

# 食道潰瘍を反復した1型高IgE症候群の1例

A case of type 1 hyper-IgE syndrome with recurrent esophageal ulcer

岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 >>>

山本 崇裕

岐阜大学大学院医学系研究科 >>>

大西 秀典、寺本 貴英、桑原 秀次、久保田 一生、大塚 博樹、

川本 典生、加藤 善一郎、深尾 敏幸

金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 >>>

谷内江 昭宏

かずさDNA研究所 >>>

小原 収

【緒言】高IgE症候群（HIES）は、黄色ブドウ球菌による皮膚・肺の膿瘍の反復、難治性湿疹、IgE高値を3主徴とする原発性免疫不全症である。臨床的特徴により1型と2型に分類される。今回我々は、食道潰瘍を反復した1型HIES症例を経験したので報告する。

【症例】12歳男児。反復する皮下冷膿瘍のため当科受診。難治性湿疹、IgE高値、反復する肺炎、及び頻回の骨折歴よりHIESが疑われた。STAT3遺伝子にV637M変異をヘテロ接合性に認め、1型HIESと確定診断されている。現在までに4回、心窩部不快感を主訴として当科に入院し、いずれも内視鏡検査で食道潰瘍と診断された。初回入院時は、1型HIESに特徴的な真菌やヘルペスウイルス属に対する易感染性による感染性食道潰瘍を疑い、プロトンポンプインヒビター（PPI）、フルコナゾール（FLCZ）、ガンシクロビル（GCV）及びアシクロビル（ACV）を投与したが、後に真菌培養は陰性、HSV抗体価は既感染パターンを示し、CMV antigenemiaで陽性細胞は検出されなかった。2回目の入院時に、食道潰瘍組織のヘルペスマルチプレックスPCRでEBV及びHHV-6が陽性となったが、血液中のウイルスDNA検出（PCR）ではEBVは18.3copy/μgDNAで、HHV-6は検出されなかった。EBV-抗VCA-IgGは20倍、EBV-抗VCA-IgM、EBV-抗EBNAはいずれも10倍未満であった。一方、食道潰瘍組織のEBER-1特異抗体によるin situ hybridization（ISH）ではEBVは検出されなかった。3回目の入院時も、食道潰瘍組織のPCRではEBV陽性であったが、血液中のEBV DNA量は29.4copy/μgDNAと低値であった。食道潰瘍組織のEBER-1 ISHの再検を行ったがEBVは検出されなかった。4回目の入院時は、GCVは使用せずPPIのみ投与し経過観察したが、症状は次第に改善した。血液中のEBV DNA量は検出感度以下で、食道潰瘍組織のEBER-1 ISHでも検出されなかった。興味深いことに食道潰瘍部の粘膜内に著明な好酸球の浸潤を認めている。

【考察】HIESにおいては黄色ブドウ球菌や真菌のみでなく、ヘルペスウイルス属に対する易感染性が知られている。本症例では当初食道潰瘍組織からPCR法でEBVが検出されたためEBVによる潰瘍病変であった場合、免疫不全症であることも加えて今後の悪性腫瘍への進展が危惧されたが、免疫染色法では明らかなEBV感染が証明されず診断に苦慮した。症状は反復しているが、抗ウイルス剤を使用せずに改善し、食道粘膜内に著明な好酸球の浸潤を認めることから、本症例ではHIESに好酸球性食道炎を合併したと考えている。今後再燃時にはグルココルチコイドに対する反応性も確認したい。

# 高IgE症候群患者の臨床的・免疫学的検討

Clinical and Immunological Features of Hyper-IgE Syndrome with STAT3 Gene Mutations

愛媛大学 大学院医学系研究科 小児医学分野 / 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野 >>>

高島 健浩

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野 >>> 満生 紀子、今井 耕輔、水谷 修紀、

森尾 友宏

徳島大学 疾患プロテオゲノム機能センター 病態プロテオゲノム分野 >>>

峯岸 克行

【はじめに】高IgE症候群は黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎、新生児期から発症するアトピー性皮膚炎、血清IgEの高値を主徴とする免疫不全症である。そのうち、1型高IgE症候群はSTAT3分子のdominant negative変異に起因し、特有の顔貌、脊椎の側弯、病的骨折、骨粗鬆症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織・歯牙の異常を合併する。

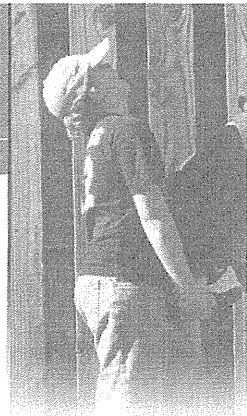
【目的】高IgE症候群患者の臨床症状や免疫学的解析結果から、STAT3遺伝子変異を有する患者に特徴的なphenotypeを明らかにすることを目的とした。

【対象】臨床的に高IgE症候群が疑われた患者26例（男性17例、女性9例）

【方法】高IgE症候群患者をSTAT3遺伝子変異の有無により2群に分け、それぞれの臨床症状、検査所見、HIES score、ならびにmulti color FACSによるリンパ球亜群解析の結果を比較検討した。

【結果】臨床的に高IgE症候群が疑われた患者26例のうち、STAT3遺伝子変異を同定し得た患者は10例であり、STAT3遺伝子変異を持たない患者は16例であった。HIES scoreの合計点数はSTAT3遺伝子変異の有無により有意差を認めなかったが、病的骨折など一部の臨床症状についてはSTAT3遺伝子変異を有する患者で多い傾向を認めた。リンパ球亜群解析の結果では、STAT3遺伝子変異を有する患者でTh17細胞の減少を認めた。

【結論】高IgE症候群患者において、一部の特徴的な症状やTh17細胞の減少などの所見からSTAT3遺伝子変異を有する患者を予測できる可能性があると考えられた。



# 慢性肉芽腫症における過剰炎症と肉芽腫形成

Hyper-inflammation induces Granuloma Formation in Chronic Granulomatous Disease

国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部 遺伝子診断治療研究室 >>> 河合 利尚、後藤 文洋、渡辺 信之、  
横山 みどり、中澤 裕美子、小野寺 雅史、内山 徹

国立成育医療研究センター総合診療部 >>>

前川 貴伸

国立成育医療研究センター呼吸器科 >>>

樋口 昌孝

【はじめに】慢性肉芽腫症（CGD）では、NADPHオキシダーゼに由来する活性酸素種（ROS）の産生障害により殺菌能が低下する。さらにROSは、食細胞の細胞内で炎症シグナルを制御する分子として知られており、CGDのROS産生障害と過剰炎症との関連が指摘されている。今回、CGDの遺伝的素因に起因する過剰炎症の肉芽腫形成への関与について検討した。

