

疾患名(日本語)：ネザートン症候群
疾患名(英語)： Netherton syndrome
OMIM 番号: 256500

疾患概要

アトピー性皮膚炎と特徴的な毛髪異常を呈する免疫不全症である。責任遺伝子は上皮系細胞に発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードする *LEKTI* 遺伝子である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 先天性魚鱗癬
乳児期より発症する。
2. 毛髪異常
頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。
3. アトピー体質
蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息
4. 発育不良
5. 易感染性
6. 一部で精神発達遅滞

B. 検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数は減少、血清 IgE の上昇、IgG の低下を認めることがある
3. NK 細胞機能低下

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

アトピー性皮膚炎様を呈し、特徴的な毛髪異常を呈すれば臨床的診断とする。確定診断として、上皮系細胞に発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードする *LEKTI* 遺伝子変異を同定する(常染色体劣性遺伝)。

文献

疾患名(日本語)：DiGeorge 症候群 (22q11.2 欠失症候群)
疾患名(英語)： DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome)
OMIM 番号: 188400

疾患概要

心流出路を中心とする心血管異常 (Cardiac defects)、特有の顔貌 (Abnormal facies)、胸腺低形成 (Thymic hypoplasia)、口蓋裂 (Cleft palate)・口蓋異常、副甲状腺低形成による低カルシウム血症 (Hypocalcemia)を呈する疾患で 22q11.2 の染色体微小欠失により発症する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 副甲状腺低形成による低カルシウム血症による症状
2. 胸腺低形成による易感染性
3. 心流出路奇形
ファロー四徴症、円錐動脈管心奇形、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形など
4. 特異的顔貌
口蓋裂、短い人中、小さな口、小顎症、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、など
5. 精神発達遅滞、言語発達遅滞

B. 検査所見

1. 低カルシウム血症、副甲状腺機能低下
2. T 細胞数は減少および機能低下
3. B 細胞数は正常、免疫グロブリン値は正常か減少
4. 画像検査や心カテーテルによる心奇形の同定
5. 胸部X線などによる胸腺低形成所見（乳児）

C. 補助条項

心血管異常（Cardiac defects）、特有の顔貌（Abnormal facies）、胸腺低形成（Thymic hypoplasia）、口蓋裂（Cleft palate）口蓋異常、低カルシウム血症（Hypocalcemia）から CATCH22 とも呼称されることがある。上記検査所見の内免疫異常を伴わない場合も多い。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

特徴的な症状や検査所見から診断する。確定診断として染色体 22q11.2 の微細欠失を fluorescence in situ hybridization (FISH) や array comparative genomic hybridization (aCGH) にて同定する。欠失領域は様々であるが、特に TBX1 遺伝子のハプロ不全が重要である。常染色体優性遺伝形式か de novo 遺伝形式をとる。

文献

Lisa J Kobrynski, Kathleen E Sullivan: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. **Lancet**. 2007; 370: 1443–52.

疾患名(日本語) : 高 IgE 症候群

疾患名(英語) : Hyper-IgE syndrome

OMIM 番号: 147060

疾患概要

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 3 主徴とする免疫不全症である。

【診断方法】

大症状

- 1) 血清 IgE 値が 2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症
- 2) 好酸球数 $800/\text{mm}^3$ 以上
- 3) 皮膚膿瘍に 5 回以上罹患
- 4) 肺炎に 4 回以上罹患
- 5) 肺嚢胞
- 6) 4 本以上の乳歯の脱落遅延
- 7) 20 度以上の脊椎側彎症
- 8) 3 回以上の軽微な外力による骨折

小症状

- 1) 血清 IgE 値が 500 IU/ml 以上の高 IgE 血症
- 2) 好酸球数 $700/\text{mm}^3$ 以上
- 3) 皮膚膿瘍に 3 回以上罹患
- 4) 肺炎に 2 回以上罹患
- 5) 気管支拡張症
- 6) 1 本以上の乳歯の脱落遅延
- 7) 15 度以上の脊椎側彎症
- 8) 1 回以上の病的骨折
- 9) 特有の顔貌
- 10) 新生児期に発症する重症のアトピー性皮膚炎
- 11) 全身性のカンジダ感染症
- 12) 関節の過伸展
- 13) 悪性リンパ腫

