

C. 補助条項

複合免疫不全症 臨床診断基準

Aに挙げた3つの症状・病歴のうち1つ以上を呈し、Bに挙げた検査所見のうち、1, 2, 3のいずれかを含む1つ以上の所見を示し、HIV感染症が否定された場合、複合免疫不全症と臨床診断する。

さらに1歳未満で発症し、本人由来CD3⁺Tリンパ球数が300/mm³未満かつPHAによる芽球化反応がコントロールの10%未満の時、または血中に母由来リンパ球が存在するとき、重症複合免疫不全症と臨床診断する。

複合免疫不全症 臨床診断における注意点

変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る Reversion 現象、あるいはモザイクを呈している症例や、機能低下型変異によりT細胞が存在する例、Omenn症候群、母のT細胞によるGVHDを呈する例など、非典型例が存在するため、上記疾患を疑った場合は専門施設に早期に相談することが望ましい。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)

(<http://pidj.rcai.riken.jp/>) の患者相談フォームから相談することが可能である。

またこの複合免疫不全症の診断基準は2014年のIUIS免疫不全症分類に含まれる全ての複合免疫不全症を網羅しておらず、基準に当てはまらない場合でも複合免疫不全症の診断を除外することはできない。

D. 診断の進め方

重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たし、以下の項目を認める場合は *IL2RG* 遺伝子解析を行う。

- ・末梢血B細胞数が正常～増加、NK細胞が欠損もしくは著減
- ・男児

IL2RG 遺伝子に既知の遺伝子異常を認めた場合は確定診断となる。未知の遺伝子異常の場合はγCの発現やIL2刺激後のSTAT5bのリン酸化を確認する。

E. 診断基準

1. 重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす。
2. *IL2RG* 遺伝子解析で、既知の変異を認める場合。
3. *IL2RG* 遺伝子解析で、未知の遺伝子異常の場合は次のいずれかの場合。
 - ・γCの発現異常。
 - ・IL2刺激後のSTAT5bのリン酸化障害。

1+2あるいは1+3の場合、X-SCIDと診断する。

疾患名：

アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症 (adenosine deaminase deficiency)

OMIM 番号：102700

疾患概要：

ADA 遺伝子 (20q13.11) の変異により発症する常染色体劣性遺伝の複合免疫不全症である。ADA 酵素欠損によりその基質であるアデノシン、デオキシアデノシンが細胞内で蓄積し、そのリン酸化産物 dATP などが細胞毒性に働く。全身の代謝障害が本疾患の基本病態であるが、ADA 欠損の影響は特に未熟なリンパ球に対し進行性に細胞毒として作用するため、主な症状が免疫不全症となる。

【診断方法】

複合免疫不全症 臨床診断基準

A. 症状・病歴

1. 易感染性を示す。
 - A. 難治性下痢症
 - B. 間質性肺炎
(ニューモシスチス, サイトメガロウイルス, RS ウイルスなど)
 - C. 重症あるいは反復性細菌性感染症
 - D. BCG 感染症
 - E. その他の日和見感染症
(真菌感染症、重症ウイルス感染症など)
2. 体重増加不良を示す。
3. 易感染性の家族歴を示す。

B. 検査所見

1. 本人由来 CD3⁺ T リンパ球数減少
(生後 2 ヶ月未満 <2000/mm³, 2 から 6 ヶ月未満 <3000/mm³, 6 ヶ月から 1 歳未満 <2500/mm³, 1 歳から 2 歳未満 <2000/mm³, 2 から 4 歳未満 <800/mm³, 4 歳以上 <600/mm³)
2. TREC の低値 (<100 copies/μgDNA 全血)
3. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満
4. 低ガンマグロブリン血症
5. 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

C. 補助条項

複合免疫不全症 臨床診断基準

Aに挙げた3つの症状・病歴のうち1つ以上を呈し、Bに挙げた検査所見のうち、1, 2, 3のいずれかを含む1つ以上の所見を示し、HIV感染症が否定された場合、複合免疫不全症と臨床診断する。

