

疾患名(日本語): **CD8 欠損症**
疾患名(英語): **CD8 deficiency**
OMIM 番号: **608957**
Gene MIM number: **186910**

疾患概要

CD8 欠損症は CD8 α サブユニットをコードする遺伝子 *CD8A* の異常によって CD8 発現が欠損し、主に呼吸器系の細菌感染を反復する原発性免疫不全症である。常染色体連鎖劣性遺伝形式をとる。

【診断方法】

A. 臨床症状

易感染性:小児期から特に呼吸器系の細菌感染を反復するが、易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。報告例では成人期に呼吸機能不全で死亡したものから軽症、無症状まで様々である。

B. 検査所見

1. CD8 陽性細胞の欠損
2. CD4-CD8- $\alpha\beta$ T 細胞分画増多
3. 抗 CD3 抗体刺激や PHA 刺激に対するリンパ球幼若化反応は正常
4. *CD8A* 遺伝子変異

C. 補助条項

なし。

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

易感染性を呈し、CD8 陽性細胞が欠損している患者で疑い、両アレルの *CD8A* 遺伝子変異とから診断する。

CD8 陽性細胞が同様に著減する *ZAP70* 欠損症や *TAP1*, *TAP2*, *TAPBP*, *B2M* 遺伝子異常による MHC クラス I 欠損症などを除外する。

◆ リンパ球表面抗原の特徴

CD8 欠損症: CD4-CD8- $\alpha\beta$ T(DNT)細胞増多

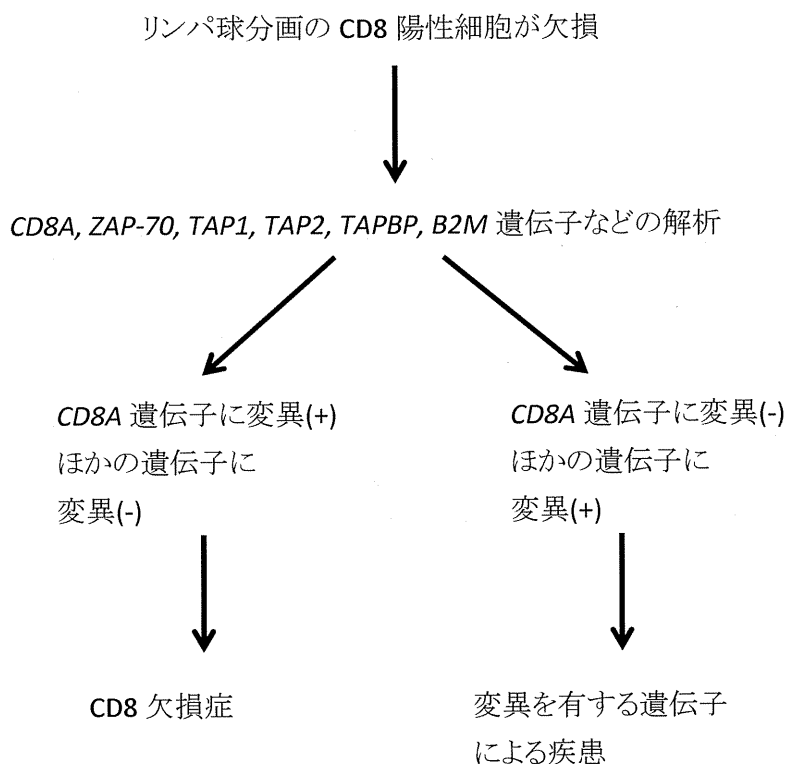
抗 CD3 抗体刺激に正常に反応する。

ZAP70 欠損: CD8+細胞は欠損又は減少し、CD4+が CD3+細胞の大部分を占める。

TAP 欠損症: CD8+ α β T 細胞は減少し、NK 細胞と γ δ T 細胞が増加する。

β 2mg 欠損症: 報告例では CD8+ α β T 細胞欠損するが、CD8+ γ δ T 細胞が著増するため、CD8+T 細胞の総和は正常となっている。

<CD8 欠損症の診断フローチャート>



E. 診断基準

1. CD8 陽性細胞が欠損し、CD8A 遺伝子に変異*)がある。
2. CD8 陽性細胞が同様に著減する ZAP70 欠損症や TAP1, TAP2, TAPBP, B2M 遺伝子異常による MHC クラス I 欠損症などが否定される。

*) 変異: 未報告の場合には疾患との関連性の評価が必要である。

重症度分類:

報告症例に限られており、現段階での重症度分類は困難である。

文献

- 1) de la Calle-Martin O, Hernandez M, Ordi J, et al: Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. *J Clin Invest.*2001;108:117-123.
- 2) Mancebo E1, Moreno-Pelayo MA, Mencía A, et al: Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. *Mol Immunol.*2008;45:479-484.

