

疾患名：慢性移植片宿主症(cGVHD)

疾患概要

移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) は臓器移植に伴う合併症の一つであり、ドナー (臓器提供者) の臓器が、免疫応答によってレシピエントの臓器を攻撃することによって起こる症状の総称である。従来、移植後 100 日 (day100) 以降に生じる GVHD が慢性 GVHD とされていたが、2005 年米国の NIH が主催したワーキンググループによって大幅な改定が提案され、現在は、慢性 GVHD は発症時期を問わずに以下に述べる診断基準に従って診断することが提唱されている。

【診断方法】

A. 臨床症状・検査所見

臓器	diagnostic	distinctive	other features	common
皮膚	多形皮膚萎縮(毛細血管拡張を伴う) 扁平苔癬様皮疹 限局性巣状の皮膚表層硬化 強皮症様硬化性病変	色素脱失	発汗異常 魚鱗癬 色素異常(沈着, 脱失) 毛嚢角化症	紅斑 斑状丘疹 掻痒疹
爪		爪形成異常, 萎縮, 変形 爪床剥離, 翼状片, 対称性爪喪失		
頭皮, 体毛		脱毛(瘢痕性, 非瘢痕性) 鱗屑, 丘疹様角化病変	頭髪減少, 白髪化	
口腔	扁平苔癬様変化, 板状角化症 硬化性病変による開口制限	口腔乾燥症, 粘膜萎縮 粘液嚢胞, 偽膜形成, 潰瘍形成		歯肉炎, 口内炎 発赤, 疼痛
眼球		眼球乾燥症, 疼痛 乾燥性角結膜炎 融合性の点状角膜障害	眩光症 眼球周囲の色素沈着 眼瞼浮腫と発赤	
生殖器	扁平苔癬様, 膣瘢痕形成・狭窄	びらん, 潰瘍, 亀裂		
消化器	食道ウェブ 上部食道の狭窄		膵外分泌能の低下	食欲不振, 嘔気, 嘔吐 下痢, 体重減少
肝				総ビリルビン, ALP, ALT/AST >2xULN
肺	生検で確定したBO	肺機能検査や画像によるBO		BOOP
筋, 関節	筋膜炎 関節拘縮	筋炎, 多発筋炎	浮腫, 筋痙攣 関節痛, 関節炎	

造血・免疫

血小板減少
好酸球増多,リンパ球
減少
低・高ガンマグロブリン血症
自己抗体(AIHA,
ITP)

その他

心嚢水・胸水,腹水
末梢神経障害
心筋障害,伝導障害
ネフローゼ症候群
重症筋無力症

Diagnostic：その所見単独で慢性GVHDと診断できるもの

Distinctive：慢性GVHDに特徴的であるが臨床所見だけでは診断価値がなく、組織学的、画像所見などにより証明され、他疾患が否定される場合に診断できるもの

Other features：慢性GVHDと確定診断できた場合慢性GVHDの一症状として取り上げることができるもの

Common：急性GVHD, 慢性GVHD どちらでもみられるもの

C. 補助条項

慢性GVHDは2つの亜型に分類され、急性GVHDに特徴的な所見を欠く場合を古典的(classic)慢性GVHDと表記し、急性GVHD所見を混ざる場合を重複型(overlap syndrome)と表記する。

D. 診断の進め方

移植後の患児では当疾患の発症に注意する。全症例において、薬物反応、感染症、腫瘍性疾患、原病の再発、その他の原因を除外しなければならない。

E. 診断基準

上記の臨床症状・検査所見にて、Diagnostic clinical signが最低一つ、あるいは生検や他の検査で支持される distinctive manifestationが一つ以上で、他の疾患が除外される

F. 文献

1. Filipovich A.H. et al.: Biol Blood Marrow Transplant 11: 945, 2005.
2. 日本造血細胞移植学会 造血細胞移植ガイドライン GVHD

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究

厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患等実用化研究事業
原発性免疫不全症候群の病態解明と新規治療法開発への応用に関する研究

平成26年度 合同班会議プログラム

日 時： 平成 27 年 1 月 23 日（金） 10:00 ～ 18:30
総合討議 18:30 ～

会 場： 品川インターシティ貸会議室 1+2
〒108-6105 東京都港区港南 2-15-4 B1F
(アクセス・地図は裏表紙をご覧ください)

研究代表者： 野々山 恵章

連絡先： 防衛医科大学校小児科学講座
〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2
TEL : 04-2995-1621
FAX : 04-2996-5204
E-Mail : pedsec01@ndmc.ac.jp

研究分担者会議 12:20 ～ 13:30

品川インターシティ貸会議室 6

発表時間は討論も含め 13分/題 となります。

10:00~10:10

開会挨拶

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班
原発性免疫不全症候群の病態解明と新規治療法開発への応用に関する研究班