【方法】治療を必要とする感染症に罹患していないX連鎖CGD10例を対象に、マルチプレックス定量キットを用いて末梢血サイトカインと末梢血単核球（PBMC）のサイトカイン産生能について検討した。また、感染症に関連せず肉芽腫性疾患を合併したCGD症例の臨床像について検討した。

【結果】CGD症例では、感染症非罹患時でも末梢血炎症性サイトカイン（IL-6、IL-8、TNF  $\alpha$ 、IFN  $\gamma$ ）濃度は高値を示した。さらに、無刺激の状態でもPBMCから産生される炎症性サイトカインもCGDでは著明に上昇していた。当センターにおいて、CGDに合併した非感染性肉芽腫の頻度は、42例中16例（38%）で肉芽腫性腸炎15例、間質性肺炎4例（3例は合併例）であった。間質性肺炎症例の肺組織では、均一な微小肉芽腫が形成され過敏性肺炎と診断した。同症例の気管支肺胞洗浄液から分離した肺浸潤細胞の炎症性サイトカイン産生能は、CGDのPBMCと比較し著明に亢進していた。

【考察】CGDでは、炎症シグナルを抑制的に制御するROSが先天的に低下している。そのため、末梢血中でプライミング状態にあるCGDのPBMCは、消化管や肺などの局所でさらに刺激されると炎症性サイトカインを持続的に産生し、慢性炎症を引き起こす可能性が示唆された。

# Fanconi貧血患者における免疫学的検討

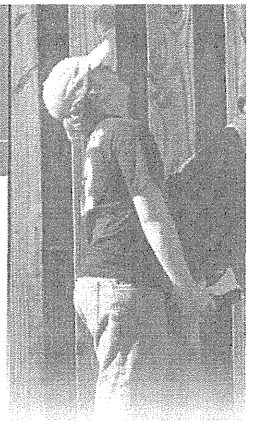
Immunological analysis in patients with Fanconi anemia

|                        |  |
|------------------------|--|
| 防衛医科大学校病院 小児科 >>>      | 本間 健一、辻田 由喜、田村 信介、加藤 環、釜江 智佳子、<br>野々山 恵章 |
| 東京医科歯科大学小児科 >>>        | 満生 紀子、今井 耕輔、森尾 友宏                        |
| 東海大学病院細胞移植再生医療科 >>>    | 矢部 みはる                                   |
| 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学 >>> | 金兼 弘和                                    |
| 京都大学放射線生物研究センター >>>    | 平 明日香、高田 穰                               |
| 東京大学医学部附属病院がんセンター >>>  | 吉田 健一、奥野 友介、小川 誠司                        |
| 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 >>> | 村松 秀城、小島 勢二                              |

【はじめに】我々は、成人発症のB細胞欠損を伴う低ガンマグロブリン血症患者において、全エクソームシーケンスによってFanconi貧血の原因遺伝子FANCEの変異を同定し、染色体脆弱性検査、モノユビキチンアッセイでこの変異が機能異常を起こすことを確認した。自験例は、本邦で初めてのFANCE変異の確定例である。しかし、自験例は通常のFanconi貧血と異なり好中球減少や血小板減少を認めず、貧血も軽度であった。そこでFanconi貧血における免疫能を明らかにするために、わが国のFanconi貧血患者29名において検討を行った。

【結果】今回検討したFanconi貧血患者29名では、1,000cells/ $\mu$ l以下とリンパ球減少を6名で認めた。このうち、移植前検体が得られた16名において、リンパ球分画の解析を行ったところ、B細胞単独欠損を2名認めた。T細胞はCD4/CD8の逆転を3名で認めた。TREC、KRECを22名で解析したところ、TREC測定感度以下を2名、sjKREC測定感度以下を7名で認めた。これらの免疫異常はリンパ球減少のない症例においても認められた。

【考察】Fanconi貧血患者でリンパ球発生異常の合併があること、汎血球減少が出現する前に免疫不全の表現型を取る症例があることが明らかになった。免疫不全症でFANCが原因遺伝子である可能性を考える必要がある。



# オーバーラッピングペプチドを用いた 多ウイルス特異的T細胞の調製

Generation of multi virus-specific T cells with overlapping peptides and optimized cytokines

東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野 >>> 森尾 友宏、小野 敏明、高島 健浩、満生 紀子、  
高木 正稔、今井 耕輔、水谷 修紀

東京医科歯科大学医学部附属病院細胞治療センター >>> 落合 央、清水 則夫

東京大学医科学研究所・分子医療分野 >>> 藤田 由利子、高橋 聡

東京大学医科学研究所・感染症分野 >>> 立川 愛

名古屋大学医学部小児科学分野 >>> 高橋 義行

Center of Cell and Gene Therapy, Baylor College >>> Ann M Leen, Malcolm Brenner

免疫不全状態における各種ウイルス感染症は、迅速検査法による早期検出や適切な抗ウイルス薬によって制御される場合がある一方、免疫学的再構築が感染症の制御と終焉に必須であることも多い。特にT細胞免疫不全では造血細胞移植前のウイルス感染症制御が、その成否と密接な関係にあり、確実な治療手段の開発と導入が求められている。次世代の治療法として期待されているのがウイルス特異的免疫療法である。古典的なウイルス特異的T細胞治療は既にその有効性が検証されているが、臨床応用にあたり、(1)抗原提示にあたりウイルスあるいはプラスミドを用いる点、(2)作成が煩雑かつ時間を要する点、(3)高コストである点などの問題を抱えている。近年、ウイルス抗原の主要エピトープをカバーする15merの(11アミノ酸ずつ重なる)ペプチドをパルスし、最適化したサイトカインと共に培養し、2週間で特異的T細胞を作成する手法が開発された。この方法はHLAに関わらずCTLを誘導できる点や調製期間・コストなどの面において優れている。私達は、この方法を用いて現在、EBV (BZLF1, EBNA1, LMP2)、CMV (IE6, pp65)、Adenovirus (penton, hexon)、HHV6 (U90, U54)、BKV (Large T, VP1)、VZV (IE62, IE63)、JCV (Large T, VP1)の7ウイルス15抗原特異的CTLの調製を検証している。これらに加えて、Influenza virus、RSVに対するものも用意することが可能である。ウイルス特異的T細胞治療はすでに欧米では臨床応用され、第三者からの特異的T細胞輸注の形で検証が始まっている。ここでは無血清化への試みを含め、調製の現状、将来展望について紹介する。

