

疾患名	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子
(d) CD81 欠損症*	IgG および IgA および / または IgM 低値	糸球体腎炎の合併	AR	CD81
(e) CD20 欠損症*	IgG 低値, IgM, IgA : 正常または高値		AR	CD20
(f) TACI 欠損症	IgG および IgA および / または IgM 低値	臨床症状はさまざま	AD または AR または complex	TNFRSF13B
(g) BAFF レセプター欠損症	IgG および IgM 低値	臨床症状はさまざま	AR	TNFRSF13C
3. 高 IgM 症候群 (IgG, IgA の低下, IgM の正常または上昇を伴い, B 細胞数正常)				
(a) CD40L 欠損症	IgG および IgA 低値; IgM 正常または高値; B 細胞数正常または高値	日和見感染症, 好中球減少症, 自己免疫疾患	XL	CD40LG
(b) CD40 欠損症*	IgG および IgA 低値; IgM 正常または高値	日和見感染症, 好中球減少症, 自己免疫疾患	AR	CD40
(c) AID 欠損症	IgG および IgA 低値; IgM 高値	胚中心腫大を伴うリンパ節腫大	AR	AICDA
(d) UNG 欠損症	IgG および IgA 低値; IgM 高値	胚中心腫大を伴うリンパ節腫大	AR	UNG
4. Ig アイソタイプまたは軽鎖欠損症 (B 細胞数正常)				
(a) Ig 重鎖変異と欠失	1つ以上の IgG および / または IgA サブクラスおよび IgE の欠損	無症候性のこともある	AR	14q32 の変異または欠失
(b) Igκ 鎖欠損症	すべての免疫グロブリンがλ鎖を軽鎖としてもつ	無症候性	AR	IGKC
(c) 選択的 IgG サブクラス欠損症	1つ以上の IgG サブクラスの低値	通常無症候性; 一部は特定の抗原に対する抗体産生不全と反復性ウイルス・細菌感染症を伴う	さまざま	不明
(d) IgA, IgG サブクラス欠損症	IgA 低値, 1つ以上の IgG サブクラス低値	大部分は反復性細菌感染症	さまざま	不明
(e) 選択的 IgA 欠損症	IgA 低値 / 欠損	通常無症候性, 多糖類抗原に対する抗体産生不良による反復感染症をきたしうる; アレルギー, 自己免疫疾患の合併もみられる; ごく一部の症例で COVID への移行, あるいは家系内に COVID 患者を認める	さまざま	不明
5. 特異抗体欠損症 (Ig 値正常, B 細胞数正常)	正常	特定の抗原に対する抗体産生不全	さまざま	不明
6. 乳児一過性低γグロブリン血症 (B 細胞数正常)	IgG および IgA 低値	ワクチン抗原に対する抗体産生は正常, 通常有意な感染症を伴わない	さまざま	不明

*患者数が極めて稀なものを示す

付録 2 ... 原発性免疫不全症

C 免疫制御異常症

疾患名	末梢血 T 細胞数	末梢血 B 細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
1. 色素脱失 (白子症) を伴う免疫不全症						
(a) チェディアック・東 Chediak-Higashi 症候群	正常	正常	正常	部分白子症, 反復感染症, 遅発型原発性脳症, リンパ腫増加, 好中球減少, 巨大リソソム, NK, CTL 活性低下, 急性期タンパク質上昇	AR	LYST
(b) グリセリ Griscelli 症候群, type2	正常	正常	正常	部分白子症, 急性期タンパク質上昇, 一部の患者で脳症, NK, CTL 活性低下	AR	RAB27A
(c) ヘルマンズキー・プドラック Hemansky-Pudlak 症候群, type 2*	正常	正常	正常	部分白子症, 出血傾向, 好中球減少, NK, CTL 活性低下	AR	AP3BP1