さらに1歳未満で発症し、本人由来CD3⁺Tリンパ球数が300/mm³未満かつPHAによる芽球化反応がコントロールの10%未満の時、または血中に母由来リンパ球が存在するとき、重症複合免疫不全症と臨床診断する。

複合免疫不全症 臨床診断における注意点

変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る Reversion 現象、あるいはモザイクを呈している症例や、機能低下型変異によりT細胞が存在する例、Omenn症候群、母のT細胞によるGVHDを呈する例など、非典型例が存在するため、上記疾患を疑った場合は専門施設に早期に相談することが望ましい。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)

(<http://pidj.rcai.riken.jp/>) の患者相談フォームから相談することが可能である。

またこの複合免疫不全症の診断基準は2014年のIUIS免疫不全症分類に含まれる全ての複合免疫不全症を網羅しておらず、基準に当てはまらない場合でも複合免疫不全症の診断を除外することはできない。

D. 診断の進め方

複合免疫不全症または重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たし、以下の1もしくは2のいずれかを含む一つ以上を認める場合はADA遺伝子解析を行う。

1. 末梢血T細胞、B細胞、NK細胞いずれもが欠損もしくは著減。
2. 進行性のリンパ球もしくは免疫グロブリンの減少
3. 好中球減少症
4. 肋骨端の拡張、肩甲骨の変形、椎体、腸骨稜などの骨の異常。
5. 骨髄異形成や低形成。
6. 発達の遅れや難聴、けいれんなどの神経症状。
7. 好酸球増多や高IgE血症、自己免疫性甲状腺炎、血小板減少症、溶血性貧血、糖尿病の合併（遅発型が示唆される場合）。

遺伝子解析で既知のADA遺伝子変異を両アレルに認めた場合はADA欠損症と診断する。サンガー法で異常を認めなくても、約3%は片側アレルのDeletionによる

もので、同定にはアレイCGHが必要となる。またスプライス異常ではmRNAを調べる必要がある。

未報告の遺伝子異常，もしくは片側アリのDeletionやスプライス異常を疑った場合は，末梢血単核球、線維芽細胞などのADA酵素活性を測定する。

E. 診断基準

1. 複合免疫不全症または重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす。
2. ADA 遺伝子解析で，既知の変異を両アリルに認める場合。
3. ADA 遺伝子解析で，次のいずれかの場合。
 - ・スプライス異常の場合
 - ・ヘテロ変異しか確認出来ず，片側アリの大欠失が疑われる場合
 - ・未知の遺伝子異常の場合
4. 末梢血単核球もしくは線維芽細胞の ADA 酵素活性が正常の 2%以下。

1+2 あるいは 1+3+4 の場合，ADA 欠損症と診断する。

遅発型，晩発型，部分欠損型 ADA 欠損症の場合は，酵素活性の低下と臨床経過とを合わせて診断する。

F. 重症度分類：

重症型：生下時より高度のリンパ球減少をきたし 1 歳未満で診断される最も多い病型。

遅発型：1 から 10 歳の間急速に臨床的悪化を認め診断される病型。10 から 15%に認める。

晩発型：緩徐に進行し 10 歳以降に診断される稀な病型。

部分欠損症：赤血球では酵素低下と毒性代謝産物の高値を認めるが，免疫能は正常な病型。

文献

1. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease

(SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Nov 27;133(4):1092-8.

2. ESID diagnostic criteria:

<http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>

3. Hirshhorn R: Overview of biochemical abnormalities and molecular genetics of adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Res* 3(Suppl): S35-41, 1993

疾患名(日本語)： ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群

疾患名(英語)： Wiskott-Aldrich syndrome

OMIM 番号： 301000

	Wiskott-Aldrich syndrome	WIP deficiency
ICD9 分類	279.12	D82.0
ICD10 分類	279.2	D81.9

疾患概要

ウィスコット・オルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)は、易感染性、血小板減少、湿疹を3主徴とするX連鎖性免疫不全症であり、原因遺伝子は *WASP* である。血小板減少のみを呈する病型として X連鎖性血小板減少症(X-linked thrombocytopenia: XLT)があり、慢性ITPとの鑑別が必要である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 易感染性