# X連鎖リンパ増殖症候群タイプ1の1家系におけるメモリーT細胞の体細胞変異

Somatically reverted memory T cells in X-linked lymphoproliferative syndrome type 1

富山大学医学部 小児科 >>>

楊 曦、西田 直徳、金兼 弘和

山梨大学医学部 >>>

合井 久美子

山梨県立中央病院 >>>

神崎 健仁

京都大学医学部 >>>

吉田 健一、小川 誠司

久留米大学医学部 >>>

大島 孝一

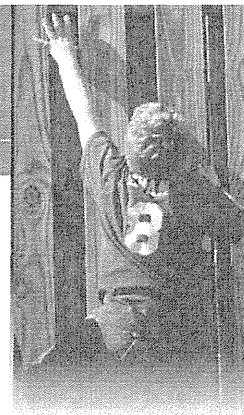
名古屋大学小児科 >>>

村松 秀城、奥野 友介、小島 勢二

東京大学医学部 >>>

宮野 悟

Background: X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP1) caused by SH2D1A gene mutation is a rare but severe immunodeficiency characterized by extreme vulnerability to Epstein-Barr virus (EBV), dysgammaglobulinemia, and a high incidence of lymphoma. Nonetheless, some XLP1 patients present less severe clinical manifestations even after EBV infection. Study design: Three male patient in a family present hypogammaglobulinemia with normal B cell number except for one case with a past history of EBV-positive lymphoma. We performed whole exome sequencing in these patients. Result: Gene sequencing analysis demonstrated that these patients exhibited a missense mutation (2T>C) in the SH2D1A gene. SAP expression by flow cytometry showed nearly deficient; however, a small fraction of SAP-positive cells were identified in memory T cells, but not in naive T or NK cells. This apparent reversion to SH2D1A positivity occurred in CD8+ memory T cells in all three cases and also in CD4+ memory T cell in one case. Conclusion: Somatic reversion of SH2D1A gene is selectively observed in memory T cells, and this may be associated with a mild phenotype of XLP1 patient.



## 発症時に肝不全を呈した家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) 2型の2例

Two cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) complicated with acute liver failure.

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 >>>

加藤 稚子、赤峰 哲、瀧本 智仁、石村 匡崇、  
保科 隆之、高田 英俊、原 寿郎

九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学分野 >>>

大賀 正一

九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 >>>

江角 元史郎、林田 真、田口 智章

家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) は、細胞傷害性T細胞やマクロファージの異常活性化と炎症性サイトカインの過剰産生により発熱、血球減少、肝脾腫、DICなどを呈する。7割が乳児期までに発症し、早急に診断・治療を行わなければ致死的となる。今回、乳児期早期に高度の肝不全で発症したFHL2型の2例を経験したので報告する。

症例1は日齢27の女児。発熱と哺乳低下を主訴に当科入院。肝脾腫、貧血、血小板減少、肝逸脱酵素の著明な上昇、凝固異常を認め、肝不全を呈していた (AFP 182 ng/mL)。Ferritin 60,799ng/mLと高値で、骨髓中に血球貪食像を認めた。末梢血フローサイトメトリ検査でperforinの発現を認めないことからFHL2型と診断した。交換輸血、PSLパルス療法で治療開始したが改善なく、6病日に生体肝移植を施行した。術後も肝機能が回復せず、腹膜炎と敗血症を合併したため、原疾患に対する十分な化学療法を行うことが出来ずに死亡した。

症例2は生後2ヵ月の男児。哺乳低下、多呼吸と著明な肝脾腫を認め、前医入院時に既に肝不全を呈していた。Ferritin 37,100ng/mLと高値で、骨髓血球貪食像やperforin欠損などからFHL2型と診断した。前医で化学療法を施行された後に当院へ転院となり、肝機能の回復 (AFP 154,830 ng/mL) を期待して化学療法を継続した。しかし、原疾患の病勢は強く、徐々に肝不全は進行し、65病日に消化管出血と腹腔内出血を認め死亡した。

FHLは根治療法として造血幹細胞移植が必要である。しかし、本症例では発症時に高度の肝不全を呈し、造血幹細胞移植を行うまでに至らなかった。FHL発症時に高度の肝不全を合併した報告は過去に散見されるが、生存例は極めて少ない。肝不全状況下でのFHLに対する化学療法は副作用のリスクも高く、治療に難渋する。肝移植・造血幹細胞移植の時期や生物学的製剤などの新たな治療の可能性などについて考察する。

## 4ヶ月遷延する発熱・肝脾腫・全身性リンパ節腫脹の精査にて診断に至ったRALD (RAS関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患) の1歳女児例

A case of RALD (RAS-associated autoimmune lymphoproliferative disease) in 1-year-old female

北野病院 小児科 >>> 本田 吉孝、塩田 光隆、田中 邦昭、壹岐 陽一、三上 真充、谷口 昌志、  
森嶋 達也、秦 大資

京都大学医学部発達小児科学 >>>

井澤 和司、八角 高裕

東京医科歯科大学小児科 >>>

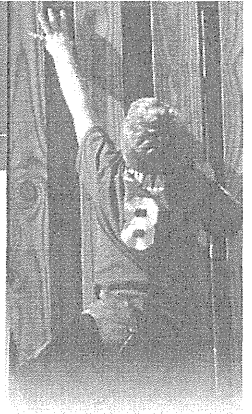
高木 正稔

【現病歴】症例は1歳女児。同胞はなく、家族歴・既往歴に特記事項なし。生後9ヶ月頃より発熱・感冒症状を繰り返し、10ヶ月時に9日間遷延する発熱・頸部リンパ節腫脹・肝脾腫を認め、前医で伝染性単核球症疑いとして入院加療を受けた。経過中、貧血・血小板減少症が遷延し、骨髄検査も施行されたが悪性所見は認めなかった。当院入院2週間前に発熱・咳嗽あり、胸部レントゲンで左肺炎像を認めた。家人の希望で当院を紹介受診した。

