

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

総論

文献

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (スフィンゴキナーゼ欠損症)

フラウゼ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA(化膿性関節炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群)

中胚-両村症候群

周期性発熱・アフト性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 診療フローチャート「クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)」

クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)

疾患のご紹介

診療フローチャート

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)

Cryopyrin の機能異常により、inflammasome を介した procaspase-1 の活性化による IL-1 β の過剰産生を基本病態とする疾患であり、以下の 3 病型に分類されるが、明確に病型を区別できない場合もある。

1. 家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial cold autoinflammatory syndrome) (FCAS)

寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。出生直後から 10 歳くらいまでに発症する。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は麻疹疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

2. Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome) (MWS)

麻疹疹様皮膚疹を伴う発熱が 24~48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。

3. 新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal onset multisystem inflammatory disease) (NOMID)

慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic infantile neurologic cutaneous, and arthritic syndrome) (CINCA 症候群)

皮膚疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する自己炎症性疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

CAPS のフェノタイプ分類

軽症

重症

家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)	マックル・ウェルズ症候群 (MWS)	新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID/CINCA)
<ul style="list-style-type: none">寒冷暴露により炎症発作を繰り返す。<ol style="list-style-type: none">発疹発熱関節痛炎症の持続は 24 時間以内。	<ul style="list-style-type: none">寒冷刺激やストレス等により炎症発作を繰り返す。<ol style="list-style-type: none">麻疹疹様皮膚疹結膜炎関節痛頭痛発熱以下の症状を認める事がある。<ol style="list-style-type: none">感音性難聴腎不全炎症は数日間持続。	<ul style="list-style-type: none">生後間もなくより持続的に炎症を認める。<ol style="list-style-type: none">発熱麻疹疹様皮膚疹無菌性髄膜炎腹痛視神経乳頭浮腫視力障害以下の症状を認める事がある。<ol style="list-style-type: none">関節障害成長障害水頭症感音性難聴精神運動発達遅滞アミロイドーシス

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

総論

文献

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱群 (TRAPS)

高IgD症候群 (オバロン酸キナーゼ欠損症)

ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA (化膿性関節炎・膿疱性膿皮症・口瘡) 症候群

中併一両村症候群

周期性発熱・アファク性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (DRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 診療フローチャート「TNF受容体関連周期性発熱群 (TRAPS)」

TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS)

疾患のご紹介

診療フローチャート

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

概要・特徴: *TNFRSF1A*を疾患関連遺伝子とし、常染色体優性遺伝形式にて発症する周期性発熱症候群である。典型例は幼児期に発症し、3日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均5~6週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し、遠心性に移動するのが典型的とされる。TRAPSの浸透率は70~80%であり、家系内に同一変異を有しながらも無症状のものが存在し、重症度のばらつきも認められる。このため、家族歴が明らかでないということのみで本症を否定できないことを留意する必要がある。本症の生命予後を決定する合併症はAAアミロイドーシスであり、約15%の患者に認められる。

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

総論

文献

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)

ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA (化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・舌瘻) 症候群

中核—西村症候群

周期性発熱・アック性口内炎・咽喉炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 診療フローチャート「高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)」

高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)

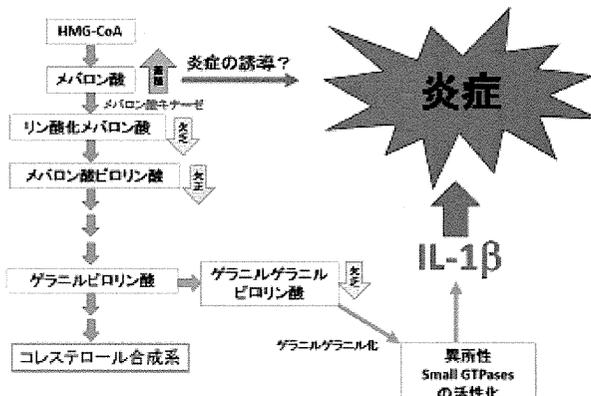
疾患のご紹介

診療フローチャート

高IgD症候群(Hyper IgD syndrome, HIDS)/ メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonate kinase deficiency, MKD)

概要・特徴：コレステロール生合成経路に関わるメバロン酸キナーゼ (MK) の活性低下により発症する周期性発熱症候群である。典型例は乳児期早期より発症し、繰り返す発熱に皮疹、腹部症状、関節症状を伴う。最重症型はメバロン酸尿症と呼ばれ、先天奇形や重度の精神発達遅滞などの神経学的症状を伴う。炎症が惹起される詳細なメカニズムは不明であるが、メバロン酸経路の下流の代謝産物であるゲラニルゲラニルピロリン酸の短期的不足が患者の末梢血単核球におけるIL-1 β の分泌を亢進させることが判明しており、IL-1 β が本疾患の病態に関与していると考えられている。血清IgDが高値である例が多い事が疾患名の由来であるが、本邦での症例では初診時にIgDの上昇を認めない事が多く、診断には注意を要する。

メバロン酸の蓄積と、ゲラニルゲラニルピロリン酸の欠乏によるIL-1 β の上昇が炎症を惹起すると考えられている



HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

総論

文献

家族性地中海熱

カリオピリン関連周期性発熱群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱群 (TRAPS)

高IgD症候群 (メガロンの酸キナーゼ欠損症)

ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA(化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・さ瘻)症候群

中絶—西村症候群

周期性発熱・アックタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 診療フローチャート「ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス」

ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

疾患のご紹介

診療フローチャート

ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

【疾患概念】

本症は、NOD2遺伝子の変異により常染色体優性遺伝形式にて発症する全身性肉芽腫性疾患である。多くはNOD2遺伝子の exon 3 (NOD領域) に変異を認め、in vitro において NF- κ B の自発的な転写亢進を導く機能亢進変異である。優性遺伝であるものの家族歴のない孤発例も認められる。皮膚症状・関節症状・眼症状を3主徴とするが、多くの場合症状はこの順に出現し、3主徴全てが出揃うには時間がかかる。罹患部位の組織学的検査では肉芽腫(非乾酪性、類上皮細胞性)を認める。

1) 皮膚症状

- 初発症状となることが多い。ステロイド外用に対する反応性は乏しい。ときに数ヶ月の単位で自然寛解と増悪を繰り返す。
- 充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状は殆ど無い。ときに潮紅し、あるいは乾燥する。
- 結節性紅斑。

2) 関節症状

- 四肢末梢関節に好発する無痛性関節炎であり、特に手背と足背の嚢腫状の腫脹、手指足趾のソーセージ様腫脹が特徴である。
- 早期には他動による関節可動域は制限されず、単純X線検査で骨破壊を認めない。
- 進行に伴い手指足趾PIP関節の屈曲拘縮を特徴とする関節変形を来す。
- 炎症の主座は腱鞘滑膜である。

3) 眼症状

- 進行すると失明にいたる。他の臨床症状に遅れて出現する。
- ブドウ膜炎。
- 虹彩後癒着・結膜炎・網膜炎・視神経萎縮など、病変は全眼球性に及ぶ。

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

総論

文献

家族性地中海熱

カリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (カリヨリン酸キナーゼ欠損症)

プラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA (化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡) 症候群

中條—西村症候群

周期性発熱・アフト性口内炎・咽頭炎・リンパ管炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的鑑別について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 診療フローチャート「PAPA(化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡)症候群」

PAPA(化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡)症候群

疾患のご紹介

診療フローチャート

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・ アクネ症候群 Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome

PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異による常染色体優性遺伝を示す自己炎症性疾患。

主として3歳以下に化膿性無菌性関節炎として発症し、思春期以降に壊疽性膿皮症、膿腫性ざ瘡（膿疱が目立ちしこりを形成するざ瘡）を呈するが、周期性発熱を呈さない。

生命予後は比較的良好であるが、様々な合併症が報告されている。

血液・リンパ系：

脾腫、溶血性貧血、血小板減少、アレルギー

腎・内分泌系：

糸球体腎炎、糖尿病

その他：

非特異的肝炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、学習障害

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

総論

文献

本族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (オバロン酸キナーゼ欠損症)

プラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA(化膿性関節炎・膿毒性腸炎・さ瘻)症候群

中條一西村症候群

周期性発熱・アック性口内炎・咽頭炎・リンパ結核炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的薬剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 診療フローチャート「中條一西村症候群」

中條一西村症候群

疾患のご紹介

診療フローチャート

NNS/ALDDの分類

中條-西村症候群(自己炎症・脂肪萎縮・皮膚炎症候群)
免疫プロテアソームの機能低下により発症する。乳幼児期より反復性の皮疹・発熱がみられる。徐々に末梢から脂肪筋肉萎縮が進行し、関節拘縮をきたす。青壮年期での突然死もありうる。

軽症	発達発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。
中等症	低身長などの成長障害を認め、萎縮・拘縮も高度。発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹がめだつ。
重症	若年より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。

※) 重症度判定はプロテアソームの各酵素活性(PSMB8由来キモトリプシン様活性/トリプシン様活性/カズパーゼ様活性)の数値には依らず、臨床症状で判断する。

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

総論

文献

家族性地中海熱

カリオヒリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (オバロン酸キナーゼ欠損症)

ブラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PFAPA(化膿性咽頭炎・咽頭性膿皮症・さ瘤)症候群

中核—両村症候群

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (ORMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 診療フローチャート「周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)」

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

疾患のご紹介

診療フローチャート

PFAPA症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; 周期性発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎症候群)

【概念】

- ・アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を主症状とする発熱発作を繰り返す。
- ・周期性発熱症候群のなかで最も頻度が高い。

【遺伝性】

- ・非遺伝性とされるが、家族歴の存在など遺伝性を示唆する報告もある。

【病態】

- ・明らかな病態は今のところ不明であるが、サイトカインの調節異常が示唆されている。

【症状】

- ・多くは5歳以前に発症する。
- ・3～6日程度の発熱発作を3～8週間ごとに規則的に繰り返す。
- ・アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎のうち少なくとも一つ以上の症状を伴う。
- ・発作間欠期は無症状である。

【検査】

- ・発熱時に炎症反応の上昇がみられ、発作間欠期には正常化する。
- ・発熱時に血清(血漿)プロカルシトニン値はほとんど上昇しない。

【治療】

- ・シメチジン、ステロイド、扁桃摘出などが有効である。

【予後】

- ・予後は良好で小児期以降に自然寛解することが多い。
- ・正常な発育および発達を示す。

HOME

Autoinflammatory Disease Web Site

お知らせ一覧

疾患紹介 & 診療フローチャート

自己炎症性疾患とは...

総論

文献

家族性地中海熱

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (CAPS)

TNF受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)

高IgD症候群 (スフィンゴ酸キナーゼ欠損症)

プラウ症候群 / 若年発症サルコイドーシス

PAPA (化膿性関節炎・陰嚢性膿皮症・び瘻) 症候群

中樞-両側症候群

周期性発熱・アフト性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群 (PFAPA)

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

診療体制

診療体制のご紹介

相談体制

ご連絡先

患者登録

患者登録システム

ご案内

生物学的製剤について

患者支援制度について

リンク集

サイトマップ

HOME > 診療フローチャート「慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)」

慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO)

疾患のご紹介

診療フローチャート

CNBO (Chronic Non-bacterial Osteomyelitis) CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)

自己炎症的要因を背景として発症する、無菌性・非腫瘍性の骨・骨髄炎症性疾患である。

概要:

10歳前後をピークとして小児期に好発する骨・骨髄の無菌性炎症疾患である。病変は単発性或いは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとり得るが、この内、多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態をCRMOと呼ぶ。

病変部位:

大腿骨・脛骨など長管骨の骨幹端をはじめ、下顎骨や鎖骨内側にも多く認められるが、脊椎や扁平骨等全ての骨格系に発症する可能性があり、左右対称性に病変を認めることがある。

臨床症状:

高熱を呈する事は稀であり、倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで発症する事が多い。疼痛は夜間～早朝に強く、運動や寒冷暴露により悪化する傾向がある。

一般検査所見:

白血球数や炎症反応は軽度の上昇に留まる事が多いが、全く陰性である症例から高値を取る症例まで存在する。

画像検査所見:

長期骨髄炎を反復する症例では典型病変として単純X線検査で骨融解と骨硬化の混在像を呈する。MRI検査の異常は発症初期より認め、T1強調画像で低信号、T2強調及びSTIR画像で高信号を呈し、骨・骨髄浮腫の所見を認める。多発性病変の確認にはFDG-PET (もしくはNaF-PET) や骨シンチが有効であるが、一般に取り込みが弱く読影に注意を要する。

組織検査所見:

骨生検では骨融解を含む非特異的骨炎像が認められ、骨髄検査ではCD8陽性T細胞の他、形質細胞やマクロファージなど単核球の浸潤と線維化が認められる。活動性病変では多核球の浸潤も認められる。炎症細胞浸潤に乏しく脂肪髄を示す場合もあることに留意すべきである。生検組織の培養検査 (細菌・真菌) もしくはPCR法による感染症の否定も診断に必要である。

合併症:

関節炎 (多くの場合骨病変に連続する)、掌趾膿皮症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されている。その他、Sweet症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。成人での報告が多い。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nobuo Kanazawa	Rare hereditary autoinflammatory disorders.	Yan-Hua Liang	Dermatology Research Advan	NOVA Science Publishers, Inc.	NY	2015	pp.3-18
金澤伸雄	中條-西村症候群		別冊日本臨床 新領域症候群シリーズNo.27神経症候群(第2版)―その他の神経疾患を含めて―	日本臨床社	東京	2014	pp.683-688
金澤伸雄	Blau症候群、サルコイドーシス診療Q&A集	杉山幸比古監修、山口哲生四十坊典晴編集	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究	鈴木印刷	宇都宮	2014	pp.114-116
原 寿郎	易感染性		小児血液腫瘍学テキスト	診断と治療社	東京	2015	印刷中
原 寿郎	先天性補体欠損症		小児血液腫瘍学テキスト	診断と治療社	東京	2015	印刷中

