

- Whole-exome sequence analysis of ataxia telangiectasia-like phenotype. *J Neurol Sci.* 2014 May 15;340(1-2):86-90.
- 5) Honda Y, Tsuchida M, Zaike Y, Masunaga A, Yoshimi A, Kojima S, Ito M, Kikuchi A, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic leukaemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Paediatric Haematology/Oncology. *Br J Haematol.* 2014 Jun;165(5):682-687.
 - 6) Hyakuna N, Muramatsu H, Higa T, Chinen Y, Wang X, Kojima S. Germline mutation of CBL is associated with moyamoya disease in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome-like disorder. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Oct 4. doi: 10.1002/pbc.25271. [Epub ahead of print]
 - 7) Ismael O, Shimada A, Elmahdi S, Elshazley M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Yamada M, Yamashita Y, Horide K, Kojima S. RUNX1 mutation associated with clonal evolution in relapsed pediatric acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22). *Int J Hematol.* 2014 Feb;99(2):169-174.
 - 8) Jeong DC, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, Muramatsu H, Ohara A, Kosaka Y, Yang W, Kim HK, Zhu X, Kojima S. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica.* 2014 Apr;99(4):664-671.
 - 9) Kato M, Imamura T, Manabe A, Hashii Y, Koh K, Sato A, Takahashi H, Hori H, Taki T, Inoue M, Hayashi Y, Horibe K, Tsuchida M, Kojima S, Oda M, Ohara A. Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukaemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol.* 2014 Jul;166(2):295-298.
 - 10) Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Choreito formula for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Oct 23. pii: S1083-8791(14)00657-0. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.018. [Epub ahead of print]
 - 11) Kawashima N, Narita A, Wang X, Xu Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Kojima S. Aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism contributes to the progression of bone marrow failure in children with idiopathic aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2014 Sep 11.
 - 12) Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, Takahashi Y, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Aug;20(8):1145-1149.
 - 13) Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, Hyakuna N, Muramatsu H, Kojima S, Ozaki Y, Imai T, Takeda S, Okazaki T, Ito T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant VL, Kong XF, Cypowyj S, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M. Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Leukoc Biol.* 2014 Apr;95(4):667-676.
 - 14) Ohye T, Inagaki H, Ihira M, Higashimoto Y, Kato K, Oikawa J, Yagasaki H, Niizuma T, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T, Kurahashi H. Dual roles for the telomeric repeats in chromosomally integrated human herpesvirus-6. *Sci Rep.* 2014 4:4559.
 - 15) Sakaguchi H, Nishio N, Hama A,

- Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*. 2014 Aug;99(8):1312-1316.
- 16) Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H, Kojima S. Long-term parvovirus B19 infections with genetic drift after cord blood transplantation complicated by persistent CD4+ lymphocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Jan;36(1):e65-68.
- 17) Ueda S, Sakata N, Muramatsu H, Sakaguchi H, Wang X, Xu Y, Kojima S, Yamaguchi T, Higa T, Takemura T. Clinical course of juvenile myelomonocytic leukemia in the blast crisis phase treated by acute myeloid leukemia-oriented chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2014 Jul 22.
- 18) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanezaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol*. 2014 Nov 25. doi: 10.1111/bjh.13229. [Epub ahead of print]
- 19) Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol*. 2014 May;93(5):747-752.
- 20) Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe KI, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014 Sep 5.
- ## 2. 学会発表
- 1) Takahashi Y. Hematopoietic stem cell transplantation from an alternative donor for childhood aplastic anemia: HLA haploidentical family donor vs HLA mismatched unrelated donor. 40th Annual Meeting of the EBMT. Apr. 9, 2014. Milano, Italia.
- 2) Hama A. Central Review of morphology in childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in Japan-summary of 1,000 cases. 25th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Clarion Congress Hotel Apr. 26, 2014. Czech, Praha.
- 3) Kojima S. Role of rATG in treatment of AA. Educational Meeting : Role of Immunosuppressive therapy in treatment of Aplastic Anemia. Parkroyal on Pickering, Singapore. Apr. 26, 2014. Singapore.
- 4) Takahashi Y. ANR COLOGNE 2014 May.13, 2014. Cologne, Germany.
- 5) Kojima S. Expert Meeting at Wuhan Union Hospital Jul.15, 2014. Wuhan, China.
- 6) Kojima S. Expert Meeting at Wharton International Hotel. Jul.16, 2014. Wharton, China.
- 7) Kojima S. Hematology Expert Meeting Jul.18, 2014. Guangzhou, China.
- 8) Kojima S. South China Hematology