疾患名	末梢血 T 細胞数	末梢血 B 細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
2. 家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群 (FHL)						
(a) パーフォリン欠損症 (FHL2)	正常	正常	正常	重症感染症、遷延性発熱、血球減少、脾腫、血球貪食、NK、CTL 活性低下	AR	<i>PRF1</i>
(b) UNC13D (Munc13-4) 欠損症 (FHL3)	正常	正常	正常	重症感染症、遷延性発熱、血球減少、脾腫、血球貪食、NK、CTL 活性低下	AR	<i>UNC13D</i>
(c) シンタキシン 11 欠損症 (FHL4)	正常	正常	正常	重症感染症、遷延性発熱、脾腫、血球貪食、NK 活性低下・欠損	AR	<i>STX11</i>
(d) STXBP2 (Munc 18-2) 欠損症 (FHL5)	正常	正常	正常または低下	重症炎症、発熱、脾腫、血球貪食、腸疾患の可能性、NK・CTL 活性低下、IL-2 投与による部分的代償	AR	<i>STXBP2</i>
3. リンパ増殖症候群						
(a) SH2D1A 欠損症 (XLP1)	正常	正常または減少	正常または低下	EBV 感染に伴い引き起こされる、臨床的、免疫学的異常 (肝炎、血球貪食症候群、再生不良性貧血、リンパ腫)、異常あるいは低ガンマグロブリン血症、NKT 細胞低下あるいは減少	XL	<i>SH2D1A</i>
(b) XIAP 欠損症、XLP2	正常	正常または減少	正常または低下	EBV 感染に伴い引き起こされる、臨床的、免疫学的異常 (脾腫、肝炎、血球貪食症候群、腸炎)	XL	<i>XIAP</i>
4. 自己免疫疾患を伴う症候群						
(a) 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)						
(i) ALPS-FAS	CD4 ⁺ CD8 ⁻ double negative (DN) T 細胞増加	正常	正常または上昇	脾腫、リンパ節腫脹、自己免疫性血球減少、リンパ腫の合併、リンパ球アポトーシスの障害	AD (AR は稀で重症)	<i>TNFRSF6</i> (胚細胞性変異、体細胞性変異)
(ii) ALPS-FASLG	DN T 細胞増加	正常	正常	脾腫、リンパ節腫脹、自己免疫性血球減少、リンパ球アポトーシスの障害	AD、AR	<i>TNFSF6</i>
(iii) ALPS-CASP10*	DN T 細胞増加	正常	正常	脾腫、リンパ節腫脹、自己免疫疾患、リンパ球アポトーシスの障害	AD	<i>CASP10</i>
(iv) CASP8 欠損*	DN T 細胞軽度増加	正常	正常または低下	脾腫、リンパ節腫脹、反復性細菌、ウイルス感染症、リンパ球アポトーシスと活性化の障害、低ガンマグロブリン血症	AD	<i>CASP8</i>
(v) 活性化 N-Ras・活性化 K-Ras 異常*	DN T 細胞増加または正常	CD5 ⁺ B 細胞増加	正常	脾腫、リンパ節腫脹、白血病、リンパ腫、IL-2 除去後のリンパ球アポトーシスの障害	散発例	<i>NRAS</i> (胚細胞性変異)・ <i>KRAS</i> (体細胞性変異)
(vi) FADD 欠損症	DN T 細胞増加	正常	正常	機能的脾機能低下症、反復性細菌、ウイルス感染症、反復性脳症、肝機能障害、リンパ球アポトーシスの障害	AR	<i>FADD</i>
(b) APECED (APS-1) (カンジタ感染と外胚形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症)	正常	正常	正常	副甲状腺、副腎、およびそれ以外の内分泌臓器を主な標的とした自己免疫疾患、慢性カンジタ症、歯牙エナメル低形成ほか	AR	<i>AIRE</i>
(c) IPEX (多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う伴性劣性免疫調節異常)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ 制御性 T 細胞欠損 (おもび/または機能異常)	正常	IgA、IgE 上昇	自己免疫腸炎、若年発症糖尿病、甲状腺炎、溶血性貧血、血小板減少症、湿疹	XL	<i>FOXP3</i>
(d) CD25 欠損症	正常～軽度減少	正常	正常	リンパ組織増殖症、自己免疫疾患、T 細胞増殖障害	AR	<i>IL2RA</i>

疾患名	末梢血 T 細胞数	末梢血 B 細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
(e) ITCH 欠損症*	不明 (Itch 欠損マウスでは Th2 偏倚)	不明 (Itch 欠損マウスでは B 細胞機能不全)	不明 (Itch 欠損マウスでは上昇)	多臓器自己免疫疾患、慢性肺疾患、成長障害、発達遅延、大頭症	AR	ITCH