雑誌等における論文掲載（日本語）

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
西小森隆太、中川権史、粟屋美絵、河合朋樹、八角高裕、平家俊男	自己炎症性疾患の新展開(総説)	臨床リウマチ	26巻2号	79-87	2014
金澤伸雄	中條-西村症候群	別冊日本臨床 新領域症候群シリーズNo.27神経症候群(第2版)―その他の神経疾患を含めて―		683-688	2014
金澤伸雄	中條-西村症候群	分子リウマチ治療	7巻	25-29	2014
荻野篤彦、金澤伸雄、古江増隆	皮膚を編む―小児掌跖丘疹性皮膚炎(砂かぶれ様皮膚炎)や自己炎症性疾患の臨床と病態	Seminaria Dermatologie No.227 マルホ皮膚科セミナー [ラジオNIKKEI] 放送内容集		4-17	2014
金澤伸雄	中條-西村症候群: 和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症性疾患	日本臨床皮膚科医会近畿ブロック会報	29	4-5	2014
金澤伸雄	サルコイドーシス	別冊BIO Clinica	3(2)	80-85	2014
中村悠美、神戸直智	特集「最近のトピックス2014」最近話題の皮膚疾患 自己炎症性疾患	臨床皮膚	68(5増)	10-14	2014
高田紗奈美、神戸直智	アレルギー用語解説シリーズ インフラマソーム	アレルギー	63	1142-1143	2014
高田紗奈美、神戸直智	Trend in Allergy インフラマソーム	皮膚アレルギーフロンティア	12	164-165	2014
中野倫代、神戸直智	特集「自己炎症症候群の診断と治療」 若年発症サルコイドーシス/Blau症候群	分子リウマチ治療	7	22-24	2014
江原瑞枝、神戸直智	総説 若年発症サルコイドーシス/Blau症候群	呼吸	33	3-9	2014
若林正一郎、神戸直智	内科疾患と皮疹 自己炎症症候群と皮疹	medicina	51	871-875	2014
原 寿郎	原発性免疫不全症～診断と治療の進歩～	MEDICAMENT NEWS	2188号		印刷中 2015
原 寿郎	易感染性	小児内科			印刷中 2015
石村匡崇、高田英俊、原 寿郎	限られたウイルスに易感染性を示す免疫不全症(単純ヘルペス脳炎、EBV、パピロマウイルス、細胞融解型感染形式をとるウイルス)	小児内科	46	1470-4	2014
戸田尚子、原 寿郎	先天性免疫不全症と低栄養	臨床栄養(別冊JCNセレクト9)	Feb	167-72	2014

森尾友宏	自然免疫と発熱	小児内科	46	324-7	2014
高島健浩、森尾友宏	原発性免疫不全症の分子的背景と免疫異常	リウマチ科	51	590-1	2014
中畑龍俊	iPS細胞からHTSに耐える疾患モデル評価系の構築	国際医薬品情報	通巻第1026号	25-27	2015
中畑龍俊	特集によせて(iPS細胞を用いた難病研究—臨床病態解明と創薬に向けた研究の最新知見)	遺伝子医学MOOK	27	23-26	2015
大西秀典、加藤善一郎	細胞内寄生菌に脆弱性を示す免疫不全症(MSMDなど)	小児内科	46	1492-7	2014
川口鎮司	膠原病における疾患関連マーカーと肺病変	呼吸器内科	26	220-223	2014
川口鎮司	注目される間質性肺炎の依存症 肺高血圧症	日本医師会雑誌	143	970	2014
川口鎮司	混合性結合組織病	日本内科学会雑誌	103	2501-2506	2014
川口鎮司	膠原病に伴う神経障害	別冊日本臨床	27	572-576	2014
	強皮症	神経症候群(第2版)			
右田清志*, 和泉泰衛, 地内友香, 川原知瑛子, 川上 純	家族性地中海熱. 特集:自己炎症症候群の診断と治療.	分子リウマチ治療	7	7-12	2014
右田清志*, 野中文陽, 清水俊匡, 江口勝美	尿酸によるNLRP3インフラマソームの活性化機構.	Clinical Immunology & Allergy. 臨床免疫・アレルギー科	62	338-343	2014
右田清志*, 藤川敬太, 川上 純	IL-6と家族性地中海熱.	Rheumatic & Autoimmune Diseases	2	30-31	2014
右田清志*, 川上 純, 江口勝美	自己炎症疾患の診断と治療.	日本内科学会雑誌	103	2594-2602	2014
金兼弘和	小児免疫不全症の現状と展望 造血不全を合併する原発性免疫不全症	日本小児血液・がん学会雑誌	51	510-514	2014
西田直徳, 金兼弘和	ピンポイント小児医療—免疫不全症を疑うときの初期検査	小児内科	46	237-243	2014
金兼弘和	ガンマグロブリン補充療法—静注製剤と皮下注製剤	小児内科	46	1449-1453	2014
星野顕宏, 金兼弘和	自己免疫リンパ増殖症候群	小児科	55	1633-1637	2014
金兼弘和	原発性免疫不全症に合併する自己炎症疾患—炎症性腸疾患をモデルとして—	日本小児科学会雑誌	118	1588-1594	2014
江口郁, 野村 裕一, 久保田 知洋, 山遠剛, 井之上 寿美, 丸山 慎介, 西川 拓朗, 和田 昭宏, 河野 嘉文, 武井 修治	川崎病の診断基準を満たした若年性特発性関節炎の1例 インターロイキン18値測定の有用性.	小児科臨床	67(7)	1173-1176	2014
武井修治	自然免疫と適応免疫のクロストーク—SLEにおける自然免疫の機能不全. 臨床とウイルス	臨床とウイルス	42(3)	89-96	2014

