

疾患名(日本語)：トリパノソーマ感染症

疾患名(英語)：Trypanosomiasis

OMIM 番号： Not yet assigned

疾患概要

トリパノソーマ原虫(Trypanosoma)に対するヒトにおける生体防御には、血清中のapolipoprotein L-1 (APOL1) が重要な役割を果たしていると考えられている。APOL1 による生体防御は、特異抗体産生誘導以前の段階での初期防御能であるため、APOL1 欠損に伴うトリパノソーマ原虫に対する易感染性は自然免疫の異常に分類されている。トリパノソーマ原虫はヒトに感染する一部の亜種(T. brucei rhodesiense, T. brucei gambiense, T. cruzi 等)を除き通常はヒトには感染しないとされているが、T. evansi 感染症を発症したインドの症例で、APOL1 遺伝子が欠損していた事が報告されている。国内での発症例の報告はない。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 発熱(間欠熱)
2. 感覚障害
3. 見当識障害
4. 不穏症状

B. 検査所見

1. 発熱発作時の末梢血塗抹ギムザ染色等にてトリパノソーマ原虫が証明される。
2. 血清トリパノソーマ溶菌活性の低下
3. APOL1 遺伝子変異を認める。

C. 補助条項

APOL1 欠損によるトリパノソーマ感染症は、下記の 2 疾患とは異なる。

1. トリパノソーマ症

アフリカ睡眠病等とも呼ばれ、ツェツェバエが媒介して感染する T. brucei rhodesiense あるいは T. brucei gambiense が原因で発症する。病状が進行して中枢神経感染期に至ると睡眠周期の異常により、朦朧状態となり、さらに進行すると次第に昏睡状態となり死に至る。アフリカの風土病である。

2. シャーガス病

サシガメが媒介して感染する T. cruzi が原因であり、サシガメに刺された後数十年の潜伏期間を経て発症する。症状は、筋肉痛、不整脈、心筋炎、心不全等。サシガメは中南米に生息しているため、同地域で多くみられる疾患である。

D. 診断の進め方

トリパノソーマ原虫に感染した症例について、一般的にヒトに感染しない型のトリパノソーマであった場合、APOL1 遺伝子解析を行う。

E. 診断基準

トリパノソーマ感染症を発症した症例で、遺伝子検査により APOL1 に病因変異を認めた場合「トリパノソーマ原虫に易感染性を示す免疫不全症」と診断する。

重症度分類：

重症：適切な治療が行われない場合、死に至る疾患であり重症である。

文献

- 1) Vanhollebeke B et al. Human Trypanosoma evansi infection linked to a lack of apolipoprotein L-I. N Engl J Med. 355:2752-2756, 2006.
- 2) Joshi PP et al. Human trypanosomiasis caused by Trypanosoma evansi in India: the first case report. Am J Trop Med Hyg. 73:491-495, 2005.

疾患名(日本語):先天性補体欠損症

疾患名(英語): **Congenital complement deficiency**

OMIM 番号: **613652, 216950, 613783, 614380, 614379, 613927, 613779, 609536, 612446, 610102, 613790, 613789, 613825, 613791, 613860, 612924, 613912, 312060, 610984, 612923, 60984, 235400**

ICD9 分類 279.8

ICD10 分類 D841

疾患概要

補体を構成する分子は 30 余り存在し、そのほとんどに先天性の欠損症が報告されている。共通して易感染性が見られるが、加えて古典経路の欠損では全身性エリテマトーデスなどの免疫複合体病を合併しやすい。一部の例外を除き、常染色体劣性の遺伝形式をとる。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 易感染性

細菌感染症を繰り返す。とくに後期補体成分(C5、C6、C7、C8、C9)欠損症、第二経路(B、D、P 因子)欠損症では、髄膜炎菌、淋菌などの *Neisseria* 属の細菌に感染しやすい。

2. 免疫複合体病

古典経路に属する C1、C4、C2 などの欠損症では全身性エリテマトーデス(SLE)などの免疫複合体病をしばしば合併する。

B. 検査所見

1. 古典経路、後期補体成分の欠損では、血清補体価(CH50)は感度以下まで低下する。ただし C9 欠損症は例外であり、正常値の 25~40%程度の値を示す。
2. 第二経路、レクチン経路の欠損症では CH50 は正常である。
3. 各補体成分の遺伝子変異(ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体)を認める。