研究代表者 防衛医科大学校小児科学講座 野々山 恵章

国立保健医療科学院

研究事業推進官

武村 真治

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班
診断基準案・診療フローチャート等の説明と承認

10:10~10:23 複合免疫不全症 座長 有賀 正

X連鎖重症複合免疫不全症
アデノシンデアミナーゼ欠損症

東京医科歯科大学小児・周産期地域医療学講座
北海道大学医学部小児科学分野

今井 耕輔
山崎 康博

10:23~10:36 免疫不全を伴う特徴的な症候群 座長 森尾 友宏

Wiskott-Aldrich 症候群
高IgE症候群

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野
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

笹原 洋二
峯岸 克行

10:36~10:49 液性免疫不全を主とする疾患 座長 峯岸 克行

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サブクラス欠損症、選択的IgA欠損、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

東京医科歯科大学発生発達病態学分野

金兼 弘和

10:49~11:02 免疫調節障害 座長 金兼 弘和

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

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科

和田 泰三

11:02~11:15 原発性食細胞機能不全症および欠損症 座長 小野寺雅史

慢性肉芽腫症

宮崎大学小児科

西村 豊樹

11:15~11:28 自然免疫異常 座長 原 寿郎

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症、IRAK4欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症

九州大学大学院医学研究院成長発達医学

高田 英俊

11:28~11:41 先天性補体欠損症 座長 原 寿郎

先天性補体欠損症

防衛医科大学校医学研究科小児科学

辻田 由喜

11:41~11:54	好酸球増加症	座長	平家 俊男
	好酸球増加症	防衛医科大学校医学研究科小児科学	関中 悠仁
11:54~12:07	後天性免疫不全症	座長	高木 正稔
	後天的な免疫系障害による免疫不全症	防衛医科大学校医学研究科小児科学	田村 信介
12:07~12:20	慢性移植片対宿主病	座長	今井 耕輔
	慢性移植片対宿主病	防衛医科大学校医学研究科小児科学	関中 悠仁

12:20~13:30

昼食 および 研究分担者会議

昼食会場
研究分担者会議

会議室 1+2
会議室 6

原発性免疫不全症候群の病態解明と新規治療法開発への応用に関する研究班
研究発表

13:30~13:56

座長 今井 耕輔

1. PIDJにおける遺伝子解析の進捗とパネル診断法の開発

公益財団法人かずさ DNA 研究所技術開発研究部 小原 収

2. 免疫関連疾患におけるバイオマーカーとしての血清 miRNA の網羅的解析

独立行政法人医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクト 石井 健

13:56~14:22

座長 笹原 洋二

3. ICF (先天性免疫不全) 症候群の治療法開発のためのエピゲノム知見の獲得

山梨大学大学院総合研究部環境遺伝医学講座 久保田健夫

4. IL-18 リガンド受容体複合体タンパク立体構造情報を基盤とした抗 IL-18 薬の設計

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 大西 秀典

14:22~14:48

座長 布井 博幸

5. IL17RA 遺伝子異常を認めた慢性皮膚粘膜カンジダ症の姉弟例の解析

広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 岡田 賢

6. 慢性皮膚粘膜カンジダ症をきたす STAT1 新奇変異の同定と病態解析

北海道大学医学部小児科学分野 山崎 康博

14 : 48~15 : 14

座長 小島 勢二

7. 家族性血球貪食性リンパ組織球症のモデル細胞株作成と機能解析系の確立

京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学 柴田 洋史

8. XIAP 欠損症に対する造血幹細胞移植

東京医科歯科大学大学院成長発達病態学分野 岡野 翼

15 : 14~15 : 30

コーヒーブレイク

15 : 30~15 : 43

NPO 法人 PID つばさの会からのご挨拶

PID つばさの会 八木かおり

15 : 43~16 : 09

座長 小林 正夫

9. 恒常的活性化変異 WASP による先天性好中球減少症の分子病態解析

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 笹原 洋二

10. 新規 C/EBP ϵ 変異を認めた好中球二次顆粒欠損症の病態解析と新規治療法開発の可能性

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科 村岡 正裕

16 : 09~16 : 48

座長 谷内江昭宏

11. 慢性肉芽腫症の治療指針について

宮崎大学小児科 布井 博幸

12. 慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療についての検討

国立成育医療研究センター免疫科 小野寺雅史

13. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた Chediak-Higashi 症候群の病態解析と創薬に向けた研究

京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門疾患再現研究分野 王 茂治

16 : 48~17 : 27

座長 加藤善一郎

14. PIK3CD 機能獲得型変異と PTEN 欠損症における免疫不全症臨床像と

Akt/mTOR/RPS6 リン酸化亢進の検討

防衛医科大学校小児科学講座 辻田 由喜

15. 22q11.2 欠損症候群 26 例の後方視的検討

名古屋大学小児科 小島 大英

16. 原発性免疫不全症 10 例に対する FluBU を用いた前処置による造血幹細胞移植

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 青木 由貴

17:27~17:40

コーヒーブレイク

17:40~18:06

座長 森尾 友宏

17. 毛細血管拡張性運動失調症に対する治療法開発の試み

東京医科歯科大学発生発達病態学分野 高木 正稔

18. Helper-dependent adenovirus/adenovirus-associated virus hybrid vector を用いた
遺伝子修復療法の開発

九州大学大学院医学研究院成長発達医学 高田 英俊

18:06~18:32

座長 中畑 龍俊

19. ゲノム編集技術を用いた培養細胞での汎用的一塩基変換法の開発

広島大学理学研究科数理分子生命理学専攻 山本 卓

20. 高IgE症候群に対するCRISPR/Cas9を利用した新規治療法の開発

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 峯岸 克行

18:32~

総合討議・閉会挨拶

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班
原発性免疫不全症候群の病態解明と新規治療法開発への応用に関する研究班