学会誌・雑誌等における論文掲載（英語）

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A, Szaflarska A, Kiliç S, Franco JL, Gómez Raccio AC, Roxo P Jr, Esteves I, Galal N, Grumach AS, Al-Tamemi S, Yildiran A, Orellana JC, Yamada M, Morio T, Liberatore D, Ohtsuka Y, Lau YL, Nishikomori R, Torres-Lozano C, Mazzucchelli JT, Vilela MM, Tavares FS, Cunha L, Pinto JA, Espinosa-Padilla SE, Hernandez-Nieto L, Efekey RA, Ariga T, Toshio H, Dogu F, Cipe F, Formankova R, Nuñez-Nuñez ME, Bezrodnik L, Marques JG, Pereira ML, Listello V, Slatter MA, Nademi Z, Kowalczyk D, Fleisher TA, Davies G, Neven B, Rosenzweig SD	BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies.	J Allergy Clin Immunol.	133	1134-41	2014
Shirasaki Y, Yamagishi M, Suzuki N, Izawa K, Nakahara A, Mizuno J, Shoji S, Heike T, Harada Y, Nishikomori R, Ohara O.	Real-time single-cell imaging of protein secretion.	Sci Rep.	4	4736	2014
Oda H, Nakagawa K, Abe J, Awaya T, Funabiki M, Hijikata A, Nishikomori R, Funatsuka M, Ohshima Y, Sugawara Y, Yasumi T, Kato H, Shirai T, Ohara O, Fujita T, Heike T.	Aicardi-Gouti è res syndrome is caused by IFIH1 mutations.	Am J Hum Genet.	95	121-5	2014
Wada T, Yasumi T, Toma T, Hori M, Maeda S, Umeda K, Heike T, Adachi S, Usami I, Yachie A.	Munc13-4 deficiency with CD5 downregulation on activated CD8+ T cells.	Pediatr Int.	56	605-8	2014
Yokoyama K, Ikeya M, Umeda K, Oda H, Nodomi S, Nasu A, Matsumoto Y, Izawa K, Horigome K, Kusaka T, Tanaka T, Saito MK, Yasumi T, Nishikomori R, Ohara O, Nakayama N, Nakahata T, Heike T, Toguchida J.	Enhanced chondrogenesis of iPS cells from neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase-1-independent cAMP/PKA/CREB pathway.	Arthritis Rheumatol.	In press	In press	In press
Nobuo Kanazawa, Kayo Kunimoto, Norihisa Ishii, Yasuji Inamo, Fukumi Furukawa	Is CANDLE the best nomenclature?	Br J Dermatol.	171	659-60	2014
Kanazawa N, Tchernev G, Wollina U	Autoimmunity versus autoinflammation - friend or foe?	Wien Med Wochenschr	164	274-7	2014
Kanazawa N	Hereditary disorders presenting with urticaria.	Immunol Allergy Clin N Am	34	169-179	2014
Ikeda K, Kambe N, Takei S, Nakano T, Inoue Y, Tomiita M, Oyske N, Satoh T, Yamatou T, Kubota T, Okafuji I, Kanazawa N, Nishikomori R, Shimono N, Matsue H, Nakajima H.	Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome.	Arthritis Res Ther.	16	89	2014
T. Liu, Y. Yamaguchi, Y. Shirasaki, K. Shikada, M. Yamagishi, K. Hoshino, T. Kaisho, K. Takemoto, T. Suzuki, E. Kuranaga, O. Ohara, M. Miura	Real-time single cell analysis provides direct evidence that digital activation of caspase-1 couples macrophage cell death and IL-1b secretion	Cell Reports	8	974-82	2014
Saito Y, Kagami S, Sanayama Y, Ikeda K, Suto A, Kashiwakuma D, Furuta S, Iwamoto I, Nonaka K, Ohara O, Nakajima H.	AT-rich-interactive domain-containing protein 5A functions as a negative regulator of retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γ t-induced	Arthritis Rheumatol.	66	1185-94	2014
Obata Y, Furusawa Y, Endo TA, Sharif J, Takahashi D, Atarashi K, Nakayama M, Onawa S, Fujimura Y, Takahashi M, Ikawa T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Tajima S, Masumoto H, Ohara O, Honda K, Hori S, Ohno H, Koseki H, Hase K.	The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells	Nature Immunology	15	571-9	2014
Takimoto T, Takada H, Ishimura M, Kirino M, Hata K, Ohara O, Morio T, Hara T	Wiskott-Aldrich syndrome in a girl caused by heterozygous WASP mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation: A novel association with maternal uniparental isodisomy 6	Neonatology	In press	In press	2014
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	34	204-11	2014
Yamamura K, Takada H, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Morihana E, Ohga S, Hara T	Early progression of atherosclerosis in children with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome	Rheumatology (Oxford)	53	1783-7	2014
Koga Y, Takada H, Suminoe A, Ohga S, Hara T	Successful treatment of non-Hodgkin's lymphoma using R-CHOP in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome followed by a reduced-intensity stem cell transplant	Pediatr Transplant.	18	E208-11	2014
Kanno S, Nishio H, Tanaka T, Motomura Y, Murata K, Ihara K, Onimaru M, Yamasaki S, Kono H, Sueishi K, Hara T	Activation of an Innate Immune Receptor, Nod1, Accelerates Atherogenesis in ApoE-/- Mice	J Immunol.	194	773-80	2015
Fukuta M, Nakai Y, Kirino K, Nakagawa M, Sekiguchi K, Nagata S, Matsumoto Y, Yamamoto T, Umeda K, Heike T, Okumura N, Koizumi N, Sato T, Nakahata T, Saito M, Otsuka T, Kinoshita S, Ueno M, Ikeya M, Toguchida J.	Derivation of Mesenchymal Stromal Cells from Pluripotent Stem Cells through a Neural Crest Lineage using Small Molecule Compounds with Defined Media.	Plos one	9	e112291	2014
Yokoyama K, Ikeya M, Umeda K, Oda H, Nodomi S, Nasu A, Matsumoto Y, Izawa K, Horigome K, Kusaka T, Tanaka T, Saito MK, Yasumi T, Nishikomori R, Ohara O, Nakayama N, Nakahata T, Heike T, Toguchida J.	Enhanced chondrogenesis of iPS cells from neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase-1-independent cAMP/PKA/CREB pathway.	Arthritis Rheum.	In press	In press	In press
Shimizu M, Hamaguchi Y, Ishikawa S, Ueno K, Yachie A.	Successful treatment with tocilizumab of a psoriasiform skin lesion induced by etanercept in a patient with juvenile idiopathic arthritis.	Modern Rheumatol.	In press	In press	In press
Shimizu M, Nakagishi Y, Yoshida A, Yachie A.	Serum interleukin 18 as a diagnostic remission criterion in systemic juvenile idiopathic arthritis.	J Rheumatol.	41	2328-30	2014
Shimizu M, Ueno K, Ishikawa S, Tokuhisa Y, Inoue N, Yachie A.	Treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with tacrolimus.	Rheumatology	53	2120-2	2014
Kovtunovych G, Ghosh MC, Ollivierre W, Weitzel RP, Eckhaus MA, Tisdale JF, Yachie A, Rouault TA.	Wild-type macrophages reverse disease in heme oxygenase 1-deficient mice.	Blood	124	1522-30	2014
Takahara T, Shimizu M, Nakagishi Y, Kinjo N, Yachie A.	Serum IL-18 as a potential specific marker for differentiating systemic juvenile idiopathic arthritis from incomplete Kawasaki disease.	Rheumatology Int.	35	81-4	2015