易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。

2. 血小板減少

ほぼ全例で見られ、血便、皮下出血が多い。小型血小板を伴う。

3. 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

B. 検査所見

1. 血小板減少を認める。小型血小板であることが多い。

2. T細胞数の減少とCD3抗体刺激に対する反応低下がみられる。

3. 免疫グロブリン値はIgM低下、IgA上昇、IgE上昇を認める。

多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下する。

4. NK活性は半数で低下する。

5. 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

6. *WASP*, *WIP* 遺伝子変異

C. 補助条項

1. IgA腎症、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)などの自己免疫性疾患を合併することがある。

2. 悪性リンパ腫を主体とする悪性腫瘍を合併することがある。

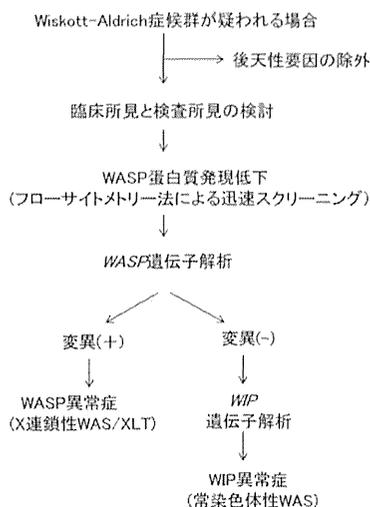
3. 常染色体劣性遺伝形式の WAS として *WASP-Interacting protein(WIP)* を原因遺伝子とする病型が報告されている。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

上記症状及び検査所見を全て認める症例は少ないため、血小板減少症及びその他の上記症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、血液免疫学的検査及び後天性要因の除外を行った後、*WASP* 遺伝子変異を確認する。フローサイトメトリー法による *WASP* 蛋白発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用である。*WASP* 蛋白質発現低下がある

ものの *WASP* 遺伝子変異を認めない場合は *WIP* 遺伝子検索を検討する。

< WAS/XLT の診断フローチャート >



E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*WASP* 遺伝子変異がある場合に *WAS* あるいは *XLT* と診断する。確定診断には、フローサイトメトリー法による *WASP* 蛋白発現低下と、*WASP* 遺伝子変異を同定する。

重症度分類：重症

従来より *WAS/XLT* においては、下記の重症度分類が提唱されている。

クラス 1 (*XLT*) 血小板減少のみ

クラス 2 (*XLT*) 血小板減少+軽症一過性の湿疹±軽症感染症

クラス 3 (*WAS*) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症

クラス 4 (*WAS*) 血小板減少+持続性の湿疹+反復性重症感染症

クラス 5 (*WAS*) 血小板減少+持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
+自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

診断後の管理としては、継続的な感染症、出血傾向、湿疹及び合併症に対する予防と治療を行う。根治療法としては同種造血幹細胞移植が必要である。

文献

1) Buchbinder D, Nugent DJ, Fillipovich AH: Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet*. 2014;7:55-66.

2) Imai K, Morio T, Nonoyama S, et al: Clinical course of patients with *WASP* gene mutations. *Blood* 2004;103:456-464.

3) Albert MH, Bittner TC, Ochs HD, et al: X-linked thrombocytopenia(*XLT*) due to *WAS* mutations: clinical characteristics, long-term outcomes, and treatment options. *Blood* 2010;115:3231-3238.

4) Balduini CL, Pecci A, Noris P: Inherited thrombocytopenias: the evolving spectrum. *Hamostaseologie*. 2012;32:259-270.

5) 笹原洋二: Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態—最近の知見から—. *日本臨床免疫学会会誌*

2005;28:140-147.

6) 笹原洋二: Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態における WIP の役割. 日本小児血液学会雑誌 2007;21:217-226.

7) 笹原洋二, 大内芽里, 今泉益栄: 小型および正常サイズの血小板を有する先天性血小板減少症の診断と分子病態における最近の知見. 日本小児血液・がん学会雑誌 2013;50:186-191.