研究代表者 野々山恵章

日本免疫不全症研究会学術集会

プログラム・抄録

開催日・会場

2015年1月24日(土)

9:50~18:20

ステーションコンファレンス東京 6F「602」

東京都千代田区丸の内1丁目7-12

当番幹事

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 小児科学 教授

小林 正夫

プログラム

9:50~10:00	CSLベーリングプレゼンテーション CSLベーリング株式会社 小寺 智志
10:00~10:05	開会挨拶 当番幹事 広島大学 小林 正夫
一般口演 1 「Immune dysregulation syndrome」 10:05 ≡ 10:50	座長 東京医科歯科大学 金兼 弘和 1-1 APECEDとIPEXにおける抗TPH-1抗体と抗AIE-75抗体の疾患特異性 北海道大学 小児科 千田 奈津子 1-2 腹部膨満を契機に受診した自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)類縁疾患の1例 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 木村 由依 1-3 血球貪食症候群を伴ったX連鎖リンパ増殖症候群type2の一例 山形県立中央病院 消化器内科 柏原 俊彦
一般口演 2 「X-linked primary immunodeficiencies」 10:50 ≡ 11:50	座長 東北大学 笹原 洋二 2-1 白血病を発症したX連鎖重症複合免疫不全症の1例 信州大学 小児医学教室 重村 倫成 2-2 非血縁骨髄移植後10年後に遅発性非感染性肺合併症をきたしたWiskott-Aldrich症候群の一例 聖路加国際病院 小児科 吉本 優里 2-3 XLAに対する同種造血幹細胞移植の1例 兵庫医科大学 血液内科 池亀 和博 2-4 造血幹細胞遺伝子治療を行ったX連鎖慢性肉芽腫症の1例 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部 遺伝子診断治療研究室 河合 利尚
11:50~12:50	休憩 (各自 昼食をお取りください) 幹事会 (PIDJ委員会) 会場: 6F 「605」 ※研究会より昼食(弁当)の準備がございます。

一般口演 3 「Phagocyte disorders」
12:50 ≡ 13:35

- 座長** 京都大学
西小森 隆太
- 3-1** 非典型的な経過をたどる13歳女児の自己免疫性好中球減少症
さいたま市立病院 小児科
河野 彬子
- 3-2** HO-1欠損症6症例における多様な臨床所見と臓器傷害
金沢大学付属病院 小児科
榊原 康久
- 3-3** 中條-西村症候群様症状を呈した自己炎症性疾患の男児例
琉球大学 育成医学
金城 紀子

一般口演 4 「Inflammatory bowel diseases」
13:35 ≡ 14:05

- 座長** 宮崎大学
布井 博幸
- 4-1** 血小板減少・脾腫・下血など多彩な症状を呈し、IL10RAにスプライシング異常を認めた一乳児例
熊本赤十字病院 小児科
高木 祐吾
- 4-2** 当科でのIL-10受容体A異常症の臨床経過および小児期発症炎症性腸疾患の網羅的遺伝子解析の試み
東北大学 小児病態学分野
鈴木 資

一般口演 5 「Common variable immunodeficiencies」
14:05 ≡ 14:50

- 座長** 九州大学
高田 英俊
- 5-1** IgGサブクラス欠損を示したI型高IgE症候群の1例
国立病院機構長良医療センター 臨床研究部
金子 英雄
- 5-2** X連鎖性無ガンマグロブリン血症に菊地病を合併し血球貪食症候群をきたした1例
九州大学病院 小児科
松岡 若利
- 5-3** 特徴的な臨床症状からNFKB2遺伝子変異を同定しえた早発型CVIDの1例
京都大学 小児科
本田 吉孝

14:50~15:00

Break

一般口演 6 「APDS-related disorders」
15:00 ≡ 15:45

- 座長** 防衛医科大学校
野々山 恵章
- 6-1** 慢性中耳炎、全身リンパ節腫脹、結核感染徴候を有しactivated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome (APDS) が疑われる4歳女児例
長崎大学病院 小児科
橋本 邦生
- 6-2** 著明な腹水を認めた活性化PI3K δ 症候群の一例
国立成育医療研究センター 免疫科
後藤 文洋
- 6-3** Activated PI3K δ syndrome 2 の3家系：フローサイトメトリーによる診断
広島大学病院 小児科
浅野 孝基

一般口演 7
[Genetic analysis
using next generation
techniques]