疾患名(日本語): **ZAP70 欠損症**
疾患名(英語): **ZAP70 deficiency**
OMIM 番号: **176947**

疾患概要

ZAP70 (zeta-chain associated protein kinase, 70 kd) 欠損症は、CD4⁺T 細胞の機能不全と CD8⁺T 細胞の欠損を伴う複合免疫不全症で、原因遺伝子は *ZAP70* である。ZAP70 は T 細胞受容体の刺激伝達に関わるチロシンキナーゼである。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 易感染性
2. 体重増加不良

B. 検査所見

1. T 細胞数の軽度の低下と CD8⁺T 細胞の欠損。
2. T 細胞の CD3 抗体刺激に対する反応低下。イオノマイシンに対する反応は正常。

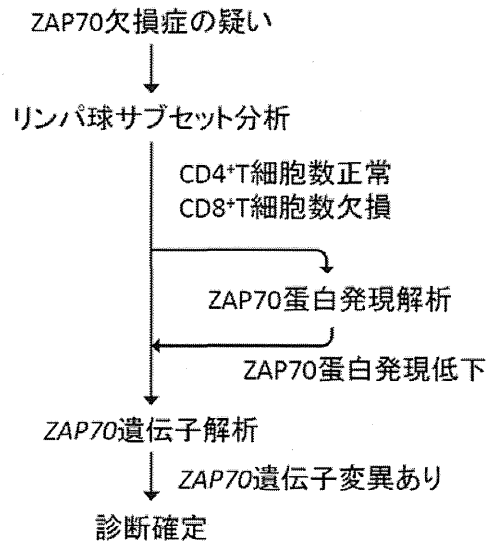
C. 補助条項

1. 乳児期以降の生存例では自己免疫疾患を合併することがある。

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

CD8⁺T 細胞が完全に 0 でなくても、CD8⁺T 細胞が低下している場合は ZAP70 蛋白発現や遺伝子変異を確認する。ZAP70 蛋白発現解析は診断に有用であるが、本邦においてセットアップしている施設は限られるため必須ではない。

< ZAP70 欠損症の診断フローチャート >



E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*ZAP70* 遺伝子変異がある場合に *ZAP70* 欠損症と診断する。*ZAP70* 遺伝子変異は常染色体劣性遺伝形式をとる。

文献

- 1) Fischer A, Picard C, Chemin K, Dogniaux S, le Deist F, Hivroz C. ZAP70: a master regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 107-16.
- 2) Roifman CM, Dadi H, Somech R, Nahum A, Sharfe N. Characterization of ζ -associated protein, 70 kd (ZAP70)-deficient human lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1226-33.

疾患名(日本語): 胸腺低形成/ディ・ジョージ(DiGeorge)症候群/22q11.2 欠失症候群

疾患名(英語): thymus hypoplasia; DiGeorge syndrome; 22q11.2 deletion syndrome

OMIM 番号: 188400

	DiGeorge syndrome	Velo-cardio-facial syndrome
ICD9 分類	279.11	758.32
ICD10 分類	D82.1	

疾患概要

ディ・ジョージ症候群(DiGeorge syndrome :DiGeorge)は、胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低 Ca 血症、特異的顔貌と先天性心疾患を伴う症候群である。約 90%の DiGeorge 患者は、染色体 22q11.2 領域に欠失を有する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 副甲状腺低形成による低 Ca 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、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症など
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. 確定診断として、微細染色体欠失症候群として染色体 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。特に *TBX1* 遺伝子のハプロ不全が身体的奇形の出現に大きな役割を果たすとされる。常染色体優性遺伝形式か *de novo* 遺伝形式をとる。

C. 補助条項

1. 表現型は多彩で、臨床症状が易感染性のみの場合もある。
2. 正常な免疫の発達が行われないことにより自己免疫疾患の頻度が増加する。若年性特発性関節炎(JIA)や自己免疫性血球減少症、自己免疫性甲状腺疾患が多い。