疾患名(日本語)：毛細血管拡張性運動失調症

疾患名(英語)：Ataxia Telangiectasia

OMIM 番号：208900

疾患概要

AT は進行性の神経疾患である。多くの患者は1歳の後半より歩行困難が出現し、10歳台で車椅子が必要になる。眼球または顔面の毛細血管拡張は4-8歳で気づかれることが多い。多くの患者で低ガンマグロブリン血症のため反復性の呼吸器感染症を合併する。白血病やリンパ腫の発症が10-20%に見られ、初発症状となることもある。ごく少数の症例で神経症状が軽微で20歳台までATと診断されないことがある(毛細血管拡張性運動失調症バリエント)

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調(体幹失調)：必発症状
徐々に確実に進行(2歳から5歳までの間には進行がマスクされることもある)
2. 小脳性構語障害・流涎
3. 眼球運動の失行、眼振
4. 舞踏病アテトーゼ(全例ではない)
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張 6歳までに50%、8歳時で90%があきらかになる。
7. 免疫不全症状(反復性気道感染症) 但し30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍・特にT細胞性腫瘍の発生頻度が高い。
9. その他：発育不良、内分泌異常(耐糖能異常：インスリン非依存性糖尿病)、皮膚、頭髪、血管の早老性変化

B. 検査所見

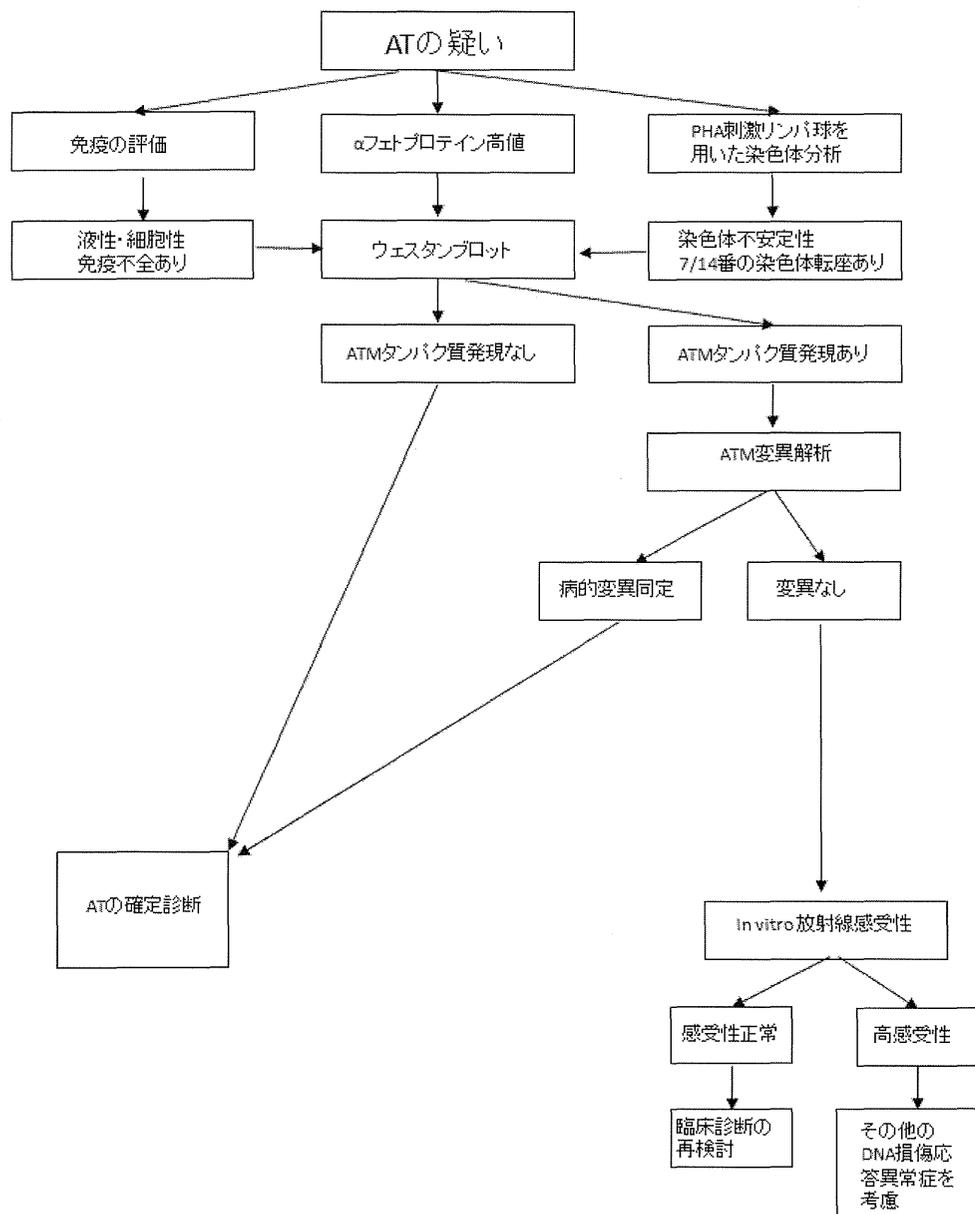
1. α フェトプロテインの上昇(2歳以降:95%で)
2. 末梢血 PHA 刺激染色体検査で T 細胞受容体(7番)や免疫グロブリン遺伝子領域(14番)を含む転座をもつリンパ球の出現
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性
培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