C. 補助条項

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

下記診断基準で対応する。

E. 診断基準

大症状 5 項目以上、大症状 4 項目と小症状 2 項目以上、大症状 3 項目と小症状 4 項目以上、大症状 2 項目と小症状 6 項目以上、または大症状 1 項目と小症状 8 項目以上で高 IgE 症候群と臨床診断する。STAT3 の遺伝子検査で確定診断できる。

文献

疾患名(日本語)：肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症

疾患名(英語)：Hepatic venoocclusive disease with immunodeficiency (VOD1)

OMIM 番号：235550

疾患概要

肝中心静脈閉鎖を伴う低 γ グロブリン血症、反復感染症を特徴とする稀な疾患であり、責任遺伝子は *SP110* である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 肝中心静脈閉鎖
2. 肝脾腫
3. 反復感染症（ニューモシスチス、カンジダ、サイトメガロウイルス、エンテロウイルスなど）
4. 血小板減少

B. 検査所見

1. 画像検査にて肝中心静脈閉鎖の所見
2. 低 γ グロブリン血症
3. T細胞数、B細胞数正常（記憶T細胞及び記憶B細胞の減少）

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

肝中心静脈閉鎖という特徴的所見をとる反復感染症患者で疑う。確定診断として細胞核に発現する *SP110* 遺伝子変異を同定する（常染色体劣性遺伝）

文献

疾患名(日本語)：先天性角化異常症

疾患名(英語)：Dyskeratosis congenita

OMIM 番号: 127550 (TERC), 305000(DKC1), 613987 (DKCB2), 613988 (DKCB3), 613989 (DKC2), 613990 (DKCA3), 608833 (RTEL1), 615190 (DKCB5), 604319 (TINF1)など

疾患概要

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝子骨髄不全症候群である。古典的な先天性角化不全症の他に最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。

A. 臨床症状

狭義な意味での先天性角化異常症は、骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。

1. 骨髄不全症
一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める
2. 大症状(皮膚、粘膜所見)
 - 1)網状色素沈着
 - 2)爪の萎縮
 - 3)口腔粘膜白斑症
- 3.小症状(その他の身体所見)
 - 1)頭髮の消失、白髪
 - 2)歯牙の異常
 - 3)肺病変
 - 4)低身長、発達遅延
 - 5)肝障害
 - 6)食道狭窄
 - 7)悪性腫瘍
 - 8)小頭症
 - 9)小脳失調
 - 10)骨粗鬆症

B.検査所見

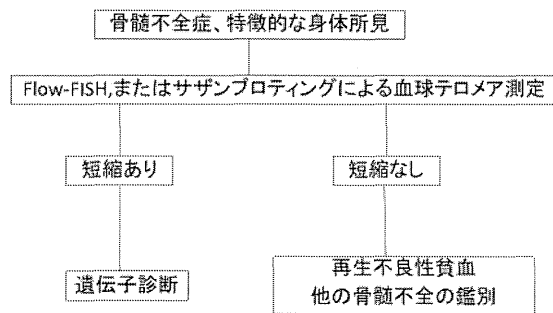
1. 汎血球減少
2. テロメア長の短縮
3. T細胞数の減少
4. B細胞数の減少
5. NK細胞数の減少と機能低下

C. 補助条項

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着などの身体的特徴、汎血球減少がそろっている場合には臨床症状は比較的容易である。末梢血を用いた Flow-FISH または サザンブロッティングによるテロメア長測定は、簡便で有用である。テロメラーゼ複合体をコードする遺伝子の異常が本症の発症に関与することが知られているが、原因遺伝子が特定されない場合も半数にみられる。

<先天性角化異常症の診断のフローチャート>



E. 診断基準

骨髄不全に加えて、臨床症状に示す1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。確定診断として、染色体テロメア長の制御に重要な遺伝子群の変異を同定する。X連鎖性遺伝形式をとる *DKC1* (dyskerin)、常染色体性形式をとる *TERC*、*TERT*、*NHP2*、*NOP10*、*TINF2* 遺伝子などの変異を同定する。

文献

- 1) 小島勢二. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 先天性角化不全症の効果的診断方法確立と治療ガイドラインの作成に関する研究. 2011
- 2) Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006;107:2680-5.
- 3) Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *British journal of haematology*. 2000;110:768-79.
- 4) Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nature genetics*. 1998;19:32-8.