D. 診断の進め方

上記臨床症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、FISH 解析や aCGH で 22q11.2 領域の欠失を直接証明する。22q11.2 領域の欠失が認められない場合は、染色体 10p13-14 等その他の染色体欠失を検索する。免疫能の評価として CD3 陽性 T 細胞数、マイトジェンに対するリンパ球芽球化反応、T-cell receptor excision circle (TREC) による T 細胞新生能を評価する。

E. 診断基準

CD3 陽性 T 細胞数の低下、胸腺無形成、低 Ca 血症、先天性心疾患を伴うものを DiGeorge 症候群と診断する。完全型 DiGeorge 症候群と部分型 DiGeorge 症候群の診断基準は以下に記載する。22q11.2 領域の欠失が証明されれば、22q11.2 欠失症候群と診断される。

分類	区分	
部分型 DiGeorge 症候群	Definitive	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 500/ μ L 未満となり、22q11.2 欠失症候群の欠損と関連する可能性のある円錐動脈幹心奇形または低 Ca 血症を認める。
	Probable	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ μ L 未満となり、22q11.2 欠失症候群の欠損認める。
	Possible	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が 1500/ μ L 未満となり、先天性心疾患もしくは低 Ca 血症もしくは顔貌/口蓋の奇形を認める。
完全型 DiGeorge 症候群	Definitive	CD3 陽性 T 細胞数が 50/ μ L 未満かつ胸腺無形成、低 Ca 血症、先天性心疾患を認める。

文献

- 1) Adachi M, Tachibana K, Masuno M, et al: Clinical characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22q11.2 microdeletion. *European Journal of Pediatrics*. 1998;157:34-38
- 2) Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al: A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003;112:101-7.

- 3) Kobrynski LJ, Sullivan KE: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*;370:1443-52.
- 4) Rauch A, Zink S, Zweier C, et al: Systematic assessment of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11.2. *Journal of Medical Genetics*. 2005;42:871-6.
- 5) European Society for Immunodeficiencies, DiGeorge syndrome diagnostic criteria, Clinical Working Party
(<http://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q5>)

疾患名(日本語)： 白血球接着不全症

疾患名(英語)： Leukocyte Adhesion Deficiency type I, type II, type III

OMIM番号:116920, 266265, 612840

ICD10分類 D71

疾患概要

白血球は、血球表面に発現する s-Lex (CD15a) が血管内皮に発現している E-selectin を認識し、血管内面を Rolling する。さらに種々の炎症刺激 (IL-8 などのケモカイン) により、Kindlin3 や Talin がリン酸化され、β2 インテグリン蛋白の細胞内ドメインに結合し、活性化する (Inside out pathway) ことにより、血管内皮の ICAM-1 を認識し、強固な接着分子を形成し、さらにケモカイン (IL-8 など) により、血管内皮間を通して組織内へと浸潤する。

白血球接着不全症 (LAD) はβ2インテグリンの発現異常 (LAD-I ; *ITGB3*変異)、活性化障害 (LAD-III ; *KINDLIN3*変異) やセレクチンリガンドの糖鎖修飾障害 (LAD-II ; *FUCT1*変異) により、白血球における接着不全をきたす常染色体劣性遺伝性疾患である。生後早期からの細菌感染症、非化膿性の皮膚感染症、臍帯脱落遅延、歯肉炎、歯周囲炎を基本とする病態を示し、白血球異常高値、白血球粘着能、走化能、貪食能低下を示す疾患である。この基本病態に加え、LAD-II/-III では出血傾向や大理石病など特異的臨床症状が加わってくる。