C. 補助条項

1. C9 欠損症はわが国で 0.1%と頻度が高いが、ほとんどは無症状である。
2. Cold activation 現象は採血後の *in vitro* での補体古典経路の活性化であり、真の補体欠損症ではない。

D. 診断の進め方(別紙フローチャート参照)

CH50 の著しい低値を契機に先天性補体欠損症を疑われることが多い。本人が小児期から感染症を繰り返している場合、免疫複合体病を合併している場合、家族に同様の症状や CH50 低下を認める場合などが先天性補体欠損症を示唆する所見である。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、いずれかの補体成分のタンパク量が検出できなければ欠損症と診断する。遺伝子異常を確認できればさらに診断は確定的になる。

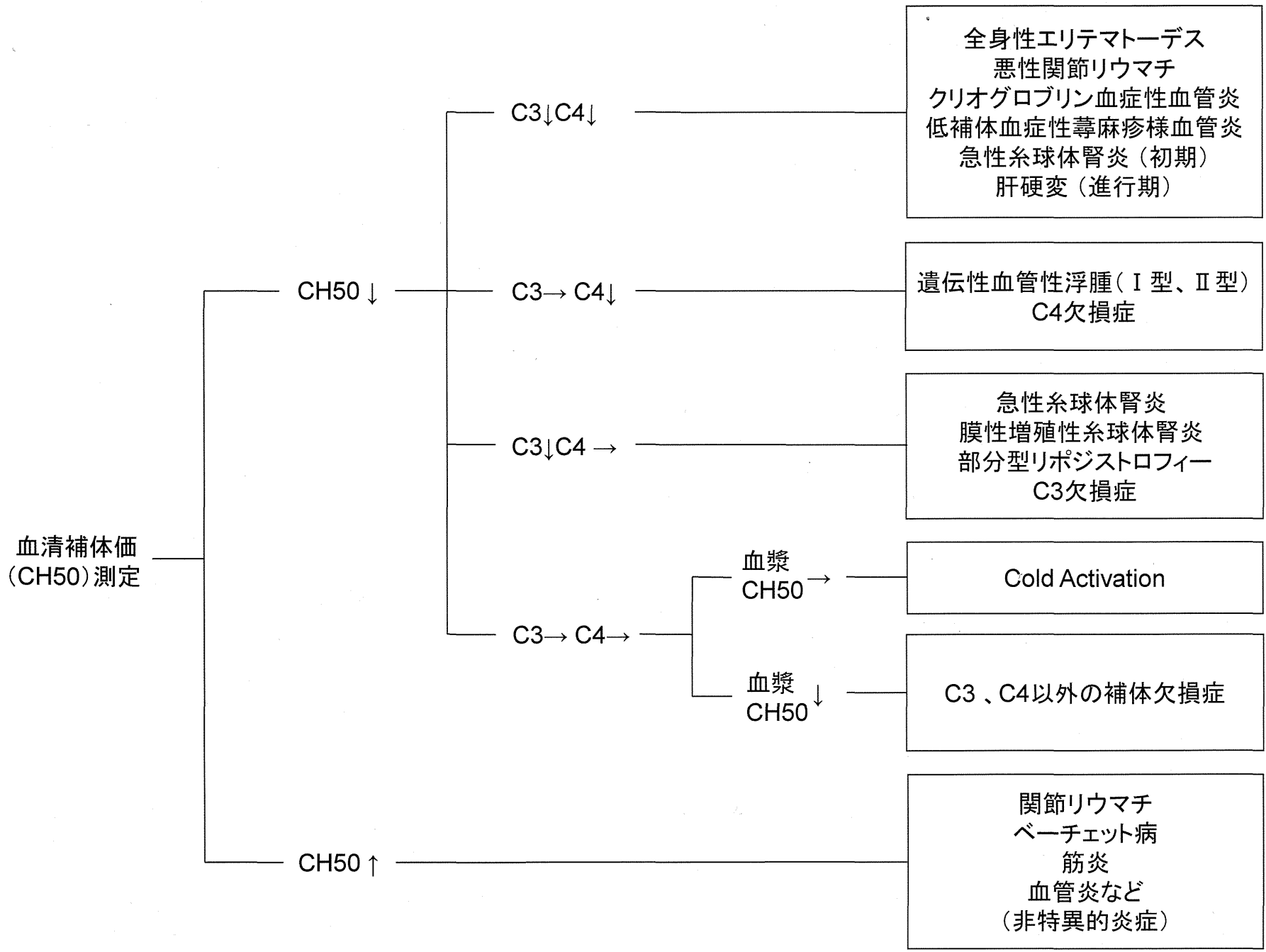
重症度分類: 軽症から重症(症例による)