【身体所見・検査所見】頸部・単径部・腋窩に10-15mm大のリンパ節を複数個触知し、肝臓は2横指・脾臓は3横指触知した。躯幹造影CTでは肝脾腫および、頸部・鼠径・腋窩・腹腔内リンパ節の腫大を認め、リンパ節腫脹部位にはFDG-PETでも集積を認めた。右腋窩リンパ節生検では、悪性所見はなく、病理組織学的にも反応性リンパ球増殖の所見であった。血液検査はヘモグロビン8.8 g/dL・白血球30800 / $\mu$ L (桿状核球1.5%・分葉核球45.5%・リンパ球38.0%・単球9.5% = 2926 / $\mu$ L・異型リンパ球1.5%)・血小板7.6万/ $\mu$ L・IgG 2270 mg/dL・抗核抗体80倍・抗dsDNA抗体 29 U/mL・抗SS-A抗体 22.6 U/mL・抗カルジオリピン抗体49 U/mLであった。Coombs試験は直接・間接とも陰性で、EBウイルス抗体価は未感染パターン、EBV-DNA PCR定量は $2.0 \times 10$  copy未満であった。末梢血フローサイトメトリーでは、Double negative T細胞 (DNT細胞)は全リンパ球の0.61%・CD3陽性細胞の1.78%、CD20陽性細胞は45.3%、CD5+CD20+細胞は16.9%であった。

【経過】肝脾腫・全身性リンパ節腫脹・血球減少症・自己抗体陽性から、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) を考えたが、CD5陽性B細胞増加・DNT細胞正常である点が合致しなかった。ALPS類縁疾患であるRALDを考え、RAS遺伝子検査を依頼、NRAS G13D変異の体細胞モザイク症例と診断した。CD5陽性B細胞増加は、Transitional B細胞の増加を反映している可能性が考えられ、RAS経路の恒常的な活性化がproapoptoticなBim蛋白発現を低下させ、アポトーシス障害・自己応答性リンパ球増加などの病態に寄与している可能性が推察された。RALDは2007年に初めて提唱された疾患概念で、長期予後に関しては不明な点も多い。また、本症例は単球増多症を伴っており、若年性骨髄単球性白血病 (JMML)との異同も問題となった。中央診断などを含め検討した結果、JMML診断基準も満たした。同一変異を有するJMML 2症例の報告では造血幹細胞移植を必要とせずに長期生存が得られており、本症例も慎重に無治療経過観察中である。





# 血球貪食性リンパ組織球症様症状で発症した自己免疫性リンパ増殖症候群男児例

A case of autoimmune lymphoproliferative syndrome with mimic hemophagocytic lympho histiocytosis

北里大学医学部 小児科 >>>

江波戸 孝輔、緒方 昌平、紺野 寿、扇原 義人、石井 正浩

北里大学メディカルセンター小児科 >>>

坂東 由紀

東京医科歯科大学病院小児科 >>>

高木 正稔

【背景】自己免疫性リンパ増殖症候群（Autoimmune lymphoproliferative syndrome：ALPS）は、FAS依存細胞死経路の遺伝子異常によるアポトーシス障害を主体とし、リンパ球の増殖、汎血球減少、肝脾腫、持続するリンパ節腫脹、自己免疫疾患などを合併する疾患である。今回、急性発症し全身管理を要したALPS乳児例を経験した。

【症例】1歳男児。発症時、川崎病主要症状を5症状呈し、川崎病の診断で他院にて免疫グロブリン大量療法を施行するも抵抗性を示し当院に転院となった。転院時も川崎病様症状呈し、さらに肝脾腫、全身のリンパ節腫脹を認めていた。血液検査所見では、白血球数3300 /uL、血小板7.4 万/uLと低値、フェリチン530.2 ng/mL、可溶性IL2受容体 8120.0 U/mLが高値を示すものの、血球貪食性リンパ組織球症の診断基準は満たさなかった。川崎病免疫グロブリン不応例に準じてメチルプレドニンパルスを施行したところ、重篤な中毒疹を生じた。転院後より一貫して低補体血症、免疫複合体の上昇を示しており、抗核抗体40倍（Speckled type）、抗ds-DNA抗体（49 IU/mL）、抗ss-DNA抗体（133 IU/mL）と陽性を認めた。Double negative T cells（CD4-CD8-）の上昇を認め、最終的にALPSを疑った。抗血小板抗体、直接クームスは陰性であった。デキサメタゾンパルミチン酸エステル、シクロスポリンの併用療法で症状は改善した。現在、遺伝子検索を施行中である。

【結論】本症例は典型的な自己免疫疾患症状を呈さなかったが、急激な発症と全身管理を要した。乳児における一貫した低補体血症ではALPSを含めた鑑別診断が重要であると思われた。今後、悪性腫瘍や自己免疫疾患の合併に留意して経過観察していく。

# ステロイド抵抗性GVHDに対し間葉系幹細胞輸注療法を施行した慢性肉芽腫症の1例

A case of steroid-resistant GVHD in a patient with CGD treated with mesenchymal stem cells

名古屋大学医学部附属病院 小児科 >>>

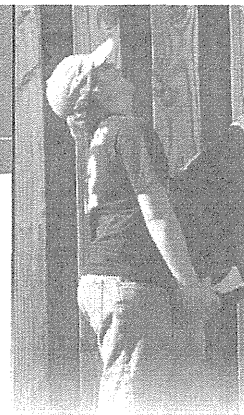
小島 大英

名古屋大学大学院医学系研究科 >>>

村松 秀城、奥野 友介、関谷 由子、川島 希、成田 敦、

入江 正寛、濱 麻人、高橋 義行、小島 勢二

近年、骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）が強力な免疫抑制作用を有することが判明し、欧米では、ステロイド抵抗性GVHD患者に投与し、良好な成績が報告されている。今回、我々は、血縁者間同種骨髄移植後、ドナー由来のキメリズム低下に対し、ドナーリンパ球輸注療法を施行後、ステロイド抵抗性GVHDを来し、骨髄由来MSC輸注療法を施行した慢性肉芽腫症の1例を経験したので報告する。症例は24歳男性。幼少期に肺炎を繰り返し、慢性肉芽腫症と診断された。成長後も、アスペルギルス肺炎、多発肝膿瘍の罹患あり、HLA一致の同胞より同種骨髄移植を行った。移植後、ドナー由来キメリズムがday21で51.6%。day28で31.2%と低下傾向であり、活性酸素産生好中球もDHR123のフローサイトメトリーで9.79%と低値であった。そのため、day36よりドナーリンパ球輸注療法を計7回施行した。活性酸素産生好中球の増加は認められたが、Grade IVの腸管GVHDを合併し、メチルプレドニゾロン2mg/kg投与に抵抗性であり、骨髄由来MSC輸注を2回行い改善した。骨髄由来MSC輸注療法は、ステロイド抵抗性GVHDを来した患者に対し、安全に投与でき有効であった。