15:45



16:30

座長 東京医科歯科大学
森尾 友宏

7-1 次世代シーケンサー (MiSeq) を用いた原発性免疫不全症の遺伝子解析

かずさDNA研究所 技術開発研究部

中山 学

7-2 次世代シーケンサーを用いた原発性免疫不全症の迅速遺伝子診断法の確立

防衛医科大学校 小児科

加藤 環

7-3 ドメイン単位での網羅的変異スキニングによるタンパク質構造-機能ランドスケープの取得とそのミスセンス変異機能評価への応用

かずさDNA研究所 技術開発研究部

小原 収

ハイゼントラ
セッション

16:30~17:00

座長 金沢大学
谷内江 昭宏

1 骨髄移植後の低ガンマグロブリン血症に対し、皮下注用人免疫グロブリン製剤を使用した一例

静岡県立こども病院 血液腫瘍科

大部 聡

2 原発性免疫不全症に対するハイゼントラ導入の実際

神奈川県立こども医療センター 感染免疫科

今川 智之

17:00~17:10

Break

特別講演

17:10~18:10

座長 広島大学
小林 正夫

Children with rare diseases of the immune system
- from therapeutic orphans to pioneers of personalised therapy

Prof. Dr. Christoph Klein

Professor of Pediatrics

Chair, Department of Pediatrics

Dr. von Hauner Children's University Clinic Ludwig-Maximilians University Munich

18:10~18:20

閉会挨拶

代表幹事 防衛医科大学校

野々山 恵章

次回当番幹事挨拶



APECEDとIPEXにおける抗TPH-1抗体と抗AIE-75抗体の疾患特異性

Disease specificity of anti-TPH-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome

北海道大学医学研究科小児科 >>>

千田 奈津子

北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 >>>

小林 一郎、植木 将弘、山崎 康博、竹崎 俊一郎、

山田 雅文、有賀 正

北海道大学歯学研究科小児・障害者歯科学教室 >>>

八若 保孝

国立成育医療研究センター生体防御系内科内分泌・代謝科 >>>

堀川 玲子

Department of Medicine, Padova University, Padova, Italy >>>

Silvia Garelli, Riccardo Scarpa、

Corrado Betterle

Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA >>>

Luigi D Notarangelo

【目的】抗自己免疫性腸症関連75kDa抗原（AIE-75）、抗villin自己抗体は、制御性T細胞異常による免疫調節異常・多腺内分泌障害腸症候群（IPEX）で生じる。一方抗トリプトファン水酸化酵素-1（TPH-1）抗体は、中枢性免疫寛容異常による自己免疫性多腺内分泌障害・カンジダ症・外胚葉異形成症（APECED）で生じる。

【材料と方法】IPEX 7例、APECED 23例 {免疫沈降法（IP）で抗TPH-1抗体陽性（IP-positive）10例、陰性（IP-negative）10例、未実施（IP-NT）3例}の血清を用い、recombinant AIE-75、GST-TPH、GST-villinを抗原としimmunoblot（IB）で両疾患での各自己抗体を検討した。

【結果と考察】GST-TPHはIP-positive 8例とIP-NT 1例でのみ反応し、IBとIPの抗TPH-1抗体価に相関はなかった。抗AIE-75抗体はIPEX 5例でのみ検出された。抗villin抗体は両疾患で検出された。よって抗TPH-1、抗AIE-75抗体は各々APECEDとIPEXに特異的で、診断的価値がある。測定法で抗体価が異なり、立体構造又はアミノ酸配列を認識する抗体の比率が症例間で異なる可能性がある。両疾患ともT細胞の機能不全であり組織障害の主体は自己反応性T細胞と考えられる。また消化管病変はTPH-1、AIE-75の分布に一致し抗原特異的機序による組織破壊と考えられる。3抗原とも細胞質内にあり自己抗体自体の組織破壊への関与は不明だが、破壊された細胞から漏出した抗原が抗原提示に関与する可能性はある。両疾患は好発罹患臓器が異なり、自己抗原により中枢性、末梢性免疫寛容への依存度が異なる可能性がある。

【結論】抗AIE-75、抗TPH-1抗体は各々IPEXとAPECEDに特異的で、両抗原に対する免疫寛容の機序は各々末梢性、中枢性寛容に依存する。

腹部膨満を契機に受診した自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) 類縁疾患の1例

A case of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)-related disorder with abdominal distension

国立成育医療研究センター小児がんセンター >>>

木村 由依、山崎 文登、大隅 朋生、塩田 曜子、

富澤 大輔、松本 公一

東京医科歯科大学小児科 >>>

高木 正稔

【緒言】近年、免疫制御機構の欠如から様々な自己免疫疾患を合併する原発性免疫不全症が知られている。その代表といえる自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) は、アポトーシス機構の障害によって発症することが知られており、原因遺伝子の特定が進められている。一方で原因が特定できていない症例も存在する。今回、臨床的にALPS類縁疾患と考えられるが、原因が明らかとなっていない一例について報告する。