感染症の治療と予防を行う。インフルエンザ菌、肺炎球菌、髄膜炎菌に対するワクチン接種が望ましい。免疫複合体病を合併している場合には、ステロイドや免疫抑制剤を投与する。

文献

- 1) 堀内孝彦、塚本浩: 膠原病検査の進歩と病態解明 一補体一. 日本内科学会雑誌 1998; 87: 47-53.
- 2) Fukumori Y, Horiuchi T: Terminal complement component deficiencies in Japan. *Exp Clin Immunogenet.* 1998; 15: 244-248.
- 3) Nishizaka H, Horiuchi T, Zhu ZB, et al: Molecular bases for inherited human complement component C6 deficiency in two unrelated individuals. *J Immunol.* 1996; 156: 2309-2315.
- 4) Nishizaka H, Horiuchi T, Zhu ZB, et al: Genetic bases of human complement C7 deficiency. *J Immunol.* 1996; 157: 4239-4243.
- 5) Horiuchi T, Nishizaka H, Kojima T, et al: A non-sense mutation at Arg95 is predominant in complement 9 deficiency in Japanese. *J Immunol.* 1998; 160: 1509-1513.
- 6) Kojima T, Horiuchi T, Nishizaka H, et al: Genetic basis of human complement C8 alpha-gamma deficiency. *J Immunol.* 1998; 161: 3762-3766.
- 7) Horiuchi T, Gondo H, Miyagawa H, et al: Association of MBL gene polymorphisms with major bacterial infection in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous PBSCT. *Genes Immun.* 2005; 6: 162-166.
- 8) Tsukamoto H, Horiuchi T, Kokuba H, et al: Molecular analysis of a novel hereditary C3 deficiency with systemic lupus erythematosus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 330: 298-304.
- 9) 西坂浩明、堀内孝彦: 補体欠損と感染・自己免疫疾患. In: 大井洋之、木下タロウ、松

- 下操、編：補体への招待. pp. 130-138、メジカルビュー社、東京、2011.
- 10) 塚本浩、堀内孝彦：補体. In: 田中良哉 編：免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド. pp. 96-104, 羊土社、東京、2013.



疾患名(日本語): 遺伝性血管性浮腫
疾患名(英語): Hereditary angioedema
OMIM 番号: 106100

ICD9 分類: 279.8

ICD10 分類: D841

疾患概要

遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema; HAE)は顔面や四肢、喉頭、腸管などさまざまな部位に突発性、一過性の浮腫(血管性浮腫)が生じる遺伝性疾患である。

ほとんどの原因は *SERPING1* 遺伝子の変異であり、その結果補体 C1 インヒビター(C1 inhibitor; C1-INH)の欠損が生じる。C1-INH 欠損の結果ブラジキニンが増加し、血管透過性が亢進することが浮腫の主たる原因である。常染色体優性の遺伝形式をとる。

【診断方法】

A. 臨床症状

症状は 24 時間で最大となり数日で自然に消褪する。

1. 皮下浮腫、粘膜下浮腫
あらゆる場所に起こりうるが、特に眼瞼、口唇、四肢に生じやすい。指圧痕を残さない浮腫(non-pitting edema)として気づかれる。
2. 消化器症状
腹痛、嘔気、嘔吐、下痢などを生じる。腹痛は激烈であるが、炎症性疾患と異なり筋性防御はない。
3. 喉頭浮腫
絞扼感、息苦しさ、嘔声などがあり、窒息で死亡することがある。

B. 検査所見

1. 補体 C4 の低下は発作時にほぼ必発、症状のない時でも患者の 98%で低下している。スクリーニング検査として適している。
2. 血清補体価 CH50 も低下しているが、補体 C3 は正常である。
3. C1-INH 活性の低下(少なくとも 50%未満であることが必要、ほとんどは 25%以下)を確認すれば大きく診断に近づく。
4. C1-INH タンパク定量も低下していれば I 型 HAE、タンパク量は正常であれば II 型 HAE と診断する。II 型 HAE は C1-INH タンパクの機能異常である。
5. 確定診断には遺伝子解析が有用であり、*SERPING1* 遺伝子のヘテロ変異を認める。