## 消化管病変を合併した慢性肉芽腫症に対して骨髄移植を施行した4例

Bone marrow transplantation for 4 CGD patients associated with granulomatous enterocolitis

広島大学病院 小児科 >>> 三木 瑞香、下村 麻衣子、千々松 郁枝、浅野 孝基、古江 綾、  
溝口 洋子、岡田 賢、梶梅 輝之、川口 浩史、中村 和洋、小林 正夫

【はじめに】慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease, CGD）は食細胞酸素依存性殺菌機構障害により、乳児期から難治性細菌・真菌感染症の反復と諸臓器における肉芽腫形成を特徴とする。CGDでは約50%の症例でCrohn病様の炎症性腸炎（CGD enterocolitis）を合併することが知られている。CGD enterocolitisの治療にはステロイドを中心とした免疫抑制剤、生物学的製剤が使用されるが、難治、無効例も存在する。enterocolitisを合併したCGDに対して骨髄移植を施行した4例を報告する。

【症例1】3歳男児（gp91 - phox欠損）。BCG感染、肛門周囲膿瘍とリンパ節炎を反復。移植5か月前に腹痛、血便からCGD enterocolitisと診断。メサラジンとステロイドでコントロールし、同胞から血縁者間BMTを施行した。

【症例2】4歳男児（gp91 - phox欠損）。肺炎・肛門周囲膿瘍を反復した。移植10か月前に、腹痛、下痢からCGD enterocolitisと診断。メサラジン、ステロイド、シクロスポリンを投与したが無効であった。サリドマイドにて症状の改善を認め、非血縁者間BMTに移行した。

【症例3】5歳男児（gp91 - phox欠損）。肺炎、感染性腸炎、尿路感染症、リンパ節炎反復していた。移植10か月前から血便を認め、CGD enterocolitisと診断。メサラジン、ステロイド治療では軽度改善のみであった。非血縁者間BMTを施行した。

【症例4】6歳男児（gp91 - phox欠損）。皮膚感染、上気道感染を反復し、4歳時に血便を認めCGD colitisと診断。メサラジン、ステロイドパルス、ステロイド注腸、シクロスポリンを使用するもイレウスを併発。回腸瘻、人工肛門造設術を施行するも再度のイレウスでストーマを作成。頻回の顆粒球輸血で消化管病変を鎮静化し、非血縁者間BMTを施行した。

【結果と考察】今回の骨髄移植の前処置の基本はfludarabine, cyclophosphamide, melpharan, ATG, 3Gy TBIであるが、全身状態に応じた薬剤選択と投与量を変更した。全例が21日目までに生着し、消化管病変の改善を認めた。GVHDは軽度であった。2例は混合キメラとなり1例でDLIを追加し、完全キメラとなった。症例4では移植後早期から呼吸管理、CHDFを要したが、離脱可能であった。4症例ともに日常生活に復帰している。消化管病変を有するCGDに対して、リスクはあるものの、症状の改善を試みながら、早期の造血幹細胞移植を考慮すべきであろう。（謝辞）患者さん紹介と加療に協力頂いた九州大学小児科、大阪府立急性期・総合医療センター小児科、国立成育医療研究センターの諸先生方に深謝いたします。

# 臍帯血幹細胞移植を行った慢性活動性EBウイルス感染症の2例

two cases of chronic active EB virus infection treated by cord blood stem cell transplantation

信州大学医学部 小児科 >>>

小林 法元

信州大学医学部附属病院 >>>

重村 倫成

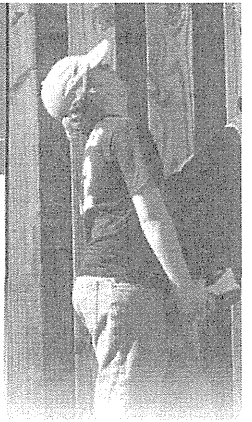
信州大学医学部 >>>

丸山 悠太、古本 雅宏、中沢 洋三、上松 一永、小池 健一

慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）はEBVがT細胞またはNK細胞に感染することによる腫瘍性リンパ増殖症であり、蚊アレルギーや種痘様水疱症を来することが知られている。予後不良の疾患であり、EBV関連血球貪食症候群を併発した場合は急激な臨床経過を示し治療抵抗性である。造血幹細胞移植を施行した2例のCAEBVについて報告する。

症例1は8歳男児。半年前より蚊刺部位のびらんを伴う高度の腫脹と、数日間の発熱を認めるようになった。末梢血EBVは5万copy/ $\mu$ gDNAへ著増しており、EBV in situ hybridizationと免疫組織染色等によりNK細胞への感染によるCAEBVと診断した。NK細胞数の増加、EBVのmonoclonalな増殖を認め造血幹細胞移植の適応と考えられたため、9歳時に大阪母子保健センターにおいて臍帯血移植を施行された。移植後2年になるが、症状に再燃は無く、NK細胞数の増加は無い。末梢血EBVは100copy/ $\mu$ gDNA以下で推移している。

症例2は11歳女児。4歳から露光部に水疱、丘疹、びらんを認めるようになり、上顎歯肉に潰瘍を認めるようになり、近医で種痘様水疱症と診断された。末梢血EBVは3,500copy/ $\mu$ gDNA。EBV抗体価はEBNA陽性EADRIgG陰性、VCAIgM陰性。EBV clonalityは陽性であり、金沢大学に依頼したフローサイトメトリーでは、 $\gamma\delta$ T細胞にEBVの感染を認めV $\gamma$ 9、V $\delta$ 2にmonoclonalな増殖を認めた。2年間の経過で症状、検査所見とも改善無く、EBV copy数の増加を認めたため、13歳時に臍帯血移植を行った。アシクロビル耐性ヘルペスによる難治性歯肉口内炎やEBV-associated lymphoproliferative disorderを発症したが現在は良好に経過している。