【症例】2歳4か月女児。1歳9か月時、巨脾と皮疹を主訴に他院で精査が行われたが、原因は不明であり経過観察されていた。その後も症状が持続するため、当院を紹介受診した。初診時、全身状態は極めて良好であったが安静時138回/分の頻脈を認めた。触診では臍部を越える巨脾と複数の黄色腫を認めた。血液疾患や自己免疫疾患の家族歴はなかった。血液検査では、WBC 4290/ μ L (Neutro 30.5%, Mono 5.5%, Lymph 60.5%)、Hb 8.2g/dL、Plt 5.5×10^3 / μ L、% Ret 2.4%と血球減少を認めた。骨髄検査で三系統の分化・成熟は正常であったことから、JMMLは否定的であった。他の検査所見では直接クームス試験陽性、ハプトグロビン ≤ 10 mg/dL、T-bil 0.48 mg/dL、PAIgG 64ng/107C (正常 ≤ 46 ng/107C)であり、エバンス症候群と考えられた。また、IgG高値 (2122 mg/dL) を認め、全身CT検査で全身の複数のリンパ節腫脹を認めた。以上の所見からALPSを疑ったが、その特徴である末梢血の $\alpha\beta$ double negative T-cellは1%未満であり、血清ビタミンB12値は正常であった。さらに、遺伝子検査でFAS・FASLG・NRAS・KRAS遺伝子に変異を認めず、ALPSおよびRAS関連自己免疫性リンパ増殖症 (RALD) は否定的であった。そのため、エバンス症候群を合併したALPS類縁疾患と考え、PSL 1mg/kg/day内服を行ったが、血球の回復は見られずCyA内服に変更した。CyAに対しても反応は見られず現在はMMFに変更して経過観察を行っている。

【考察】ALPS様の臨床所見を呈するが、血液検査や遺伝子検査から診断を特定できていない症例である。現在エクソーム解析をすすめている。巨脾、汎血球減少のコントロールに関して検討が必要と考える。



血球貪食症候群を伴ったX連鎖リンパ増殖症候群type2の一例

Occurrence of HLH in a case of XLP type2

山形県立中央病院消化器内科 >>>

柏原 俊彦、武田 弘明

弘前市立病院臨床検査科 >>>

田中 正則

東北大学小児病態学分野 >>>

鈴木 資、笹原 洋二

東京医科歯科大学発生発達病態学分野 >>>

星野 顕宏、金兼 弘和

【はじめに】 X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome, 以下XLP) は、低γグロブリン血症、悪性リンパ腫、致死的な血球貪食症候群 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, 以下HLH) を三徴とする先天性免疫不全症である。特にXLP type2はクローン病様の腸炎を来することが知られており、治療抵抗性の若年者クローン病から診断に至る例が散見されている。

【症例】 17歳男性。発熱、体重減少、腹痛や肛門周囲膿瘍を認め、クローン病が疑われた。上下部内視鏡で明らかな病変を認めず、カプセル内視鏡 (以下CE) で空腸から回腸にびらんを認め、小腸内視鏡を施行して回腸および回盲部のアフタ性病変から生検した。病理では回盲部に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、内視鏡像が合致せず、非特異性多発性小腸潰瘍>クローン病として経過観察となった。腹部CTでは、多発性の腸管膜リンパ節腫脹を認め、腹腔鏡下リンパ節生検を施行したが悪性リンパ腫は否定的であった。その後も発熱、全身のリンパ節腫脹、HLH症状を繰り返し、XLPを疑い本人と家族の同意を得て遺伝子検索を施行した。X-linked inhibitor of apoptosis蛋白 (以下XIAP) の低下はなかったが、XIAP遺伝子にナンセンス変異が同定され、XLP type 2の診断となった。現在クローン病の治療を継続しているが、HLH症状が悪化する時は、免疫グロブリンを投与することで症状は一時的に改善している。また腹部CTやCEでも経過観察しており、現在までの治療、画像所見、ならびに病理所見 (非乾酪性類上皮細胞肉芽腫+アポトーシス) を合わせて報告する。



非血縁骨髄移植後10年後に遅発性非感染性肺合併症をきたしたWiskott-Aldrich症候群の一例

Late-onset noninfectious pulmonary complication in a post-transplant Wiskott-Aldrich syndrome

聖路加国際病院小児科 >>>

吉本 優里

東京医科歯科大学小児科 >>>

岡野 翼、五十嵐 真帆、足洗 美穂、宮本 智史、小林 千佳
青木 由貴、高木 正稔、今井 耕輔、金兼 弘和、森尾 友宏

【はじめに】造血幹細胞移植後3か月以降に発症した非感染性の晩期肺合併症は遅発性非感染性肺合併症 (Late-onset noninfectious pulmonary complication : LONIPC) と呼ばれ、臨床症状・経過、画像検査、呼吸機能検査、病理検査により、閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans, BO), BO with organizing pneumonia (BOOP), idiopathic pneumonia syndrome (IPS) に分類される。報告されている症例の原疾患はほとんどが悪性腫瘍であり、原発性免疫不全症における発生頻度やリスクファクターは不明である。