C. 補助条項

1. 症状、検査結果だけからは、後天性血管性浮腫と家族歴のないHAEとの鑑別が難しい。後天性血管性浮腫は、悪性腫瘍や自己抗体によってC1-INH活性が後天的に抑制されている状態でありSERPING1遺伝子に異常はない。
2. 後天性血管性浮腫では補体C1q低下を認めるが、HAEでも低下していることがある。
3. C1-INH異常を認めないHAEはごく稀ではあるが存在する(HAE III型)。一部の原因は凝固XII因子のgain of function mutationとされるが、わが国での報告はない。
4. 歯科治療や外傷、精神的ストレスなどで発作が誘発される場合がある。

D. 診断の進め方(別紙フローチャート参照)

臨床的には皮膚、腸管、喉頭の3つの領域の症状が重要である。これらの症状や家族歴から本症を疑った場合にはまず補体C4を測定する。次にC1-INH活性を測定して低下を確認する。可能であれば遺伝子解析を行って確定診断を行う。

E. 診断基準

臨床症状と家族歴、C1-INH活性の低下(多くは25%以下)を認めれば臨床的にはHAEと診断できる。確定診断のためにはSERPING1遺伝子変異を同定する。ただし家族性に血管性浮腫があってもC1-INH異常のないIII型HAEも稀に存在する。

重症度分類：軽症から重症(症例による)

発作時にはC1-INH製剤の投与が有効である。喉頭浮腫を来した場合には挿管や気管切開が必要となる場合がある。

文献

- 1) Osler W: Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci*. 1888; 95: 362-367.
- 2) Donaldson VH, Evans RR: A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med*. 1963; 35: 37-44.
- 3) 堀内孝彦: 突発性浮腫への対応 ―遺伝性血管性浮腫(HAE)の鑑別診断と治療―. *日本医事新報* 2011; 4545: 73-79.
- 4) 堀内孝彦、山本哲郎: C1インヒビター欠損と遺伝性血管性浮腫(HAE). In: 大井洋之、木下タロウ、松下操 編: **補体への招待** pp.139-147, メジカルビュー社、東京、2011.
- 5) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al: Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am J Med Sci*. 2012; 343: 210-214.
- 6) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al: Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research-secondary publication. *Allergol. Int*. 2012; 61: 559-562.

- 7) 堀内孝彦: 遺伝性血管性浮腫. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.20 先天代謝異常症候群(第2版)下 902-906, 2012.
- 8) 堀内孝彦: 遺伝性血管性浮腫. 監修: 山本一彦. In: 永井良三、上村直実、木村健二郎、桑島巖、名郷直樹、今井靖、編: 今日の臨床サポート. エルゼビア・ジャパン、東京、2014. (ウェブサイト: <https://clinicalsup.jp/jpoc/search.aspx>)
- 9) 堀内孝彦、大澤勲、岡田秀親ら: 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン改訂 2014 年版. 補体 2014; 51: 24-30.
- 10) Horiuchi T: The ABC of angioedema: Ace inhibitor, Bradykinin, and C1-inhibitor are critical players (Editorial). *Intern Med.* 2015; 54: 2535-2536.

HAEを疑った時 すなわち

- ・繰り返す血管性浮腫
- ・繰り返す腹痛
- ・喉頭浮腫の既往
- ・血管性浮腫の家族歴 のいずれかがある

C1-INH 活性測定
C4 測定

C1-INH活性 ↓
C4 ↓

C1-INH活性 →
C4 →

家族歴なし

家族歴あり

発作時に検査を繰り返す

異常

正常

C1-INH遺伝子解析*

C1-INH遺伝子解析**

正常

異常

HAE
I 型 or II 型

HAE III 型

その他の原因の
血管性浮腫

後天性
血管性浮腫

C1-INHタンパク量 ↓

C1-INHタンパク量 →/↑

HAE I 型

HAE II 型

*C1q低下は後天性血管性浮腫を示唆するとされるがHAEでもC1q低下はありうるため遺伝子解析は必須。
** 必須ではないが施行が望ましい。解析可能施設は日本補体学会HP(<http://square.umin.ac.jp/compl/>)で紹介されている。

国際免疫学会
原発性免疫不全症分類2015年

(Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015.