# 酵素補充療法が奏効した造血幹細胞遺伝子治療後のアデノシンデアミナーゼ欠損症の一例

Effects of enzyme replacement therapy on immune function of ADA deficiency

|                           |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| 国立成育医療研究センター 免疫科 >>>      | 中澤 裕美子、河合 利尚、後藤 文洋、内山 徹、小野寺 雅史 |
| 国立成育医療研究センター成育遺伝研究部 >>>   | 渡辺 信之                          |
| 国立成育医療研究センター総合診療部 >>>     | 前川 貴伸                          |
| 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター >>> | 大津 真                           |
| 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 >>>   | 山田 雅文、有賀 正                     |
| 国立成育医療研究センター臨床検査部 >>>     | 奥山 虎之                          |

【背景】アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症は核酸代謝酵素のADAが先天的に欠損することで核酸代謝産物のdAXPが諸臓器に蓄積し、特に胸腺中の未熟T細胞が強く障害を受けることで重症複合免疫不全症を発症する重篤な疾患である。根治療法はHLA一致同胞ドナーからの造血幹細胞移植であるが、適合ドナーがない場合、最近では患者造血幹細胞を用いた遺伝子治療が選択される。今回、我々は、ブスルファン等の前処置なしに造血幹細胞遺伝子治療を行い、遺伝子治療後7年目にポリエチレングリコール包埋ウシ由来ADA (ADAGEN) による酵素補充療法 (ERT) を再開した14歳女児を経験した。ADAGEN使用3年間の臨床経過とADAGENによるリンパ球への影響も合わせて報告する。

【症例】14歳女児。生後4ヶ月でADA欠損症と診断されたが、移植ドナー不在のためADAGENによるERTが開始され、4歳時に前処置なしの造血幹細胞遺伝子治療を受けた。遺伝子治療後、末梢血リンパ球数は低値で推移したが、重篤な感染症には罹患せず発育も良好であった。ただ、遺伝子治療後4年目頃より嘔吐や腹部膨満などの腹部症状が出現し、同時に副鼻腔炎や肺炎等の感染症を反復するようになった。そのため遺伝子治療後7年目 (11歳時) にADAGENによるERTを再開した。ERT再開後、ADA活性値は速やかに増加し、ERT再開前に検出されていたdAXPもERT再開2週間目には検出感度以下となった。これに伴い消化器症状も改善し、ERT再開3ヶ月目で体重は3.5kg増加した。なお、難治性の肺炎は改善傾向を示し、現在、週一回のERTにより日常生活を送っている。末梢血リンパ球に関してはERTを再開し、一過性にCD4+ T細胞、CD19+ B細胞を主体とする増加を認めたが、ERT再開3ヶ月目には一定となり、その後、低値 (200 ~ 300/mm<sup>3</sup>) で推移している。一方、CD3+ CD4+ CD45RA+ na&iuml;l;ve T細胞はERT再開後20ヶ月目から増加傾向を示し、この頃よりTCR V&#61538;の多様化とTREC検出を認めた。ただ、CD19+ CD27+ memory B細胞はERTを再開し一時的に増加したが、血清IgGは低値のためガンマグロブリン補充を継続している。

【結語】本症例の経過から、ADAGENは遺伝子治療では十分に対処できない各臓器に蓄積したdAXPを速やかに解毒し、患者の臨床症状を改善する可能性が示唆された。このため治療効果が不十分な造血幹細胞移植症例に対しても、ADAGENは有効と考えられる。また、リンパ球解析からADAGEN単独ではT細胞の新生に必要な胸腺環境の改善には長時間かかり、memory B細胞の出現も困難であることが示唆された。

# ステロイド依存性自己炎症症候群と分類不能型免疫不全症に対しRISTを施行した乳児例

Treatment with RIST of an infant with steroid dependent autoinflammatory diseases and CVID

東北大学医学部 小児科 >>>

森谷 邦彦

東北大学病院小児科 >>>

片山 紗乙莉、渡辺 祐子、小沼 正栄、力石 健、笹原 洋二、呉 繁夫

【はじめに】自己炎症症候群は病原体、自己抗体、自己反応性T細胞を認めないことで感染症や自己免疫疾患と区別され、自然免疫の異常と考えられている。近年、炎症カスケードであるIL-1 $\beta$  (Inflammasome)、NF- $\kappa$ Bシグナルに関わる原因遺伝子が同定され、その病態が解明されつつある。我々はステロイド依存性自己炎症症候群と分類不能型免疫不全症を合併した乳児に対し、RISTを施行し炎症のコントロールを得ることができた1例を経験したので報告する。

【症例】9ヶ月男児。出生直後から難治性皮疹と炎症反応上昇を認め、抗生剤や抗真菌剤抵抗性であり、けいれんと呼吸障害を認めたため生後2ヶ月時に精査加療目的に当科紹介。採血検査でガンマグロブリンの低値と炎症反応上昇、皮膚と肺生検で感染の所見がないものの単球、マクロファージの浸潤を認めた。フローサイトメトリーではT、B、NK細胞数は正常であったがメモリーB、T細胞の欠損を認めた。自己炎症症候群を疑いステロイド投与を開始したところ、速やかに皮膚、呼吸器症状と炎症所見は改善した。またDIRAに類似した症状を認めたため、IL-1Rアンタゴニストの投与やシクロスポリンを投与するも自己炎症のコントロールは得られなかった。ステロイドは著効したものの2mg/kg/day以下に減量すると自己炎症による症状が再燃したため、自己炎症のコントロールと免疫不全の根治目的に生後9ヶ月時に骨髄非破壊的臍帯血移植 (RIST) を施行した。移植後15日目に生着し、移植47日後の骨髄穿刺で90%ドナータイプを確認した。移植合併症はほぼなく、現在1歳になるが、精神運動発達遅滞を認めるものの自己炎症による症状の再燃は認めていない。

【結論】自己炎症症候群に対し造血幹細胞移植を施行した乳児例の報告は稀である。移植後の混合キメラによる炎症の再燃が最も問題であり、また成長など長期的な副作用を考慮した前処置の選択が必要と考えられる。本症例は自己炎症症候群と分類不能型免疫不全症のいずれも既知の遺伝子変異を認めておらず今後病態に関し、さらなる遺伝子解析をすすめていく。



# 異なるphenotypeを示した非典型的XSCIDの兄弟例

Different atypical phenotype in two XSCID siblings

金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科 >>>

和田 泰三

金沢大学小児科 >>>

村岡 正裕、東馬 智子、谷内江 昭宏

東京医科歯科大学小児科 >>>

今井 耕輔、森尾 友宏

大阪母子保健総合医療センター血液腫瘍科 >>>

安井 昌博、井上 雅美、河 敬世

$\gamma$ c鎖の異常によるX連鎖重症複合免疫不全症(XSCID)では、T細胞とNK細胞の発生が障害され、通常はT-NK-B+ SCIDとなる。しかし自己T、NK細胞の出現をみる非典型例の存在が稀ながら知られている。今回我々は、IL2RG遺伝子に同一の変異(c.115+5G>A)を持つにもかかわらず、異なるphenotypeを示したXSCID兄弟例を経験したので報告する。