- Summit Jul.19, 2014. Guangzhou, China.
- 9) Kojima S. Aplastic Anemia : Therapeutic updated in HSCT. 2013 International Forum on Bone Marrow Failure. Aug.16, 2013. Tianjin, China.
 - 10) Muramatsu H, Takahashi Y, Nishikawa E, Sekiya Y, Kawashima N, Okuno Y, Narita A, Doisaki S, Irie M, Hama A, Kojima S. CD20-negative Epstein-Barr Virus-Associated Post-transplant Lymphoproliferative Disease. The 19th congress of APBMT. Oct.16, 2014. Hangzhou, China.
 - 11) Yamaguchi H., Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Yui S, Inokuchi, K, Ito E, Ogawa S, Kojima S. The Clinical and Genetic Features of Dyskeratosis Congenita, Cryptic Dyskeratosis Congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome in Japan. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA.
 - 12) Hasegawa D, Hirabayashi S, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Manabe A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Refractory Cytopenia of Childhood. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA.
 - 13) Hama A, Atsushi M, Hasegawa D, Nozawa K, Okuno Y, Irie, M, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Central Morphology Review of Childhood Bone Marrow Failure in Japan. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA
 - 14) Patel B, Huang D, Thota S, Przychodzen P, Sakaguchi H, Kojima S, Ogawa S, Sekeres M A, Makishima H, Jaroslaw P. Maciejewski. Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) Can be Categorized By Ancestral Mutational Events. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA
 - 15) Utsugisawa T, Uchiyama T, Ogura H, Aoki T, Isao Hamaguchi I, Ishiguro A, Ohara A, Kojima S, Ohga S, Ito E, Kanno H. Elevated Red Cell Reduced Glutathione Is a Novel Biomarker of Diamond-Blackfan Anemia. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA.
 - 16) Yoshida N, Yabe H, Kudo K, Kobayashi R, Yabe M, Inoue M, Miki M, Sakamaki H, Kato K, Kawa K, Suzuki R, Watanabe K, Kojima S. Outcomes of Stem Cell Transplantation with Fludarabine and Melphalan Conditioning for Children with Acquired Bone Marrow Failure: A Nationwide Retrospective Study. 56th ASH Annual Meeting. Dec.7 2014. San Francisco, USA.
 - 17) Okuno U, Atsushi N, Muramatsu H, Yoshida K, Hama A, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Sakaguchi H, Doisaki S, Takahashi Y, Shiraishi, Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-Exome Sequencing Reveals a Paucity of Somatic Gene Mutations in Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 56th ASH Annual Meeting. Dec.8 2014. San Francisco, USA.
 - 18) Narita A, Sekiya Y, Sakaguchi H, Nishio N, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida N, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S, MD1*, Kamei M, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Predicting Response to Immunosuppressive Therapy By the Combination of Minor Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones and Lymphocyte Telomere Length in Children with Aplastic Anemia. 56th ASH Annual Meeting. Dec.8 2014. San Francisco, USA.
 - 19) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Doisaki S, Hama A, Wang X, Narita A, Kawashima N, Xu Y, Sakaguchi H, Takahashi Y, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Diagnostic Efficacy of Whole-Exome Sequencing in 250

Patients with Congenital Bone Marrow Failure. 56th ASH Annual Meeting. Dec.8 2014. San Francisco, USA.

- 20) Kawshima N, Okuno Y, Sekiya Y, Wang X, Xu Y, Narita, Doisaki S, Kamei M, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Generation of Cell Lines Harboring SETBP1 Mutations By the Crispr/Cas9 System. 56th ASH Annual Meeting. Dec.8 2014. San Francisco, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

液性免疫不全を主とする疾患の診断基準の作成に関する研究

研究分担者	金兼 弘和	東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野
	原 寿郎	九州大学大学院成長発達医学分野
	森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野
	今井 耕輔	東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学
	野々山恵章	防衛医科大学校医学研究科小児科

研究要旨

液性免疫不全症は中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、下痢、敗血症などの反復性細菌感染症を契機に血清免疫グロブリン値の測定を行い、いずれかが低値であった場合に診断されることが多く、原発性免疫不全症の約半数の症例を占める。IgG, IgA, IgM, IgG サブクラス、特異抗体反応、B 細胞数によって X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、高 IgM 症候群、IgG サブクラス、選択的 IgA 欠損症、特異抗体産生不全症、乳児一過性低ガンマグロブリン血症に分けられる。適切な診断を行い、必要な疾患に対しては免疫グロブリン定期補充療法の導入を行う。

A. 研究目的

液性免疫不全症は中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、下痢、敗血症などの反復性細菌感染症を契機に血清免疫グロブリン値の測定を行い、いずれかが低値であった場合に診断されるが、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、高 IgM 症候群、IgG サブクラス、選択的 IgA 欠損症、特異抗体産生不全症、乳児一過性低ガンマグロブリン血症などの病型に分けられる。適切な診断ならに治療を行うのに必要となる診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立を本研究の目的とする。

B. 研究方法

主な液性免疫不全症である X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、高 IgM 症候群、IgG サブクラス、選択的 IgA 欠

損症、特異抗体産生不全症、乳児一過性低ガンマグロブリン血症を対象として、UpToDateなどを参考に診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成を行った。（倫理面への配慮）

本研究はヒトを対象とするものではないため、倫理面への配慮は特に必要としない。

C. 研究結果

疾患名：X 連鎖無ガンマグロブリン血症
(X-linked agammaglobulinemia; XLA)

疾患概要

X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA) は、男児に発症し、乳児期から繰り返す細菌感染症を呈し、血清免疫グロブリン値低下と末梢血 B 細胞欠損を特徴とする。原因遺伝子は *BTK* である。

診断方法

- A. 臨床症状
1. 男児に発症
 2. 生後 4～8 か月頃から細菌感染症にかかりやすくなる
 3. 扁桃、リンパ節は痕跡程度
 4. 家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）を有することがある
- B. 検査所見
1. 血清免疫グロブリン値著減（IgG <200mg/dl, IgA および IgM は感度以下）
 2. 末梢血 B 細胞欠損（<2%）
 3. 細胞性免疫能は正常
 4. *BTK* 遺伝子変異または BTK 蛋白欠損

C. 補助条項

1. 女児においても発症し、臨床像ならびに検査所見から区別しがたい常染色体劣性無ガンマグロブリンが存在する。その原因遺伝子として μ 重鎖、 $\lambda 5$ 、*Ig α* (*CD79a*)、*Ig β* (*CD79b*)、*BLNK*、*PIK3R1* がある。

疾患名：分類不能型免疫不全症（Common variable immunodeficiency; CVID）

疾患概要

分類不能型免疫不全症（CVID）は、繰り返す細菌感染症を呈し、血清免疫グロブリン値低下を特徴とする。原因遺伝子はさまざまである。

診断方法

A. 臨床症状

1. 細菌感染症を繰り返す
2. 性別は問わない
3. 2歳以降の発症
4. 自己免疫疾患や悪性腫瘍を合併することがある

B. 検査所見

1. 血清 IgG の著明な低下を示し、IgA および IgM の低下を伴う
2. 末梢血 B 細胞数はさまざまである

3. 予防接種あるいは既感染症に対する反応の低下または欠損を伴う
4. *ICOS*, *TACI*, *CD19*, *BAFFR*, *CD20*, *CD81*, *CD21*, *LRBA*, *PRKCD*, *NFKB2*, *IL21*, *PIK3CD*, *PIK3R1* などの遺伝子変異を有することがある