C. 補助条項

1. 小脳失調からの誤嚥性肺炎、免疫不全による重篤な感染症、化学療法薬(抗がん剤)や放射線治療に際しての重篤な副作用などが問題となる。

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

進行性の小脳失調があり、血清 α フェトプロテイン高値を示す場合、本疾患の可能性が高い。細胞を用いた ATM タンパク質の発現解析、遺伝子解析で確定診断ができる。



E. 診断基準

確定診断

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調、培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存率の低下、ATM 遺伝子の両アレルの機能不全型の変異があるもの

診断を強く疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち3つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張
血清 IgA の正常値からの-2SD 以上の低下
 α フェトプロテインの正常値からの-2SD 以上の上昇
培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存率の低下

診断を疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち1つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張
血清 IgA の正常値からの-2SD 以上の低下
 α フェトプロテインの正常値からの-2SD 以上の上昇
培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

・鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ナイミーヘン断裂症候群、ブルーム症候群、毛細血管拡張性小脳失調症様疾患1型、2型、眼球運動失行を伴う失調症1型、2型

・遺伝学的検査

ATM 遺伝子の変異

文献

Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol.* 2003 Sep;10(3):173-82.

疾患名(日本語)：ナイミーヘン染色体不安定 (Nijmegen breakage) 症候群

疾患名(英語)： Nijmegen breakage syndrome

OMIM 番号: 251260

疾患概要

ゲノムの不安定性と共に小頭症、免疫不全症、高頻度の悪性腫瘍を呈する疾患群の 1 つである。*NBS* 遺伝子異常が原因であり、極めて稀な疾患である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 小頭症
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 低身長
4. 免疫不全による易感染性
5. 放射線感受性の亢進
リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併が高率である。

B. 検査所見

1. T 細胞数の低下
2. B 細胞数の低下、IgG サブクラスと IgA、IgE の低下、IgM の上昇
3. 放射線高感受性
リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性

C. 補助条項

1. DNA Ligase IV 欠損症(OMIM 606593)と症状が類似する。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

E. 診断基準

臨床症状や検査所見から疑い、*NBS(NIBRIN)* 遺伝子変異の同定により確定診断に至る (常染色体劣性遺伝)。

文献

疾患名(日本語) : ブルーム (Bloom) 症候群

疾患名(英語) : Bloom syndrome

OMIM 番号: 210900

疾患概要

ブルーム症候群は、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遺伝疾患であり、20歳までに、約3割の症例がなんらかの癌腫を発症する。姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange)が高率に認められ診断に重要である。DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク BLM をコードする *BLM* 遺伝子の異常により、発症する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 日光過敏性紅斑（多くは頬部に対称）
2. 小柄な体型（生下時から認められ均整がとれている）
3. 免疫不全症（抗体産生不全）
4. 放射線感受性の亢進
造血器腫瘍（白血病、リンパ腫）の合併が高率である
5. 特徴的な顔貌（鳥様顔貌）
6. 糖尿病の合併
7. 性腺機能低下（早期の閉経、不妊）