症例1は5ヶ月男児である。生後2ヶ月より微熱、難治性下痢のほか、全身性皮疹などOmenn症候群様の症状を認めた。精査の結果、 $\gamma$ c鎖発現の低下した異常な自己T、NK細胞を認める(T+NK+B+)非典型的XSCIDと診断した。この異常T細胞の存在を背景に患児皮膚において、一部のCD8+ T細胞にgene reversionが生じていた。

症例2は症例1の弟である。臍帯血の遺伝子解析で兄と同一の変異を認めたが、リンパ球サブセットではT細胞は認められず、T-NK+B+のphenotypeであった。NK細胞とB細胞における $\gamma$ c鎖発現は、兄と同程度に低下していた。

兄のPBMCを用いた検討では、本変異はスプライス異常を引き起こし、大部分のmRNAは早期翻訳停止となっていたが、一部に正常mRNAも作られていた。このため $\gamma$ c鎖発現の低下した異常なT細胞やNK細胞が出現したと考えられた。しかし、比較的多様性が保たれているT細胞が兄でのみ出現した理由に関しては不明であった。胎内での環境因子や他の遺伝子の影響の関与が示唆され、T細胞やNK細胞の分化を考える上で貴重な症例と考えられた。

# 複合免疫不全を呈したSLC46A1新規変異による先天性葉酸吸収不全症

Hereditary folate malabsorption due to novel SLC46A1 mutations exhibiting CID

北海道大学医学部 小児科 >>>

北楡病院小児科 >>>

かずさDNA研究所ヒトゲノム研究所 >>>

千田 奈津子、山田 雅文、有賀 正

岸本 健治、小林 良二、小林 邦彦

小原 収

先天性葉酸吸収不全症は、腸管からの葉酸吸収障害に起因する葉酸欠乏により巨赤芽球性貧血、複合免疫不全、神経学的異常などを呈する稀な常染色体劣性疾患である。治療開始が遅れるとしばしば致死的となり、また、神経学的後遺症もきたすため、早期に診断し、治療を開始することが重要である。

症例は3ヶ月女児。遷延する咳嗽と体重増加不良があり、精査目的に入院した。入院時検査にて低ガンマグロブリン血症、及びリンパ球幼若化反応の低下などの複合免疫不全症の所見を呈し、精査によりPneumocystis肺炎と診断した。さらに、巨赤芽球性貧血、血中葉酸低値を検出し、先天性葉酸吸収不全症が疑われたため、葉酸の経静脈的投与を開始した。その結果、末梢血白血球数、リンパ球数、血清IgG、IgM値が有意に増加してリンパ球の増殖能も著明に改善し、神経学的異常もなく現在に至っている。本疾患の責任遺伝子として、葉酸の吸収に関わる輸送体SLC19A1、SLC46A1等が判明している。本症例の解析では、SLC19A1遺伝子には問題なかったが、SLC46A1には母由来のアミノ酸置換(G189V)と、父由来のdeep intronic mutation (c.1166 - 285T>G)を認めた。後者ではintron 3の168塩基が挿入され、挿入配列内でpremature terminationを生じていた。いずれのalleleも強制発現系においてタンパクレベルで著明に発現が低下していた。本疾患では治療の遅れが致死感染や神経学的後遺症に直結する可能性が高いが、今回臨床所見から本疾患を積極的に疑い治療を早期に開始したことが、臨床像の改善につながったと考えられる。また、deep intronic mutationはDNAレベルでの遺伝子解析のみでは見落としかねない変異であり、確定診断を行う上で留意する必要があると考えられた。





# De novo IL2RG 遺伝子変異の mosaicism による 遅発発症型重症複合型免疫不全症の一例

Late onset SCID with somatic mosaicism of de novo IL2RG mutation

名古屋大学 小児科 >>>

奥野 友介、村松 秀城、王 希楠、川島 希、小島 勢二

愛知医科大学 小児科 >>>

岩田 敦子、堀 壽成、鬼頭 敏幸

京都大学医学部 腫瘍生物学講座 >>>

吉田 健一、小川 誠司

東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センターDNA情報解析分野 >>>

宮野 悟

富山大学医学部 小児科 >>>

金兼 弘和

症例は8歳男児。1歳時に両側滲出性中耳炎に罹患。2歳頃より上気道炎・中耳炎を繰り返していた。4歳頃より反復性関節炎が出現した。5歳時に微熱、両膝・足関節の疼痛・腫脹を認め、大学病院に紹介となった。低ガンマグロブリン血症 (IgG 312mg/dL IgA 11.4mg/dL IgM 191.1mg/dL) およびリンパ球刺激試験低反応 (PHA (刺激8280rpm、無刺激72rpm)、ConA (刺激1150rpm、無刺激72rpm)) を認め、先天性免疫不全症が疑われST合剤の内服およびIVIG定期投与が開始された。

7歳時に再度関節腫脹、発熱が出現し、若年性関節リウマチとしてNSAIDs、メトトレキサート、プレドニゾロンにて治療が行われた。症状はやや軽快し、メトトレキサートおよびプレドニゾロンは漸減中止となった。8歳時に間質性肺炎を発症し、ST合剤とミカファンギンにて治療を行い改善した。3か月後に、真菌感染症 ( $\beta$ Dグルカン陽性、アスペルギルス抗原陽性) およびサイトメガロウイルス感染症 (CMV アンチゲネミア陽性) となり、ポリコナゾールおよびガンシクロビルによる治療を要した。感染コントロール不良、慢性下痢症、低栄養状態が持続し、移植目的で名古屋大学医学部附属病院へ転院となった。転院後の検査でクロストリジウム腸炎、Giardia intestinalis感染症の合併を認め、バンコマイシン内服・メトロニダゾール内服による治療を行った。真菌性肺炎・サイトメガロウイルス抗原血症を繰り返し、継続的な治療が必要であった。重症複合型免疫不全症と診断し、現在HLA一致非血縁骨髄移植を実施中である。