C. 補助条項

1. その他の免疫不全症がないこと
2. 時に小児で診断されることがあるが、典型的には思春期以降に診断される。
3. T 細胞機能異常を伴う場合は、複合免疫不全症に分類される。

疾患名：高 IgM 症候群（Hyper IgM syndrome; HIGM）

疾患概要

高 IgM 症候群（HIGM）は、繰り返す細菌感染症を呈し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値を特徴とする。原因遺伝子はさまざまである。

診断方法

A. 臨床症状

1. 繰り返す細菌感染症を呈する
2. HIGM1 は男児に発症し、家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）を有することがある（X連鎖劣性遺伝形式）
3. HIGM1 はしばしばニューモシスチス肺炎などの日和見感染症を発症する

B. 検査所見

1. 血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴う
2. 血清 IgM は正常または高値
3. HIGM1 はしばしば好中球減少を伴う
4. *CD40L*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* 遺伝子変異を有することがある
5. *In vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常がある

C. 補助条項

1. *NEMO*, *ATM*, *PIK3CD*, *PIK3R1* などの遺伝子変異でも高 IgM 血症を呈する

ことがある

疾患名: IgG サブクラス欠損症 (IgG subclass deficiency)

疾患概要

IgG サブクラス欠損症は繰り返す細菌感染症を呈し、血清 IgG サブクラスのうち一つまたはそれ以上の欠損を伴うものである。

診断方法

A. 臨床症状

1. 中耳炎や肺炎などの細菌感染症を繰り返す

B. 検査所見

1. 一つまたはそれ以上の血清 IgG サブクラス欠損
2. トータルの血清 IgG は正常か正常に近い値である

C. 補助条項

1. 血清 IgG サブクラスは年齢によって大きく異なるので、年齢相応の正常値を参照にすること (-2SD 未満)
2. その他の免疫不全症がないこと

疾患名: 選択的 IgA 欠損症 (Selective IgA deficiency)

疾患概要

選択的 IgA 欠損症は 4 歳以上で、血清 IgA 値のみが低下している。ほとんどは無症状である。

診断方法

A. 臨床症状

1. 細菌感染症を繰り返すことがあるが、ほとんどは無症状
2. 4 歳以上 (4 歳以下では血清 IgA が正常化するまで経過観察が必要である)

B. 検査所見

1. 血清 IgA のみが低下 (7mg/dL 以下) しているが、血清 IgG および IgM は正常
2. 一部に TAC1 遺伝子変異がある

C. 補助条項

1. 低ガンマグロブリン血症を呈する他の疾患が除外されている

疾患名: 特異抗体産生不全症 (Specific antibody deficiency)

疾患概要

特異抗体産生不全症は細菌感染症を反復し、血清免疫グロブリン値は正常であるが、多糖体ワクチンに対する反応が低下している。

診断方法

A. 臨床症状

1. 中耳炎や肺炎などの細菌感染症を繰り返す

B. 検査所見

1. 多糖体ワクチンに対する反応が低下
2. 血清 IgG、IgG サブクラス、IgA、IgM、IgE は正常

疾患名: 乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (Transient hypogammaglobulinemia of infancy)

疾患概要

生後 6 か月以降に血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満を示すもの。いわゆるスロースターターであり、生後 3-5 歳までには正常となる。

診断方法

A. 臨床症状

1. 細菌感染症を契機にみつかるとは、多くは無症状である
2. 生後 6 か月以降

B. 検査所見

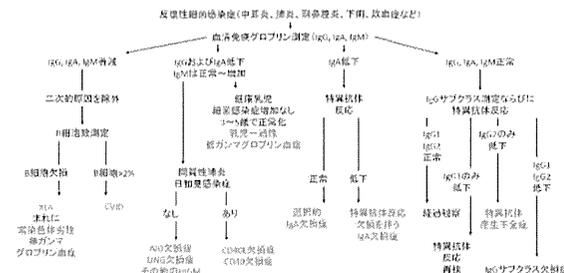
1. 血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満である
2. その他の血清免疫グロブリン値は問わない

C. 補助条項

1. その他の原発性免疫不全症が除外されている

D. 考察

中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、下痢、敗血症などの反復性細菌感染症から液性免疫不全症と診断され、まずは血清免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) を測定し、フローチャートに従って各病型の診断を進める。



E. 結論

液性免疫不全症はさまざまな病型が存在するため、フローチャートに従って診断後は、必要に応じて抗菌薬の予防内服や免疫グロブリン補充療法 (静注または皮下注) を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, Miyawaki T, Tsutani K. Cost-Minimization Analysis of IgPro20, a Subcutaneous Immunoglobulin, in Japanese Patients With Primary Immunodeficiency. Clin Ther 2014 36(11):1616-24.
- 2) Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, Rojavin M, Hu W, Kobayashi M, Lawo JP, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary

immunodeficiency diseases. J Clin Immunol 2014 34(2):204-11.

3) Yamagami K, Miyashita T, Nakamura T, Shirano M, Nakamura T, Kameda K, Nishijima M, Imanishi M, Yang X, Kanegane H. Campylobacter fetus bacteremia with purulent pleurisy in a young adult with primary hypogammaglobulinemia. Intern Med 2014;53(11):1221-5.

4) van Zelm MC, Bartol SJ, Driessen GJ, Mascart F, Reisli I, Franco JL, Wolska-Kusnierz B, Kanegane H, Boon L, van Dongen JJ, van der Burg M. Human CD19 and CD40L deficiencies impair antibody selection and differentially affect somatic hypermutation. J Allergy Clin Immunol 2014;134(1):135-44.

2. 学会発表

- 1) Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Hara T, Rojavin M, Hu W, Hubsch A, Nonoyama S. Safety and tolerability of Hizentra in patients with primary immunodeficiency in Japan, Europe and the US. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies 2014 Oct.29-Nov.1. Prague.
- 2) Mitsuiki N, Yang X, Bartol S, Kosaka Y, Takada H, Imai K, Kanegane H, Mizutani S, Van der Burg M, Van Zelm M, Ohara O, Morio T. Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies 2014 Oct.29-Nov.1. Prague.