J Clin Immunol, 19 Oct. 2015 より和訳)

表1:複合型免疫不全症

疾患名	末梢血T細胞数	末梢血B細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
1. B細胞存在型重症複合免疫不全症 (T ⁺ B ⁻ SCID)							
(a) γ c 欠損症	著減	正常または増加	低下	NK細胞著減。T ⁺ NK細胞数減少~正常の軽症例またはOmenn症候群を呈しうる	XL	IL2RG	300400
(b) JAK3 欠損症	著減	正常または増加	低下	NK細胞著減。様々な数のT ⁺ NK細胞数をもつ軽症例を呈しうる	AR	JAK3	600173
(c) IL7R 欠損症	著減	正常または増加	低下	NK細胞数正常	AR	IL7R	146661
(d) CD45 欠損症*	著減	正常	低下	γ/δ T細胞正常	AR	CD45	151460
(e) CD3 δ */CD3 ϵ */CD3 ζ * 欠損症	著減	正常	低下	NK細胞正常 γ/δ T細胞欠損	AR	CD3D/CD3E/CD3Z	186790, 186830, 186740
(f) Coronin1A 欠損症*	著減	正常	低下	胸腺を認める	AR	CORO1A	605000
2. B細胞欠損型重症複合免疫不全症 (T ⁺ B ⁻ SCID)							
(a) RAG 1/2 欠損症	著減	著減	低下	Omenn症候群あるいは γ/δ T細胞増多自己免疫・肉芽腫症候群を呈しうる	AR	RAG1/RAG2	601457
(b) アルテミス/DCLRE1C 欠損症	著減	著減	低下	VDJ再構成障害、放射線感受性、Omenn症候群を呈しうる	AR	DCLRE1C	602450
(c) DNA-PKcs 欠損症*	著減	著減	低下	放射線感受性、小頭症、発達遅滞、自己免疫、肉芽腫	AR	PRKDC	600899
(d) セルヌノス/XLF 欠損症	減少	減少	低下	小頭症、顔面小奇形、放射線感受性、Omenn症候群または遅発性を呈することあり	AR	LIG4	601837
(e) DNAリガーゼIV欠損症	減少	減少	低下	小頭症、子宮内発育不全、放射線感受性	AR	NHEJ1	611291
(f) 細網異形成症 (AK2 欠損症)	著減	減少または正常	低下	T、B、NK細胞欠損症 および顆粒球減少症、難聴	AR	AK2	103020
(g) アデノシンデアミナーゼ(ADA) 欠損症	出生時から欠損(機能喪失変異)または進行性減少	出生時から欠損(機能喪失変異)または進行性減少	進行性低下	NK細胞数減少、肋軟骨移行部のフレア、神経学的症状、聴力障害、肺疾患、肝疾患;部分欠損の場合遅発性あるいは軽症	AR	ADA	102700
3. 複合免疫不全症(SCID)に比較し通常軽症な複合免疫不全症)							
(a) DOCK2 欠損症	減少、TREC低値	正常	低下~正常	NK細胞数正常、NK細胞機能異常、インターフェロン産生異常	AR	DOCK2	616433
(b) CD40リガンド欠損症	正常、おそらく進行性減少	IgM ⁺ IgD ⁺ B細胞は存在するが、他のアイソタイプB細胞は欠損	IgM上昇または正常、他のアイソタイプは低下	好中球減少症、血小板減少症、溶血性貧血、胆管、肝疾患、日和見感染症	XL	CD40LG	300386
(c) CD40 欠損症*	正常	IgM ⁺ IgD ⁺ B細胞は存在するが、他のアイソタイプB細胞は欠損	IgM上昇または正常、他のアイソタイプは低下	好中球減少症、消化管、胆管、肝疾患、日和見感染症	AR	CD40	109535
(d) ICOS 欠損症	正常	正常	低下	自己免疫、腸炎、肉芽腫	AR	ICOS	607594
(e) CD3 γ 鎖欠損症*	正常だが、T細胞受容体(TCR)発現低下	正常	正常		AR	CD3G	186740
(f) CD8 欠損症*	CD8+T欠損、CD4+T細胞正常	正常	正常		AR	CD8A	186910
(g) ZAP-70 欠損症	CD8+T細胞減少、CD4+T細胞正常	正常	正常		AR	ZAP70	176947
(h) MHC class I 欠損症	CD8+T細胞減少、CD4+T細胞正常	正常	正常	血管炎	AR	TAP1, TAP2, TAPBP	604571