Kubokawa I, Yachie A, Hayakawa A, Hirase S, Yamamoto N, Mori T, Yanai T, Takeshima Y, Kyo E, Kageyama G, Nagai H, Uehara K, Kojima M, Iijima K.	The first report of adolescent TAFRO syndrome, a unique clinicopathologic variant of multicentric Castleman's disease.	BMC Pediatr.	35	81-4	2015
Migita K, Agematsu K, Yazaki M, Nonaka F, Nakamura A, Toma T, Kishida D, Uehara R, Nakamura Y, Jiuchi Y, Masumoto J, Furukawa H, Ida H, Terai C, Nakashima Y, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K, Yasunami M, Yachie A.	Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients.	Medicine	93	158-64	2014
Nakagishi Y, Shimizu M, Kasai K, Miyoshi M, Yachie A.	Successful therapy of macrophage activation syndrome with dexamethasone palmitate.	Modern Rheumatol.	In press	In press	In press
Takahara T, Shimizu M, Nakagishi Y, Kinjo N, Yachie A.	Serum IL-18 as a potential specific marker for differentiating systemic juvenile idiopathic arthritis from incomplete Kawasaki disease.	Rheumatology Int.	35	81-4	2015
Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, Tomizawa D, Kajiwara M, Nagasawa M, Morio T, Nonoyama S.	Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan.	J Allergy Clin Immunol.	in press		2015
Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, Nishida N, Kanegane H, Wada T, Yachie A, Ohara O, Morio T, Notarangelo L.D, Imai K, Nonoyama S.	RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency.	J Clin Immunol.	In press	In press	In press
Oshima K, Imai K, Albert M.H, Bittner T.C, Strauss G, Filipovich A.H, Morio T, Kapoor N, Dalal J, Schultz K.R, Casper J.T, Notarangelo L.D, Ochs H.D, Nonoyama S.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for X-Linked Thrombocytopenia With Mutations in the WAS gene.	J Clin Immunol.	In press	In press	In press
Horiuchi K, Imai K, Mitsui-Sekinaka K, Yeh ZW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S.	Analysis of somatic hypermutation in the IgM switch region in human B cells.	J Allergy Clin Immunol.	134	411-419	2014
Nakatani K, Imai K, Shigeno M, Sato H, Tezuka M, Okawa T, Mitsui K, Isoda T, Tomizawa D, Takagi M, Nagasawa M, Kajiwara M, Yamamoto M, Arai A, Miura O, Kamae C, Nakagawa N, Honma K, Nonoyama S, Mizutani S, Morio T.	Cord blood transplantation is associated with rapid B cell neogenesis compared with bone marrow transplantation.	Bone Marrow Transplant.	49	1155-61	2014
Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley JL, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Boby Gaspar H, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhander E, Picard C, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML.	Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency.	Front Immunol.	5	1-33	2014
Tsutsumi N, Kimura T, Arita K, Ariyoshi M, Ohnishi H, Yamamoto T, Zuo X, Maenaka K, Park EY, Kondo N, Shirakawa M, Tochio H, Kato Z.	The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18.	Nat Commun.			2014
Kimura T, Tsutsumi N, Arita K, Ariyoshi M, Ohnishi H, Kondo N, Shirakawa M, Kato Z, Tochio H.	Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human IL-18 and its extracellular complexes.	Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.	70	1351-6	2014
Funato M, Uemura O, Ushijima K, Ohnishi H, Orii K, Kato Z, Yamakawa S, Nagai T, Ohara O, Kaneko H, Kondo N.	A complement factor B mutation in a large kindred with atypical hemolytic uremic syndrome.	J Clin Immunol.	34	691-5	2014
Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Norio Kawamoto, Kasahara K, Ohara O, Kondo N.	Clinical and genetic characterization of Japanese sporadic cases of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome from a single Medical Center in Japan.	J Clin Immunol.	34	584-93	2014
Mizuno Y, Kato G, Shu E, Ohnishi H, Fukao T, Ohara O, Fukumoto H, Katano H, Seishima M.	Merkel Cell Polyomavirus-positive Merkel Cell Carcinoma in a Patient with Epidermodysplasia Verruciformis.	Acta Derm Venereol.	95	98-9	2015
Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi Y, Gono T, Furukawa H, Teramoto T, Takagi K, Katsumata Y, Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S.	Positive association between <i>C8orf13-BLK</i> polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in the Japanese population	PLoS One	9	e90019	2014
Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S.	Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis co	Rheumatology	53	2196-2203	2014
Nonaka F, Migita K*, Jiuchi Y, Shimizu T, Umeda M, Iwamoto N, Fujikawa K, Izumi Y, Mizokami A, Nakashima M, Ueki Y, Yasunami M, Kawakami A, Eguchi K	Increased prevalence of MEFV exon 10 variants in Japanese patients with adult onset Still's disease.	Clin Exp Immunol.	179	392-7	2015
Sugiyama R, Agematsu K, Migita K, Nakayama J, Mokuda S, Ogura F, Haraikawa K, Okumura C, Suehiro S, Morikawa S, Ito Y, Masumoto J	Defect of suppression of inflammasome-independent interleukin-8 secretion from SW982 synovial sarcoma cells by familial Mediterranean fever-derived pyrin mutations.	Mol Biol Rep	41	545-53	2014
Fujikawa K, Migita K*, Shigemitsu Y, Umeda M, Nonaka F, Tamai M, Nakamura H, Mizokami A, Tsukada T, Origuchi T, Yonemitsu N, Yasunami M, Kawakami A, Eguchi K.	MEFV gene polymorphisms and TNFRSF1A mutation in patients with inflammatory myopathy with abundant macrophages.	Clin Exp Immunol	178	224-8	2014
Migita K*, Izumi Y, Fujikawa K, Agematsu K, Masumoto J, Jiuchi Y, Kozuru H, Nonaka F, Shimizu T, Nakamura T, Iwanaga N, Furukawa H, Yasunami M, Kawakami A, Eguchi K.	Dysregulated mature IL-1 β production in familial Mediterranean fever.	Rheumatology (Oxford)		[Epub ahead of print]	2014
Migita K*, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Nakamura M, Nakamura T, Agematsu K, Masumoto J, Yasunami M, Kawakami A, Eguchi K.	Serum amyloid A induces NLRP-3-mediated IL-1 β secretion in neutrophils.	PLoS One	9	e96703	2014
Yamazaki T*, Shigemura T, Kobayashi N, Honda K, Yazaki M, Masumoto J, Migita K, Agematsu K.	IL-18 serum concentration is markedly elevated in typical familial Mediterranean fever with M694I mutation and can distinguish it from atypical type.	Mod Rheumatol	22	1-3	2014
Jo T*, Horio K, Migita K.	Sweet Syndrome in Myelodysplastic Syndrome Patients with MEFV Gene Mutations.	New Engl J Med.	327	7	2015
Migita K*, Abiru S, Sasaki O, Miyashita T, Izumi Y, Nishino A, Jiuchi Y, Kawakami A, Yasunami M.	Coexistence of familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	24	212-6	2014
Nonaka F, Migita K*, Haramura T, Sumiyoshi R, Kawakami A, Eguchi K.	Colchicine-responsive protracted gouty arthritis with systemic inflammatory reactions.	Mod Rheumatol	24	540-3	2014