- 3) Hoshino A, Okuno Y, Migita M, Ban H, Yang X, Kiyokawa N, Kojima S, Ohara O, Kanegane H. B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a patient with X-linked agammaglobulinemia. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies 2014 Oct.29-Nov.1. Prague.
- 4) 西田直徳, 星野顕宏, 足立雄一, 金兼弘 和, 渡辺祐紀, 中林玄一, 荒木来太, 西村良成, 和田泰三, 谷内江昭宏. 原因不明の IgA 欠損症としてフォローされていた activated P13K- δ syndrome の一例. 第 46 回小児科感染症学会 2014 Oct.18-19. 東京都.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

免疫調節障害（Chédiak-Higashi 症候群、X連鎖リンパ増殖症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群）の診断基準作成について

和田泰三¹⁾、谷内江昭宏¹⁾、金兼弘和²⁾、森尾友宏²⁾、今井耕輔³⁾、野々山恵章⁴⁾

- 1) 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科
- 2) 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野
- 3) 東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学
- 4) 防衛医科大学校医学研究科小児科学

研究要旨

免疫疾患の大分類「4. 免疫調節障害」には、「31. チェディアック・東（Chédiak-Higashi）症候群」、「32. X連鎖リンパ増殖症候群（XLP）」、「33. 自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）」、「そのほかの免疫調節障害」の4つが細分類されている。我が国における患者数は、Chédiak-Higashi 症候群で15例、XLP1で30例、XLP2で20例、ALPSで20例程度と推定されており、いずれも稀少である。このうちALPSには、NIH International Workshop という公的な団体による診断基準がすでに存在し、我が国でも使用されることが多い。一方、Chédiak-Higashi 症候群やXLPでは、診断基準は整備されていないものの、全国的な調査が行われ臨床的な特徴は明らかにされている。いずれの疾患でも最終的な診断には原因遺伝子の解析が必須となる。本研究では、国内外でこれまでに集められた知見をもとに、各疾患の診断基準の作成を行った。診断基準の整備により質の高いエビデンスが収集可能となることから、本研究は、診療ガイドライン確立に向けた基盤形成に寄与すると考えられた。

A. 研究の目的

免疫調節障害は、原発性免疫不全症のうち、過剰な全身性炎症や自己免疫疾患の合併が病態の中心となる疾患群である。チェディアック・東症候群（CHS）のほか、X連鎖リンパ増殖症候群（XLP）や自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）が代表的疾患である。免疫調節障害は、細胞障害活性の異常に伴うリンパ球の過剰活性化、アポトーシスの障害によるリンパ球の過剰増殖、自己反応性リンパ球の除去や制御不全等により引き起こされると考えられている。

一般的に科学的な根拠に基づいた標準的な医療を提供するためには、まず的確な診断が必要となる。しかし、免疫調節障害の診断は、稀少疾患であること、専門的な検討が必要なことから必ずしも容易ではない。本邦における患者数は、CHSで15例、XLP1で30例、XLP2で20例、ALPSで20例程度

と推定されている。このうちALPSには、NIH International Workshop による診断基準

（Blood 2010;116:e35-40）が存在し、本邦でも使用されることが多い。一方、CHSやXLPでは、全国的な調査が行われ臨床的な特徴は明らかにされている（Pediatr Blood Cancer 2013;60:1582-6, Pediatr Allergy Immunol 2012;23:488-93, J Clin Immunol 2012;32:411-20）ものの、診断基準は整備されていない。そこで本研究では、これら3疾患の診断基準の作成を行った。

B. 研究方法

国内外でこれまでに集められた知見をもとに、各疾患の診断基準を本研究班で統一された形式で作成した。

C. 研究結果

1. CHS 診断基準

1) 疾患概要

CHS は、好中球、NK 細胞の形態・機能に欠陥があり、部分白子症で薄い頭髪をもつ。好中球、NK 細胞における巨大顆粒が特徴であり、診断に重要である。原因遺伝子は *LYST* である。

2) 診断方法

【臨床症状】

- ①皮膚、毛髪、眼における部分的白子症
- ②一般化膿菌に対する易感染性
- ③知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常(ただし幼少期には目立たず、進行性)
- ④出血傾向
- ⑤血球貪食症候群の合併

【検査所見】

- ①白血球内の巨大顆粒(ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性)
- ②NK 細胞活性の低下
- ③細胞傷害性 T 細胞の機能障害
- ④ *LYST* 遺伝子変異

【補助条項】

- ①NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞の脱顆粒障害
- ②毛髪は銀色の特異な光沢を示し、顕微鏡でメラニン色素の集塊 (pigment clumping) が観察される。
- ③鑑別疾患として Gricelli 症候群 2 型、Hermansky-Pudlak 症候群 2 型があげられる。

【診断の進め方】

白子症を伴う先天性免疫不全症で、白血球内の巨大顆粒を認める場合、本症の可能性が高い。臨床症状、検査所見を調べ、*LYST* 遺伝子変異があれば確定診断できる。

【診断基準】

臨床症状と検査所見を満たし、*LYST* 遺伝子変異がある場合にチェディアック・東症候群と診断する。

2. XLP 診断基準

1) 疾患概要

XLP は、EB ウイルスに対する特異的免疫応答の欠陥を認める先天性免疫不全症である。現在、原因遺伝子が 2 つ知られ、*SAP/SH2D1A* 遺伝子異常による SAP (SLAM-associated protein) 欠損症を XLP1、*XIAP/BIRC4* 遺伝子異常による XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) 欠損

症を XLP2 と呼ぶ。

2) 診断方法

【臨床症状】

- ①EB ウイルスによる致死性伝染性単核症
- ②血球貪食症候群
- ③異常ガンマグロブリン血症
- ④XLP1 (SAP 欠損症) では、悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
- ⑤XLP2 (XIAP 欠損症) では、脾腫、出血性腸炎

