

疾患名： 慢性肉芽腫症(Chronic Granulomatous Disease : CGD)

OMIM 番号：

- 1) #306400 - CYBB 欠損型、gp91-phox 欠損型. X 染色体劣勢遺伝
- 2) #233690 - CYBA 欠損型、p22-phox 欠損型. 常染色体劣勢遺伝
- 3) #233700 - NCF1 欠損型、p47-phox 欠損型. 常染色体劣勢遺伝
- 4) #233710 - NCF2 欠損型、p67-phox 欠損型. 常染色体劣勢遺伝
- 5) #613960 - NCF4 欠損型、p40-phox 欠損型、常染色体劣勢遺伝

疾患概要

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蛋白質(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(O_2^-)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¹⁻⁷⁾。

【診断方法】

A. 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深部難治性細菌または真菌感染症を認める。
2. 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)
3. 上記部位での病理検査で肉芽腫形成を認める
4. しばしば難治性腸炎を併発する。

B. 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
各々の遺伝子変異同定に関してはSNPsに注意する。

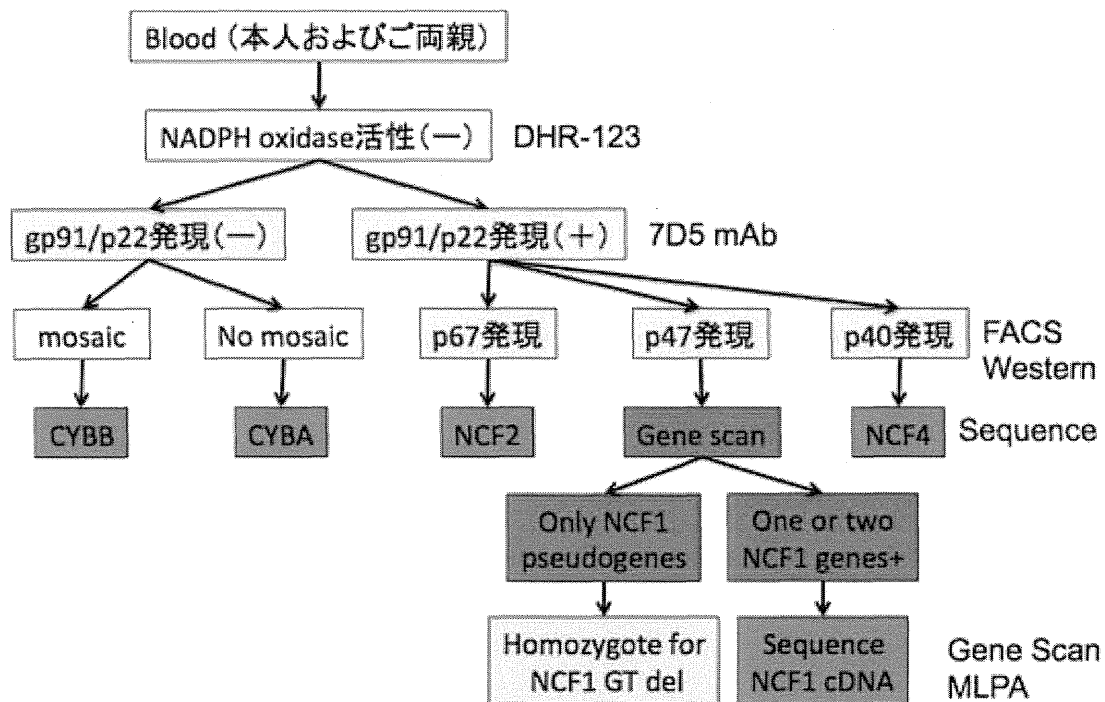
C. 補助条項

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

D. 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質(gp91/p22phox)の有無を7D5モノクローナル抗体で検査する。細胞質蛋白質については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質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。⁹⁾



E. 診断基準；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られ、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力が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。

文献

- 1) 布井博幸：慢性肉芽腫症研究の新たな展開 日本臨床免疫学会誌 30：1-10, 2007
- 2) 布井博幸、水上智之：慢性肉芽腫症。小児科 50：1140-1145, 2009