【診断方法】

A. 臨床症状


1. 生後早期からの細菌感染症
2. 非化膿性の皮膚感染症、臍帯脱落遅延、歯肉炎、歯周囲炎

B. 検査所見

1. 白血球異常高値
2. 粘着能、遊走能、貪食能の低下

上記の臨床症状と検査所見に加え、下記の検査所見があれば、各々のtypeを考え遺伝子検査を行う。

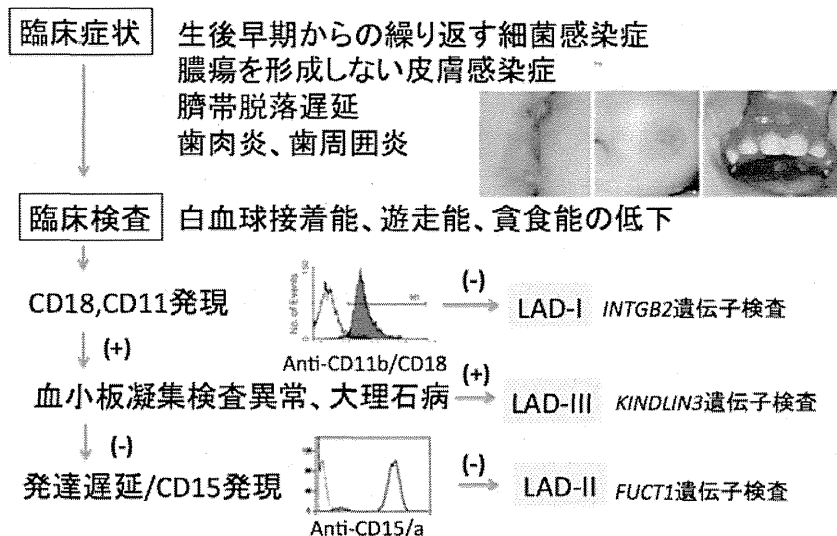
3. CD11/18の欠損の場合 *ITGB3*変異 LAD-I
4. anti-CD15 (Le^x, SLe^x) 抗体陰性で発達遅滞を伴う場合 *FUCT1*変異 LAD-II
5. 出血傾向 (血小板粘着能検査) がある場合、*KINDLIN3*変異 LAD-III



	Normal	LAD-I	LAD-II	LAD-III
β2インテグリン	+	または低下	+	in side out シグナル欠損
セレクチンリガンド	+		フコシル化 欠損	+
キンドリン3	+			欠損
異常病態	正常	組織侵入時の 強い組織との結合	血管上流の ローリング欠損	インテグリン活性化欠損
変異遺伝子		<i>ITGB2</i>	<i>SLC35C1</i>	<i>KINDRN3</i>

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

上記の臨床症状と検査所見があれば、各々の type を考え、遺伝子検査を行う。



E. 診断基準

基本的な臨床症状と検査所見を満たし、FACS解析でCD18/CD11発現がFACS検査で認められない場合は、LAD-Iを疑い、*INTGB3*遺伝子変異解析を行う。さらに、発達遅滞があり、CD15 (Le^x, SLe^x)発現がFACS検査で認められない場合 LAD-IIを疑い*FUCT1*遺伝子変異解析を行う。基本症状に加え、出血傾向と大理石病が認められる場合、LAD-IIIを疑い、血小板粘着能検査と*KINDLIN3*遺伝子変異解析を行う。遺伝子変異が確定できた場合に確定診断となる。

重症度分類：

LAD-I の場合、CD18/CD11 発現が 2-30%の場合、軽症から中等症と考えられ、抗生剤治療で対処的治療が、2%以下では重症例と考えられ、根治療法としては造血幹細胞移植が必要である。LAD-II は LAD-I に比べ、軽症の場合が多いとされる。成人期の歯周炎がその主体となる。時に精神発達遅延が認められることもある。LAD-III では LAD-I の症状に加え、白血球と血小板の異常から出血症状を呈する。継続的な感染症、湿疹及び出血傾向などの合併症に対する予防と治療を行う。

疾患頻度

LAD-I は欧米で10万人に1人の発生頻度と言われているが、日本ではこれまで7家系8名（山口、宮崎2例、東北、金沢、大阪、静岡、千葉）の報告があり、骨髄移植が4例で施行されている。

LAD-II、LAD-III はトルコ、アフリカを中心とした中東の血族結婚による症例報告されている。日本からの報告はない。

文献

1) Kobayashi, K., et al., An abnormality of neutrophil adhesion: autosomal recessive inheritance associated with missing neutrophil glycoproteins. *Pediatrics* 73: 606-610, 1984.