*患者数が極めて稀なものを示す

D 貪食細胞異常症

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
1. 好中球分化異常					
(a) 重症先天性好中球減少症 1 型 (SCN1) (ELANE 欠損症)	好中球	骨髄分化能	一部の症例で骨髄異形成症	AD	ELANE
(b) SCN2* (GFI1 欠損症)	好中球	骨髄分化能	B/T リンパ球減少症	AD	GFI1
(c) SCN3 (コストマン Kostmann 症候群)	好中球	骨髄分化能	一部の患者で高次脳機能、神経学的障害	AR	HAX1
(d) SCN4 (G6PC3 欠損症)	好中球、線維芽細胞	骨髄分化能、走化能、活性酸素産生能	先天性心疾患、尿路性器奇形、体幹・四肢の静脈拡張症	AR	G6PC3
(e) 糖尿病 1b 型	好中球、単球-マクロファージ	骨髄分化能、走化能、活性酸素産生能	空腹時低血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症、肝腫大	AR	G6PT1
(f) 周期性好中球減少症	好中球	不明	他の白血球、血小板も周期性変動	AD	ELANE
(g) X 連鎖性好中球減少症 / 骨髄異形成症候群*	好中球、単球-マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL	WAS
(h) P14 欠損症*	好中球、リンパ球、メラニン産生細胞	エンドソーム産生能	低ガンマグロブリン血症、CDS* T 細胞細胞障害活性低下、部分白子症、成長遅滞	AR	ROBLD3
(i) バルト Barth 症候群	好中球	骨髄分化能	心筋症、成長遅滞	XL	Tafazzin (TAZ)
(j) コーエン Cohen 症候群	好中球	骨髄分化能	網膜症、発達遅延、顔面奇形	AR	COH1
(k) 好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症	好中球	骨髄分化能、活性酸素産生能	皮膚萎縮症、MDS	AR	C16orf57
2. 遊走能異常					
(a) 白血球接着異常症 1 型 (LAD1)	好中球、単球-マクロファージ、リンパ球、NK 細胞	接着能、走化能、エンドサイトーシス、T・NK 細胞障害活性	臍帯脱落遅延、皮膚潰瘍、菌周炎、白血球増多症	AR	INTGB2
(b) LAD2*	好中球、単球-マクロファージ	ローリング、走化能	LAD1 と同様の症状の軽症型に加え、血液型 hh 型 (ボンベイ型)、精神成長発達遅滞	AR	FUCT1
(c) LAD3	好中球、単球-マクロファージ、リンパ球、NK 細胞	接着能、走化能	LAD1 と同様の症状に加え、出血傾向	AR	KINDLIN3
(d) Rac2 欠損症*	好中球	接着能、走化能、活性酸素産生能	創傷治癒遅延、白血球増多症	AD	RAC2
(e) β-actin 欠損症*	好中球、単球-マクロファージ	移動能	精神発達遅滞、低身長	AD	ACTB
(f) 局在性若年性菌周炎	好中球	formylpeptide 誘導走化能	菌周炎	AR	PPR1
(g) ハビヨン・ルフェーヴル Papillon-Lefevre 症候群	好中球、単球-マクロファージ	走化能	菌周炎、一部の患者で掌蹠角化症	AR	CTSC
(h) 特殊顆粒欠損症*	好中球	走化能	二裂細胞核をもつ好中球	AR	C/EBPE
(i) シェワックマン・ダイヤモンド Shwachman-Diamond 症候群	好中球	走化能	汎血球減少、膵外分泌不全、軟骨異形成症	AR	SBDS
3. 活性酸素産生異常					
(a) X 連鎖性慢性肉芽腫症 (CGD)	好中球、単球-マクロファージ	殺菌能 (活性酸素産生能)	Kell 式血液型遺伝子 XK を含む欠損例では、McLeod 表現型 (有棘赤血球を伴う舞踏病) をとる。	XL	CYBB
(b) 常染色体劣性 CGD	好中球、単球-マクロファージ	殺菌能 (活性酸素産生能)		AR	CYBA
4. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD)					

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
(a) IL-12・IL-23R1 欠損症	リンパ球, NK 細胞	IFN γ 分泌	細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AR	<i>IL12RB1</i>
(b) IL-12p40 欠損症	単球—マクロファージ	IFN γ 分泌	細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AR	<i>IL12B</i>
(c) IFN γ /R1 欠損症	単球—マクロファージ, リンパ球	IFN γ 結合とシグナル伝達	細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AR, AD	<i>IFNGR1</i>
(d) IFN γ /R2 欠損症	単球—マクロファージ, リンパ球	IFN γ シグナル伝達	細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AR	<i>IFNGR2</i>
(e) STAT1 欠損症(常優型)*	単球—マクロファージ, リンパ球	IFN γ シグナル伝達	細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AD	<i>STAT1</i>
(f) マクロファージ gp91 ^{tm6} 欠損症*	マクロファージ	殺菌能(活性酸素産生能)	マイコバクテリアのみに対する易感染性	XL	<i>CYBB</i>
(g) IRF8 欠損症(常優型)*	CD1c ⁺ 骨髄系樹状細胞	CD1c ⁺ 骨髄系樹状細胞の分化	マイコバクテリアに対する易感染性	AD	<i>IRF8</i>
5. 他の欠損症					
(a) IRF8 欠損症(常劣型)*	単球, 末梢血樹状細胞	血球減少	マイコバクテリア, カンジダに対する易感染性骨髄増殖症	AR	<i>IRF8</i>
(b) GATA2 欠損症(mono MAC 症候群)	単球, 末梢血樹状細胞, NK 細胞, B 細胞	多系統血球減少	マイコバクテリア, パピローマウイルスへの易感染性, ヒストプラズマ症, 肺胞タンパク質症, MDS/AML/CMML	AD	<i>GATA-2</i>
(c) 肺胞タンパク質症*	肺胞マクロファージ	GM-CSF シグナル伝達	肺胞タンパク質症	性染色体上の偽常染色体領域の阿アレル変異による	<i>CSF2RA</i>

