 49 | 79 | 26.1 | 48.6 | 3.2 |
| 16 | 63 | M | 6.1 | 544 | 39 | 4 | 76.9 | 43.7 | 37 | 0.9 |
| 自験例 | 56 | F | 4.1 | 178 | <5.5 | <7.1 | 71.1 | 24.5 | 58.8 | 1.4 |

免疫グロブリンの2つ以上のクラスの低値とB細胞数の低値が特徴である。

胸腺腫をみた場合、Good 症候群を念頭に置き、免疫系の精査が必要である⁹⁾。今まで正常な免疫能を有していた人が急に免疫不全を発症した場合、胸腺腫の有無についての検索が必要である。

6. 治療と予後

免疫不全(易感染、腫瘍の合併)、造血系異常、自己免疫疾患に対して治療が必要である。

1) 胸腺摘出

胸腺を摘出して免疫不全は改善されない。

圧迫症状が強い場合は、摘出が必要になる場合もある。合併する赤芽球癆、重症筋無力症に有効な場合があるが、逆に悪化した症例もあり、摘出にあたっては十分な注意が必要である¹⁰⁾。

2) ガンマグロブリン補充療法

血清ガンマグロブリンが低下している症例では、定期的に補充療法を行う。

3) 抗生剤の投与

真菌、ウイルスなど日和見感染が重症化しやすく、適切な抗生剤の投与を早期から行う。

■ 文 献

- 1) Good RA: Agammaglobulinemia—a provocative experiments of nature. Bull Univ Minn Hosp 26: 1-19, 1954.
- 2) Al-Herz W, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol 2: 54, 2011.
- 3) 岩田 力: 原発性免疫不全症候群症例登録調査. 厚労省特定疾患血液疾患調査研究班 原発性免疫不全症候群分科会. 平成19年度研究業績報告書, 2007.
- 4) Montella L, et al: B-cell lymphopenia and hypogammaglobulinemia in thymoma patients. Ann Hematol 82: 343-347, 2003.
- 5) Morgenthaler TI, et al: Thymoma. Mayo Clin Proc 68: 1110-1123, 1993.
- 6) Masci AM, et al: Clonal expansion of CD8+ BV8 T lymphocytes in bone marrow characterizes thymoma-associated B lymphopenia. Blood 101: 3106-3108, 2003.

- 7) Shimizu T, et al: [Analysis of T cell subset in a case of Good syndrome]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* **97**: 3052-3055, 2008.
- 8) Yamazaki K, et al: Good's syndrome with a block in the early stage of B cell differentiation and complicated by *Campylobacter fetus* sepsis. *Intern Med* **33**: 496-500, 1994.
- 9) Watta RG, Kelly DR: Fatal varicella infection in a child associated with thymoma and immunodeficiency (Good's syndrome). *Med Pediatr Oncol* **18**: 246-251, 1990.
- 10) Kitamura A, et al: Durable hypogammaglobulinemia associated with thymoma (Good syndrome). *Intern Med* **48**: 1749-1752, 2009.

IV

総説

原発性（先天性）免疫不全症の分類－2012 update－

おおにしひでのり*1てらもとたかひで*1くほたかすお*1やまもとたかひろ*1
 大西秀典*1寺本貴英*1久保田一生*1山本崇裕*1
 わたなべりんこ*1かとうぜんいち*1かねこひてお*2こんとう藤直実*1

Key words

原発性免疫不全症
 獲得免疫
 自然免疫
 自己炎症性疾患

要旨

ヒトの免疫システムは、自然免疫 (innate immunity) と獲得免疫 (acquired immunity) の二重構造で成り立っている。おもに遺伝的素因に起因して免疫機能の異常をきたす疾患を原発性（先天性）免疫不全症という。本稿では、原発性（先天性）の免疫不全症について最新の分類を紹介する。

はじめに

免疫とはあらゆる生物種が有する異物排除機能，すなわち生体防御機能のことであるが，ヒト（哺乳類）におけるそれは他の生物種と異なり高度に進化発展を遂げており，下等生物から存在する自然免疫 (innate immunity) に加え，哺乳類独自の獲得免疫 (acquired immunity) の2重構造で成り立っている。この免疫機能に異常をきたす疾患のことを免疫不全症とよぶが，それはおもに遺伝的素因に起因する原発性（先天性）免疫不全症と，薬剤（ステロイド製剤や免疫抑制剤など）や感染症（HIVウイルス感染症など），疾病（白血病など），老化による機能低下などに起因する2次性（後天性）免疫不全症に分けられる。

原発性免疫不全症は，数多くの疾患を内包する大症候群であり，その病因・病態はきわめて多形である。1970年以降，世界保健機構（World Health Organization:WHO）が主催する原発性免疫不全症に関する委員会ですべての疾患の病態に応じて分類・定義が行われてきたが，現在ではそれは国際免疫学会（The International Union of Immunological Societies:IUIS）に受け継がれ2年に1度委員会が開催され，その都度新しい分類表が呈示されている。われわれは，以前2007年に発表された原発性免疫不全症の分類表の日本語訳を