- 2) Arnaout, M. A., et al., Point mutations impairing cell surface expression of the common beta subunit (CD18) in a patient with leukocyte adhesion molecule (Leu-CAM) deficiency. *J. Clin. Invest.* 85: 977-981, 1990.
- 3) Matsuura, S., et al., Leukocyte adhesion deficiency: identification of novel mutations in two Japanese patients with a severe form. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 184: 1460-1467, 1992.
- 4) Lowe, J. B., et al., Elam-1-dependent cell adhesion to vascular endothelium determined by a transfected human fucosyltransferase cDNA. *Cell* 63: 475-484, 1990.
- 5) Kuijpers, T. W., et al., Leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1)/variant: a novel immunodeficiency syndrome characterized by dysfunctional beta-2 integrins. *J. Clin. Invest.* 100: 1725-1733, 1997.
- 6) Tsruta, S. et al., Successful human leukocyte antigen one antigen-mismatched related bone marrow transplantation in a 6-year-old boy with leukocyte adhesion deficiency syndrome. *Pediatrics International* (2001) 43, 306-309
- 7) Yoshimoto A. et al., Successful allogeneic stem cell transplant for leukocyte adhesion deficiency using an adjusted busulfan-containing regimen. *Pediatr Transplantation* 2007;11:453-455.
- 8) Svensson L, et al., Leukocyte adhesion deficiency-III is caused by mutations in KIND- LIN3 affecting integrin activation. *Nat Med* 2009; 15: 306-312.
- 9) Malinin NL, et al., A point mutation in KINDLIN3 ablates activation of three integrin subfamilies in humans. *Nat Med* 2009; 15: 313-318.
- 10) Kuijpers TW, et al., LAD-1/variant syndrome is caused by mutations in FERMT3. *Blood* 2009; 113: 4740-4746.

疾患名(日本語): シュワツハマン・ダイヤモンド (Shwachman-Diamond) 症候群

疾患名(英語): Shwachman-Diamond syndrome

OMIM 番号: 260400

ICD-9 288.2

ICD-10 D71

疾患概要:

シュワツハマン・ダイヤモンド (Shwachman-Diamond) 症候群は、膵外分泌異常と造血不全による血球減少を主徴とする常染色体劣性遺伝先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害を伴うことも多く、骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病を発症しやすい。本症候群と診断された患者の 90% に *SBDS* 遺伝子の変異が認められる。

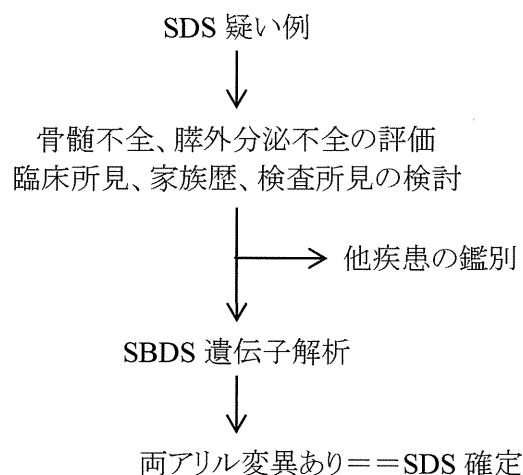
Shwachman-Diamond 症候群(SDS)の診断基準

1. 臨床所見としては、好中球を主体とした血球減少、慢性下痢、発育不良を認める。
2. 骨髄不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 1) 絶対数 1500/ μ L 未満の好中球減少(間欠的あるいは慢性的;少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回)
 - 2) 血球産生低下による血球減少(貧血、血小板減少、汎血球減少;少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回)
3. 膵外分泌不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 1) 膵外分泌酵素低値
3歳未満でトリプシノーゲン低値
かつ/または
3歳以上で膵型アミラーゼ低値
 - 2) 画像(超音波、CT、MRI)で小型あるいは脂肪の多い膵を認める。
 - 3) 便中脂質の増加(72 時間収集)
4. 膵外分泌不全と骨髄不全の原因となる他疾患を除外する。^{注1)}
5. 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 1) 一等親に本症候群と診断された家族がいる。
 - 2) 骨格異常
 - 3) 行動異常

- 4) 年齢別正常値と比較した MCV 高値(ただし溶血や栄養不良等による他の原因によらない)
 - 5) ヘモグロビン F 高値
 - 6) 骨髄検査で白血病あるいは骨髄異形成症候群と診断される、あるいは染色体異常を認める。
 - 7) SBDS 遺伝子変異を両アリルに認める。
 - 8) 好中球遊走能低下を認める。
6. 診断に際しては、1、2 および 3 によって本症を疑い、4 によって他の疾患を除外し、5 によって診断をさらに確実なものとする。