B. 検査所見

1. 姉妹染色分体組み換えの亢進
2. T細胞、B細胞数は正常。抗体産生不全（多くはIgMが50mg/dlの以下の低値を示す）。
3. *BLM* 遺伝子変異

C. 補助条項

1. 癌腫の高率な発症が際だった特徴である。20歳までに約3割の患者がなんらかの癌腫を発症する。免疫不全に伴う易感染による肺炎の合併も、生命予後を左右する。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、発癌の既往があり、血清IgMの低値がある場合、本症を疑う。姉妹染色分体組み換えを調べ亢進している場合は暫定的に本症とする。最終的に *BLM* 遺伝子変異があれば確定診断できる。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*BLM* 遺伝子変異がある場合にブルーム症候群と診断する（常染色体劣性遺伝）。

F. 文献

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S, Proytcheva M, German J. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. Cell. 1995 Nov 17;83(4):655-66.

2. Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1974 Nov;71(11):4508-12.

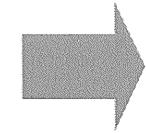
Bloom症候群診断フローチャート (案)

臨床症状

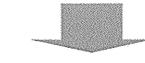
- ・日光過敏性紅斑(多くは頬部に対称的)
- ・生下時からみられる均整のとれた小柄な体型
- ・免疫不全症(多くは抗体産生不全IgM50mg/dl以下)
- ・発癌の既往

参考症状

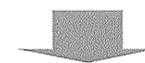
- ・鳥様顔貌
- ・性腺機能低下(早期の閉経、不妊)
- ・糖尿病



Bloom症候群疑い症例



姉妹染色分体組み換え



亢進

Bloom症候群
暫定症例

正常

BLM遺伝子検査

鑑別診断

異常あり

異常なし

確定診断

暫定診断

- Rothmund-Thomson症候群
- Cockayne症候群
- Werner症候群
- Fanconi症候群
- 毛細血管拡張性失調症
- 色素性乾皮症
- 先天性角化異常症等

BLMタンパク分析
MLPA法
他の候補遺伝子の探索

定期健診による悪性腫瘍のスクリーニング
血液一般検査、腫瘍マーカー
画像検査など

疾患名(日本語) : ICF 症候群

疾患名(英語) : ICF syndrome

OMIM番号: 242860, 614064

疾患概要

免疫不全、セントロメア不安定性、顔貌異常を伴う。患者の 75%に DNA methyltransferase 3B 遺伝子 (DNMT3B)の変異が見られ、またそれ以外に DNMT3B 遺伝子変異も報告されている。患者は多様な低ガンマグロブリン血症を呈する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 軽度の顔貌異常 (高い額, 内眼角解離, 内眼角贅皮, 低く幅広い鼻, 耳介低位, 巨舌, 小顎)
2. 易感染性
3. 栄養吸収不全

B.検査所見

1. 染色体異常 (1 番, 9 番, 16 番染色体ヘテロクロマチン領域の伸長 ; 分枝染色体)
2. 低ガンマグロブリン血症
3. 記憶 B 細胞の欠損
4. T 細胞数は減少あるいは正常

C. 補助条項

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

E. 診断基準

顔貌異常及び低 γ グロブリン血症にて疑い、特徴的染色体異常で確定診断検査を行う。

DNA メチルトランスフェラーゼ-3b をコードする *DNMT3B* 遺伝子変異(ICF1)あるいは ZBTB24 遺伝子変異(ICF2)を同定する。なお両者の間に臨床症状・一般検査上の差異はない。常染色体劣性遺伝形式をとる。

文献

疾患名(日本語) : PMS2 異常症

疾患名(英語) : PMS2 deficiency

OMIM 番号: 276300 (Mismatch repair cancer syndrome: MRCS)
120435 (Lynch syndrome I and II)

疾患概要

MSH2, MSH6, MLH1 とともに Mismatch repair cancer syndrome を構成する症候群である。カフェオレ班があり、悪性腫瘍を高率に合併し、低 γ グロブリン血症を呈する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 易感染性による反復性感染症
2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併
造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他