*1 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学，*2 国立病院機構長良医療センター臨床研究部

表1 原発性免疫不全症のカテゴリー (文献4) より引用)

| | | |
|---|---|---------------------------|
| 1 | combined immunodeficiencies | 複合免疫不全症 |
| 2 | well defined syndromes with immunodeficiency | 免疫不全症を伴うよく定義された症候群 |
| 3 | predominantly antibody deficiencies | 主として抗体不全症 |
| 4 | diseases of immune dysregulation | 免疫調節障害 |
| 5 | congenital defects of phagocyte number, function, or both | 食細胞の数, 機能, あるいはその両方の先天性障害 |
| 6 | defects in innate immunity | 自然免疫不全症 |
| 7 | autoinflammatory disorders | 自己炎症性疾患 |
| 8 | complement deficiencies | 補体不全症 |

報告したが¹⁾²⁾, その後2009年, 2011年に分類表は更新され³⁾⁴⁾, 疾患が追加, 再分類されてきているので, 本稿では最新の2011年度の分類表を新たに日本語訳したものを示す⁵⁾. 興味深いことに2011年度の分類表には, ごく少数の患者でしか同定されておらず (たとえばIKAROS欠損症は1例のみでしか報告されていない) 比較的エビデンスレベルの低いと思われる疾患も掲載されている. また近年, functional cloning や positional cloning といった従来型の手法により疾患責任遺伝子を同定していた時代から, 次世代シーケンサーを利用したエクソーム解析の時代になり, 飛躍的に遺伝子異常症例の解析事例が増えていることもあり, 次々に新しい疾患責任遺伝子が報告されている. そのため2011年度の分類表発行以後に報告されたもので検索し得たものを可能なかぎり本稿に記載し, 「原発性 (先天性) 免疫不全症の分類-2012 update-」としたので, 参考にしていただきたい.

原発性 (先天性) 免疫不全症の分類

原発性免疫不全症は, 以前は各疾患がそれぞれ六つのカテゴリー, すなわちT細胞およびB細胞の複合免疫不全症, 主として抗体不全症, その他のよく定義された免疫不全症候群, 免疫調節機能異常の疾患, 食細胞の数, 機能, あるいはその両者の異常, 補体不全症に分類されていた. 2003年以降, これらに加え自然免疫不全症, 自己炎症性疾患の二つのカテゴリーが追加されており, 合

計八つのカテゴリーで構成されている (表1)⁴⁾. 各カテゴリーの概要および分類表の補足説明を以下に述べる.

1. 複合免疫不全症 (combined immunodeficiencies) (表2)

そのカテゴリー名称のどおり, リンパ球のうちTリンパ球, Bリンパ球の両方の機能に異常が存在する免疫不全症群である. 本項の中心的な疾患は, T細胞がほぼ欠損し, かつ抗体産生不全を伴い (B細胞自体は存在する場合もある), とくに臨床的に重症と考えられる severe combined immune deficiency (以下, SCIDと略す) であるが, 疾患概念の拡大により必ずしもT細胞の欠損を伴わない (もちろんなんらかのT細胞の機能異常は伴うが) 疾患群も本項に含まれてきていることから, 2011年度の分類からカテゴリー名の “T細胞およびB細胞の” が外されている. 2009年度には新しいSCIDの責任遺伝子として Coronin-1A 欠損症と DNA PKcs 欠損症, EBウイルス感染によりリンパ球増殖を示すITK欠損症と, 高IgE症候群の責任遺伝子の一つである DOCK8がこのカテゴリーに追加され, さらに2011年度には好中球減少, B細胞とNK細胞の欠損, 非機能的T細胞をきたす複合免疫不全症としてIKAROS欠損症と, Mgイオンの流入不全に起因する免疫不全症であるMAGT1欠損症が, いずれもT細胞の機能に関連した異常を複合して有しているため, 本項に追加されている. 付加的にTリンパ球減少を伴う症候群として, DNA修復障害, NEMO異常症, 軟骨

表2 複合免疫不全症 (combined immunodeficiencies)