表1:複合型免疫不全症

疾患名	末梢血T細胞数	末梢血B細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
(i)MHC class II 欠損症	CD4+T細胞低下、 CD8+T細胞正常	正常	正常または低下	成長障害、下痢症、呼吸器感染症	AR	CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK	209920
(j)ITK 欠損症*	中等度減少	正常	正常または低下		AR	ITK	613011
(k)MAGT1 欠損症*	CD4+T細胞減少	正常	正常	EBV感染症、リンパ腫、ウイルス感染症、呼吸器、消化器感染症	XL	MAGT1	300715
(l)DOCK8 欠損症	減少	減少	IgM低下, IgE上昇	NK細胞減少、好酸球増多症、反復性感染症、重症アトピー性皮膚炎、重症ウイルス性・細菌性(ブドウ球菌性)皮膚感染症、発がん感受性	AR	DOCK8	243700
(m)RhoH 欠損症	正常、ナイーブ細胞減少	正常	正常	HPV感染、リンパ腫、肺肉芽腫、伝染性軟属腫	AR	RHOH	未登録
(n)MST1 欠損症	減少、ナイーブ細胞減少、TEMRA (terminal differentiated effector memory cells)上昇	減少	高値	間欠性好中球減少症、EBV関連リンパ増殖症、先天性心疾患、自己免疫性血球減少症、HPV感染症	AR	STK4	614868
(o)TCR α 欠損症	正常(TCR α β +T細胞欠損、TCR γ δ +T細胞増加)	正常	正常	自己免疫、下痢	AR	TRAC	615387
(p)LCK 欠損症	正常(CD4+T細胞減少、Treg減少)	正常	IgG, IgA正常、IgM上昇	下痢、自己免疫	AR	LCK	615758
(q)MALT1 欠損症	正常(T細胞増殖能低下)	正常	正常(特異抗体産生低下)	細菌・ウイルス・真菌感染症	AR	MALT1	615468
(r)CARD11 欠損症	正常(T細胞増殖能低下)	正常(transitional B細胞増加)	欠損～低下	Pneumocystis肺炎	AR	CARD11	615206
(s)BCL10 欠損症	正常(memory T細胞減少、Treg減少)	正常(memory/switched B細胞減少)	低下	腸炎、カンジダ症	AR	BCL10	616098
(t)IL-21 欠損症	減少	減少	IgG欠損	早期発症重症腸炎	AR	IL21	615767
(u)IL-21R 欠損症	サイトカイン産性能低下、細胞増殖能低下	正常(memory B細胞減少)	正常、特異抗体産生不全	Cryptosporidium、Pneumocystis感染症	AR	IL21R	615207
(v)OX40 欠損症	正常(抗原特異的CD4+memory T細胞減少)	正常(memory B細胞減少)	正常	Kaposi肉腫、HHV8感染症	AR	TNFRSF4	615593
(w)IKBKB 欠損症	正常(Treg欠損、 γ δ T細胞欠損)	正常(BCR活性化障害)	低下	細菌・ウイルス・真菌感染症	AR	IKBKB	615592
(x)LRBA 欠損症	CD4+T細胞減少～正常	減少～正常	IgG, IgA低下	炎症性腸疾患、自己免疫、EBV感染症	AR	LRBA	614700
(y)CD27 欠損症	正常	memory B細胞欠損	EBV感染後低下	EBV感染後のHLH・再生不良性貧血・リンパ腫・低ガンマグロブリン血症、iNKT細胞欠損	AR	TNFRSF7	615122
(z)NIK 欠損症	正常(T細胞増殖能低下)	減少	低下	NK細胞減少、Cryptosporidium感染	AR	MAP3K14	未登録
(aa)CTPS1 欠損症	減少～正常	減少～正常	正常～上昇	慢性ウイルス感染症(EBV/VZV)、EBV-NHL	AR	CTPS1	615897
4. Omenn症候群	存在(多様性の低下)	正常または減少	IgG,IgA,IgM,IgD 低下、IgE増加	紅皮症、好酸球増多症、リンパ節腫脹、肝脾腫	AR	RAG1/2, DCLRE1C, IL7R, RMRP, ADA, LIG4, IL2RG, AK2, DiGeorge症候群関連	603554