【症例】13歳男児。生後3か月時にWiskott-Aldrich症候群 (WAS) と診断され、生後8か月時に経口 Busulfan (5mg/kg/day × 4days)、Cyclophosphamide (50mg/kg/day × 4days)、horse ATG (10mg/kg/day × 4days) を前処置に、HLA一致非血縁者間骨髄移植を行った。GVHD兆候なく経過し移植後8か月で免疫抑制剤を中止した。8歳頃より側彎を認め、徐々に喘息様症状が見られるようになった。10歳頃より労作時の呼吸苦を認め、喘息に対する治療介入を強化したものの効果不十分であった。11歳時にBOと診断し、パルス療法を含むステロイド剤の投与やタクロリムスの開始、在宅酸素などの治療を行っているが効果不十分であり、KL6の上昇、呼吸不全の進行が見られる。なお側彎は原因不明の側彎を合併しているため、通常の生体肺移植は困難と判断されている。この数か月で呼吸状態は増悪してきており治療に難渋している。

【考察】LONIPCは造血幹細胞移植患者の5-25%と報告されており、患者のQOLおよび生命予後を大きく損なう。GVHDとの関与が指摘されているが、自験例ではその他の臓器にGVHD兆候がなく、移植から発症まで10年の歳月があり、これまで報告されているLONIPCと異なる。前処置のBusulfanや原病が肺障害に関与している可能性もあると考えられる。WASをはじめとした原発性免疫不全症における造血幹細胞移植後の晩期合併症の報告は少なく、症例の蓄積と完全キメラリズムが可能な骨髄非破壊的前処置の開発、およびGVHDの危険のない遺伝子治療法の実現が待たれる。

XLAに対する同種造血幹細胞移植の1例

A case of X-linked agammaglobulinemia undergoing allogeneic stem cell transplantation

兵庫医科大学血液内科 >>>

東京医科歯科大学小児科 >>>

池亀 和博、小川 啓恭

今井 耕輔、森尾 友宏

【背景】ブルトン型無ガンマグロブリン血症（XLA）はX染色体上に存在するbtk遺伝子の変異により発症する液性免疫不全症である。通常はグロブリン製剤の定期的補充により予後は悪くないとされるが、一部のケースでは感染症のエピソードを繰り返し、生命予後に影響する場合もある。本疾患は主にB細胞の機能不全であるから、同種造血幹細胞移植を行って免疫系を入れ替えればよいが、移植治療にはある確率で治療関連死亡があることは避けられず、その適応が問題となる。今回、髄膜炎、脳出血、慢性副鼻腔炎、蜂窩織炎、骨髄炎といった感染症の既往のあるXLA患者に、HLA適合の兄より同種造血幹細胞移植を施行したので、その経験を紹介する。

【症例】28歳男性。今まで近医でグロブリン製剤の定期的補充を行ってきたが、髄膜炎をはじめとする重症難治性感染症を繰り返してきた。複数の医師の意見を訊いたうえで同種造血幹細胞移植を施行することとなった。ドナーはHLA適合の兄で、幹細胞源は末梢血幹細胞を用いた。前処置はFLU/CY/TBI 3Gy/ATGとし、GVHD予防はCsA/MMFとした。顆粒球の生着はday 11であり、血小板>5万となったのはday 25であった。CsAの点滴から経口への変更に伴い、d44にstage 1の皮膚GVHDを認めたが、約10日の経過で消退していった。day 43でグロブリン製剤の補充は中止したが、感染症、その他明らかな合併症なく、day 75に退院となり、以後外来で経過観察中である。IgA、IgMは移植後day 7から検出され始め、抗B抗体（問者、ドナーともA型）もday 11には検出されるようになった。KRECはday 16から検出され始めてその後もday 50まで増加していった。TRECは移植後からday 70の時点までは検出されていない。

【結語】XLAに対する同種造血幹細胞移植に対する報告はまれであり、液性免疫の再構築を考察するうえでは貴重な症例と考えられた。長期的なフォローアップはもちろん必要であるが、移植技術の進歩により同種移植の安全性がさらに向上すれば、XLAに対する有効な治療となりうるかもしれない。



造血幹細胞遺伝子治療を行った X連鎖慢性肉芽腫症の1例

Gene Therapy for Chronic Granulomatous Disease

国立成育医療研究センター成育遺伝研究部 >>> 河合 利尚、後藤 文洋、中澤 裕美子、内山 徹、
五十嵐 友香、八木田 万里、横山 みどり、渡辺 信之、小野寺 雅史

熊本医療センター小児科 >>> 水上 智之

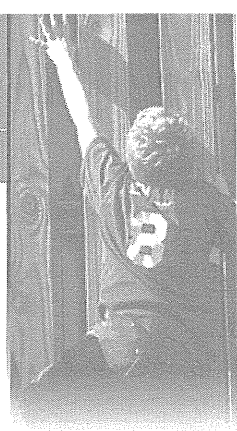
宮崎大学小児科 >>> 布井 博幸

【背景】 X連鎖慢性肉芽腫症（X-CGD）の根治療法は造血幹細胞移植であるが、HLA適合ドナーがないX-CGD症例に対して、欧米では14例に遺伝子治療が行われた。今回、我々は米国National Institutes of Health（NIH）と共同でX-CGDの1例にレトロウイルスを用いた造血幹細胞遺伝子治療を実施した。