Nonaka F, Migita K*, Iwasaki K, Shimizu T, Kawakami A, Yasunami M, Eguchi K.	Overlap Syndrome between Familial Mediterranean Fever and Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome in a Lupus Patient.	Tohoku J Exp Med	233	73-77	2014
Komatsu S*, Honma M, Igawa S, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Migita K, Ida H, Iizuka H.	Cutaneous necrotizing vasculitis as a manifestation of familial Mediterranean fever.	J Dermatol	41	827-9	2014
Izumi Y*, Miyashita T, Migita K.	Safety of tacrolimus treatment during pregnancy and lactation in systemic lupus erythematosus: a report of two patients.	Tohoku J Exp Med	234	51-6	2014
Yokota K*, Fukuda M, Migita K, Tanaka E, Okamoto T, Kimura K.	Three patients with familial Mediterranean fever: a possible underdiagnosed entity in Japan.	Intern Med	53	2013-6	2014
Fujikawa K*, Migita K, Nagasato A, Tsukada T, Kawakami A, Eguchi K.	Mediterranean fever (MEFV) variant P369S/R408Q in a patient with entero-Behçet's disease who successfully responded to treatment with colchicine.	Intern Med	53	2381-4	2014
Nakamura T*, Migita K, Ando Y, Takaoka H, Suzushima H, Shiraiishi N.	Amyloid A amyloidosis in a Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with homozygosity for the pyrin variant M694I/M694L.	Mod Rheumatol	24	349-52	2014
Fujikawa K*, Migita K, Tsukada T, Kawakami A, Eguchi K.	Protracted febrile myalgia syndrome in a Japanese patient with fasciitis detected on MRI.	Intern Med	53	2817-9	2014
Izumi Y, Takeshita H, Moriaki Y, Hisatomi K, Masakazu M, Yamashita N, Kawahara C, Shigemitsu Y, Iwanaga N, Kawakami A, Kurohama H, Niino D, Ito M, Migita K*.	Multicentric Castleman disease mimicking IgG4-related disease: a case report.	Mod Rheumatol	22	1-4	2014
Hoshino A, Okuno Y, Migita M, Ban H, Yang X, Kiyokawa N, Adachi Y, Kojima S, Ohara O, Kanegane H.	X-Linked Agammaglobulinemia Associated with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	J Clin Immunol	35	108-111	2015
Mitsuiki N, Yang X, Bartol SJ, Grosserichter-Wagener C, Kosaka Y, Takada H, Imai K, Kanegane H, Mizutani S, van der Burg M, van Zelm MC, Ohara O, Morio T.	Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses.	Int J Hematol	101	305-313	2015
Mori N, Makino T, Mizawa M, Kagoyama K, Kanegane H, Sakaguchi H, Miyazono T, Kojima S, Shimizu T.	Late presentation of X-linked dyskeratosis congenita with a missense mutation in codon 350 of the dyskerin protein.	Eur J Dermatol	25	75-76	2015
Hoshino A, Nomura K, Hamashima T, Isobe T, Seki M, Hiwatari M, Yoshida K, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Kanegane H.	Aggressive transformation of anaplastic large cell lymphoma with increased number of ALK-translocated chromosomes.	Int J Hematol	101	198-202	2015
Hoshino A, Nomura K, Noguchi K, Kanegane H.	Relapsed leukemia without peripheral blood abnormalities and clinical symptoms detected on MRI.	Pediatr Int	56	798	2014
Agular C, Lenoir C, Lambert N, Bègue B, Brousse N, Canioni D, Berrebi D, Roy M, Gérard S, Chapel H, Schwerdt T, Siproudhis L, Schäppi M, Al-Ahmari A, Mori M, Yamaoka A, Colina J, Naves P, Deutscher J, Ukkusuri HU	Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female asymptomatic carriers	J Allergy Clin Immunol	134	1131-1141.e9	2014
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	36	1616-1624	2014
Koura U, Sakaki-Nakatsubo H, Otsubo K, Nomura K, Oshima K, Ohara O, Wada T, Yachie A, Imai K, Morio T, Miyawaki T, Kanegane H.	Successful treatment of systemic cytomegalovirus infection in severe combined immunodeficiency using allogeneic bone marrow transplantation followed by adoptive immunotherapy.	J Investig Allergol Clin Immunol	24	200-202	2014
Yabal M, Müller N, Adler H, Knes N, Groß CJ, Damgaard RB, Kanegane H, Ringelhan M, Kaufmann T, Heikenwälder M, Strasser A, Groß O, Ruland J, Peschel C, Gyrd-Hansen M, Lind D	XIAP Restricts TNF- and RIP3-Dependent Cell Death and Inflammasome Activation	Cell Rep	7	1796-1808	2014
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	53	1221-1225	2014
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	134	135-144.e7	2014
Hoshino A, Imai K, Ohshima Y, Yasutomi M, Kasai M, Terai M, Ishigaki K, Morio T, Miyawaki T, Kanegane H	Pneumothorax in patients with severe combined immunodeficiency	Pediatr Int	56	510-514	2014
Yasumura J, Wago M, Okada S, Nishikomori R, Takei S, Kobayashi M.	A 2-year-old Japanese girl with TNF receptor-associated periodic syndrome: A case report of the youngest diagnosed proband in Japan.	Mod Rheumatol	Epub ahead of print.		2014
Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, Bovis F, Cimaz R, Gamir ML, Ilowite NT, Kone-Paut I, Feitosa de Oliveira SK, McCurdy D, Silva	Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.	Arthritis Rheumatol	66(10)	2871-2880	2014
Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, Shimojo N, Ariga T, Okada K, Takei S.	Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases.	Mod Rheumatol	Epub ahead of print.		2014

研究成果の刊行物・別冊



Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency

Waleed Al-Herz^{1,2}, Aziz Bousfiha³, Jean-Laurent Casanova^{4,5}, Talal Chatila⁶, Mary Ellen Conley⁴, Charlotte Cunningham-Rundles⁷, Amos Etzioni⁸, Jose Luis Franco⁹, H. Bobby Gaspar^{10*}, Steven M. Holland¹¹, Christoph Klein¹², Shigeaki Nonoyama¹³, Hans D. Ochs¹⁴, Erik Oksenhendler^{15,16}, Capucine Picard^{5,17}, Jennifer M. Puck¹⁸, Kate Sullivan¹⁹ and Mimi L. K. Tang^{20,21,22}

¹ Department of Pediatrics, Kuwait University, Kuwait City, Kuwait

² Allergy and Clinical Immunology Unit, Department of Pediatrics, Al-Sabah Hospital, Kuwait City, Kuwait

³ Clinical Immunology Unit, Casablanca Children's Hospital, Ibn Rochd Medical School, King Hassan II University, Casablanca, Morocco

⁴ St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University, New York, NY, USA

⁵ Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, INSERM UMR1163, Imagine Institut, Necker Medical School, University Paris Descartes, Paris, France

⁶ Division of Immunology, Children's Hospital Boston, Boston, MA, USA

⁷ Department of Medicine and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

⁸ Meyer Children's Hospital-Technion, Haifa, Israel

⁹ Group of Primary Immunodeficiencies, University of Antioquia, Medellin, Colombia