表2:免疫不全を伴う特徴的な症候群

疾患名	原因遺伝子/想定される機序/OMIM(遺伝子)	遺伝形式	末梢血T細胞数	末梢血B細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	OMIM(表現型)
1. 先天性血小板減少症							
Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)	WAS変異;細胞骨格と免疫シナプスの障害により造血幹細胞分化に影響 301000	XL	進行性減少。抗CD3抗体に対するリンパ球反応の異常。	正常	IgM低下;とくに抗多糖体抗体低下;しばしばIgA, IgE上昇	小型血小板性血小板減少症、湿疹、リンパ腫、自己免疫疾患、IgA腎症、細菌性・ウイルス性感染症。X連鎖性血小板減少症はWASの軽症型である。X連鎖性好中球減少症はWASPのGTPase結合領域のミスセンス変異により生じる。	300392
WIP欠損症	WIP1変異;細胞骨格と免疫シナプスの障害により造血幹細胞分化に影響 602357	AR	減少。抗CD3抗体に対するリンパ球反応の異常。	低下	IgE上昇。その他正常。	反復感染、湿疹、血小板減少、WAS類似表現型。	614493
2. DNA修復異常症(表1以外の疾患)							
毛細血管拡張性運動失調症	ATM変異;細胞周期チェック機構とDNA二重鎖切断修復機構の異常 607585	AR	進行性減少。有糸分裂促進因子に対する異常増殖。	正常	IgA, IgE, IgGサブクラスしばしば低下, IgMモノマー増加;抗体産生能低下の程度は様々	小脳失調、毛細血管拡張、肺炎、リンパ網内系ほかの悪性腫瘍、αフェトプロテインの増加、X線高感受性、染色体不安定性	208900
Nijmegen症候群	NBS1変異;細胞周期チェック機構とDNA二重鎖切断修復機構の異常 602667	AR	進行性減少	さまざまに減少	IgA, IgE, IgGサブクラスしばしば低下, IgM上昇;抗体産生能低下の程度は様々	小頭症、鳥様顔貌、リンパ腫、固形がん、放射線イオン化放射線感受性、染色体不安定性	251260
Bloom 症候群	BLM(RECQL3)変異;DNAヘリカーゼRecQ protein-like 3 helicaseをコードする 604610	AR	正常	正常	低下	低身長、鳥様顔貌、日光過敏性紅斑、骨髄不全、白血病、リンパ腫、染色体不安定性	210900
セントロメア不安定性と顔面奇形を伴う免疫不全症(ICF1)	DNMT3B(ICF1)変異によるDNAメチル化異常 602900	AR	減少または正常;PHA反応は低下していることもある	減少または正常	低ガンマグロブリン血症、抗体産生能低下の程度は様々	顔面奇形、巨舌症、細菌・日和見感染症、吸収不良症候群、血球減少症、悪性腫瘍、1番、9番、16番の分枝染色体のDNA損傷	242860
セントロメア不安定性と顔面奇形を伴う免疫不全症(ICF2)	ZBTB24(ICF2)変異によるDNAメチル化異常 602900	AR	減少または正常;PHA反応は低下していることもある	減少または正常	低ガンマグロブリン血症、抗体産生能低下の程度は様々	顔面奇形、巨舌症、細菌・日和見感染症、吸収不良症候群、血球減少症、悪性腫瘍、1番、9番、16番の分枝染色体のDNA損傷	614069
PMS2欠損症(ミスマッチ修復障害によるクラススイッチ再構成障害による)	PMS2変異;ミスマッチ修復異常によるクラススイッチ障害 600259	AR	正常	B細胞減少	IgG, IgA低下, IgM上昇、抗体産生能異常	反復感染、カフエオレ斑、リンパ腫、大腸癌、脳腫瘍	276300
RNF168欠損症	RNF168変異;DNA二重鎖切断修復機構の異常(Riddle 症候群) 612688	AR	正常	正常	IgG, IgM低下。しばしばIgA低下。	低身長、軽度の運動障害から運動失調、正常から軽度の学習障害、軽度の顔面奇形から小頭症、放射線感受性増加	611943
MCM4欠損症	MCM4変異;DNA複製と修復の異常 602638	AR	正常	正常	正常	ウイルス感染(EBV, HSV, VZV) 副腎不全、低身長、NK細胞減少	609981
3. 胸腺欠損症							
DiGeorge症候群*(22q11.2欠失症候群)	22q11.2の大規模欠失、又は同領域内の遺伝子変異、胸腺発達に不可欠な転写因子のTBX1変異 602054	De novo haproinsufficiencyまたはAD;表現型模写では、他の遺伝子領域が原因の可能性有り	減少または正常;5%では<1500のCD3+T細胞を有する	正常	正常または低下	副甲状腺機能低下症、動脈脈円錐奇形、顔貌、異常、22q11.2の3Mbの大規模欠失(またはまれに10pの欠失やTBX1変異)	188400