【目的と方法】 症例は20代の男性で、幼少時から重篤な感染症を繰り返しており、今回も難治性の頸部リンパ節炎、肺アスペルギルス症、肝肉芽腫に罹患していた。HLA適合ドナーが不在のため骨髄移植が実施困難なため遺伝子治療を行った。G-CSFによって末梢血へ誘導されたCD34+造血幹細胞を採取し、生体外でレトロウイルスベクターを用いて遺伝子を導入した。ブスルファンによる前処置を行い、遺伝子導入細胞を投与した。

【結果】 治療2週目から末梢血中に遺伝子導入細胞が出現し、治療6週目以降の活性酸素産生好中球（遺伝子導入細胞）数は40個/uLで経過した。ベクター遺伝子は末梢血好中球、単球、B細胞で検出されたが、T細胞では認めなかった。また、臨床的には、炎症反応の低下と頸部リンパ節炎の画像的な改善がみられた。

【考察】 CGDの原因遺伝子は細胞増殖能に影響しないため、リンパ球系の免疫不全症と異なり遺伝子導入細胞が生体内で優位に増殖すること（増殖優位性）はない。そのため、NIHと同様に、本症例でも末梢血中の遺伝子導入細胞は数%で経過している。しかし、NIHや本症例でみられた感染症の改善は、遺伝子導入細胞が生体内で活性酸素を産生し殺菌能が回復したことを示唆する所見と考える。造血幹細胞移植が困難な症例では、遺伝子治療の必要性が示唆された。今後も遺伝毒性も含めた安全性と有効性について長期的な評価を継続する。



HO-1欠損症6症例における多様な臨床所見と臓器傷害

Clinical findings and organ injury in 6 cases of HO-1 deficiency

金沢大学附属病院医薬保健研究域医学系小児科 >>>

榊原 康久、東馬 智子、清水 正樹、村岡 正裕

岡本 浩之、和田 泰三、谷内江 昭宏

【はじめに】ヘムオキシゲナーゼ (HO) は強い細胞障害を引き起こすヘム蛋白をビリベルジン、一酸化炭素と遊離鉄に分解する。ビリベルジンとその分解産物であるビリルビンには強力な抗酸化作用があり、酸化ストレスによる細胞障害を抑制する。また一酸化炭素は末梢循環還流圧を調節することが知られている。HOには、HO-1とHO-2の二つのアイソフォームが存在し、HO-1は酸化ストレス時に誘導され、種々の生体防御に関与している。演者らは15年前に世界で初めて、HO-1欠損症症例を報告した。以降、HO-1の遺伝子変異をインドから5例確認している。この5症例は全て同一の遺伝子変異 (non-sense) を有していたが、多様な臨床経過を認めた。演者らの症例を含め、これまでに確認している6症例について、早期診断のきっかけとなりえる共通の検査所見、臨床症状などについて考察する。

【症例提示】発症年齢は生後6ヶ月から15歳まで幅広い年齢にみられた。すべての症例で、最初の発症時のエピソードを認めるまでは、特記すべき経過を認めていない。一方で前額部の突出や成長障害などを伴う例が多くみられた。6例中2例のみが現在、生存しているが、他の4例は数ヶ月から数年の経過で死亡した。高血圧を6例中5例に認め、うち3例の直接の死亡原因は脳内出血であった。臨床症状では全症例で発熱、黄疸を伴わない溶血性貧血、脾臓の低形成・欠損を認めた。臨床検査所見では血尿・蛋白尿、フェリチン、LDHの著明な高値、AST優位の高度の肝機能障害、著明な血小板増多に加え、血清ビリルビンの低値を全例に認め、HO-1欠損症でみられる共通の検査所見として確認された。

【考察と結論】発症年齢の多様性から、HO-1欠損症が臨床的に顕在化するには何らかの環境因子がトリガーとなっている可能性が示唆された。そして、一旦発症すれば、血管内皮傷害を含む多臓器傷害によって、生命予後は不良であり、早期の発見・診断・治療が必要であることが示唆された。

当科でのIL-10受容体A異常症の臨床経過および 小児期発症炎症性腸疾患の網羅的遺伝子解析の試み

A case of IL-10RA deficiency and whole exome analysis in patients with VEO-IBD in our institutes.