【検査所見】

- ①リンパ球における SAP もしくは XIAP 蛋白発現の低下
- ② *SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子の変異
- ③インバリアント NKT 細胞の低下 (特に XLP1)

【補助条項】

- ①XLP2 (XIAP 欠損症) では、リンパ球のアポトーシス亢進ならびに NOD2 刺激系でのサイトカイン産生低下

【診断の進め方】

原則として男児に発症する。男児で重症の EB ウイルス感染症を発症、もしくは血球貪食症候群を繰り返す場合には、本症を疑う。臨床症状、検査所見を調べ、*SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子に変異があれば確定診断できる。

【診断基準】

臨床症状と検査所見を満たし、*SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子に変異がある場合に X 連鎖リンパ増殖症候群と診断する。

3. ALPS 診断基準

1) 疾患概念

自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) はアポトーシス (細胞死) の障害によりリンパ球増殖をきたし、リンパ節腫脹や肝脾腫、自己免疫疾患を示す症候群である。FAS 依存の細胞死経路にかかわる FAS、FAS リガンド、カスパーズ 10 の遺伝子異常が認められる。CD3⁺ TCR α β ⁺ CD4⁻ CD8⁻ のダブルネガティブ T 細胞の増加が特色である。

2) 診断方法

【必須項目】

- ①6 ヶ月を超えて慢性に経過する非腫瘍性、非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方

②CD3⁺TCRαβ⁺CD4⁻CD8⁻T細胞（ダブルネガティブT細胞）の増加（末梢血リンパ球数が正常または増加している場合、全リンパ球中の1.5%以上、もしくはCD3⁺T細胞の2.5%以上）

【付帯項目】

①一次項目

1. リンパ球のアポトーシスの障害（2回の独立した検索が必要）
2. *FAS*、*FASLG*、*CASP10*のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異

②二次項目

1. 血漿 sFASL (> 200 pg/mL)、血漿 IL-10 (> 20 pg/mL)、血清または血漿ビタミンB12 (> 1500 ng/L)、血漿 IL-18 (> 500 pg/mL) のいずれかの増加
2. 典型的な免疫組織学的所見（経験豊富な血液病理学者による）
3. 自己免疫性血球減少（溶血性貧血、血小板減少または好中球減少）かつ多クローン性 IgG の増加
4. 自己免疫の有無に関わらず非腫瘍性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴

【補助条項】

①類縁疾患としてカススペース8欠損症、RAS関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患（RALD）、Dianzani 自己免疫性リンパ増殖症（DALD）が知られる。

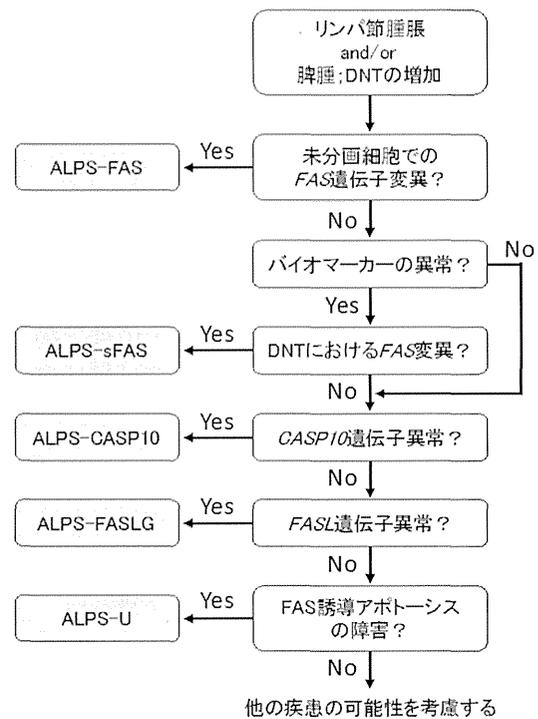
【診断の進め方】

持続的なリンパ節腫脹、脾腫ならびに肝腫大を認め、自己免疫疾患を合併する場合、本症の可能性を考慮する。臨床症状、検査所見を調べ、*FAS*、*FASLG*、*CASP10*の各遺伝子変異の有無を確認する。ただし、遺伝子変異が同定されていないALPSも存在する（ALPS-U）。

【診断基準】

必須項目2つと付帯項目の一次項目1つを満たせば、確定診断される。必須項目2つと付帯項目の二次項目1つを満たせば、本症の可能性が高い。

図1. ALPS 診断フローチャート



D. 考察

免疫調節障害は、免疫の調節機構の先天性異常のために、過剰な全身性炎症や自己免疫疾患の合併をきたすものである。代表的疾患であるCHS、XLP、ALPS以外に、家族性血球貪食症候群（FHL）、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症（APECED）、IPEX症候群、CD25欠損症、ITCH欠損症、Gricelli症候群、Hermansky-Pudlak症候群2型、カススペース8欠損症、RAS関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患（RALD）、FADD欠損症など多数の疾患が知られている。

これら稀少疾患の標準治療を確立するためには、診断基準の整備を含む全国的な診断システムの構築が必要不可欠と考えられる。本研究班は、原発性免疫不全症データベースであるImmunodeficiency Database in Japan (PIDJ) (<http://pidj.rcai.riken.jp/>)やゲノム解析拠点との連携により、確定診断に必須である原因蛋白の欠損や機能異常の証明、遺伝子解析などを担っている。今回、代表的疾患であるCHS、XLP、ALPSの診断基準を作成したことにより、医療の標準化、効率化にさらに貢献するものと考えられた。

本分野は、毎年新しい原因遺伝子や疾患

が見出される進歩の著しい領域である。また、既知の疾患に完全に一致しない免疫調節障害も知られており、その病態や診断には常に専門的な検討が必要である。今後、当研究班を中心に診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを確立することにより、医療水準の向上、患者やその家族の生活の質の向上に寄与することが期待される。

E. 結論

免疫調節障害の代表的疾患である CHS、XLP、ALPS の診断基準の作成を行った。質の高いエビデンスが収集可能となり、診療ガイドライン確立に向けた基盤が整備された。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