- 3) 日高文郎ほか：慢性肉芽腫症の臨床と最近の進歩。小児科46：375-382，2005
- 4) Roos D et al. : Hematologically important mutations : X-linked chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells Mol Dis*, 2010; 45: 246-265
- 5) Kuhns DB, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010; 363:2600-2610
- 6) Ishibashi F, et al. Improved superoxide-generating ability by interferon gamma due to splicing pattern change of transcripts in neutrophils from patients with a splice site mutation in CYBB gene. *Blood* 2001; 98:436-441
- 7) Roos D, et al. Hematologically important mutations: the autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease (second update) *Blood Cells Mol Dis* 2010; 44:291-299
- 8) J.D. Matute et al. : A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in $p40^{phox}$ and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood* 2009; 114: 3309-3315.
- 9) Ambruso, D. R., et al., Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2000; 97:4654-4659.
- 10) Casimir, C. M., et al., Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by deletion at a dinucleotide repeat. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1991; 88:2753-2757.

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

疾患概要

外胚葉形成不全（歯牙欠損／萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛）を特徴とする原発性免疫不全症候群である。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常が認められるが、その臨床像は症例により多彩である。ほとんどの症例において莢膜多糖体に対する抗体産生不全をみとめるほか、ヘルペス属ウイルスや抗酸菌に対する易感染性が高頻度に認められる。重症例ではカンジダなどの真菌やニューモシスチスによる重症感染症を呈する。また他の合併症として難治性の炎症性腸疾患の合併頻度が高く、まれな重症例でリンパ浮腫や大理石病の合併が報告されている。

原因

NF- κ B シグナル伝達障害が基本病態である。外胚葉の発生に重要な Ectodysplasin A receptor からのシグナル伝達障害によって外胚葉形成不全がおこり、TNF- α receptor、IL-1 receptor、Toll-like receptor 等からのシグナル伝達障害は自然免疫不全の原因となり、T cell receptor や CD40 からのシグナル伝達障害によって細胞性免疫不全や液性免疫不全を呈すると考えられる。ほとんどが X 染色体上にある NEMO 遺伝子異常により劣性遺伝形式にて男子に発症する。まれに I κ B α 遺伝子の異常により常染色体優性遺伝子形式にて発症する。

診断基準

A. 臨床症状

本疾患の特徴とされる外胚葉形成不全は歯牙や毛髪がまだ萌出されない乳児期早期では判定が難しい。したがって以下の臨床症状のいずれかを認めた場合には本疾患を疑う。

- 1) 外胚葉形成不全（歯牙欠損／萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛）
- 2) 易感染性（以下のいずれかを認めた場合）
 - A. 肺炎球菌をはじめとした莢膜多糖体を有する細菌に対する易感染性
 - B. 抗酸菌をはじめとした細胞内寄生菌に対する易感染性
 - C. ヘルペス属感染症に対する重症感染症
 - D. カンジダなどの真菌やニューモシスチスによる重症感染症

3) 若年発症の難治性炎症性腸疾患

B. 検査所見

本疾患は重症例を除くと、他の複合型免疫不全症や抗体産生不全と異なり、一般的な免疫学的検査では所見に乏しい。保険適応外であるが、肺炎球菌特異的抗体の産生不全や、NK細胞活性の低下、末梢血単核球のLPSに対するTNF- α の産生障害などが特徴的である。

C. 遺伝子検査

臨床症状の1)～3)のいずれかを認めた場合、B.の検査所見を参考にしてNEMO遺伝子とI κ B α 遺伝子の解析を行う。NEMO遺伝子は偽遺伝子が存在ことから、遺伝子検査結果の解釈は専門家による確認が必要である。

1. 臨床症状の1)かつ2)が認められ、B.の検査所見に矛盾しない場合には免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症と臨床的確定診断する。
2. 臨床症状のいずれか1つを認め、C.の遺伝子検査において疾患関連変異を認めた場合、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症と確定診断する。