注1) 腭外分泌不全と骨髄不全がみられる Pearson 症候群や Fanconi 貧血などの他の先天性骨髄不全症候群、嚢胞線維症といった腭外分泌不全の原因となる他の疾患を鑑別診断する。

<SDS の診断フローチャート>



重症度分類

SDS では腭外分泌不全による症状は年齢が上がるにつれ改善することが多く、生命予後に最も関連するのは、骨髄不全の程度と骨髄異形成症候群・白血病への移行である。骨髄不全の重症度については、再生不良性貧血の重症度分類(表)に準じる。また、骨髄異形成症候群から白血病に移行すると、非常に予後不良であるため、白血症を発症した場合、最も重症であるとする。

表. 再生不良性貧血の重症度分類

最重症	重症	やや重症	中等症	軽症
重症でかつ 好中球 $<200/\mu\text{L}$	好中球 $<500/\mu\text{L}$	好中球 $<1000/\mu\text{L}$	好中球 $<1000/\mu\text{L}$	
	血小板 $<2\text{万}/\mu\text{L}$	血小板 $<5\text{万}/\mu\text{L}$	血小板 $<5\text{万}/\mu\text{L}$	
	網赤血球 $<2\text{万}/\mu\text{L}$	網赤血球 $<6\text{万}/\mu\text{L}$	網赤血球 $<6\text{万}/\mu\text{L}$	
	上記2つ以上を 満たし、最重症で ない	上記2つ以上を 満たし、定期的な 輸血必要	上記2つ以上を 満たし、最重症、 重症でない	中等症～最重症 でない

文献

- 1) Dror Y, Donadieu J, Kogmeier J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences 2011;1242:40-55.

疾患名(日本語): ミエロペルオキシダーゼ欠損症

疾患名(英語): **Myeloperoxidase deficiency**

OMIM 番号: **254600**

ORPHA Number 2587

ICD10 分類 E80.3

疾患概要

ミエロペルオキシダーゼ欠損症(Myeloperoxidase deficiency: MPOD)は、好中球ならびに単球 lysosome 顆粒酵素の一つであるミエロペルオキシダーゼの欠損のため殺菌能が低下する。常染色体性劣性遺伝で、原因遺伝子は 17 番染色体長腕上にある *MPO* である。カンジダに対する易感染性を特徴とするが、無症状で経過し偶然発見される症例が多いことが知られている。好酸球ペルオキシダーゼは正常に認められる。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 易感染性

約 5%の例でカンジダ症を認めるとされる。それ以外の易感染性は知られていない。

B. 検査所見

1. ペルオキシダーゼ活性を用いる白血球分画定量検査では、MPO 活性のない、異常な顆粒球分画として認識される。
2. 末梢血スミアを用いた MPO 染色は陰性となる。

C. 補助条項

1. 好中球殺菌能における MPO の役割は補助的であり、この欠損によりカンジダ症以外の感染症が重篤化することはないと考えられる。
2. カンジダ症を合併した場合には適切な抗真菌剤による治療が必要となるが、それ以外の場合には特別の治療を要しない。
3. DHR123 法で殺菌能の著しい低下が認められる場合があり、CGD との鑑別を要する。

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

日常的な血液検査で偶然発見されることが多いが、カンジダ症の場合にはその背景となる多様な疾患の一つとして鑑別対象となる。

- 8) Lehrer R I, Cline MJ: Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to Candida infection. J Clin Invest 1969; 48: 1478-1488.

疾患名(日本語):メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

疾患名(英語): **Mendelian susceptibility to Mycobacterial infection; MSMD**

OMIM 番号:	IL12RB1	AR	614891
	IL12B	AR	614890
	IFNGR1	AR	107470
	IFNGR1	AD	615978
	IFNGR2	AR	614889
	STAT1	AD	614892
	CYBB	XL	300645
	NEMO	XL	300248
	IRF8	AD	614893
	TYK2	AR	611521
	ISG15	AR	616126
	RORC	AR	602943