*患者数が極めて稀なものを示す

E 自然免疫不全症

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
1. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症(EDA-ID)					
(a) X 連鎖性 EDA-ID (NEMO 欠損症)	リンパ球+単球	NF- κ B シグナル伝達経路	無汗性外胚葉形成異常症+特異抗体産生不全(多糖類に対する抗体産生不全)+さまざまな感染症(好酸菌感染, 化膿菌感染症を含む)	XL	<i>IKBK</i>
(b) 常染色体優性型 EDA-ID*	リンパ球+単球	NF- κ B シグナル伝達経路	無汗性外胚葉形成異常症+T 細胞傷害 cell defect +さまざまな感染症	AD	<i>IKBA</i>
2. IRAK4 欠損症	リンパ球+単球	TIR-IRAK シグナル伝達経路	さまざまな感染症(化膿菌感染症を含む)	AR	<i>IRAK4</i>
3. MyD88 欠損症	リンパ球+単球	TIR-MyD88 シグナル伝達経路	細菌感染症(化膿菌感染症を含む)	AR	<i>MYD88</i>
4. WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infection, myelokathexis) 症候群	顆粒球+リンパ球	ケモカインレセプター CXCR4 とそのリガンド CXCL12 (SDF-1) との反応性の上昇	低 γ グロブリン血症, B 細胞減少, 好中球減少, ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染症, 尋常性疣贅	AD	<i>CXCR4</i>
5. 疣贅状表皮異形成	ケラチン細胞+白血球		HPV-B1 感染症, 皮膚がん	AR	<i>EVER1, EVER2</i>
6. 単純ヘルペス脳炎(HSE)*					
(a) TLR3 欠損症*	中枢神経(CNS)細胞および線維芽細胞	TLR3 依存性 IFN α , β , λ 誘導	HSE	AD	<i>TLR3</i>
(b) UNC93B1 欠損症	中枢神経(CNS)細胞および線維芽細胞	UNC-93B 依存性 IFN α , β , λ 誘導	HSE	AR	<i>UNC93B1</i>

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
(c) TRAF3 欠損症	中枢神経(CNS)細胞および線維芽細胞	TRAF 3 依存性 IFN α , β , λ 誘導	HSE	AD	TRAF3
7. 真菌易感染症*	単核貪食細胞	CARD9 シグナル伝達経路	侵襲性カンジダ症, 末梢性皮膚真菌症	AR	CARD9
8. 慢性粘膜皮膚カンジダ症 (CMCD)					
(a) IL-17RA 欠損症*	上皮細胞, 線維芽細胞, 単核貪食細胞	IL-17RA シグナル伝達経路	CMCD	AR	IL17RA
(b) IL-17F 欠損症*	T細胞	IL-17F を含むダイマー	CMCD	AD	IL17F
(c) STAT1 活性化変異	T細胞	STAT1 活性化変異による IL-17 産生 T細胞(Th17)発生	CMCD	AD	STAT1
9. トリパノソーマ病*		APOL-I	トリパノソーマ症	AD	APOL-I