原発性食細胞機能不全症および欠損症 慢性肉芽腫症診断基準の作成について

研究分担者 布井 博幸 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野
小林 正夫 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科
小島 勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科
小野寺雅史 国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部
峯岸 克行 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター病態プロテオゲノム分野
野々山恵章 防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨

慢性肉芽腫症(Chronic Granulomatous Disease; CGD)は、好中球、マクロファージを含む食細胞の活性酸素産生能低下により、食細胞殺菌能が低下し、表皮および深部臓器感染症に罹患しやすい食細胞機能異常症である。食細胞殺菌能低下に伴い、肉芽腫形成を主体とした臨床症状を示す特徴を持つ疾患である。診断では、食細胞の活性酸素産生能の低下を鋭敏に検出するDHR-123に寄るFACS検査等が必要である。食細胞の活性酸素産生酵素は細胞膜蛋白質(gp91-phox, p22-phox)と細胞質蛋白質(p47-phox, p67-phox, p40-phox)とこれらを修飾するsamll GTP 蛋白(Rac2)から構成される。食細胞刺激により各蛋白質がリン酸化等の修飾を受ける事で食細胞膜面に活性酸素産生酵素複合体を形成し、NADPH を基質としてスーパーオキシド(O₂⁻)を細胞外に放出し、殺菌に関与する。原因遺伝子は各々に対応するCYBB, CYBA, NCF-1, NCF-2, NCF-4 である。

A. 研究目的

日本における慢性肉芽腫症(Chronic Granulomatous Disease; CGD)患者の全体像とその病型分類を明らかにすることにより、日本における同疾患の診断基準、重症度分類が可能になり、より根拠のある診療ガイドラインが作成することを目的としている。

B. 研究方法

【診断方法】

1. 症状

1. 乳児期より化膿性皮膚炎、リンパ節炎、肺炎、中耳炎、肝膿瘍、肛門周囲膿瘍などを繰り返す難治性細菌または真菌感染症を認める。BCG 接種後所属リンパ節時に全身のリンパ節炎を惹起することがある(BCGitis)
2. 上記部位での病理検査で肉芽腫形成を認める
3. しばしば難治性腸炎を併発する。

2. 検査所見

1. 食細胞活性酸素産生能欠損ないしは低下; NBT 色素還元能試験、DHR-123 法によるFACS 解析が重要である。
注意: DCFH 法によるFACS 解析ではしばしば偽陰性と判定されることがあるので注意する。
2. 各構成蛋白質の欠損;
gp91-, p22-, p47-, p67-phox 抗体によるウェスタン・ブロットまたはFACS 解析
3. 各病型の遺伝子解析; CYBB, CYBA, NCF-1, NCF-2, NCF-4 の遺伝子解析結果ではSNPs に注意する。

3. 補助条項

1. 反復する表皮および深部難治性感染の病歴
2. 家系図の確認

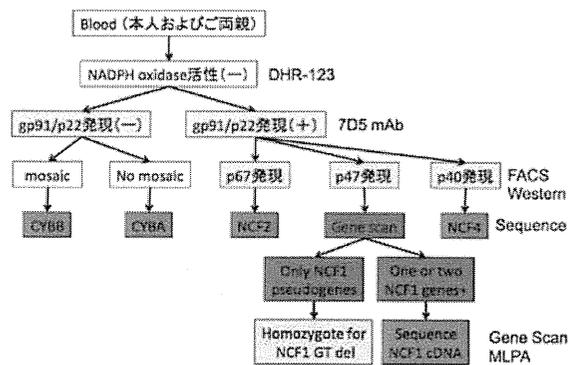
4. 診断の進め方(フローチャート参照)

食細胞活性酸素産生能を評価後、最も患者の

多い細胞膜蛋白(gp91/p22phox)の有無を7D5モノクローナル抗体で検査する。細胞質蛋白についてはWester blott法またはp47-,p67-phox抗体を用いてFACS解析により診断する。次に各々の欠損蛋白による遺伝子解析を行い、病型の確認をする。

NCF-1 遺伝子解析では2つの偽遺伝子(NCF1b,1c)があるため、遺伝子解析だけでなく、exon2の73-74 del GTを含んだgene scanによる偽遺伝子と真の遺伝子との量比解析や、MLPA法による偽遺伝子とのCross over解析が必要となる。¹⁰⁾

図1



(倫理面への配慮)

本CGD患者調査に関しては、両施設の倫理委員会で承認され、患者さんまたは患者家族から常にICをいただいている。

C. 研究結果

1. 日本における慢性肉芽腫症登録患者は350名を超えている。病型分類が完了している患者は285名でその病型分類を欧米から報告と比較した(表1)。

表1 CGD患者の欧米との病型分類比較

	患者数 NIH ⁹⁾	%	患者数 日本 ⁹⁾	%
gp91-	196	70.2%	220	77.2%
p22-	8	4.5%	17	6.0%
p47-	71	24.7%	16	5.6%
p67-	13	2.8%	32	11.2%
total	288		285	

gp91phoxおよびp22phox欠損型は欧米とその比率は変わらないが、p47phox欠損型はNIHと比較して約1/4、p67phox欠損型はむしろ3倍であった。

なぜp47phox欠損型が少な以下については、Gene scanやMLPA法による解析が必要である。

P67phox欠損型の比率が高いことに関しては、アジアでのnon synonymus変異の遺伝子解析から、独特の変異をたどっているのだろうとの考察がなされており、それを裏付けているのかもしれない。

2. 重症度分類

慢性肉芽腫症の患者には20歳になるまで、ほとんど重症感染を示さなかった患者でも突然真菌や細菌感染により重症化し、死亡される患者がおり、それまでの臨床的重症度では憶測できないことが多く、今後の詳細な調査が必要である。

敢えて重症度分類をすると

> 重症(全症例の約90-95%)

食細胞の活性酸素産生活性が全く認められず、生活環境整備と、バクタ、INF-γ、抗真菌剤等の薬剤による感染予防対策でも、深部感染症が続発する症例。

造血幹細胞移植やHLA一致者がおられない場合遺伝子治療が必要となる。

> 中等症(全症例の約5-10%)