¹⁰ UCL Institute of Child Health, London, UK

¹¹ Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, MD, USA

¹² Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

¹³ Department of Pediatrics, National Defense Medical College, Saitama, Japan

¹⁴ Department of Pediatrics, Seattle Children's Research Institute, University of Washington, Seattle, WA, USA

¹⁵ Department of Clinical Immunology, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

¹⁶ Sorbonne Paris Cité, Université Paris Diderot, Paris, France

¹⁷ Centre d'Étude des Déficiences Immunitaires (CEDII), Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

¹⁸ Department of Pediatrics, UCSF Benioff Children's Hospital, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

¹⁹ Department of Pediatrics, Division of Allergy Immunology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

²⁰ Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, VIC, Australia

²¹ Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

²² Department of Allergy and Immunology, Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC, Australia

Edited by:

Jordan Orange, Baylor College of Medicine, USA

Reviewed by:

Jordan Orange, Baylor College of Medicine, USA

Francisco A. Bonilla, Boston Children's Hospital, USA

Thomas Arthur Fleisher, National Institutes of Health, USA

Fischer Alain, INSERM, France

*Correspondence:

H. Bobby Gaspar, Molecular Immunology Unit, UCL Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK
e-mail: h.gaspar@ucl.ac.uk

We report the updated classification of primary immunodeficiencies (PIDs) compiled by the Expert Committee of the International Union of Immunological Societies. In comparison to the previous version, more than 30 new gene defects are reported in this updated version. In addition, we have added a table of acquired defects that are phenocopies of PIDs. For each disorder, the key clinical and laboratory features are provided. This classification is the most up-to-date catalog of all known PIDs and acts as a current reference of the knowledge of these conditions and is an important aid for the molecular diagnosis of patients with these rare diseases.

Keywords: primary immunodeficiencies, IUIS, classification, genetic defects, genotype

BACKGROUND

The International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency met in New York on 19th–21st April 2013 to update the classification of human primary immunodeficiencies (PIDs). This report represents the most current and complete catalog of known PIDs. It serves as a reference for these conditions and provides a framework to help in the diagnostic approach to patients suspected to have PID.

As in previous reports, we have classified the conditions into major groups of PIDs and these are now represented in nine different tables. In each table, we list the condition, its genetic defect if known, and the major immunological and in some conditions the non-immunological abnormalities associated with the disease. The classification this year differs slightly from the previous edition in that **Table 1** lists combined immunodeficiencies without non-immunologic phenotypes, whereas **Table 2** refers to combined

Table 1 | Combined immunodeficiencies.

Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	OMIM number
1. T ⁺ B ⁺ severe combined immunodeficiency (SCID)							
(a) γ c deficiency	Mutation of <i>IL2RG</i> Defect in γ chain of receptors for IL-2, -4, -7, -9, -15, -21	XL	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Markedly decreased NK cells	300400
(b) JAK3 deficiency	Mutation of <i>JAK3</i> Defect in Janus-activating kinase 3	AR	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Markedly decreased NK cells	600173
(c) IL7R α deficiency	Mutation of <i>IL7RA</i> Defect in IL-7 receptor α chain	AR	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Normal NK cells	146661
(d) CD45 deficiency ^a	Mutation of <i>PTPRC</i> Defect in CD45	AR	Markedly decreased	Normal	Decreased	Normal γ/δ T cells	151460
(e) CD3 δ deficiency	Mutation of <i>CD3D</i> Defect in CD3 δ chain of T cell antigen receptor complex	AR	Markedly decreased	Normal	Decreased	Normal NK cells No γ/δ T cells	186790
(f) CD3 ϵ deficiency ^a	Mutation of <i>CD3E</i> Defect in CD3 ϵ chain of T cell antigen receptor complex	AR	Markedly decreased	Normal	Decreased	Normal NK cells No γ/δ T cells	186830
(g) CD3 ζ deficiency ^a	Mutation of <i>CD3Z</i> Defect in CD3 ζ chain of T cell antigen receptor complex	AR	Markedly decreased	Normal	Decreased	Normal NK cells No γ/δ T cells	186740
(h) Coronin-1A deficiency ^a	Mutation of <i>CORO1A</i> defective thymic egress of T cells and defective T cell locomotion	AR	Markedly decreased	Normal	Decreased	Detectable thymus EBV associated B cell lymphoproliferation	605000
2. T ⁻ B ⁻ SCID							
(i) DNA recombination defects							
(a) RAG 1 deficiency	Mutation of <i>RAG1</i> Defective VDJ recombination; defect of recombinase activating gene (RAG) 1	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased		601457
(a) RAG 2 deficiency	Mutation of <i>RAG2</i> Defective VDJ recombination; defect of recombinase activating gene (RAG) 2	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased		601457
(b) DCLRE1C (artemis) deficiency	Mutation of <i>ARTEMIS</i> Defective VDJ recombination; defect in artemis DNA recombinase repair protein	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Radiation sensitivity	602450
(c) DNA PKcs deficiency ^a	Mutation of <i>PRKDC</i> - Defective VDJ recombination; defect in DNA PKcs Recombinase repair protein	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Radiation sensitivity, microcephaly, and developmental defects	600899
(ii) Reticular dysgenesis, AK2 deficiency	Mutation of <i>AK2</i> Defective maturation of lymphoid and myeloid cells (stem cell defect) Defect in mitochondrial adenylate kinase 2	AR	Markedly decreased	Decreased or normal	Decreased	Granulocytopenia and deafness	103020

(Continued)

Table 1 | Continued

Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	OMIM number
(iii) Adenosine deaminase (ADA) deficiency	Mutation of ADA absent ADA activity, elevated lymphotoxic metabolites (dATP, S-adenosyl homocysteine)	AR	Absent from birth (null mutations) or progressive decrease	Absent from birth of progressive decrease	Progressive decrease	Decreased NK cells, often with costochondral junction flaring, neurological features, hearing impairment, lung and liver manifestations; partial ADA deficiency may lead to delayed or milder presentation	102700
Combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency							
3. CD40 ligand deficiency	Mutation of <i>CD40LG</i> defects in CD40 ligand (CD40L; also called TNFSF5 or CD154) cause defective isotype switching and impaired dendritic cell signaling	XL	Normal; may progressively decrease	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, other surface isotype positive B cells absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, thrombocytopenia; hemolytic anemia, biliary tract and liver disease, opportunistic infections	300386
4. CD40 deficiency ^a	Mutation of <i>CD40</i> (also called TNFRSF5) defects in CD40 cause defective isotype switching and impaired dendritic cell signaling	AR	Normal	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, other isotypes absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, gastrointestinal and liver/biliary tract disease, opportunistic infections	109535
5. Purine nucleoside phosphorylase (PNP) deficiency	Mutation of <i>PNP</i> , absent PNP, and T cell and neurologic defects from elevated toxic metabolites, especially dGTP	AR	Progressive decrease	Normal	Normal or decreased	Autoimmune hemolytic anemia, neurological impairment	164050
6. CD3 γ deficiency ^a	Mutation of <i>CD3G</i> defect in CD3 γ – component of the T cell antigen receptor complex	AR	Normal, but reduced TCR expression	Normal	Normal		186740
7. CD8 deficiency ^a	Mutation of <i>CD8A</i> , defects of CD8 α chain – important for maturation and function of CD8T cells	AR	Absent CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal		186910
8. ZAP70 deficiency	Mutation in ZAP70 intracellular signaling kinase, acts downstream of TCR	AR	Decreased CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal	Autoimmunity in some cases	269840
9. MHC class I deficiency	Mutations in <i>TAP1</i> , <i>TAP2</i> , or <i>TAPBP</i> (tapasin) genes giving MHC class I deficiency	AR	Decreased CD8, normal CD4	Normal	Normal	Vasculitis; pyoderma gangrenosum	604571
10. MHC class II deficiency	Mutation in transcription factors for MHC class II proteins (<i>CIITA</i> , <i>RFX5</i> , <i>RFXAP</i> , <i>RFXANK</i> genes)	AR	Normal number, decreased CD4 cells	Normal	Normal or decreased	Failure to thrive, diarrhea, respiratory tract infections, liver/biliary tract disease	209920
11. ITK deficiency ^a	Mutations in <i>ITK</i> encoding IL2-inducible T cell kinase required for TCR-mediated activation	AR	Progressive decrease	Normal	Normal or decreased	EBV-associated B cell lymphoproliferation, lymphoma Normal or decreased IgG	613011