疾患名: IRAK4 欠損症

OMIM番号: 607676

疾患概要

常染色体劣性遺伝形式をとる。獲得免疫が未熟である乳幼児期に、肺炎球菌などによる **invasive bacterial infection** (侵襲性感染症) を起こしやすく、死亡率が高い。乳幼児期の感染症対策が極めて重要である。IRAK4 は、**Toll-like receptor**、**IL-1 receptor**、**IL-18 receptor** からのシグナル伝達に重要な細胞内蛋白であり、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、これらのシグナル伝達障害によって、肺炎球菌などに対する自然免疫能が欠損する。

乳幼児期から化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎/骨髄炎、深部組織膿瘍などの重症ないわゆる **invasive infection** が多い。化膿性髄膜炎などの重症感染症を繰り返すこともあり、また、早期から適切な治療をしているにも関わらず、急速に進行し救命できない例もみられ、重症感染症により約半数が死亡する。起炎菌は肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌の 4 菌種がほとんどを占め、特に肺炎球菌感染症は 40%程度を占める。他方、易感染性はしだいに軽くなり、8 歳以降の感染症での死亡や 14 歳以降での重症感染症はないと報告されている。新生児期に臍帯脱落遅延を呈することが多い。

【診断方法】

A. 症状

1. 乳幼児期に、肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌による化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎/骨髄炎、深部組織膿瘍などがみられ、急速に進行する経過をとる。
2. 上記感染症を繰り返す。
3. 常染色体劣性遺伝を示す家族歴が見られる。
4. 無脾症、無/低ガンマグロブリン血症、慢性肉芽腫症などの他の原発性免疫不全症が否定される。

B. 検査所見

1. 重症細菌感染症ではあるが、末梢血白血球増多、CRP 上昇などが初期には著しい異常を示さないことがある。

2. 低ガンマグロブリン血症や無脾症を認めず、好中球機能も正常であり、一般的な臨床検査では、免疫不全症を示唆する異常所見がない。

C. 補助条項

1. 臍帯脱落遅延が参考となる。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

上記の臨床症状を参考に、IRAK4 遺伝子検査を行い異常を確認した場合に IRAK4 欠損症と診断する。末梢血を用いた TLR や IL-1 などからのシグナル伝達障害を確認することは、迅速スクリーニング検査として有用である（文献 2）。

文献

1. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. Takada H et al. J Pediatr. 2006;148(4):546-8.
2. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. Picard C et al. Medicine (Baltimore). 2010;89(6):403-25.

乳幼児期の侵襲性細菌感染症（化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎、深部膿瘍など）
（特に、肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌によるもの）

血清 IgG 値、好中球機能
腹部エコー（無脾症のチェック）等

異常あり

他の原発性免疫不全症

異常なし

1. 急速に進行・悪化する経過をとった
2. 再度侵襲性細菌感染症を起こした
3. 臍帯脱落遅延があった
4. 侵襲性細菌感染症の家族歴がある

いずれもない場合

一般的に IRAK4 欠損症や
MyD88 欠損症は疑われない

いずれかを認めた場合

スクリーニング検査
（LPS 刺激後の単球内
TNF- α 産生能測定）

異常

遺伝子検査※

※IRAK4 欠損症、MyD88 欠損症、外胚葉形成不全免疫不全症候群関連の遺伝子検査を行う。

慢性皮膚粘膜カンジダ症

OMIM 番号: 613956 613953 614162 615527

疾患概要

皮膚、爪、口腔粘膜などの慢性、難治性カンジダ感染を特徴とする原発性免疫不全症候群である。通常は慢性に持続する表在性の真菌感染症である。遺伝性のものには常染色体劣性遺伝形式のもの、常染色体優性遺伝形式のものがある。通常、深部真菌感染症はおこさない。1歳以前に発症することが多いが、遅発性の発症を呈する場合もある。細菌感染症や、ヘルペスや水痘、サイトメガロウイルス感染症などの重症化や反復も認められる。甲状腺機能異常症、自己免疫疾患、頭蓋内動脈瘤が合併することがある。頭蓋内動脈瘤は死亡の原因となり得る。

カンジダに対する生体防御機構として、ヘルパーT細胞の1つであるTh17細胞の重要性が明らかになっている。皮膚粘膜カンジダ症の責任遺伝子として、IL17F、IL17RA、STAT1、ACT1が同定されているが、いずれもTh17細胞の機能に関連する分子である。この中ではSTAT1遺伝子異常によるものが最も多く約半数を占めるが、原因が同定されていないものも多い。