食細胞の活性酸素産生活性が5%前後残存する症例やINF-γにより活性酸素産生活性が誘導される症例や、キャリアの母親または姉妹例が時にライオナイゼーションのため活性酸素産生能が5%前後に落ちている方がおられる。生活環境整備と、バクタ、INF-γ、抗真菌剤等の薬剤による感染予防対策により、深部感染症が認められない症例

> 軽症(ほとんどおられない)

上記感染予防も不要な症例。

D. 結論

日本での350名を超えるCGD患者さんの登録を元に、欧米との比較し、その診断基準を提示した。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Proposed strategy for the use of high-dose chemotherapy with stem cell rescue and intrathecal topotecan without whole-brain irradiation for infantile classic medulloblastoma. Yamada A, Moritake H, Kamimura S, Yamashita S, Takeshima H, Nunoi H. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Dec; 61(12): 2316-8.
- 2) Clinical characteristics and genetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a Japanese retrospective study by the

Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. Moritake H, Kamimura S, **Nunoi H**, Nakayama H, Suminoe A, Inada H, Inagaki J, Yanai F, Okamoto Y, Shinkoda Y, Shimomura M, Itonaga N, Hotta N, Hidaka Y, Ohara O, Yanagimachi M, Nakajima N, Okamura J, Kawano Y. Int J Hematol. 2014 Jul;100(1):70-8.

- 3) Nephrotic syndrome complicated by idiopathic central diabetes insipidus. Konomoto T, Tanaka E, Imamura H, Orita M, Sawada H, **Nunoi H**. Pediatr Nephrol. 2014 May;29(5):927-30.

2. 学会発表

- 1) Unknown fever and cytokine profiles. Hiroyuki Nunoi, Toyoki Nishimura, Erina Taniguchi. 12th innate immunity and cytokine conference in San Diego, USA, 2014/1/31.
- 2) 溶血性尿毒症症候群におけるチトクロームCの検討. 田中悦子, 此元隆雄, 今村秀明, 織田真悠子, 中原彰彦, 布井博幸. 日本小児腎臓病学会雑誌 27(suppl): 106-106, 2014.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

自然免疫不全症の診断基準の作成について

高田英俊^{1,2}、今井耕輔³、加藤善一郎⁴、峯岸克行⁵、森尾友宏⁶、平家俊男⁷、小林正夫⁸、野々山恵章⁹、
原 寿郎¹

¹九州大学大学院医学研究院成長発達医学

³東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学

⁵徳島大学疾患プロテオーム研究センター病態プロテオーム

⁷京都大学大学院医学研究科小児科学

⁹防衛医科大学校医学研究科小児科学

²九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学

⁴岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

⁶東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学

⁸広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学

研究要旨

自然免疫不全症のうち、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症、Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症の診断基準を作成した。Toll-like receptor からのシグナル伝達異常のある疾患の場合、フローサイトメーターを用いた LPS 刺激後の単球内 TNF- α 産生能を迅速診断法として取り入れた。IRAK4 欠損症では、疾患特異的な臨床症状や検査所見がなく、診断には遺伝子診断が重要な位置を占める。対照的に免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症や慢性皮膚粘膜カンジダ症では、既知の責任遺伝子には異常がない場合も少なくない。また臨床症状が多彩であることから、診断基準に高い感受性、特異性を確保することも課題の1つである。

A. 研究目的

2104 年の International Union of Immunological Societies (IUIS) の分類では、自然免疫不全症には、1. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (NEMO 欠損症、IKBA 欠損症) 2. TIR シグナル伝達経路の異常 (IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症)、3. HOIL1 欠損症、4. WHIM 症候群、5. 疣贅状表皮発育異常症、6. 重症ウイルス感染症 (STAT2 欠損症、MCM4 欠損症)、7. 単純ヘルペス脳炎、8. CARD9 欠損症、9. 慢性皮膚粘膜カンジダ症、10. トリパノソーマ症、11. 孤立性無脾症の 11 疾患が分類されている。これらの疾患の診断は臨床像や臨床検査所見のみでは困難なことが少なくない。また、早期診断が患者の予後や QOL に影響することも知られている。今回、自然免疫不全症の病態を基盤とした診断基準を作成した。

B. 研究方法

自然免疫不全症の代表的な疾患について、各疾患の臨床像と臨床検査結果、および各疾患の分子生物学的病態や遺伝的背景を考慮して自然免疫不全症の代表的な 3 疾患について診断基準、診断フローチャートを作成した。

C. 研究結果

実際の診断基準、診断フローチャートを別紙に示す。

1. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
特徴的な外胚葉形成異常症の臨床像を提示し、易感染性の特徴について記載した。診断につながる有用な検査法として、肺炎球菌特異的抗体の産生不全、NK 細胞活性の低下、末梢血単核球の LPS 刺激に対する TNF- α 産生障害という内容について記載した。

確定診断は、特徴的な外胚葉形成不全症状があり、かつ易感染性があり、上記検査所見

が認められれば臨床的確定診断とし、さらに NEMO 遺伝子や IKBA 遺伝子異常が確認されれば、確定診断とすることとした。

2. IRAK4 欠損症

急速に進行する invasive bacterial infection が特徴的であり、化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎／骨髄炎、深部組織膿瘍などの重篤な疾患をていし、死亡率が高い。肺炎球菌やブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌が気炎菌のほとんどを占める。そのような臨床像を呈した場合、低ガンマグロブリン血症や無脾症あるいは好中球異常によるものなどを鑑別する必要がある。末梢血を用いた迅速スクリーニング法についても記載した。この疾患を疑う重要なサインとしての臍帯脱落遅延についても記載している。

確定診断は、遺伝子検査で確認された場合とした。

3. 慢性皮膚粘膜カンジダ症

近年、この疾患の病態が明らかになり、カンジダに対する生態防御機構が明らかになってきた。この疾患は、基本的には、皮膚や粘膜の難治性カンジダ症であるが、細菌感染症やヘルペス／水痘／サイトメガロウイルスにも易感染性を呈すること、甲状腺機能異常症、自己免疫疾患、頭蓋内動脈瘤などが合併することがあること、頭蓋内動脈瘤は死亡の原因になり得ることについても疾患概要に記載した。また鑑別すべき類縁疾患として、APECED、CARD9 欠損症についても簡単に述べている。