MSMD

ICD9 分類 288.2

ICD10 分類 D72

疾患概要

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症(Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease; MSMD)は、マイコバクテリア、サルモネラ、リステリア、レジオネラなどの細胞内寄生菌に対する易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。本症には常染色体劣性遺伝の9個、伴性劣性遺伝の2個の原因遺伝子が存在する。サイトカイン IFN γ の産生が障害される疾患(IL12B, IL12RB1, TYK2, IRF8, ISG15, NEMO, RORC の遺伝子変異によるもの)と IFN γ のシグナル伝達が障害される疾患(IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB の遺伝子変異によるもの)に大別され、遺伝子変異の検索が確定診断に重要である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 易感染性

マイコバクテリア、サルモネラ、リステリア、レジオネラ、カンジダ、ヒストプラズマ、ノカルジアなどの各種の細胞内寄生細菌・真菌に対する易感染性を呈する。

B. 検査所見

1. BCG や非定型抗酸菌感染症で発症する症例が多いが、サルモネラなどそれ以外の細胞内寄生菌感染症で発症する症例もある。多くは、細胞内寄生菌以外の菌に対しては易感染性を認めないが、STAT1 や TYK2 の遺伝子異常によるものではウイルスなどに対する易感染性を、IL-12RB1 や RORC の遺伝子異常によるものではカンジダに対する易感染性を合併する。
2. 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。
3. FACS による IFNGR1 の発現・IFN γ に対する STAT1 のリン酸化、血中 IFN γ 濃度や試験管内での IFN γ 産生などの機能検査により、確定診断の重要な手掛かりを得られることがある。
4. *IL12B, IL12RB1, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB, TYK2, IRF8, ISG15, NEMO, RORC* の遺伝子変異を検索することにより確定診断する。

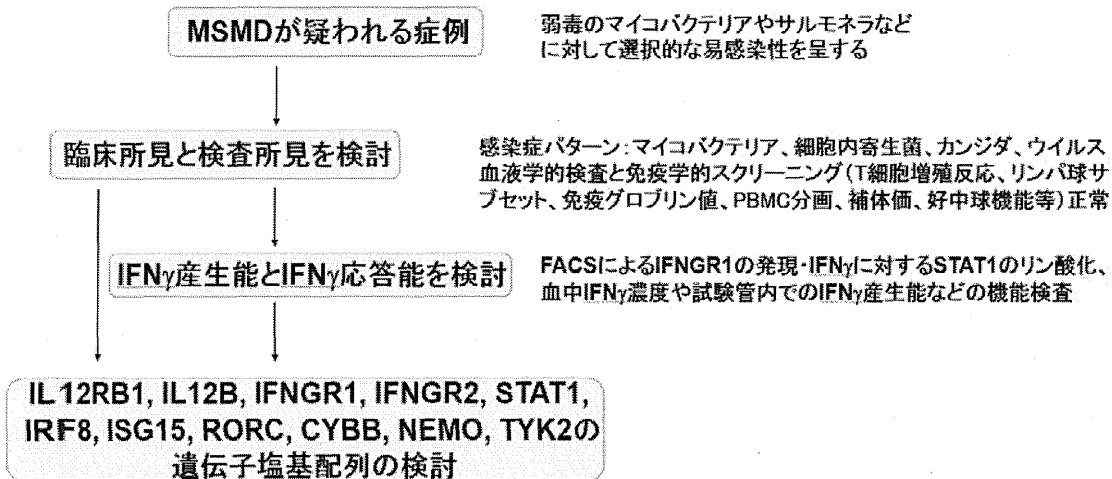
C. 補助条項

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、貧血等を主症状とし、細胞内寄生菌感染症の診断が困難な症例があるので注意が必要である。
2. ランゲルハンス細胞組織球症との鑑別が必要ながある。
3. IFN γ に対する自己抗体が原因で、本症に類似した臨床像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)

BCG 感染症や非定型抗酸菌症を中心とする細胞内寄生菌に対する易感染性を呈し、血液学的検査と免疫学的スクリーニング(T 細胞増殖反応、リンパ球サブセット、免疫グロブリン値、補体価、好中球機能等)で異常を認めない症例に *IL12B*, *IL12RB1*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB* の遺伝子検査を行う。IFNGR1 の発現・IFN γ に対する STAT1 のリン酸化・血中 IFN γ 濃度・試験管内での IFN γ 産生能などの機能検査により、確定診断の重要な手掛かりを得られることがある。