疾患名：X連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia）
OMIM 番号：300755

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。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

乳児期から細菌感染症を反復し、低ガンマグロブリン血症ならびに末梢血 B 細胞欠損を有する男児例は、本症の可能性が高い。家族歴があればなおさらである。*BTK* 遺伝子変異または *BTK* 蛋白欠損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、*BTK* 遺伝子変異あるいは *BTK* 蛋白欠損がある場合に XLA と診断する。

F. 文献

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

OMIM 番号：607594（CVID1: ICOS）、240500（CVID2: TACI）、613493（CVID3: CD19）、613494（CVID4: BAFFR）、613495（CVID5: CD20）、613496（CVID6: CD81）、614699（CVID7: CD21）、614700（CVID8: LRBA）、615559（CVID9: PRKCD）、615577（CVID10: NFKB2）、615767（CVID11: IL21）

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。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

細菌感染症を反復し、低ガンマグロブリン血症を有し、その他の免疫不全症が否定された場合には、本症の可能性が高い。遺伝子変異があれば確定診断されるが、必ずしも遺伝子解析は必要としない。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、他の免疫不全症が否定された場合に CVID と診断する。

F. 文献

疾患名：高 IgM 症候群 (Hyper IgM syndrome)

OMIM 番号：308230 (HIGM1: CD40LG)、605258 (HIGM2: AICDA)、606843 (HIGM3: CD40)、608184 (HIGM4)、608106 (HIGM5: UNG)

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

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

感染症を反復し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値を示し、その他の免疫不全症が否定された場合には、本症の可能性が高い。*CD40LG*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* 遺伝子変異があるか、*in vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常が証明されれば、本症と確定診断される。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、他の免疫不全症が否定された場合に
HIGM と診断する。

F. 文献

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

OMIM 番号：

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

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

中耳炎や肺炎などの細菌感染症を反復し、血清 IgG サブクラスのうち一つまたはそれ以上の欠損を呈する場合、本症の可能性が高い。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、その他の免疫不全症が否定された場合に IgG サブクラス欠損症と診断する。

F. 文献

疾患名：選択的 IgA 欠損症 (Selective IgA deficiency)
OMIM 番号：137100 (IGAD1)、609529 (IGAD2: TACI)

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 *TACI* 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

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

4 歳以上で、血清 IgG および IgM は正常であるが、血清 IgA のみが低下している場合、本症の可能性が高い。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、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場合に、選択的 IgA 欠損症と診断する。

F. 文献

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

OMIM 番号：

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

C. 補助条項

1. その他の原発性または二次性原発性免疫不全症が除外されている

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

耳炎や肺炎などの細菌感染症を繰り返し、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場合に、本症の可能性が高い。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、その他の免疫不全症が除外された場合に特異抗体産生不全症と診断する。

F. 文献

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

OMIM 番号：

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分かるが、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. 診断の進め方（フローチャート参照）

生後 6 か月以降に血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満を示す場合、本症の可能性が高い。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、その他の原発性免疫不全症が除外された場合に乳児一過性低ガンマグロブリン血症と診断する。

F. 文献

疾患名: チェディアック・症候群 (Chédiak-Higashi syndrome)

OMIM 番号:214500

疾患概要

Chédiak-Higashi 症候群 (CHS) は、好中球、NK 細胞の形態・機能に欠陥があり、部分白子症で淡い頭髪をもつ。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。

【診断方法】

A. 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

B. 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）
2. NK 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

C. 補助条項

1. NK 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。

D. 診断の進め方 (フローチャート未)

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。

E. 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。

F. 文献

Nagai K, et al. Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1582-6.