| | 疾患名 | T細胞 | B細胞 | 血清Ig | 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|----------------------------------|---|-------------------------|--|--|---|--|---|------------------------------|
| 1 | T ⁺ B ⁺ 重症複合免疫不全症(SCID) | | | | | | | |
| | a) γ c 欠損症 | 著明に減少 | 正常または増加 | 減少 | NK細胞が著明に減少: Leaky現象を伴う症例ではT細胞および/あるいはNK細胞が低下から正常範囲を示す, あるいはOmenn症候群を示すことがある | XL | IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 受容体の γ 鎖の欠損 | 300400 |
| | b) Jak3 欠損症 | 著明に減少 | 正常または増加 | 減少 | NK細胞が著明に減少: Leaky現象を伴う症例ではT細胞および/あるいはNK細胞が低下から正常範囲を示す | AR | JAK3 (Janus activating kinase 3) 遺伝子の欠損 | 600173 |
| | c) IL7R α 欠損症 | 著明に減少 | 正常または増加 | 減少 | NK細胞正常 | AR | IL-7受容体の α 鎖の欠損 | 146661 |
| | d) CD45 欠損症* | 著明に減少 | 正常 | 減少 | γ/δ T細胞正常 | AR | CD45 遺伝子の欠損 | 151460 |
| | e) CD3 δ */CD3 ϵ */CD3 ζ *欠損症 | 著明に減少 | 正常 | 減少 | NK細胞正常 γ/δ T細胞の欠損 | AR | T細胞抗原受容体複合体であるCD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ 鎖の欠損 | 186790, 186830, 186740 |
| f) Coronin-1 A 欠損症* | 著明に減少 | 正常 | 減少 | 胸腺は検出される | AR | 胸腺からのT細胞の流出障害とT細胞の運動性の欠損 | 605000 | |
| 2 | T ⁺ B ⁺ 重症複合免疫不全症(SCID) | | | | | | | |
| | a) RAG1/2 欠損症 | 著明に減少 | 著明に減少 | 減少 | Omenn症候群を示すことがある, γ/δ T細胞の増加: 自己免疫疾患, 肉芽腫 | AR | VDJ再構成の障害: リコンビナーゼ活性化遺伝子(RAG) 1または2の欠損 | 601457 |
| | b) DCLRE1C (Artemis) 欠損症 | 著明に減少 | 著明に減少 | 減少 | VDJ再構成の障害, 放射線感受性の亢進: Omenn症候群を示すことがある | AR | VDJ再構成の障害: DNAリコンビナーゼ修復蛋白であるArtemisの欠損 | 602450 |
| | c) DNA-PKcs 欠損症* | 著明に減少 | 著明に減少 | 減少 | (<i>scid</i> マウスで広く研究された欠損) | AR | VDJ再構成の障害: DNAリコンビナーゼ修復蛋白であるDNA-PKcsの欠損 | 600899 |
| | d) 細胞異形成症, AK2 欠損症 | 著明に減少 | 減少または正常 | 減少 | 顆粒球減少症, 難聴を伴うT細胞, B細胞, NK細胞の欠損 | AR | ミトコンドリアアデニル酸キナーゼ2の障害における, リンパ球, ミエロイド細胞の成熟障害(幹細胞障害) | 103020 |
| e) Adenosine deaminase (ADA) 欠損症 | 生直後から欠失しているか(完全欠損型変異), または進行性に減少 | 生直後から欠失しているか, または進行性に減少 | 進行性に減少 | NK細胞減少, 肋骨軟骨の境界部のフレアリング, 神経学的特徴, 聴覚障害, 肺と肝臓の症状: 部分的ADA欠損症では遅発性か軽やかな症状を示す | AR | ADA活性の欠損, リンパ球障害性の代謝産物の増加(dATP, s-アデノシルホモステイン) | 102700 | |
| 3 | Omenn症候群 | 存在する: ある程度制限された多様性がある | 正常または減少 | 減少: ただし, IgEの増加を除く | 紅皮症, 好酸球増加症, リンパ節腫脹, 肝脾腫 | AR | RAG1/2, Artemis, IL-7R α , RMRP, ADA, DNA ligase IV, γ cの機能減損型変異, あるいはDiGeorge症候群と関連: いくつかの症例では遺伝子変異が証明されていない | 603554 |
| 4 | DNA ligase IV 欠損症 | 減少 | 減少 | 減少 | 小頭症, 顔面奇形, 放射線感受性の亢進: Omenn症候群, または遅発性に臨床症状が発症することがある | AR | DNA ligase IVの欠損, NHEJ (non-homologous end joining) の障害 | 601837 |
| 5 | Cernunnos/NHEJ1 欠損症* | 減少 | 減少 | 減少 | 小頭症, 子宮内発育遅延, 放射線感受性の亢進 | AR | Cernunnos (NHEJ1) の欠損, NHEJ (non-homologous end joining) の障害 | 611291 |
| 6 | CD40 リガンド欠損症 | 正常: 進行性に減少 | IgM ⁺ とIgD ⁺ B細胞は存在するが, 他のアイソタイプは存在しない | IgMの増加または正常範囲, 他のアイソタイプは減少 | 好中球減少症, 血小板減少症, 溶血性貧血, 胆道・肝障害, 日和見感染 | XL | CD40 リガンド (CD40L) の欠損は, アイソタイプのスイッチングと樹状細胞のシグナル伝達障害をおこす | 300386 |
| 7 | CD40 欠損症* | 正常 | IgM ⁺ とIgD ⁺ B細胞は存在するが, 他のアイソタイプは存在しない | IgMの増加または正常範囲, 他のアイソタイプは減少 | 好中球減少症, 消化管および胆管・肝障害, 日和見感染 | AR | CD40の欠損は, アイソタイプのスイッチングと樹状細胞のシグナル伝達障害をおこす | 109535 |
| 8 | Purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症 | 進行性に減少 | 正常 | 正常または減少 | 自己免疫性溶血性貧血, 神経学的障害 | AR | PNPの欠損, 増加した毒性代謝物質(とくにdGTP)によるT細胞と神経の障害 | 164050 |
| 9 | CD3 γ 欠損症* | 正常, T細胞受容体発現の減少 | 正常 | 正常 | | AR | CD3 γ の欠損 | 186740 |