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 >>>

鈴木 資、笹原 洋二、呉 繁夫

宮城県立こども病院総合診療科 >>>

角田 文彦、虻川 大樹

いわき市立総合磐城共立病院小児科 >>>

鈴木 潤

炎症性腸疾患（IBD）を伴う原発性免疫不全症には慢性肉芽腫症、IPEX症候群、NEMO異常症、Wiskott-Aldrich症候群（WAS）、XIAP欠損症、CVID（common variable immunodeficiency）が知られている。WASP、WIPノックアウトマウスおよびダブルノックアウトマウスはT細胞浸潤を伴う炎症性腸疾患を伴い、Th2偏位と制御性T細胞の減少およびIL-10シグナル異常が報告されている。これらの疾患に加えて、抑制性シグナルの異常であるIL-10およびIL-10受容体異常症が報告されている。近年、成人を含めた大規模なエクソーム解析により、多くの症例で原発性免疫不全症関連の遺伝子異常やSNPが関与していることが示されている。小児期発症のIBDは、成人と比較して免疫関連遺伝子異常を主病因とする症例が多いと予想されるが、本邦におけるその全体像は未だ明らかではない。今回我々は、乳児期発症のIBD症例からIL-10受容体A異常症を確定診断したので、その臨床像について報告する。IL-10受容体A異常症症例は本邦では初めてであるが、血清IL-10値高値から本症を疑い、IL-10受容体A遺伝子にコンパウンドヘテロの遺伝子変異を同定した。乳児期から特徴的な肛門病変とアレルギー症状を伴い、感染症後の発熱が遷延する傾向があった。IBD症状は成長とともに軽快傾向にあり、比較的軽症で経過している症例と考えられた。IL-10シグナル伝達系は、腸管免疫においても過剰な免疫応答を抑制する機能を有するが、最近6歳前後で悪性リンパ腫合併の報告例もあり、その分子病態を考察する。当科ではこれまで小児期発症IBD症例約20症例を解析し、約2-3割の症例で有意な遺伝子変異を同定している。乳児期発症のIBDは臨床的に確定診断と病態把握が困難な場合があり、遺伝子レベルの病因解析は臨床側からも求められる課題である。今後本疾患群の網羅的遺伝子診断系（特定遺伝子変異検索、アレイCGH法とエクソーム解析）と病態解析系を確立して本邦においても臨床に還元したいと考えており、解析対象症例を募集している。



IgGサブクラス欠損を示した I型高IgE症候群の1例

A case of type I hyper IgE syndrome with IgG subclass deficiency

国立病院機構長良医療センター臨床研究部／岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 >>>

金子 英雄

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 >>>

大西 秀典、川本 典生、加藤 善一郎、深尾 敏幸

国立病院機構長良医療センター臨床研究部 >>>

船戸 道徳

理化学研究所 横浜事業所統合ゲノミクス研究グループ統合生命医科学研究センター／京都大学大学院医学研究科発達小児科学 >>>

小田 紘嗣

理化学研究所 横浜事業所統合ゲノミクス研究グループ統合生命医科学研究センター >>>

小原 収

【背景】 I型の高IgE症候群は、易感染性、慢性湿疹、高IgE血症の免疫系の異常に加えて、骨・歯・軟部組織の異常を伴う多臓器疾患である。血清IgGやIgAは正常値を示すことが多い。今回、演者らはIgGサブクラス欠損、IgA低値を示し、当初はIgGサブクラス欠損症と診断されていたI型高IgE症候群の診断にTh17を用いたスクリーニング検査が有用であった症例を経験したので報告する。

【症例・結果】 症例は12歳女性。保育園に入園頃より易感染傾向を示した。4歳時、麻疹・風疹の予防接種後にもかかわらず、麻疹に罹患し入院、ガンマグロブリンの投与を受けた。肺化膿症にも罹患しガンマグロブリン投与にて改善。このころ前医にてIgG2サブクラス欠損症と診断された。水痘の予防接種を受けていたが皮疹が消失しないため入院。11歳、歯根嚢胞の摘出術を受けた。12歳時、IgGサブクラス欠損症の精査を希望され当院を受診した。受診時、広い鼻梁と高い鼻の特有の顔貌を認めた。顔の皮膚は全体に赤く、掻痒を伴っていた。病的骨折の既往はなかった。WBC 4000/μL (好酸球10.3%)、IgM 257 mg/dL, IgA 27 mg/dL, IgG 1934mg/dL (IgG1 1450mg/dL, IgG2 28mg/dL, IgG3感度以下、IgG4感度以下), IgE 740IU/mL, 抗ブドウ球菌IgE 0.47 UA/mL, 抗水痘IgG 0.6EIA価, 抗麻疹IgG 7.2 EIA価, 抗風疹IgG 82.3 EIA価, 好中球貪食能58.7%, 好中球殺菌能 99.5%, PHAによるリンパ球幼若化反応147793cpm。高IgE症候群のNIHスコアは32点であった。以上の結果より、抗体産生不全症、高IgE症候群等を鑑別するためにフローサイトメーターにてTh17陽性細胞を解析した。患者では健常人と比較して末梢血中のTh17陽性細胞が著しく低下していた。このためSTAT3遺伝子を解析したところSTAT3のDNA binding domain上にp. Arg382Gln変異をヘテロ接合性に認めた。

【考察】 本症例の血清免疫グロブリンは、IgG2の低値、IgG3, IgG4の欠損、IgAの低値、IgEは中等度の上昇という抗体産生不全のパターンを示した。高IgE症候群のNIHスコアの低い症例においてもTh17細胞の解析は診断に有用と考えられた。