*患者数が極めて稀なものを示す

F 自己炎症性疾患

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
1. インフラマソーム分子欠損					
(a) 家族性地中海熱	成熟顆粒球, サイトカイン活性化単球	ビリリンの産生減少が ASC 誘導 IL-1 処理と炎症を進行させ, 無症状の漿膜炎を引き起こす, マクロファージのアポトーシス減少	反復性発熱, 漿膜炎, コルヒチン反応性の炎症反応, 血管炎と炎症性腸疾患に罹患しやすい,	AR	MEFV
(b) 高IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)		コレステロール合成にかかわるメバロン酸キナーゼの欠損症, 疾患の病態生理は不明	IgD 高値を伴う周期性発熱と白血球増多	AR	MVK
(c) マックル・ウェルズ Muckle-Wells 症候群	多核白血球, 単球	白血球のアポトーシスと NF- κ B シグナル伝達と IL-1 処理にかかわるクライオピリン欠損	蕁麻疹, 神経性難聴, アミロイドーシス	AD	CIAS1 (PYPAFI/NALP3)
(d) 家族性寒冷自己炎症性症候群	多核白血球, 単球	同上	非痒疹性蕁麻疹, 関節炎, 寒冷刺激後の悪寒, 発熱, 白血球増多	AD	CIAS1 NLRP12
(e) 新生児期発症型多臓器炎症疾患 (NOMID) または慢性乳児神経皮膚関節症候群 (CINCA)	多核白血球, 軟骨細胞	同上	新生児発症の発疹, 慢性髄膜炎, 熱と炎症反応を伴う関節症状	AD	CIAS1
2. 非インフラマソーム関連疾患					
(a) TNF レセプター関連周期性症候群 (TRAPS)	多核白血球, 単球	TNF レセプターの 55kD サブユニットの変異に伴う細胞内レセプターの停留または TNF に結合する可溶性 TNF レセプターの減少による	反復性発熱, 漿膜炎, 発疹, 眼あるいは関節炎	AD	TNFRSF1A
(b) 早期発症型炎症性腸疾患	単球 - マクロファージ, 活性化 T細胞	IL-10 または IL-10 レセプター変異による TNF 他の前炎症性サイトカインの上昇による	早期発症腸炎, 腸瘻, 肛門周囲膿瘍, 慢性毛嚢炎	AR	IL-10 IL10RA IL10RB
(c) 化膿性無菌性関節炎, 壊疽性膿皮症, 瘰癧 (PAPA) 症候群	造血細胞, 活性化 T細胞で活性化	アクチン再構成の障害による炎症反応時の生理的シグナル伝達の異常による	破壊性関節炎, 炎症性発疹, 筋炎	AD	PSTPIP1 (C2BP1)

付

付録2… 原発性免疫不全症

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
(d) ブラウ Blau 症候群	単球	CARD15 のヌクレオチド結合領域の変異により、リポ多糖体と NF-κB シグナル伝達の障害を生じることによると考えられる	ぶどう膜炎、肉芽腫性滑膜炎、屈指症、発疹、脳神経症状、30%がクローン病を発症	AD	NOD2 (CARD15)
(e) 慢性反復性多巣性骨髄炎・先天性異形成貧血 (マシード Majeed 症候群)*	好中球、骨髄細胞	不明	慢性反復性多巣性骨髄炎、輸血依存性貧血、皮膚炎症性疾患	AR	LPIN2
(f) DIRA (インターロイキン1レセプター拮抗分子欠損症)*	多核白血球、単球	IL-1レセプター拮抗分子の異常により、IL-1の作用が持続することによる	無菌部に生じる新生児発症の多発性骨髄炎、骨周囲炎、膿疱症	AR	IL1RN

*患者数が極めて稀なものを示す

G 補体欠損症

疾患名	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
C1q 欠損症	補体価 CH50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、免疫複合体分解障害、アポトーシス細胞の除去障害	SLE 様症候群、リウマチ疾患、感染症	AR	CIQA, CIQB, CIQC
C1r 欠損症	補体価 CH50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、免疫複合体分解障害	SLE 様症候群、リウマチ疾患、多系統の自己免疫疾患、感染症	AR	C1r
C1s 欠損症	補体価 CH50 欠損	SLE 様症候群、多系統の自己免疫疾患	AR	C1s
C4 欠損症	補体価 CH50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、免疫複合体分解障害、一部の患者で、多糖類抗原に対する体液性免疫反応の欠損	SLE 様症候群、リウマチ疾患、感染症、C4A : SLE、1 型糖尿病 C4B : 細菌性髄膜炎	AR	C4B, C4C
C2 欠損症	補体価 CH50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、免疫複合体分解障害	SLE 様症候群、血管炎、動脈硬化、多発筋炎、化膿性感染症、糸球体腎炎	AR	C2
C3 欠損症	補体価 CH50、AP50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、殺菌活性障害、体液性免疫反応の欠損	致死性の膿毒性感染症、SLE 様症候群、糸球体腎炎、非典型溶血性尿毒症性症候群 (aHUS5)、一部の SNPs は加齢による黄斑変性と関係	AR	C3
C5 欠損症	補体価 CH50、AP50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、殺菌活性障害	ナイセリア感染症、SLE	AR	C5a または C5b
C6 欠損症	補体価 CH50、AP50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、殺菌活性障害	ナイセリア感染症、SLE	AR	C6
C7 欠損症	補体価 CH50、AP50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、殺菌活性障害	ナイセリア感染症、SLE、血管炎	AR	C7
C8a 欠損症	補体価 CH50、AP50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、殺菌活性障害	ナイセリア感染症、SLE	AR	C8
C8b 欠損症	補体価 CH50、AP50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、殺菌活性障害	ナイセリア感染症、SLE	AR	C8
C9 欠損症	補体価 CH50、AP50 欠損、膜侵襲複合体作用不全、殺菌活性障害	ナイセリア感染症 (C5、C6、C7、C8 欠損症より関与は少ない)	AR	C9
C1 inhibitor 欠損症	C4、C2 の消費を伴う補体系路の自発的活性化、高分子量キニンゲンからのブラジキニンの生成を伴う内因系凝固系の自発的活性化	遺伝性血管神経性浮腫	AD	CIINH
factor B 欠損症	C3 の消費を伴う補体第二経路活性化障害	重症ナイセリア感染症、非典型溶血性尿毒症性症候群 (aHUS4)、一部の SNPs は若年の黄斑変性と関係	AR	CFB
factor D 欠損症	補体価 AP50 の欠損	重症ナイセリア感染症	AR	CFD
プロパージン 欠損症	補体価 AP50 の欠損	重症ナイセリア感染症	XL	PFC
factor I 欠損症	C3 の消費を伴う補体第二経路自発的活性化	反復性化膿菌感染症、糸球体腎炎、SLE、溶血性尿毒症性症候群 (aHUS3)、一部の SNPs は重症子癇と関連	AR	CFI