(Continued)

Table 1 | Continued

Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	OMIM number
12. SH2D1A deficiency (XLP1)	Mutations in <i>SH2D1A</i> encoding an adaptor protein regulating intracellular signals	XL	Normal or increased activated T cells	Reduced memory B cells	Partially defective NK cell and CTL cytotoxic activity	Clinical and immunologic features triggered by EBV infection: HLH, lymphoproliferation, aplastic anemia, lymphoma Hypogamma globulinemia Absent iNKT cells	308240
13. Cartilage hair hypoplasia	Mutations in <i>RMRP</i> (RNase MRP RNA) involved in processing of mitochondrial RNA and cell cycle control	AR	Varies from severely decreased (SCID) to normal; impaired lymphocyte proliferation	Normal	Normal or reduced. antibodies variably decreased	Can present just as combined immunodeficiency without other features of short-limbed dwarfism Also see Table 2	250250
14. MAGT1 deficiency ^a	Mutations in <i>MAGT1</i> , impaired Mg ⁺⁺ flux leading to impaired TCR signaling	XL	Decreased CD4 cells reduced numbers of RTE, impaired T cell proliferation in response to CD3	Normal	Normal	EBV infection, lymphoma; viral infections, respiratory, and GI infections	300715
15. DOCK8 deficiency	Mutations in <i>DOCK8</i> – regulator of intracellular actin reorganization	AR	Decreased impaired T lymphocyte proliferation	Decreased, low CD27+ memory B cells	Low IgM, increased IgE	Low NK cells with impaired function, hypereosinophilia, recurrent infections; severe atopy, extensive cutaneous viral and bacterial (staph.) infections, susceptibility to cancer	243700
16. RhoH deficiency ^a	Mutations in <i>RHOH</i> – an atypical Rho GTPase transducing signals downstream of various membrane receptors	AR	Normal Low naïve T cells and RTE, restricted T cell repertoire and impaired T cells proliferation in response to CD3 stimulation	Normal	Normal	HPV infection, lymphoma, lung granulomas, molluscum contagiosum	602037
17. MST1 deficiency	Mutations in <i>STK4</i> – a serine/threonine kinase	AR	Decreased/increased proportion of terminal differentiated effector memory cells (TEMRA), low naïve T cells, restricted T cell repertoire in the TEMRA population, and impaired T cells proliferation	Decreased	High	Recurrent bacterial, viral, and candidal infections; intermittent neutropenia; EBV-driven lymphoproliferation; lymphoma; congenital heart disease, autoimmune cytopenias; HPV infection	614868

(Continued)

Table 1 | Continued

Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	OMIM number
18. TCR α deficiency ^a	Mutations in <i>TRAC</i> – essential component of the T cell receptor	AR	Normal all CD3 T cells expressed TCR $\gamma\delta$ (or may be better to say: TCR $\alpha\beta$ T cell deficiency), impaired T cells proliferation	Normal	Normal	Recurrent viral, bacterial, and fungal infections, immune dysregulation autoimmunity, and diarrhea	615387
19. LCK deficiency ^a	Defects in <i>LCK</i> – a proximal tyrosine kinase that interacts with TCR	AR	Normal total numbers but CD4+ T cell lymphopenia, low Treg numbers, restricted T cell repertoire, and impaired TCR signaling	Normal	Normal IgG and IgA and increased IgM	Diarrhea, recurrent infections; immune dysregulation autoimmunity	153390
20. MALT1 deficiency ^a	Mutations in <i>MALT1</i> – a caspase-like cysteine protease that is essential for nuclear factor kappa B activation	AR	Normal impaired T cells proliferation	Normal	Normal Impaired antibody response	Bacterial, fungal, and viral infections	604860
21. IL-21R deficiency ^a	Defects in <i>IL-21R</i> – together with common gamma chain binds IL-21	AR	Abnormal T cell cytokine production; abnormal T cell proliferation to specific stimuli	Normal	Normal but impaired specific responses	Susceptibility to cryptosporidium and pneumocystis and cholangitis	605383
22. UNC119 deficiency ^a	Defects in <i>UNC119</i> – an activator of src tyrosine kinases	AD	Low T cells CD4+ T cell lymphopenia, impaired TCR signaling	Mostly low	Normal	Recurrent bacterial, fungal, and viral infections	604011
23. CARD11 deficiency ^a	Defects in <i>CARD11</i> – acts as a scaffold for NF κ B activity in the adaptive immune response	AR	Normal predominance of naive T lymphocyte, impaired T cells proliferation	Normal predominance of transitional B lymphocytes	Absent/low	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia, bacterial infections	615206
24. OX40 deficiency ^a	Defects in <i>OX40</i> – a co-stimulatory molecule expressed on activated T cells	AR	Normal T cell numbers Low levels of antigen-specific memory CD4+ cells	Normal B cell numbers Lower frequency of memory B cells	Normal	Kaposi's sarcoma; impaired immunity to HHV8	615593
25. IKBKB deficiency ^a	Defects in <i>IKBKB</i> – encodes I κ B kinase 2 a component of the NF κ B pathway	AR	Normal total T cells; absent regulatory and gd T cells; impaired TCR activation	Normal B cell numbers; impaired BCR activation	Decreased	Recurrent bacterial, viral, and fungal infections; clinical phenotype of SCID	615592
26. Activated PI3K- δ	Mutation in <i>PIK3CD</i> , PI3K- δ	AD gain-of-function	Decreased total numbers of T cells	Decreased total peripheral B cell and switched memory B cells; increased transitional B cells	Reduced IgG2 and impaired antibody to pneumococci and hemophilus	Respiratory infections, bronchiectasis; autoimmunity; chronic EBV, and CMV infection	602839

(Continued)