確定診断は、皮膚、爪、口腔粘膜などの慢性・難治性カンジダ感染症であり、IL17F、IL17RA、STAT1 (gain of function)、ACT1 遺伝子異常が確認された場合としている。しかし、これらの遺伝子異常を認めない場合もあり、遺伝子異常が認められなくても、特徴的な臨床像を呈している場合には、慢性皮膚粘膜カンジダ症と診断してよい、との記載を加えている。

D. 考察

自然免疫不全症はまれな疾患である。また自然免疫不全症では、一般臨床検査、臨床免疫学的検査だけでは確定診断できない場合が多い。免疫学的病態を基盤とした迅速診断・スクリーニング検査、遺伝子検査を組み合わせることで診断することが重要である。他方、

まだ原因が確定されていないものもある。即ち、慢性皮膚粘膜カンジダ症などでは、遺伝子異常がなくても臨床像のみで診断する場合もある。

E. 結論

自然免疫不全症の3疾患について診断基準を作成した。今後、症例を蓄積し、海外の報告も参考にしながら、妥当性を検討していきたい。

F. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

「先天性補体欠損症」の診断基準の作成について

野々山恵章 防衛医科大学校小児科学講座
辻田 由喜 防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨

先天性補体欠損症については、補体各成分それぞれについて遺伝的な欠損症が存在し、欠損成分によって症状がさまざまである。現在までに報告されている論文やデータを元に、それぞれの補体活性化経路ごとに特徴的な欠損症の臨床像と補体欠損症全般にみとめられる所見をまとめ、診断基準を策定した。臨床症状と一般的な血液データから補体欠損症を疑うべき患者を見出し、確定診断に至るための診断フローチャートを作成した。

A. 研究目的

本研究では先天性補体欠損症について、その診断基準を策定し、診断フローチャートを提供することが目的である。

B. 研究方法

大分類7、先天性補体欠損症には、細分類49先天性補体欠損症、細分類50遺伝性血管性浮腫、細分類51：49および50に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症という、3つの細分類項目が含まれる。

細分類49先天性補体欠損症として、古典経路に関わるC1、古典経路およびレクチン経路双方に関わるC4、C2、すべての経路の共通因子であるC3、膜侵襲複合体(MAC)を形成する補体後期成分C5、C6、C7、C8、C9の欠損症が定義される。

現在までに報告されている論文やデータ、IUSU分類を元に、それぞれの補体活性化経路ごとに特徴的な欠損症の臨床像と補体欠損症全般にみとめられる所見をまとめ、診断基準を策定することとした。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断にあたっては、各種臨床研究指針や遺伝子解析に関わる指針を遵守して、患者への説明と同意の下に実施をし、遺伝カウンセリングの必要性についても考慮する。

C. 研究結果

下記について検討し、別途添付文書に示されるような診断基準を策定し、診断のためのフロ

ーチャートを作成した。

1) 各疾患概要

OMIM番号:

C1q欠損症	#613652
C1r欠損症	#216950
C1s欠損症	#613783
C4A欠損症	#614380
C4B欠損症	#614379
C2欠損症	#217000
C3欠損症	#613779
C5欠損症	#609536
C6欠損症	#612446
C7欠損症	#610102
C8A欠損症	#613790
C8B欠損症	#613789
C9欠損症	#613825

すべて遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式をとり、病因遺伝子が同定されている。C4については、C4A、C4B 2つの遺伝子のホモの変異によって初めて完全欠損症が生じる。C8に関しては、C8AもしくはC8Bいずれかのホモの欠損でC8欠損症となる。各疾患とも症例数は世界で数例から数十例と稀であるが、C2欠損症についてのみ、欧米での症例数は約1万から2万人に1人と高い頻度でみとめられる。しかし日本人での報告はほとんどない。C9欠損症については世界的には稀であるが、日本人ではヘテロ欠損が40人に1人、ホモ欠損は1000人に1人存在する。

2) 診断方法

本疾患に特徴的な臨床症状を、以下のように

定義をした。

1. オプソニン化の障害による症状、反復性細菌感染症または重症化
2. MAC形成が障害されることによる症状として、髄膜炎菌性髄膜炎に5歳以上で罹患するなど、ナイセリア属細菌への易感染
3. 免疫複合体の溶解・除去が障害されることによる、SLE様症状、リウマチ性疾患、糸球体腎炎、血管炎症候群など自己免疫性疾患・免疫複合体病の合併

本疾患に特徴的な検査所見を、以下のように定義した。

まず、全ての補体成分欠損症で認められるCH50の低値であり、CH50値が正常ならば補体欠損症の可能性は否定される。

次に証明すべきは補体成分の欠損および対応する責任遺伝子の変異となる。

補助条項として、基本的にすべて常染色体劣性疾患であるため上記臨床症状に加え補体欠損症の家族歴がある場合は積極的に疑うこととした。また、感染症や自己免疫疾患等に付随した補体の消費による二次性補体成分低下は含めないこととするため、CH50値の低下については、二次性補体成分低下を否定するため、3か月以上の期間をあけて、2回以上確認することが望ましいと考えた。

現在コマーシャルベースで測定できる補体成分はCH50とC3,C4蛋白濃度以外には、C1q,C2,C5の定量などに限られるため、それ以外の補体欠損症が疑われる場合は、専門の研究施設に解析を依頼する必要がある。

D. 考察

その他の補体成分の欠損として、第二経路・レクチン経路特異的な補体因子や、活性化制御因子、補体レセプターの欠損については、細分類51に含まれている。これら細分類51に含まれる欠損症については、今回の概要をもとに次年度以降診断基準の策定を行う。

E. 結論

補体欠損症の診断基準案および、確定診断に至るための診断フローチャートを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし