

疾患名(日本語) : GATA2 欠損症

疾患名(英語) : GATA2 deficiency

OMIM 番号: Emberger syndrome : 614038

Immunodeficiency 21 (IMD21) : 614172

Susceptibility to AML : 601626

Susceptibility to MDS : 614286

ICD10 分類 D84.8 (その他の明示された免疫不全症)

疾患概要

GATA2 遺伝子のハプロ不全を原因とする常染色体優性遺伝疾患であり、易感染性、骨髄異形成症/骨髄性白血病 (MDS/AML)、リンパ管浮腫、感音性難聴、肺胞蛋白症など、多様な症状を呈する症候群である。易感染性を主要症状とする症例は DCML 欠損症または MonoMAC 症候群、リンパ管浮腫と MDS を主要症状とする症例は Emberger 症候群と呼ばれ、家族性 MDS/AML の原因としても報告されているが、同一遺伝子異常による連続的な疾患である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 易感染性

易感染性の程度は症例により異なるが、ヒトパピローマウイルス (HPV) やヘルペス属ウイルス、非定型抗酸菌による感染症が特徴的である。

2. 悪性疾患

多くの症例が骨髄異形成症候群 (MDS) の診断基準を満たし、骨髄性白血病 (AML) へ進展し得る。HPV 感染を背景とした皮膚腫瘍の発生も多い。

3. その他

肺胞蛋白症などによる呼吸機能障害、感音性難聴、下肢及び陰部の慢性リンパ管浮腫、深部静脈血栓症、甲状腺機能低下症などが認められる。

B. 検査所見

1. B 細胞、NK 細胞、単球、樹状細胞の減少・欠損が認められる。CD4 陽性 T 細胞や好中球の減少が認められる場合もある。
2. 骨髄検査では多くの症例が骨髄異形成症候群 (MDS) の診断基準を満たし、約半数の症例で trisomy 8、monosomy 7 を含む核型異常が認められる。
3. FLT3 ligand が高値となり、MDS の進行に伴い上昇する。
4. *GATA2* 遺伝子変異

C. 診断の進め方

家族歴や上記の症状及び検査所見を参考に本疾患を疑い、*GATA2* 遺伝子変異を検索する。但し、症状や検査所見の組み合わせは症例によりまちまちである。

D. 診断基準

特徴的な臨床症状と検査所見が認められ、*GATA2* 遺伝子変異を認める場合に *GATA2* 欠損症と診断する。常染色体優性遺伝疾患であるが、孤発例も存在する。

重症度分類 : 軽症例から重症例まで存在する。

感染症に対する予防と治療を行い、MDS から AML への移行を注意深くフォローする。感染症のコントロールが不良な場合や、AML への移行が危惧される場合には造血幹細胞移植の適応となる。但し、感音性難聴やリンパ管浮腫への効果は期待できない。

文献

- 1) Griese M, Zarbock R, Costabel U, et al. GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm Med.* 2015, 15:87.
- 2) Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br J Haematol.* 2015, 169:173-87.
- 3) 野々山恵章 GATA2 異常症(総説)日本臨床 72 巻 10 号 Page1861-1869
- 4) Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood.* 2014, 123:809-21.
- 5) Dickinson RE, Milne P, Jardine L, et al. The evolution of cellular deficiency in GATA2 mutation. *Blood.* 2014, 23:863-74.
- 6) Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet.* 2011, 43:929-31.
- 7) Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2011 43:1012-7.
- 8) Hsu AP, Sampiao EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood.* 2011, 118:2653-5.
- 9) Dickinson RE, Griffin H, Bigley V, et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood.* 2011, 118:2656-8.

疾患名(日本語) : 肺胞蛋白症 (CSF2RA 変異)

疾患名(英語) : Pulmonary alveolar proteinosis (Mutations in *CSF2RA*)

OMIM 番号: Surfactant metabolism dysfunction, pulmonary, 4; SMDP : 300770

CSF2RA : 306250

ICD10 分類 D84.8 (その他の明示された免疫不全症)

疾患概要

偽常染色体領域である X 染色体 Xp22.32 と Y 染色体 Yp11.3 に位置する *CSF2RA* 遺伝子を責任遺伝子とし、その機能欠損変異により偽常染色体劣性遺伝形式にて肺胞蛋白症を呈する疾患である。肺胞マクロファージの GM-CSF に対する反応が低下し、肺サーファクタントが効果的に除去されず肺胞内に貯留することが病態とされている。

【診断方法】

A. 臨床症状

多くは乳幼児期に発症し、発症年齢の中央値は 3.5 才であるが、10 才以上の発症例も存在する。初発症状は咳嗽・呼吸困難・低酸素血症などであり、重症呼吸器感染症を契機に診断されることも多い。半数以上に成長障害やばち指を認めるが、慢性肺障害に関連しない症状は原則として認めない。

B. 検査所見

1. 呼吸機能検査

拘束性肺障害のパターンを呈し、努力性肺活量の著大な低下を認める。

2. 画像診断

胸部単純 X 線写真では両肺野に広範なすりガラス陰影や浸潤影を認め、胸部 CT では両側肺に斑状病変が分布する。すりガラス様高吸収域の内部に肥厚した小葉間隔壁や小葉内網状影を認め、いわゆる **crazy-paving appearance** を呈する。

3. 気管支肺胞洗浄

気管支肺胞洗浄液には、米のとぎ汁様の白濁 (**milky appearance**) が認められ、PAS 染色陽性の沈着物を認める。

4. 肺組織診

他の肺胞蛋白症と同様、肺胞腔内に PAS 染色陽性のリポ蛋白が貯留し、泡沫状の巨大肺胞マクロファージを認める。一方、他の肺胞蛋白症でしばしば認められる炎症性細胞の浸潤を欠き、肺胞壁の構造も保たれる。

5. *CSF2RA* 遺伝子解析

男性では X 染色体と Y 染色体上、女性では両 X 染色体上の *CSF2RA* 遺伝子に機能欠損型のホモ変異または複合ヘテロ変異を認める。*CSF2RA* 遺伝子にはしばしば広範囲欠損が認められ、通常の塩基配列解析では変異を検出できないことがあるため注意を要する。末梢血中単球・顆粒球の GM-CSF 刺激に対する STAT5 リン酸化の低下が診断の参考となる。

C. 診断の進め方

家族歴や上記の症状及び検査所見を参考に、本疾患が疑われる場合には *CSF2RA* 遺伝子変異を検索する。他の先天性肺胞蛋白症 (surfactant protein-B 異常症、surfactant protein-C

異常症、ABCA3 transporter 異常症) や抗 GM-CSF 抗体による自己免疫性肺胞蛋白症、および続発性肺胞蛋白症 (骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病などに合併) を除外する必要がある。

D. 診断基準

特徴的な臨床症状と検査所見を認め、他の原因による肺胞蛋白症を除外し、*CSF2RA* 遺伝子機能欠損変異を認める場合に *CSF2RA* 変異による肺胞蛋白症と診断する。

重症度分類：軽症例から重症例まで存在する。

治療としては気管支肺胞洗浄が行われる。肺胞内の貯留物を除去することで、呼吸機能の改善が得られる。造血幹細胞移植療法による根治が期待される疾患であるが、現時点で成功例の報告は無い。

文献

- 1) Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, et al. Characterization of *CSF2RA* mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014, 9:171.
- 2) Auger J, Bonnet C, Valduga M, et al. De novo complex X chromosome rearrangement unmasking maternally inherited *CSF2RA* deletion in a girl with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Med Genet A.* 2013, 161; 2594-9.
- 3) Suzuki T, Sakagami T, Young LR et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010, 182; 1292-304.
- 4) Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in *CSF2RA*. *J Exp Med.* 2008, 205; 2703-10.

疾患名(日本語): **MyD88 欠損症**
疾患名(英語): **MyD88 deficiency**
OMIM 番号: **612260**

ICD9 分類 279.4
ICD10 分類 D84.8

疾患概要

MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) は、Toll-like receptor (TLR) や IL-1 receptor (IL-1R) および IL-18R の細胞内シグナル伝達分子の一つである。MyD88 欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとり、これらの自然免疫に関連した細胞内シグナル伝達障害を原因として、乳幼児期に侵襲性細菌感染症をおこす原発性免疫不全症である。まれな疾患であり、平成 27 年現在、22 名程度の報告があるが、国内からの報告はない。侵襲性最近感染症による死亡率は 50% 程度にのぼる。肺炎球菌、ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌、緑膿菌がほとんどを占め、化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎／骨髄炎などが多い。重症感染症に対して、早期から積極的な治療を行うことが重要であるが、実際には適切な治療を行っても救命できない場合もある。易感染性は次第に軽減していくので、乳幼児期の感染症の治療および予防が極めて重要である。IRAK4 欠損症と臨床像は区別できないとされている。臍帯脱落遅延は IRAK4 欠損症でみられることが多いが、MyD88 では明確なデータはまだない。

【診断方法】

A. 臨床症状

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。

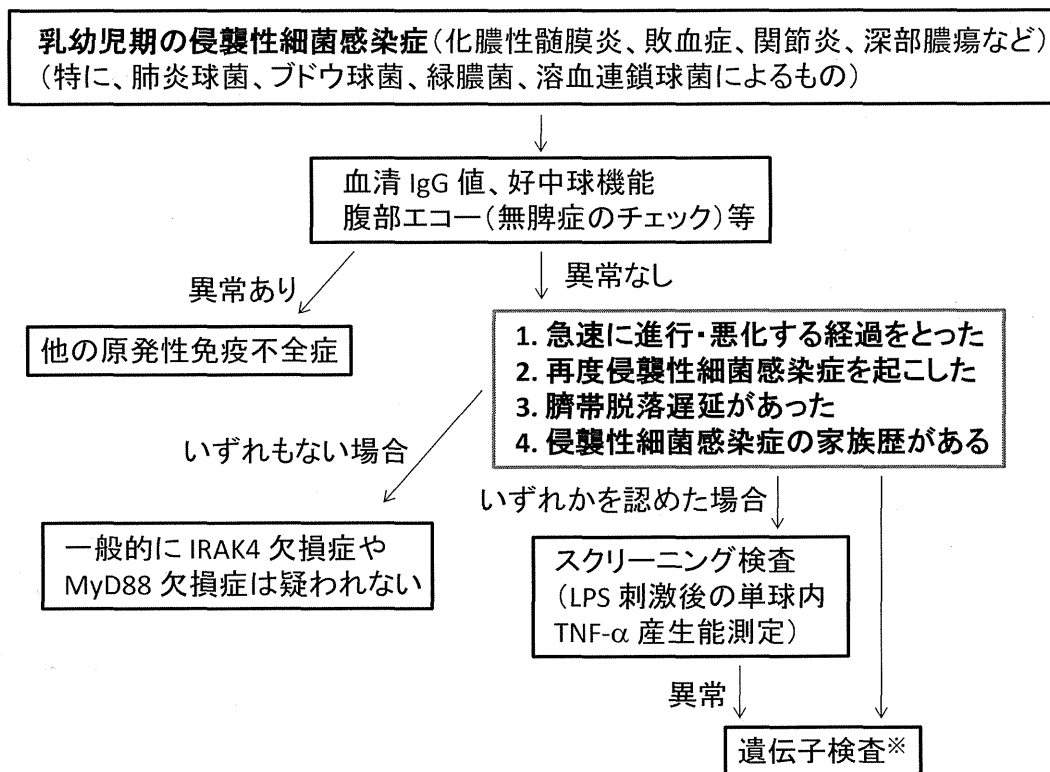
B. 検査所見

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

特記すべきものはない。

D. 診断の進め方(フローチャート参照)



*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。

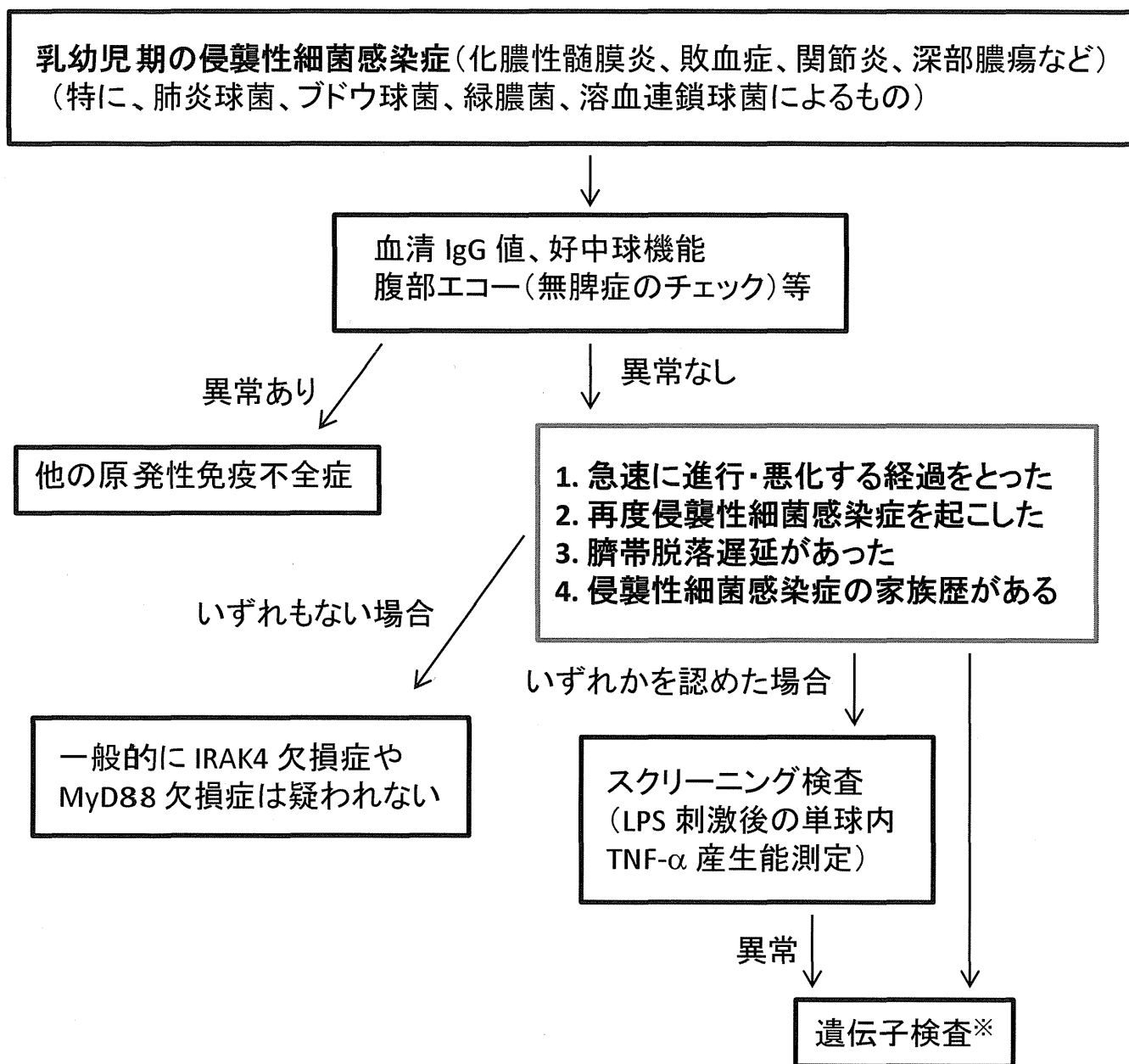
E. 診断基準

上記の臨床症状を参考に、MyD88 遺伝子検査を行い異常を確認した場合に MyD88 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と考えられる(文献 2)。

文献

- 1) Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. Picard C et al. Medicine (Baltimore). 2010;89(6):403-25.
- 2) Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. Picard C et al. Medicine (Baltimore). 2010;89(6):403-25.

MyD88欠損症 診断フローチャート



※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。

疾患名(日本語)： (家族性)単純ヘルペス脳炎
疾患名(英語)： (familial) herpes simplex encephalitis
OMIM 番号： 608204, 613002, 614849, 614850, 616532

疾患概要

(家族性)単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis: HSE)は、単純ヘルペスウイルス(HSV)に対して易感染性を示し、乳幼児期に急性脳炎を発症する原発性免疫不全症であり、その原因遺伝子として Toll 様受容体(TLR)3 シグナル伝達に関連する 6 遺伝子(*UNC93B1*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*)が知られている。遺伝形式は責任遺伝子によって異なっており、常染色体劣性遺伝形式のものと常染色体優性遺伝形式のものが混在している。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 急性脳炎

HSV 感染によって発熱、けいれん、意識障害を呈する急性脳炎を発症する。

初回の HSE は、多くは乳幼児期に発症するが、治療により回復後、数ヶ月から数年を経て再燃することがある。

B. 検査所見

1. 患者血清免疫グロブリン値は年齢相応の正常範囲である。
2. 患者末梢血血球分画、リンパ球サブセットは正常範囲である。
3. 血清 HSV 特異 IgM, IgG は増加する。
4. PCR 法等で血液、髄液から HSV が検出される。
5. *UNC93B1*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3* 遺伝子変異を認める。

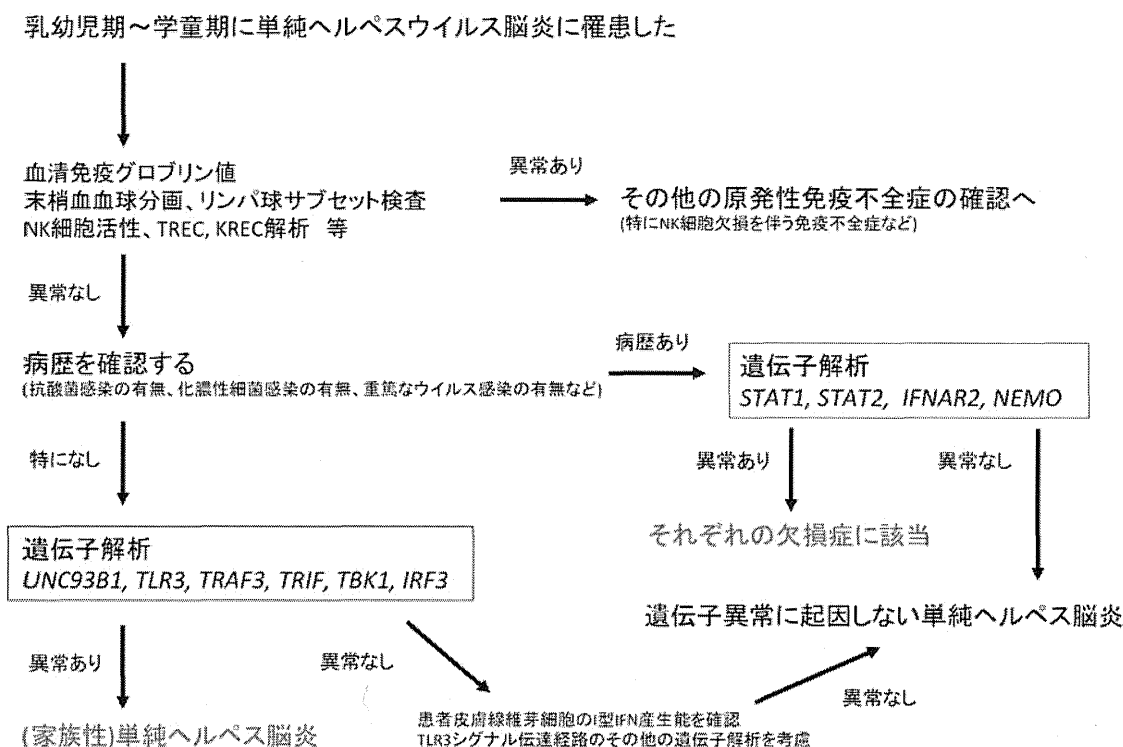
C. 補助条項

1. 特記すべきことなし

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

HSV による急性脳炎を発症した症例について、患者血清免疫グロブリン値、末梢血血球分画、リンパ球サブセットを確認し異常がみられない場合、既知 6 遺伝子の解析を行う。家系内に HSV 急性脳炎の既発症者が存在する場合、特に遺伝子解析が推奨される。HSV 急性脳炎以外に重篤なウイルス感染がみられる場合、抗酸菌(BCG 接種後など)による侵襲性感染がみられる場合、肺炎球菌等の化膿性細菌感染を反復する場合、その他の原発性免疫不全症を鑑別する必要がある。

＜HSE の診断フローチャート＞



E. 診断基準

単純ヘルペス脳炎を発症した症例で、遺伝子検査により *UNC93B1*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3* のいずれかに病因変異を認めた場合(家族性)単純ヘルペス脳炎と診断する。新規遺伝子変異の場合、患者皮膚線維芽細胞を樹立し、TLR3 リガンドや HSV-1 刺激等に対する I 型インターフェロン産生能の低下を確認する必要がある。TLR3 欠損症と TRIF 欠損症には常染色体優性遺伝形式と常染色体劣性遺伝形式の 2 種類が存在し、UNC93B1 欠損症は常染色体劣性遺伝形式、TRAF3 欠損症、TBK1 欠損症、IRF3 欠損症は常染色体優性遺伝形式をとる。

重症度分類：

重症: HSE を発症した症例

治療は、急性脳炎に対して一般支持療法と抗ウイルス薬の投与を行う。アシクロビルが第一選択薬であり、早期の抗ウイルス療法開始が重要である。回復後も、てんかん、麻痺、精神運動発達障害等の後遺症に対する継続的な治療が必要である。また、HSE の再燃に対する注意が必要である。

軽症: HSE を発症していない症例

不完全浸透の疾患であるため遺伝子変異を有していても HSE を発症しない症例も存在する。

文献

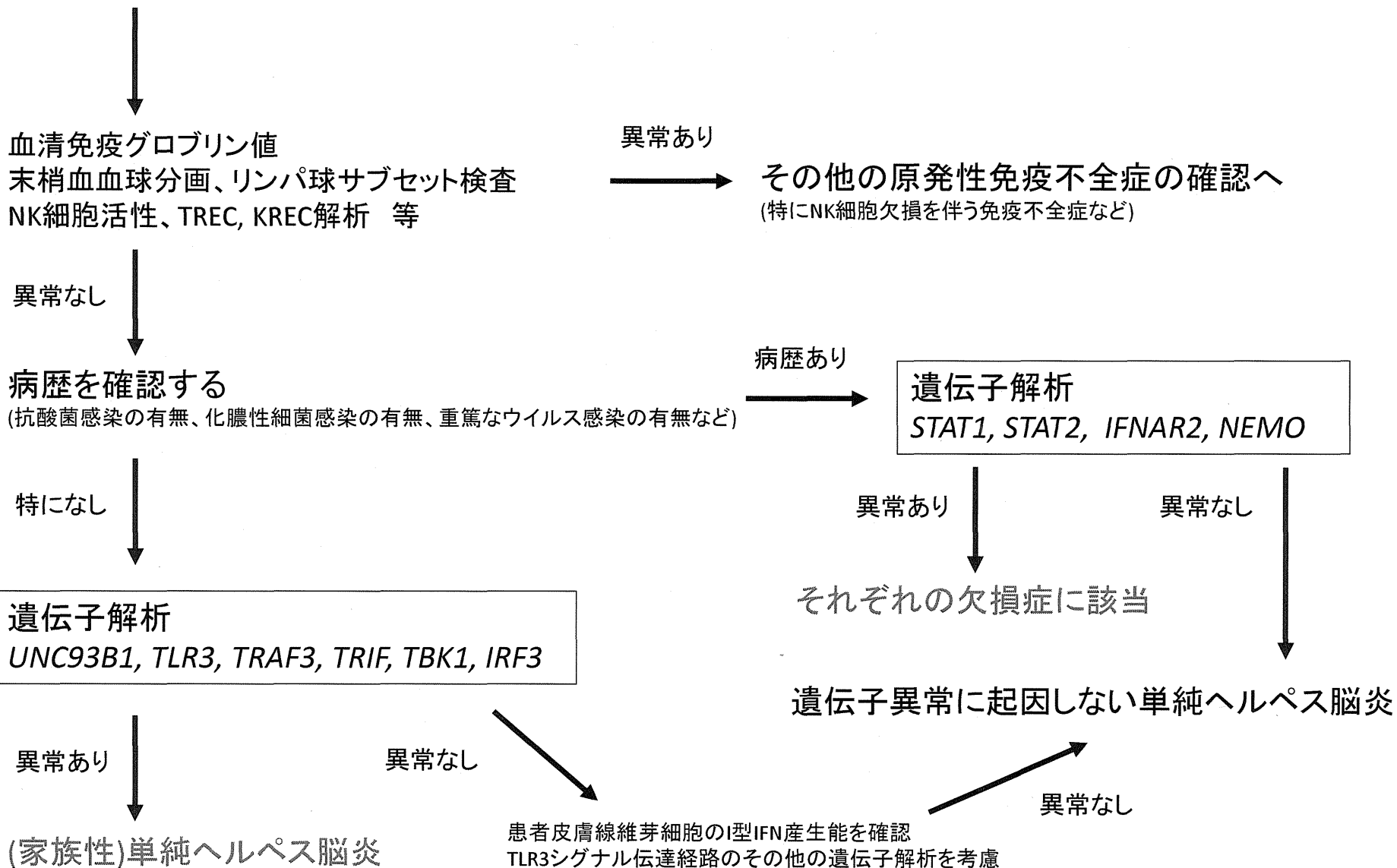
- 1) Zhang SY et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*. 317:1522-1527, 2007.
- 2) Lim HK et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic

heterogeneity and recurrence risk. *Neurology* 83:1888-1897, 2014.

3) Andersen LL et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J Exp Med* 212:1371-1379, 2015.

4) 久保田一生, 山本崇裕, 大西秀典: (家族性)単純ヘルペス脳炎 (UNC93B1, TLR3, TRAF3, TRIF および TBK1 の異常). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 (近藤直実、平家俊男編), p 117-120, 診断と治療社, 2012.

乳幼児期～学童期に単純ヘルペスウイルス脳炎に罹患した



疾患名(日本語)： 重症ウイルス感染症を示す免疫不全症
疾患名(英語)： **Predisposition to severe viral infection**
OMIM 番号： **613796, 616345, 615707**

疾患概要

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症として、常染色体劣性遺伝型 STAT1 欠損症、STAT2 欠損症、IFNAR2 欠損症、CD16 欠損症、MCM4 欠損症、IRF7 欠損症の 6 疾患が同定されている。STAT1 遺伝子は MSMD の責任遺伝子としても知られているが、常染色体劣勢遺伝型 STAT1 欠損症では、単純ヘルペスウイルス I 型等による重篤な致死性ウイルス感染症に罹患し、かつ抗酸菌等の細胞内寄生菌に対しても易感染性を示す。STAT2 欠損症は、麻疹ワクチン接種後に、ウイルス感染症が重症化した患者を発端者として同定された。IFNAR2 欠損症も STAT2 欠損症と同様の臨床症状を示す。MCM4 欠損症は NK 細胞欠損、成長障害、糖質コルチコイド低下を示す症候群であるが、NK 細胞欠損に起因して重症ウイルス感染症や EB ウイルス感染に起因したリンパ増殖疾患等をきたす。また、CD16 欠損症では NK 細胞数は正常であるが、NK 細胞活性が障害されており、同様に重症ウイルス感染症や EB ウイルス関連キャッスルマン病などの症状を示すことが報告されている。IRF7 欠損症は、特に形質細胞様樹状細胞における I 型及び III 型 IFN の産生障害に起因して重症インフルエンザウイルス感染に罹患することが報告されている。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 反復する、あるいは重症のウイルス感染症 (特に単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹水痘ウイルス、EB ウイルス、サイトメガロウイルス)
2. 常染色体劣性遺伝型 STAT1 欠損症では抗酸菌 (特に播種性 BCG 感染症)、サルモネラ菌感染もみられる
3. STAT2 欠損症、IFNAR2 欠損症では汎発性麻疹ウイルス感染 (特に弱毒化ワクチン株に起因して) がみられる
4. IRF7 欠損症では、重症インフルエンザ感染がみられる
5. CD16 欠損症では、HPV ウイルス感染による皮膚疣贅もみられる
6. MCM4 欠損症ではリンパ増殖疾患、悪性腫瘍がみられることがある
7. MCM4 欠損症では成長障害、低血糖、皮膚色素沈着がみられる

B. 検査所見

1. *STAT1*, *STAT2*, *IFNAR2*, *CD16*, *MCM4* あるいは *IRF7* 遺伝子変異を認める。
2. ウイルス感染に対する特異抗体価の上昇は障害されない。
3. CD16 欠損症では NK 細胞活性が低下している。
4. MCM4 欠損症では NK 細胞数の低下 (特に CD56^{dim} の低下)、糖質コルチコイド減少がみられる。

C. 補助条項

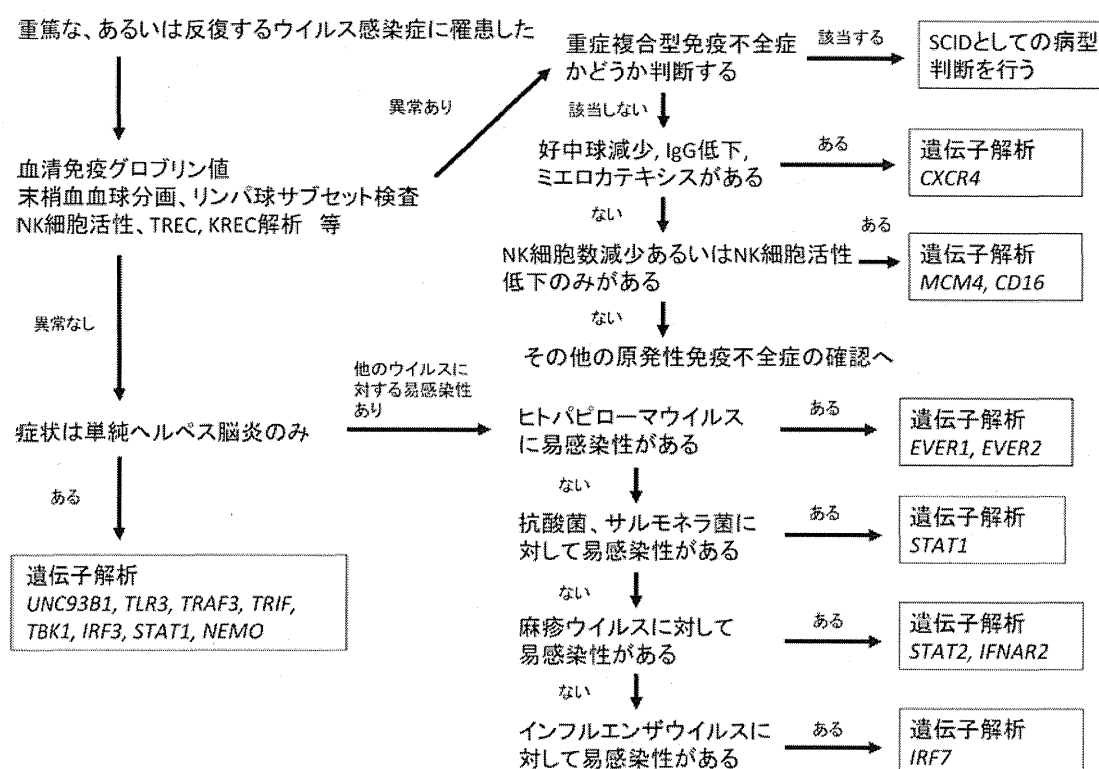
1. MCM4 欠損症は、糖質コルチコイド欠損症、NK 細胞欠損、成長障害を呈する症候群であるが、原発性免疫不全症の分類表改定に伴い「自然免疫の異常」から「免疫不全を伴う症候群」に変更になっている。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

ウイルス感染症の易罹患性を示す場合、各種免疫学的検査により複合型免疫不全症 (特に SCID) は最初に鑑別しておく必要がある。罹患症状が単純ヘルペス脳炎であった場合、(家族性)単純ヘルペス脳炎を考慮する。次に特にヒトパピローマウイルスに対する易感染

性(多発疣贅など)を認める場合は、WHIM 症候群あるいは疣贅状表皮発育異常症を考慮する。また WHIM 症候群では、好中球減少、IgG 低下、骨髄ミエロカテキシスを認めることがある点にも留意する。原因ウイルスの特定できない重症ウイルス感染を反復する場合、常染色体劣性遺伝型 STAT1 欠損症、STAT2 欠損症あるいは IFNAR2 欠損症を考慮する。NK 細胞活性低下あるいは NK 細胞欠損がみられる場合、CD16 欠損症や MCM4 欠損症を考慮する。インフルエンザウイルスに特異的な重症感染がみられた場合、IRF7 欠損症も考慮する。

<易ウイルス感染症疾患の診断フローチャート>



E. 診断基準

遺伝子検査により *STAT1*, *STAT2*, *IFNAR2*, *IRF7*, *CD16*, *MCM4* 遺伝子に病変変異を認めた場合、重症ウイルス感染症を示す免疫不全症と診断する。但し、*STAT1* 遺伝子については両アレルに病変変異(機能減損型)を認めた場合とする。

重症度分類：重症

重症ウイルス感染症を示す免疫不全症はいずれも致命的なウイルス感染症に罹患する可能性があること、腫瘍発生のリスクがあること等から重症と判断される。

文献

- 1) Dupuis S et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. Nat Genet 33:388-391, 2003.
- 2) Hambleton S et al. STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 110:3053-3058, 2013

- 3) Duncan CJ et al. Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity. *Sci Transl Med* 7:307ra154, 2015.
- 4) Ciancanelli MJ et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science* 348(6233):448-453, 2015.
- 5) Grier JT et al. Human immunodeficiency-causing mutation defines CD16 in spontaneous NK cell cytotoxicity. *J Clin Invest* 122:3769-3780, 2012.
- 6) Hughes CR et al. MCM4 mutation causes adrenal failure, short stature, and natural killer cell deficiency in humans. *J Clin Invest* 122:814-820, 2012.
- 7) Gineau L et al. Partial MCM4 deficiency in patients with growth retardation, adrenal insufficiency, and natural killer cell deficiency. *J Clin Invest* 122:821-832, 2012.

疾患名(日本語)：疣贅状表皮発育異常症

疾患名(英語)： **Epidermodysplasia Verruciformis**

OMIM 番号： 226400

疾患概要

疣贅状表皮発育異常症 (Epidermodysplasia Verruciformis; EV) は持続的かつ反復的な播種性疣贅が生じるまれな遺伝性皮膚症である。通常乳幼児期に発症し、皮膚癌を高率に合併する。EV の皮膚病変は主としてヒトパピローマウイルス (HPV) によって引き起こされるが、特に β 属の HPV5 型及び HPV8 型による感染で皮膚扁平上皮癌への進展が問題となる。責任遺伝子として *EVER1/TMC6* および *EVER2/TMC8* が報告されており常染色体劣性遺伝形式をとる。角化細胞は皮膚において物理的防御だけでなく、種々のケモカインやサイトカインを分泌するが、*EVER* 遺伝子は、角化細胞の小胞体膜に存在する膜貫通型タンパク質をコードしており、シグナル伝達に関わる働きをすると考えられている。また一方で、*EVER1* 及び *EVER2* タンパクは亜鉛トランスポーター (ZnT-1) と複合体を形成することが示されており、表皮細胞内での亜鉛分布を調整し、HPV 感染に抵抗する機能を有していることが示唆されている。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 多発疣贅
2. 扁平上皮癌
3. 皮膚 Bowen 病
4. 露光により皮膚病変が悪化する

B. 検査所見

1. 皮膚疣贅状病変部から HPV が検出される。
2. *EVER1 (TMC6)* あるいは *EVER2 (TMC8)* 遺伝子変異を認める。

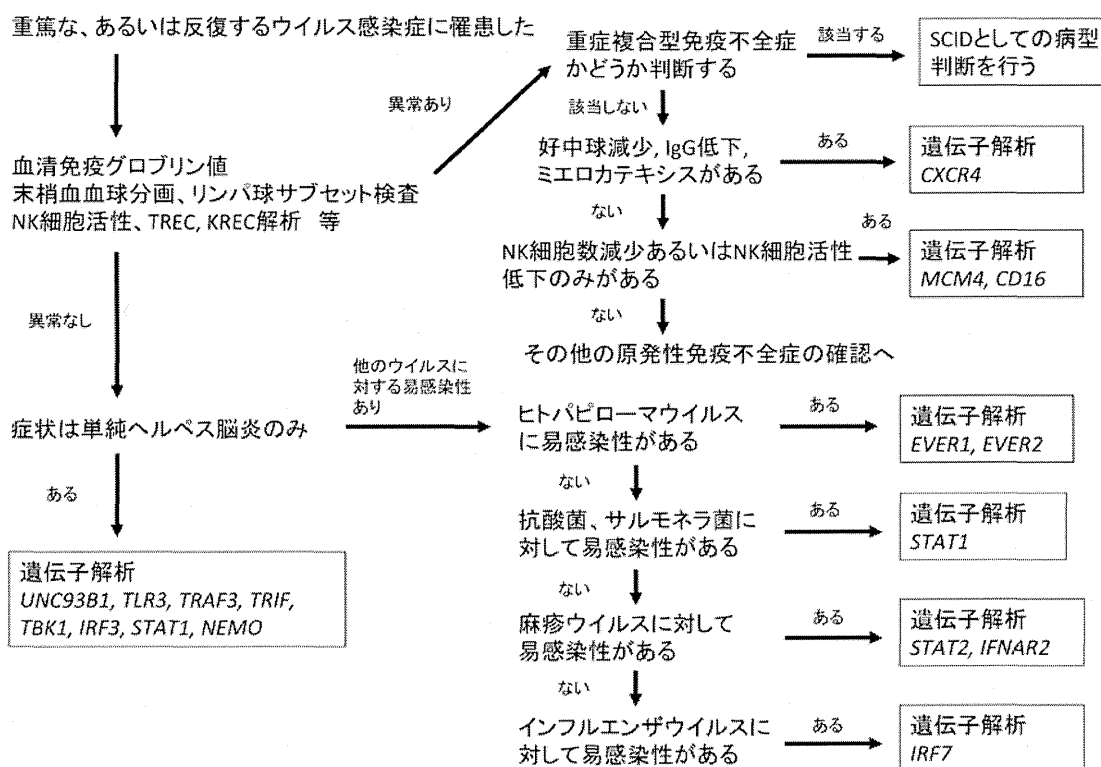
C. 補助条項

1. 特記すべきことなし

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

易ウイルス感染性を認めた症例について、主として HPV に対する易感染性を示す場合、WHIM 症候群と EV を考慮する。WHIM 症候群では免疫グロブリンの低下、好中球減少、骨髓検査によりミエロカテキシスを認める等の特徴的な所見がみられるが、EV では末梢血レベル、骨髓レベルでの大きな免疫学的異常所見は認めない。

<易ウイルス感染症疾患の診断フローチャート>



E. 診断基準

HPV による多発疣贅を発症した症例で、遺伝子検査により *EVER1 (TMC6)* あるいは *EVER2 (TMC8)* のいずれかに病因変異を認めた場合 EV と診断する。

重症度分類：重症

青年期以降で多くの症例が皮膚悪性腫瘍を発生するため、継続的な経過観察、治療が必要である。

文献

- 1) Ramoz N, et al. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nature genetics* 2002; 32:579-81.
- 2) Lazarczyk M, et al. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *The Journal of experimental medicine* 2008; 205:35-42.
- 3) 加藤善一郎, 大西秀典, 近藤直実: ヒトパピローマウイルス易感染症 (WHIM症候群・疣贅状表皮異形成症). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 (近藤直実, 平家俊男編), p115-116, 診断と治療社, 2012.

疾患名(日本語) : WHIM 症候群
疾患名(英語) : WHIM syndrome
OMIM 番号: 193670

疾患概要

WHIM 症候群は wart (疣贅), hypogammaglobulinemia (低ガンマグロブリン血症), immunodeficiency (免疫不全), myelokathexis (ミエロカテキシス: 骨髄中の顆粒球系細胞過形成を伴う好中球減少症) を特徴とする症候群であり、それぞれの兆候の頭文字から症候群名が名付けられている。責任遺伝子は、CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) 遺伝子であり、常染色体優性遺伝形式をとる。患者由来細胞では、CXCR4 のリガンドである CXCL12 の刺激後に生じる CXCR4 の脱感作・内部移行が障害されていることから CXCR4 シグナルの増強が起これ、上述の症状を引き起こすと考えられている。CXCR4 タンパクのアミノ酸配列上の SHSK モチーフは、細胞内シグナル伝達における脱感作・内部移行に関与する ARRB2 タンパク依存性経路に重要であり、変異 CXCR4 タンパクは、野生型 CXCR4 との機能的なヘテロダイマーを形成することで、この機能に関して優性阻害効果を発揮し、結果として機能獲得型変異として働くと考えられている。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 多発疣贅
2. 易感染性(乳幼児期から肺炎、副鼻腔炎、中耳炎、蜂窩織炎、歯周炎などの細菌感染症を繰り返す)
3. リンパ増殖疾患、リンパ腫

B. 検査所見

1. 皮膚疣贅状病変から HPV が検出される。
2. 血清 IgG 値が低値 (IgA, IgM の低下を伴うこともある)。
3. 末梢血好中球減少を認める。
4. 末梢血 B リンパ球数が減少することがある。
5. 骨髄検査で顆粒球系細胞の過形成を認める。
6. CXCR4 遺伝子変異を認める。

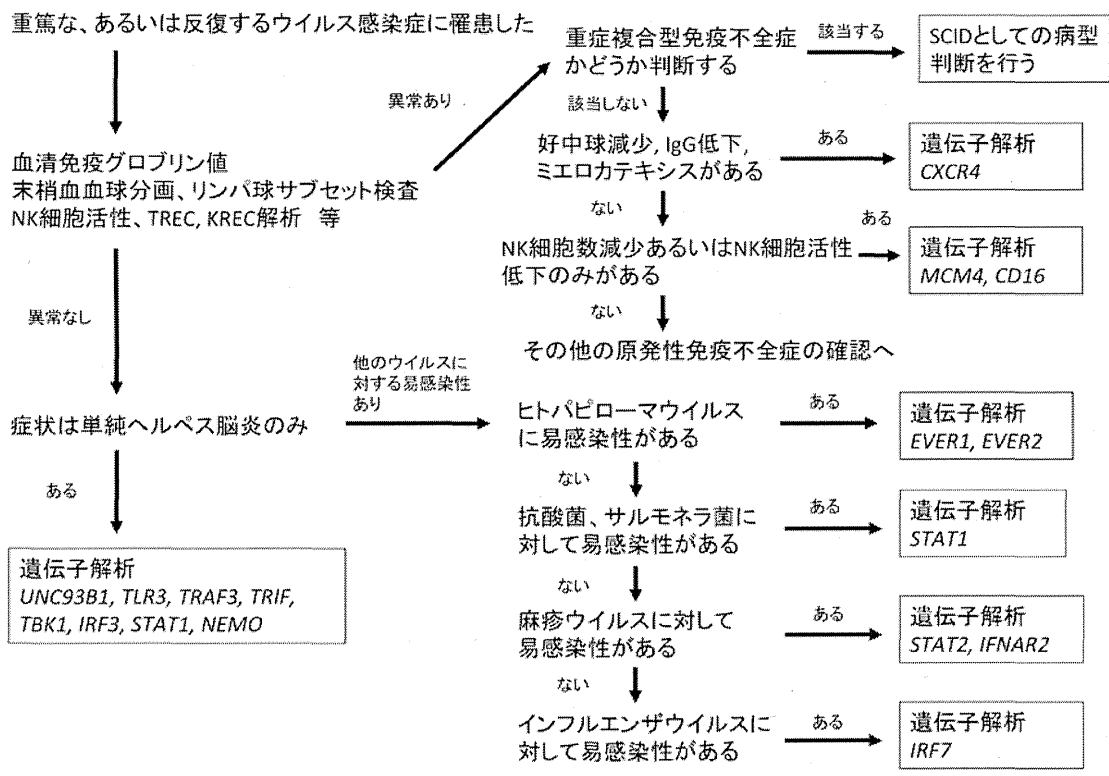
C. 補助条項

1. 疣贅の形成は多くは 10 歳以降で見られるが、疣贅の無い患者も報告されている。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

易ウイルス感染性を認めた症例について、HPV に対して特異的な易感染性を示す場合、WHIM 症候群と疣贅状表皮発育異常症を考慮する。WHIM 症候群では免疫グロブリンの低下、好中球減少、骨髄検査によりミエロカテキシスを認める等の特徴的な所見が見られるが、EV では末梢血レベル、骨髄レベルでの大きな免疫学的異常所見は認めない。

<易ウイルス感染症疾患の診断フローチャート>



E. 診断基準

遺伝子検査により *CXCR4* 遺伝子に病変変異を認めた場合 WHIM 症候群と診断する。

重症度分類：

- 重症：ガンマグロブリン定期補充療法等の継続的な治療を要する症例を重症とする。
- 軽症：継続的な治療が必要でない症例を軽症とする。

文献

- 1) Hernandez, P. A., et al. Mutations in the chemokine receptor gene *CXCR4* are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nature Genet.* 34: 70-74, 2003.
- 2) 谷内 昇一郎：WHIM症候群における*CXCR4*遺伝子変異. *血液フロンティア*, p593-599, 医薬ジャーナル社, 2006.
- 3) 加藤善一郎, 大西秀典, 近藤直実：ヒトパピローマウイルス易感染症 (WHIM症候群・疣贅状表皮異形成症). *自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患* (近藤直実、平家俊男編), p115-116, 診断と治療社, 2012.

重篤な、あるいは反復するウイルス感染症に罹患した

血清免疫グロブリン値
末梢血血球分画、リンパ球サブセット検査
NK細胞活性、TREC, KREC解析 等

異常なし

症状は単純ヘルペス脳炎のみ

ある

遺伝子解析
UNC93B1, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1, IRF3, STAT1, NEMO

異常あり

重症複合型免疫不全症
かどうか判断する

該当する

SCIDとしての病型
判断を行う

該当しない

好中球減少, IgG低下,
ミエロカテキシスがある

ある

遺伝子解析
CXCR4

ない

NK細胞数減少あるいはNK細胞活
性低下のみがある

ある

遺伝子解析
MCM4, CD16

ない

その他の原発性免疫不全症の確認へ

他のウイルスに
対する易感染性
あり

ヒトパピローマウイルス
に易感染性がある

ある

遺伝子解析
EVER1, EVER2

ない

抗酸菌、サルモネラ菌に
対して易感染性がある

ある

遺伝子解析
STAT1

ない

麻疹ウイルスに対して
易感染性がある

ある

遺伝子解析
STAT2, IFNAR2

ない

インフルエンザウイルスに
対して易感染性がある

ある

遺伝子解析
IRF7

疾患名(日本語)： 孤立性先天性無脾症
疾患名(英語)： **isolated congenital asplenia**
OMIM 番号： 271400

疾患概要

孤立性先天性無脾症(ICA)とは、先天性心疾患等の他の先天的な異常を合併していない、単独の異常としての先天的な無脾症のことである。責任遺伝子として *RPSA* が同定されているが、責任遺伝子がまだ解明されていない症例も多い。*RPSA* 遺伝子異常に起因する ICA は、常染色体優性遺伝形式をとる。莢膜多糖体を有する細菌、特に肺炎球菌やインフルエンザ菌等に易感染性を呈し、侵襲性感染症(敗血症、化膿性髄膜炎等)を起こす。感染予防策として、抗生剤の予防投与、肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチンの接種等が必要である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 敗血症
2. 化膿性髄膜炎
3. 中耳炎

B. 検査所見

1. 超音波検査、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査等で脾臓の存在が確認できない。
2. *RPSA* 遺伝子変異を認める。

C. 補助条項

1. *RPSA* 遺伝子検査に責任遺伝子変異を認めない症例も存在するため、遺伝子検査は必須ではない。
2. 外科的処置にて脾臓を摘出した症例は除外する。

D. 診断の進め方

肺炎球菌、インフルエンザ菌等の細菌感染に対して易感染性を示す症例では、血液検査等の免疫学的検査だけではなく、画像検査により脾臓の有無を確認する必要がある。無脾が確認された場合、心奇形の有無や内臓逆位の有無等について確認する。

E. 診断基準

1. 画像検査にて解剖学的に脾臓の存在が確認できないもの。
2. 先天性心疾患等の他の内臓奇形を合併していないこと。
3. *RPSA* 遺伝子変異を認める。

重症度分類：

重症: ICA は抗生剤の予防投与等の継続的な治療が必要になるため、重症に分類する。

文献

- 1) Bolze A et al. Ribosomal protein SA haploinsufficiency in humans with isolated congenital asplenia. *Science*. 340:976-978, 2013.
- 2) Mahlaoui N et al. Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr*. 158:142-148, 2011.