類縁疾患として以下のものがある。

1. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)

粘膜皮膚カンジダ症に加えて、副甲状腺機能低下症や副腎皮質機能低下症、1型糖尿病などの内分泌異常、外胚葉異形成などを合併する。AIRE遺伝子異常が原因である。

2. CARD9 欠損症

深部臓器の真菌感染症をおこしやすい。CARD9遺伝子異常が原因である。

【診断方法】

A. 症状

皮膚、爪、口腔粘膜など表在性の慢性、難治性カンジダ感染症がみられ、遺伝子検査で上記遺伝子の異常が確認されれば診断は確定する。原因が不明のものもあり、上記臨床像に合致している場合、細胞性免疫能、好中球機能等などの異常がないことを確認した上で診断する。抗真菌剤で根治でき、再発しない場合は、除外される。

B. 検査所見

一般血液検査、血清免疫グロブリン値、細胞性免疫能検査には、通常明らかな異常は認めない。

C. 補助条項

該当するものはない。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

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、ACT1 遺伝子異常が確認されれば診断が確定される。ただし、これらの遺伝子異常を認めない場合もあり、広範な慢性、難治性の皮膚、爪、口腔粘膜などのカンジダ感染症である場合は、慢性皮膚粘膜カンジダ症と診断して良い。

乳幼児期にはじまる慢性難治性の皮膚、爪、口腔粘膜のカンジダ症



細胞性免疫能異常
他の易感染性、顔貌異常、高IgE血症など

あり

他の原発性免疫不全症
(複合免疫不全症や
高IgE症候群など)

抗真菌剤治療

治癒、
長期間再発なし

無効あるいは
中止後すぐ増悪

一般的にCMCCは疑われない

遺伝子検査*

※

1. CMCCの診断はIL17F、IL17RA、STAT1、ACT1の遺伝子検査をして確定するのが望ましい。
2. 副甲状腺機能低下症や副腎皮質機能低下症、1型糖尿病などの内分泌異常、外胚葉異形成などを合併する場合は、APECEDであると考えられ、AIRE遺伝子検査が必要である。
3. 深部臓器のカンジダ感染症を伴う場合、CARD9欠損症が疑われ、遺伝子検査が必要である。

疾患名: 先天性補体欠損症(COMPLEMENT COMPONENT DEFICIY)

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

疾患概要

補体の各成分のいずれかが先天的に欠損した状態である。欠損する補体の種類によって、さまざまな臨床症状を呈する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 反復性細菌感染症または重症化
2. 髄膜炎菌性髄膜炎（5歳以上で罹患）などナイセリア属細菌への易感染
3. SLE 様症状、リウマチ性疾患、血管炎症候群など自己免疫性疾患の合併
4. 糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群など腎疾患の合併

B. 検査所見

1. CH50 低値
2. 補体成分の欠損
3. 対応する責任遺伝子変異

C. 補助条項

1. CH50 低下については、3か月以上間をあけて2回以上の確認することが望ましい。
2. 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。
3. 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。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

特徴的な臨床症状をみとめ、低補体(CH50 低値)血症が繰り返しみとめられる場合は本疾患を疑う。原因となりうる補体活性化経路を予測し、各補体成分を測定し欠損を証明する。また、対応する責任遺伝子の疾患関連変異を確認することによって診断する。

E. 診断基準

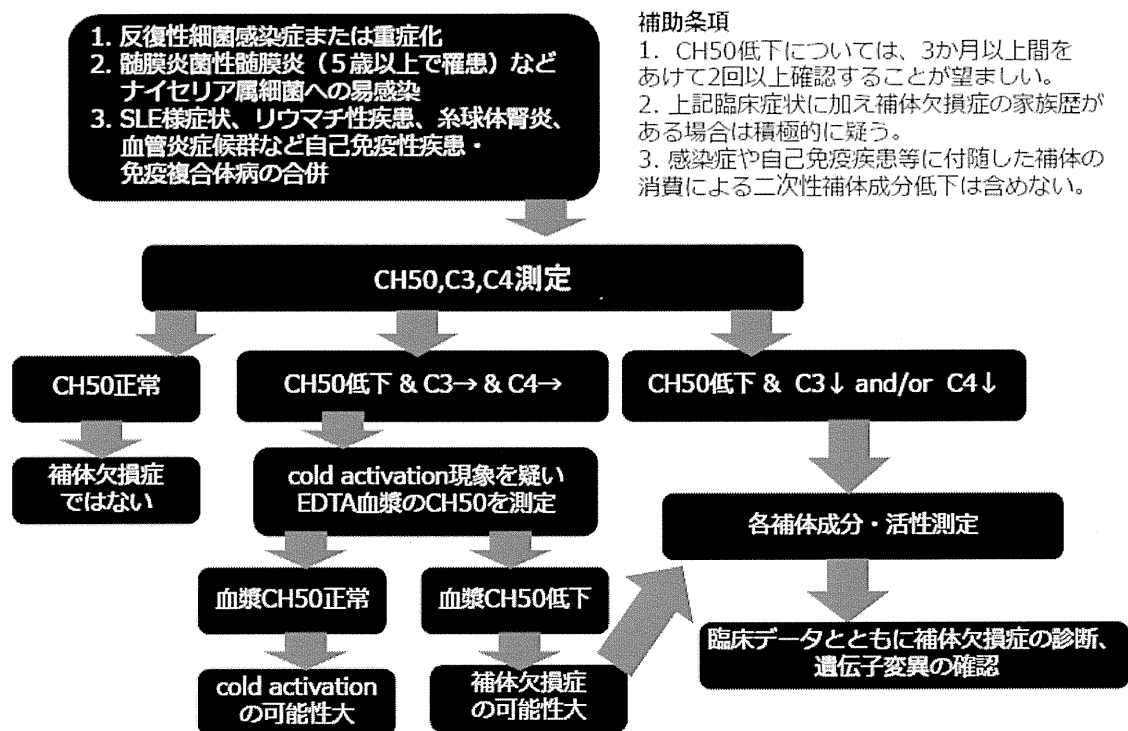
補体各成分の欠損または疾患関連遺伝子変異を証明することによって診断する。

F. 文献

大井洋之 他編. 補体への招待. メジカルビュー社, 2011

Anete Sevciovic Grumach, et al. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. Molecular Immunology. 2014;61:110-7.

診断フローチャート (案)



疾患名: 好酸球増加症 (Hyper eosinophilic syndrome; HES)

OMIM 番号:607685 (HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME, IDIOPATHIC; HES)

疾患概要

末梢血液中の好酸球が 1mm^3 あたり 1500 個以上に増加し、全身の結合組織を侵す病気である。一部の症例では異常な表面形質を有する T リンパ球が増殖し、これらが IL-5 などの増殖因子を大量分泌して好酸球増加症の原因となる。また、一部症例ではチロシンキナーゼ阻害薬であるイマニチブにより好酸球の増加が抑制され、FIPIL1-PDGFR α はチロシンキナーゼとして恒常的に活性化していることから、この融合遺伝子が病因としても考えられている。しかし FIPIL1-PDGFR α の融合 mRNA が検出されないにも関わらずイマニチブに感受性のある、イマニチブ作用チロシンキナーゼが不明な症例も存在する。

【診断方法】

A. 症状

末梢血液中の好酸球が増加し、全身の結合組織を侵す病気である。発熱、発疹、胸水、腹水、全身倦怠感、心不全、リンパ節の腫れなどの全身症状を起こす。

1. 心臓障害 (心内膜炎、心筋障害、心不全)
2. 呼吸器障害 (胸膜炎)、肺浸潤
3. 関節病変 (3 か所以上の関節炎が 6 週間以上持続)
4. 皮膚症状 (皮膚潰瘍、指尖出血血栓)
5. 中枢神経障害
6. 消化器障害 (腹痛、下痢、下血)
7. 腎障害 (血尿、蛋白尿 1.0g/gCre 以上、血清クレアチニン高値)

B. 検査所見

1. 末梢血中好酸球数 1500 個/uL 以上

C. 補助条項

以下の疾患を鑑別除外する。

- (1) アレルギー性疾患: 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギー、急性アレルギー性じんま疹
- (2) 感染症: 寄生虫、原虫、細菌、真菌、クラミジア
- (3) 皮膚疾患: 湿疹、天疱瘡、類天疱瘡、好酸球増加性回帰性血管浮腫、乾癬、Sezary 症候群
- (4) 膠原病等: 結節性動脈周囲炎、ウェゲナー肉芽腫症、好酸球性筋膜炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)
- (5) 悪性腫瘍: Hodgkin 病、悪性リンパ腫
- (6) 血液疾患: 急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、好酸球性白血病、木村病

D. 診断の進め方 (フローチャート未)

発熱、発疹、胸水、腹水、全身倦怠感、心不全、リンパ節の腫れなどを認め、好酸球の著増を認めれば、本疾患を考慮する。上記に挙げたような二次性の好酸球増加症を除外し、症状が 6 か月以上継続することを確認する必要がある。

E. 診断基準

1. 末梢血中好酸球数 1500 個/uL 以上が 6 か月間以上持続している
2. 上記 A の 2 か所以上の臓器病変が存在する
3. 病理組織所見で好酸球浸潤による 1 か所以上の臓器障害が認められる
上記 C の補助条項の疾患を除外する。

F. 文献

Cools J et al., N Engl J Med. 2003 Mar 27;348(13):1201-14

Chusid MJ et al., Medicine. 1975 Jan;54(1):1-27.

疾患名: 後天的な免疫系障害による免疫不全症

OMIM 番号:601859 (ALPS)、614470 (RALD)、240300 (APECED)、610910 (PAP)、606860 (C1INH)

後天的な遺伝子変異により起きる免疫不全症と、後天的に産生される自己抗体による免疫不全がある。診断は、体細胞における遺伝子変異の証明と、自己抗体の測定による。これまでに以下の疾患が知られている。

- 1) 後天的な遺伝子変異によるもの
 - a) 自己免疫性リンパ球増殖症 (ALPS)
 - b) RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD)
- 2) 後天的な自己抗体産生によるもの
 - a) 慢性皮膚粘膜カンジダ症
 - b) 成人発症型免疫不全症
 - c) 反復性皮膚疾患
 - d) 肺胞蛋白症 (PAP)
 - e) 後天性血管性浮腫 (AAE)

自己免疫性リンパ球増殖症 (ALPS)

【疾患概要】

ALPSのうち、TNFRSF6の体細胞における変異によるもの (ALPS-sFAS) が知られている。詳細は、4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

【診断方法】

A 症状

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

B 検査所見

TNFRSF6の体細胞における変異

詳細は、4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

E 診断基準

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD)

【疾患概要】

リンパ球における KRAS もしくは NRAS の体細胞変異によりリンパ増殖をきたし、自己免疫症状を呈する疾患で、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) 関連疾患に分類される。症状的には ALPS に類似する。詳細は、4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

【診断方法】

A 症状

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

B 検査所見

KRAS の体細胞における変異

詳細は、4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

E 診断基準

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

慢性皮膚粘膜カンジダ症

【疾患概要】

原因の特定された慢性皮膚粘膜カンジダ症に、AIRE 異常に伴う、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；autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) があり、この場合には IL-17A、IL-17F、IL-22、IFN- α 、 ω に対する自己抗体が原因とされている。詳細は 6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

【診断方法】

A 症状

6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

B 検査所見

IL-17 や IL-22 に対する自己抗体

詳細は 6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

E 診断基準

6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

成人発症型免疫不全症

【疾患概要】

インターフェロン (IFN) - γ に対する自己抗体により免疫不全状態を呈する疾患である。2004 年以降、東アジアを中心に症例の報告がなされている。2012 年に報告された高抗 IFN- γ 抗体保有者 88 例のまとめでは、男女比は約 2 : 3 程度で、家族集積性は認めなかった。非定型抗酸菌・結核菌の感染が多く認められ、また、他の日和見感染症との共感染もしばしば認められた。また、好中球性皮膚症などの皮膚症状をしばしば認められた。感染症に対しては抗菌薬等の治療が行われるが、治療にはしばしば抵抗性である。