疾患名	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異
factor H 欠損症	C3 の消費を伴う補体第二経路自発的活性化	溶血性尿毒症性症候群 (aHUS)、膜性増殖性糸球体腎炎、ナイセリヤ感染症、一部の SNPs は重症子癇と関連	AR	<i>CFH</i>
MASP1 欠損症	胚細胞の遊走にかかわるシグナル伝達の潜在的障害	顔面奇形、口唇・口蓋裂、頭蓋骨癒合、学習障害、泌尿器、四肢、尿管腎臓奇形	AR	<i>MASP1</i>
3MC 症候群 COLEC11 欠損症	胚細胞の遊走にかかわるシグナル伝達の潜在的障害	顔面奇形、口唇・口蓋裂、頭蓋骨癒合、学習障害、泌尿器、四肢、尿管腎臓奇形	AR	<i>CL-K1</i>
MASP2 欠損症	レクチン経路による補体活性化障害	化膿菌感染、炎症性肺疾患	AR	<i>MASP2</i>
complement receptor 3 (CR3) 欠損症	付録 2D の LAD1 を参照	—	AR	<i>INTGB2</i>
membrane cofactor Protein (CD46) 欠損症	補体第二経路の抑制因子の欠損、C3b 結合減少	糸球体腎炎、非典型的溶血性尿毒症性症候群 (aHUS3)、一部の SNPs は重症子癇と関連	AD	<i>MCP</i>
membrane attack complex inhibitor (CD59) 欠損症	補体の関与した溶血反応に対する易活性化	溶血性貧血、血栓症	AR	<i>CD59</i>
発作性夜間血色素尿症	補体関連溶血反応	反復性血色素尿、腹痛、平滑筋ジストニア、易疲労感、血栓	後天性 X 連鎖性	<i>PIGA</i>
フィコリン 3 欠損症	フィコリン 3 経路による補体価の欠損	反復性重症化膿菌感染症 (通常肺)、肺炎球菌多糖体に対する特異抗体産生低下	AR	<i>FCN3</i>

* 患者数が極めて稀なものを示す

H 免疫不全を伴う症候群

疾患名	末梢血 T 細胞数	末梢血 B 細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子
1. ウィスコット・オールドリッチ Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)	進行性減少、抗 CD3 抗体に対するリンパ球反応の異常	正常	IgM 低下；特異抗体低下；しばしば IgA, IgE 上昇	小型血小板性血小板減少症、湿疹、リンパ腫、自己免疫疾患、IgA 腎症、細菌性・ウイルス性感染症、X 連鎖性血小板減少症は WAS の軽症型である、X 連鎖性好中球減少症は WASP の GTPase 結合領域のミスセンス変異により生じる。	XL	<i>WAS</i>
2. DNA 修復異常症 (付録 2A 以外の疾患)						
(a) 毛細血管拡張性運動失調症	進行性減少	正常	IgA, IgE, IgG サブクラスしばしば低下、IgM モノマー増加；抗体産生能低下の程度はさまざま	小脳失調、毛細血管拡張、肺炎、リンパ網内系他の悪性腫瘍、αフェトプロテインの増加、X 線高感受性、染色体不安定性	AR	<i>ATM</i>
(b) 毛細血管拡張性運動失調症様疾患 (ATLD)	進行性減少	正常	抗体産生能低下の程度はさまざま	軽度の小脳失調、肺炎、重度の放射線高感受性	AR	<i>MRE11</i>
(c) ナイミーヘン/Nijmegen 症候群	進行性減少	さまざまに減少	IgA, IgE, IgG サブクラスしばしば低下、IgM 上昇；抗体産生能低下の程度はさまざま	小頭症、鳥様顔貌、リンパ腫、固形がん、放射線イオン化放射線感受性、染色体不安定性	AR	<i>NBS1</i>
(d) ブルーム Bloom 症候群	正常	正常	低下	低身長、鳥様顔貌、日光過敏性紅斑、骨髄不全、白血病、リンパ腫、染色体不安定性	AR	<i>BLM</i>