B. 検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数の減少
3. IgG と IgA の低下、IgM の上昇
免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

C. 補助条項

MSH2, MSH6, MLH1 とともに Mismatch repair cancer syndrome を構成する。特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症で類似疾患概念として Lynch 症候群がある。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

E. 診断基準

特徴的な身体所見を呈し、高 IgM, 低 IgG を示した場合に疑う。特に悪性腫瘍合併例ではその可能性が高い。確定診断としては DNA ミスマッチ修復に重要な PMS2 遺伝子異常を同定する(常染色体劣性遺伝)。

文献

疾患名(日本語) : RIDDLE 症候群
疾患名(英語) : RIDDLE syndrome
OMIM 番号: 611943

疾患概要

タンパクユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い。 α フェトプロテインが高値となることも特徴である。責任遺伝子は、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 放射線高感受性
2. 免疫不全による易感染性
3. 特徴的顔貌
4. 運動機能障害
5. 学習障害
6. 低身長

B. 検査所見

1. IgG と IgA の低下 (免疫グロブリンクラススイッチ異常による)
2. α フェトプロテインの上昇

C. 補助条項

毛細血管拡張も認め、毛細血管拡張性小脳失調症と類似の症状所見をとるが、小脳失調は認めないとされる。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

E. 診断基準

臨床症状及び検査所見 (低 IgG/IgA 及び α フェトプロテイン) から疑うが、確定診断として、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子異常を同定する (常染色体劣性遺伝)。

文献

疾患名： シムケ症候群(Schimke syndrome syndrome)あるいはシムケ免疫骨異形成症(Schimke Immunoosseous Dysplasia)
OMIM 番号:242900

疾患概要

染色体リモデリング異常を基盤とした特徴的な身体所見と造血不全を呈する常染色体劣性遺伝性の原発性免疫不全症である。染色体リモデリングに重要な *SMARCAL1* 遺伝子変異により発症する。低身長、腎障害、T細胞欠損が特徴的な臨床症状である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 骨格系異形成による低身長、子宮内発育不全
2. 不均衡体型
3. 顔貌異常(幅広で低い鼻橋、球形の鼻尖)
4. 進行性ステロイド抵抗性腎障害
5. 細胞性免疫不全による易感染性
6. 造血不全

B. 検査所見

1. T細胞数の減少
2. B細胞数および免疫グロブリン値は正常
3. 脊椎骨端線異形成
4. タンパク尿、腎機能異常
5. *SMARCAL1* 遺伝子変異

C. 補助条項

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

低身長を伴う原発性免疫不全症で、T細胞に限定された減少症を認める場合、本症の可能性が高い。臨床症状、検査所見を調べ、*SMARCAL1* 遺伝子変異があれば確定診断できる。

E. 診断基準

シムケ症候群の診断は特徴的な臨床症状と検査所見に基づいてなされる。*SMARCAL1* 遺伝子変異がある場合にはシムケ症候群と確定診断できるが、変異陰性例も40-50%程度存在するため、遺伝子検査のみでは除外できない。

F. 文献

1. Boerkoel CF et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. Nat Genet. 2002 Feb;30(2):215-20.
2. Clewing JM et al. Schimke immunoosseous dysplasia: suggestions of genetic diversity. Hum Mutat. 2007 Mar;28(3):273-83.

シムケ症候群診断フローチャート (案)

低身長(骨軟骨異型性を伴うもの) + 易感染性



子宮内発育遅延、腎障害、T細胞機能異常

あり

SMARCAL1遺伝子検査

変異あり

シムケ症候群

変異なし

シムケ症候群(暫定)

なし



短肢小人症、疎な毛髪、貧血、好中球減少、発癌、
無精子症、腸管神経細胞異形成

あり

RMRP遺伝子検査

変異あり

軟骨毛髪低形成症

なし



その他の免疫不全症を伴う遺伝性骨軟骨異形成症
について鑑別する

変異なし

例) ADA欠損症、Shwachman-Diamond症候群、

Roifman症候群、Kenny-Caffey症候群、Sanjad-Sakati症候群、Braegger症候群 等