【診断方法】

A 症状

非定型抗酸菌や結核菌感染、他の日和見感染。好中球性皮膚症。

B 検査所見

抗 IFN- γ 抗体陽性。

C 補助条項

14 報告の内 11 がアジアからのものである。

D 診断の進め方

抗酸菌への易感染性から疑う
最終的には抗 IFN- γ 抗体の証明

E 診断基準

抗 IFN- γ 抗体の証明

反復性皮膚疾患

【疾患概要】

IL-6 に対する自己抗体により起こる免疫不全状態から、ブドウ球菌に対する感受性が増加し、反復して蜂巣炎や膿瘍等の皮膚疾患を起こす。慢性肉芽腫症、高 IgE 症候群、免疫不全を伴う外胚葉異形成症、IRAK-4 といった IL-1 受容体関連キナーゼ欠損症などの原発性免疫不全症でブドウ球菌の感受性が増加することが知られているが、抗 IL-6 自己抗体を持つ患者で同様の症状を認めることが報告された。この報告では、他に免疫学的な欠陥は認められず、皮膚疾患罹患時でも CRP の上昇が認められなかったことが示されている。

【診断方法】

A 症状

ブドウ球菌等による反復性の皮膚感染（蜂巣炎、皮下膿瘍等）

B 検査所見

抗 IL-6 抗体陽性。皮膚疾患があっても CRP は上昇しない。

C 補助条項

世界で 3 例の報告がある。

D 診断の進め方

重篤な皮膚感染症を繰り返すが、CRP 上昇を見ない
最終的には抗 IL-6 抗体の証明

E 診断基準

抗 IL-6 抗体の証明

肺胞蛋白症（PAP）

【疾患概要】

PAP は、サーファクタントの生成又は分解過程の障害により、肺胞腔や終末細気管支内にサーファクタント由来物質の異常貯留を来す疾患の総称である。自己免疫性 PAP では、マクロファージの成熟に必要な顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する中和自己抗体が肺胞マクロファージ、好中球の機能障害を引き起こし、サーファクタントの分解が障害されるため、肺胞内にサーファクタントが貯留する。

【診断方法】

A 症状

労作時呼吸困難、咳嗽等の呼吸器症状。約 30%の患者は無症状。肺及び肺外の感染、非定型抗酸菌、真菌等の日和見感染。

B 検査所見

低酸素血症。KL-6、CEA、SP-D、LDH 高値。CT でスリガラス状陰影。気管支肺胞洗浄液は米のとぎ汁様。自己免疫性肺胞蛋白症では抗 GM-CSF 抗体陽性。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

診断基準による

自己免疫性の診断は抗 GM-CSF 抗体の証明

E 診断基準

- 1 画像所見：肺高分解能 CT 撮影で、地図状のスリガラス様陰影を呈する。
- 2 病理・細胞学的所見：下の a 項または b 項を満たす
 - a. 肺生検 (TBLB または外科的肺生検) で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。
 - b. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 液で白濁の外観を呈し、光顕で、顆粒状の外観を呈する好酸性、無構造物質の沈着や、泡沫マクロファージ (foamy macrophage) がみられる。
- 3 血清学的所見：血清中の抗 GM-CSF 抗体が陽性である。

後天性血管性浮腫 (AAE)

【疾患概要】

皮膚、気道、消化管などに反復する局所的な血管性浮腫で、低悪性度のリンパ増殖性疾患 (低悪性度悪性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、M 蛋白血症) に伴うもの (Type1) と、C1 インヒビター (C1INH) に対する自己抗体の出現 (Type2) によるものがある。詳細は、7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) を参照。

【診断方法】

A 症状

7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) を参照。

B 検査所見

C1 インヒビターに対する自己抗体

詳細は 7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) を参照。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) を

参照。

E 診断基準

7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) を参照。

文献

S K Browne, et al. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:635-57.

S K Browne, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med.* 2012;367:725-34

A Puel, et al. Recurrent Staphylococcal Cellulitis and Subcutaneous Abscesses in a Child with Autoantibodies against IL-6.

Y Inoue, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:752-62.