付録 2 … 原発性免疫不全症

疾患名	末梢血 T 細胞数	末梢血 B 細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子
e) ICF 症候群 (セントロメア不安定性と顔面奇形を伴う免疫不全症)	減少または正常	減少または正常	低ガンマグロブリン血症, 抗体産生能低下の程度はさまざま	顔面奇形, 巨舌症, 細菌・日和見感染症, 吸収不良症候群, 血球減少症, 悪性腫瘍, 1番, 9番, 16番の分枝染色体の DNA 損傷	AR	<i>DNMT3B</i> , <i>ZBTB24</i>
f) PMS2 欠損症 (ミスマッチ修復障害によるクラススイッチ再構成障害による)	正常	B 細胞減少	IgG, IgA 低下, IgM 上昇, 抗体産生能異常	反復感染, カフェオレ斑, リンパ腫, 大腸がん, 脳腫瘍	AR	<i>PMS2</i>
g) リドル Riddle 症候群	正常	正常	IgG 低下	軽度の運動障害と学習障害, 軽度の顔面奇形, 低身長	AR	<i>RNF168</i>
3. 胸腺欠損症						
ディジョージ DiGeorge 症候群 (22q11.2 欠失症候群)	減少または正常	正常	正常または低下	副甲状腺機能低下症, 動脈脈円錐幹奇形, 顔貌異常, 22q11.2 (または稀に 10p) の大規模欠失 (3Mb)	<i>de novo</i> または AD	<i>22q11.2</i> または <i>10p</i> の大規模欠失, <i>TBX1</i>
4. 免疫骨異形成症						
a) 軟骨毛髪低形成症	減少または正常, リンパ球増殖障害	正常	正常または低下, 抗体産生能低下の程度はさまざま	骨幹端骨形成不全を伴う短肢小人症, 疎な毛髪, 骨髄不全, 自己免疫疾患, 易発がん性 (リンパ腫, 他), 精子形成不全, 腸管神経異形成	AR	<i>RMRP</i>
b) シムケ Schimke 症候群	減少	正常	正常	低身長, 脊椎骨端異形成症, 子宮内発育遅延, 神経疾患, 細菌・ウイルス・真菌感染症, SCID の病型もある, 骨髄不全症	AR	<i>SMARCAL1</i>
5. コメル・ネザートン Comel-Netherton 症候群	正常	クラススイッチ陽性, 陰性メモリー B 細胞減少	IgE, IgA の上昇, 抗体産生能低下の程度はさまざま	先天性魚鱗癬, 竹状毛, アトピー性体質, 易細菌感染増加, 成長障害	AR	<i>SPINK5</i>
6. 高 IgE 症候群 (HIES)						
a) 常染色体優性型高 IgE 症候群 (ヨブ Job 症候群)	正常	正常 (クラススイッチ陽性, 陰性メモリー B 細胞減少, BAFF レベルの低下)	IgE 上昇, 特異抗体産生低下	特徴的顔貌所見 (広い鼻根), 湿疹, 骨粗鬆症, 病的骨折, 脊椎側彎, 乳歯脱落遅延・障害, 関節過伸屈, 細菌感染 (ブドウ球菌による皮膚, 肺膿瘍, 肺囊胞), カンジダ感染症	AD または <i>de novo</i>	<i>STAT3</i>
b) 常染色体劣性型高 IgE 症候群						
(i) Tyk2 欠損症	正常だが多系統のサイトカインシグナル伝達障害を伴う	正常	IgE 上昇 (+/-)	筋骨格系の異常なし, 肺囊胞なし, 細胞内寄生菌への易感性 (マイコプラズマ, サルモネラ), 真菌, ウイルス	AR	<i>TYK2</i>
(ii) DOCK8 欠損症	減少	減少	IgE 上昇 (+/-), IgM 低下	反復性呼吸器感染症, 重症ウイルス・ブドウ球菌感染症, がん発症リスクの増加, アナフィラキシーを伴う重症アトピー	AR	<i>DOCK8</i>
(iii) 原因不明型	正常	正常	IgE 上昇	中枢神経出血, 真菌・ウイルス感染症	AR	
7. 肝中心静脈閉塞症を伴う免疫不全症 (VCDI)	正常 (メモリー T 細胞減少)	正常 (減少メモリー B 細胞)	IgG, IgA, IgM 低下, 肝中心欠損, 組織形質細胞欠損	肝中心静脈閉塞症, ニューモシスチス肺炎, CMV・カンジダに対する易感性, 血小板減少症, 肝脾腫	AR	<i>SP110</i>
8. 先天性角化異常症 (DKC)						
a) X 連鎖性先天性角化異常症 (ホイエラール・レイダーソン Hoyerall-Hreidarsson 症候群)	進行性減少	進行性減少	さまざま	子宮内胎児発達遅延, 小頭症, 爪異形成, 反復感染症, 消化管症状, 汎血球減少, NK 細胞数減少, NK 活性低下	XL	<i>DKC1</i>