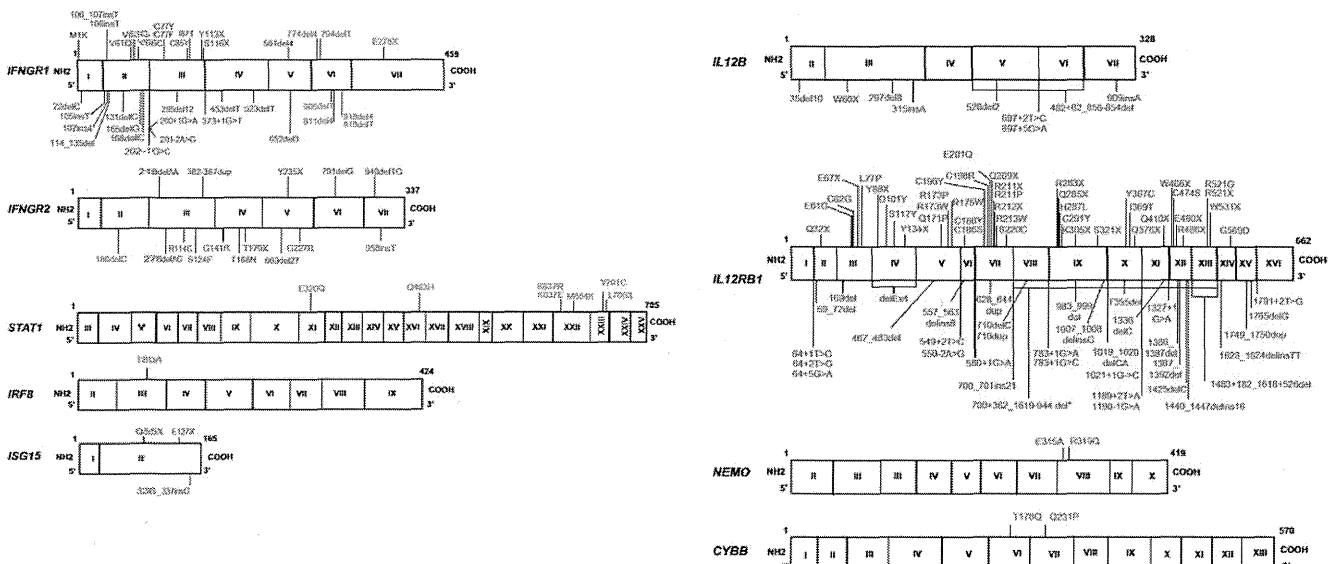
<MSMD の診断フローチャート>



E. 診断基準

特徴的な臨床症状により疑い、血液学的・免疫学的検査により除外診断し、遺伝子検査により確定診断する。

既報告の MSMD の原因遺伝子変異



重症度分類:重症

IFNGR1 の完全欠損症は重症で、感染症のコントロールができた後も有効な抗生剤の継続投与が必要である。造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。

文献

- 1) Newport MJ, Huxley CM, Huston S, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335:1941.
- 2) Altare F, Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, et al. A causative relationship between mutant IFNGR1 alleles and impaired cellular response to IFNgamma in a compound heterozygous child. *Am J Hum Genet* 1998;62:723.
- 3) Jouanguy E, Dupuis S, Pallier A, et al. In a novel form of IFN-gamma receptor 1 deficiency, cell surface receptors fail to bind IFN-gamma. *J Clin Invest* 2000; 105:1429.
- 4) Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 1999; 21:370
- 5) de Jong R, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998; 280:1435.
- 6) Altare F, Durandy A, Lammas D, et al. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998; 280:1432.
- 7) Fieschi C, Dupuis S, Catherinot E, et al. Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications. *J Exp Med* 2003; 197:527.
- 8) Altare F, Lammas D, Revy P, et al. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and Salmonella enteritidis disseminated infection. *J Clin Invest* 1998; 102:2035.
- 9) Hambleton S, Salem S, Bustamante J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011; 365:127.
- 10) Bustamante J, Arias AA, Vogt G, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol* 2011; 12:213.
- 11) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-g immunity. *Semin Immunol* 2014; 26:454
- 12) Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015; 212:1641
- 13) Okada S, Markle JG, Deenich EK et al., Immunodeficiencies. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science* 2015; 349:606