疾患名: X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome; XLP)
OMIM 番号:308240 (XLP1), 300635 (XLP2)

疾患概要

X連鎖リンパ増殖症候群 (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。

【診断方法】

A. 臨床症状

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

B. 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)

C. 補助条項

1. XLP2 (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

D. 診断の進め方 (フローチャート未)

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。

E. 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。

F. 文献

1. Yang X, et al. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int.* 2012;54:447-54.
2. Kanegane H, et al. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:488-93.
3. Yang X, et al. Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol.* 2012;32:411-20.

疾患名: 自己免疫性リンパ増殖症候群 (Autoimmune lymphoproliferative syndrome; ALPS)

OMIM 番号:601859 (ALPS-FAS, ALPS-sFAS, ALPS-FASL)
603909 (ALPS-CASP10)

疾患概要

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 10 の遺伝子異常が認められる。CD3⁺TCRαβ⁺CD4⁻CD8⁻ のダブルネガティブ T 細胞の増加が特色である。

【診断方法】

A. 必須項目

1. 6 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
2. CD3⁺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で、全リンパ球中の 1.5%以上、もしくは CD3⁺T 細胞の 2.5%以上)

B. 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

C. 補助条項

1. 類縁疾患としてカスパー 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。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

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)。

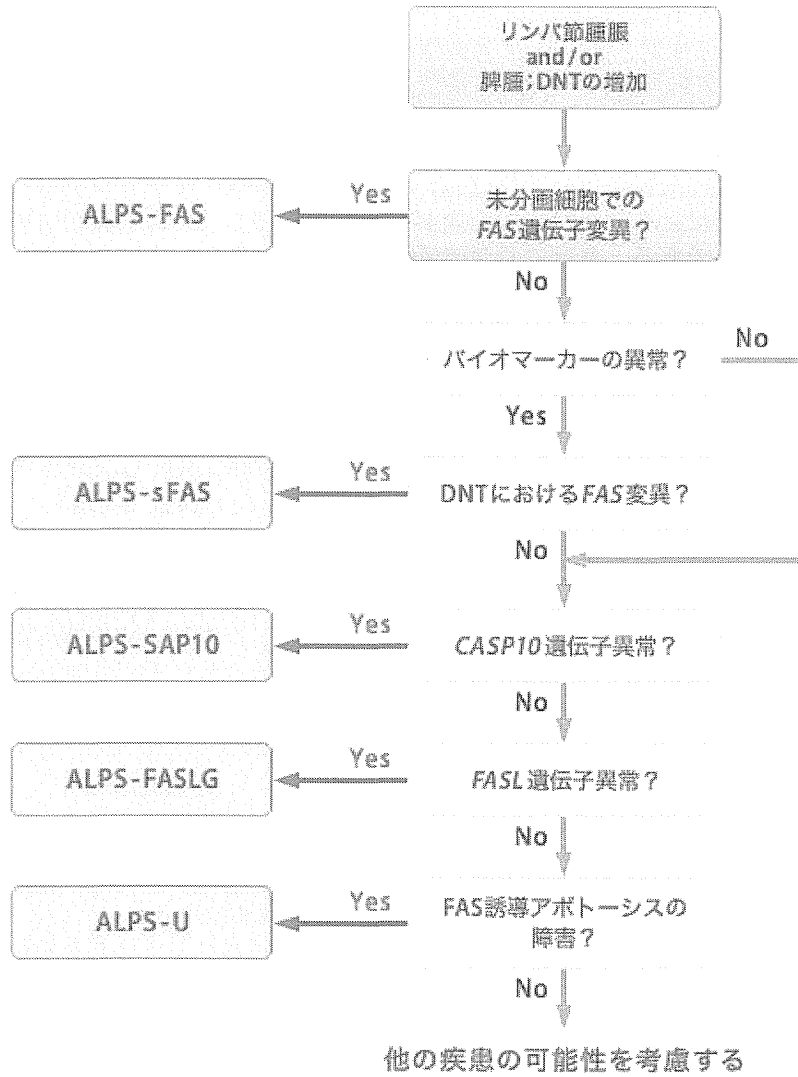
E. 診断基準

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。

F. 文献

Oliveira JB, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010; 116: e35-40.

診断フローチャート



e 免疫.com より