疾患名	末梢血 T 細胞数	末梢血 B 細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子
(b) 常染色体劣性型先天性角化異常症	異常	さまざま	さまざま	汎血球減少, 疎な頭髪, まつ毛, 著明な眼窩周囲毛細血管拡張症, 低形成・異形成爪	AR	<i>NOLA2</i> (<i>NHP2</i>), <i>NOLA3</i> (<i>NOPI0</i>)
(c) 常染色体優性型先天性角化異常症	さまざま	さまざま	さまざま	皮膚の網状色素亢進症, 異形成爪, 骨粗鬆症, 口腔粘膜の前がん病変である白板症, 掌蹠角化症, 貧血, 汎血球減少	AD	<i>TERC</i> , <i>TERT</i> , <i>TINF2</i>
9. IKAROS 欠損症	正常だがリンパ球増殖反応は不良	欠損	おそらく低下	貧血, 好中球減少, 血小板減少	AD	<i>IKZF1</i>

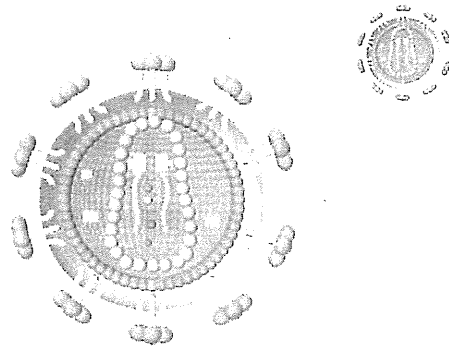
*患者数が極めて稀なものを示す

付

付録 2 … 原発性免疫不全症

10. リウマチ性疾患およびアレルギー性疾患

Ⅲ. 免疫不全症



10-35

原発性免疫不全症候群

10-35

原発性免疫不全症候群

primary immunodeficiency syndrome

定義・概念

原発性免疫不全症 (primary immunodeficiency) は、ヒトの免疫系に発現する遺伝子の先天異常が原因で発症する。大きく8群に大別され、頻度の高い重要な疾患が約30種ある。細菌やウイルスに対する免疫能が低下する易感染性を中心症状とし、免疫調節機能の異常による自己免疫疾患・アレルギー、免疫学的監視機構の障害などによる発癌がみられる。健常人では感染症を引き起こさない弱毒病原体が引き起こす日和見感染症は免疫不全症の特徴である。150個以上の原因遺伝子が同定され、その確定診断には遺伝子解析が重要である。

分類

世界保健機関 (WHO) の専門委員会の提唱により8群の原発性免疫不全症に分類される (表 10-35-1)。

病因

免疫系に発現する遺伝子の先天異常により発症する。主要な原因遺伝子を表 10-35-1 括弧内に示す。

疫学

発症頻度は統計により異なるが出生 10 万人あたり 1 ~ 10 人と考えられる。日本では、無ガンマグロブリン血症と分類不能型免疫不全症を含む抗体産生不全症の頻度が全体の 40 ~ 50% と高く、慢性肉芽腫症を含む好中球異常症、重症複合型免疫不全症を含む T 細胞と B 細胞両者の免疫不全症の発症頻度がそれぞれ全体の 10% 以上を占め、ついで高 IgE 症候群が 5% 程度と比較的頻度が高い。発症頻度が 1% 以下の疾患が多数存在する。

病態生理

易感染性はさまざまなメカニズムで発症し、抗体欠乏症ではオプソニン化の障害により、好中球異常症では殺菌能の障害により細菌感染症を発症する。代表的な日和見感染症であるニューモシスチス肺炎は、T 細胞の機能異常を有する重症複合免疫不全症、CD40L-CD40 異常症、Wiskott-Aldrich 症候群、慢性肉芽腫症でみられる。自己免疫疾患・アレルギーは制御性 T 細胞の異常で発症することがあり、発癌には、クラススイッチ・二重鎖切断修復の異常などが関与する。

1371