原因遺伝子検索のため、本人および両親の全エクソーム解析を行ったところ、IL2RG遺伝子のde novo ミスセンス変異が本人の検体から同定された。他の免疫不全の原因となりうる遺伝子上に、病因である可能性が考えられる変異は検出されなかった。CD132抗原の発現は正常であったが、PHA/IL2刺激T細胞のSTAT5リン酸化の低下を認めた。リンパ球サブセットごとの解析では、CD8陽性T細胞の一部に正常アレルを有する細胞集団の存在が確認された。性染色体FISHではすべてのT細胞は男性核型を示しており、maternal Tの可能性は否定され、本人のreversion mosaicismあるいはsomatic mosaicismの存在が考えられた。

## B細胞欠損の剖検例

An autopsy case of B cell-deficiency

埼玉県立小児医療センター 感染免疫アレルギー科 >>> 川野 豊、南部 明華、上島 洋二、高野 忠将、  
佐伯 敏亮、田中 理砂、大石 勉  
埼玉医科大学小児科 >>> 颯佐 かおり、櫻井 隼人  
東京医科歯科大学小児科 >>> 今井 耕輔  
防衛医科大学校小児科 >>> 野々山 恵章

症例は2歳男児。生後7日から難治性下痢を発症し、前医に入院した。難治性下痢による体重増加不良を示し、血清IgG低値、B細胞欠損を指摘され、生後6カ月時に栄養管理および精査目的で当院に転院した。入院時の検査所見は以下の通りであった。末梢血：WBC 6100/ $\mu$ L (Seg 55.0%、Band 0%、Eo 6.0%、Baso 1.0%、Lym 23.0%、Mono 15.0%)、RBC  $453 \times 10^4$  / $\mu$ L、Hb 11.2g/dL、Ht 34.8%、Plt  $18.9 \times 10^4$  / $\mu$ L、CRP 1.70mg/dL、免疫：IgG 1213mg/dL、IgA 45mg/dL、IgM 60mg/dL、IgE 243.2U/mL、IgD 1.0mg/dL、C3 190mg/dL、C4 33 mg/dL、CH50 54.5U/mL、ASO 69IU/mL、CD3 73.6%、CD2 88.3%、CD4 63.2%、CD8 17.8%、CD4/CD8 3.55、CD25 47.1%、 $\alpha \beta$  TCR 73.7%、 $\gamma \delta$  TCR 1.6%、CD10.0%、CD20 0.4%、CD19 1.2%、SIgG 0.1%、SIgA 0.0%、SIgM 0.3%、SIgD 0.1%、S $\kappa$  0.4%、S $\lambda$  0.3%、CD1a 1.9%、CD16 20.1%、CD56 24.9%、CD11b 43.7%、PHA 133661/676、Con A 119300/676。以上の所見からB細胞欠損と診断した。BTK蛋白の発現(単球)、BTK、Phosphoinositide 3-kinase (PI-3K) 遺伝子は正常で、原因遺伝子の特定に至らなかった。

転院後、経腸成分栄養剤を投与したが、下痢は改善せず、血便、嘔吐も認め、体重増加不良は持続した。中心静脈栄養、脂肪製剤静注を開始し、体重は増加傾向を示したが、下痢の改善は見られず、周期的に血便、嘔吐、炎症反応の亢進を認めたため、内視鏡検査を2回実施したが、肉眼的にも組織的にも非特異的な炎症を認めるのみであった。徐々に肝機能障害を示し、超音波所見から腸管不全関連肝障害(intestinal failure associated liver disease: IFALD)と診断した。ダイズ油由来静注用脂肪製剤から魚油由来静注用脂肪製剤に変更したところ、肝機能障害は改善した。ガンマグロブリンを定期的に補充し、血清IgG値を高く維持することにより、発熱を示すことはなかったが、カテーテル感染に起因すると考えられるStaphylococcus hominisによる敗血症性ショックにより死亡した。剖検では全身のリンパ節低形成、胸腺低形成、脾うっ血、骨髄過形成を認めた。リンパ節においては、germinal centerは小さく不明瞭であるが、CD20陽性細胞が確認され、濾胞辺縁部にはCD3陽性(弱陽性)細胞が散見された。原因不明のB細胞欠損症を報告する。

## IV 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                                       | 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         |
|----------------|--|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----|------|-------------|
| 原 寿郎           | 第1章：血液系疾患の医療ニーズ 第3節 原発性免疫不全症候群               |                               | 希少疾患／難病の診断・治療と製品開発        | (株) 技術情報協会            | 東京  | 2013 | 593-610     |
| 原 寿郎           | 免疫疾患   | 原 寿郎、高橋孝雄、細井 創                | 標準小児科学 第8版                | 医学書院                  | 東京  | 2014 | 258-79      |
| 原 寿郎           | 原発性免疫不全症候群 Primary immunodeficiency syndrome | 福井次矢、高木誠、小室一成                 | 今日の治療指針 2014年版－私はこう治療している | 医学書院                  | 東京  | 2014 | 1270-1      |
| 小林一郎、有賀正       | 多内分泌腺症、腸疾患を伴う免疫調節障害 (X連鎖性) (IPEX) 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  |      | 印刷中         |
| 大倉有加、有賀正       | アデノシンデアミナーゼ欠損症とプリンヌクレオシドフォスホリラーゼ欠損症          | 遠藤文夫、山口清次、大浦敏博、奥山虎之           | 先天性代謝異常ハンドブック             | 中山書店                  | 東京  | 2014 | 290-3       |
| 有賀 正           | 小児の敗血症                                       | 金澤一郎、永井良三                     | 今日の診断指針 第7版               | 医学書院                  | 東京  |      | 印刷中         |
| 今井耕輔           | 原発性免疫不全                                      | 監修：谷口 克<br>編集：宮坂昌之、小安重夫       | 標準免疫学 第3版                 | 医学書院                  | 東京  | 2013 | 392-433     |
| 布井博幸           | インフルエンザの重症化因子                                | 高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究班 | 重症新型インフルエンザ診断と治療の手引き      | メディカル・サイエンス・インターナショナル | 東京  | 2013 | 14-7,125-30 |
| 唐沢直希、中原彰彦、布井博幸 | 第14章 小児の発熱治療 禁忌事項                            | 原 寿郎                          | 小児の発熱とA to Z              | 診断と治療社                | 東京  | 2012 | 248-50      |
| 峯岸克行           | 原発性免疫不全症                                     | 矢崎義男                          | 内科学 第10版                  | 朝倉書店                  | 東京  | 2013 | 1371-8      |