表2: 免疫不全を伴う特徴的な症候群

疾患名	原因遺伝子/想定される機序/OMIM(遺伝子)	遺伝形式	末梢血T細胞数	末梢血B細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	OMIM(表現型)
GHD7欠損によるCHARGE症候群	転写調節因子 <i>CHD7</i> 変異や欠失による胸腺の様々な障害と付随するT細胞異常 608892	De novo haproinsufficiency またはAD	減少または正常:PHA反応は低下していることもある	正常	正常または低下	眼欠損、心奇形、後鼻孔閉鎖症、精神遅滞、性器と耳の異常、時にSCID様でありTREC低値	214800
SEMA3E欠損によるCHARGE症候群	転写調節因子 <i>SEMA3E</i> 変異や欠失による胸腺の様々な障害と付随するT細胞異常 608166	De novo haproinsufficiency またはAD	減少または正常:PHA反応は低下していることもある	正常	正常または低下	眼欠損、心奇形、後鼻孔閉鎖症、精神遅滞、性器と耳の異常、時にSCID様でありTREC低値	214800
Winged helix deficiency (nude)AEE	<i>FOXN1</i> がコードするforkhead box N1 transcription factorの欠損	AR	著減	正常	減少	脱毛症:爪形成異常、重症感染症 異常な胸腺上皮、T細胞の成熟障害	601705
4. 免疫骨異形成症 軟骨毛髪低形成症	ミトコンドリアRNA処理と細胞周期調節に関わる <i>RMRP</i> の変異	AR	減少または正常。リンパ球増殖障害	正常	正常または低下、抗体産生能低下の程度は様々	骨幹端骨形成不全を伴う短肢小人症、疎な毛髪、骨髄不全、自己免疫疾患、易発がん性(リンパ腫、ほか)、精子形成不全、腸管神経異形成	250250
Schimke 症候群	<i>SMARCA1</i> 変異;クロマチンリモデリングに関わる	AR	減少	正常	正常	低身長、脊椎骨端異形成症、子宮内発育遅延、神経疾患、細菌・ウイルス・真菌感染症、SCIDの病型もある、骨髄不全症	242900
5. 高IgE症候群(HIES) 常染色体優性型高IgE症候群 (Job 症候群もしくはBuckley症候群)	転写の誘導・活性化因子である <i>STAT3</i> のDominant-negative ヘテロ変異	AD 時に de novo defect	正常 Th-17細胞 減少	正常(クラススイッチ陽性、陰性メモリーB細胞減少、BAFFレベルの低下)	IgE上昇、特異抗体産生低下	特徴的顔貌所見(広い鼻根)、湿疹、骨粗鬆症、病的骨折、脊椎側彎、乳歯脱落遅延・障害、関節過伸展、細菌感染(ブドウ球菌による皮膚、肺膿瘍、肺嚢胞)、カンジダ感染症	147060
Comel-Netherton症候群	<i>SPINK5</i> 変異により、上皮細胞で発現するserine protease inhibitor LEKT1が欠乏する 605010	AR	正常	クラススイッチ陽性、陰性メモリーB細胞減少	IgE、IgAの上昇、抗体産生能低下の程度は様々	先天性魚鱗癬、竹状毛、アトピー性体質、易細菌感染増加、成長障害	256500
PGM3欠損症	糖鎖付加に関わる <i>PGM3</i> の変異	AR	CD8・CD4 T細胞減少を認めることあり	B細胞・メモリーB細胞減少	正常または増加。IgE上昇、好酸球増多	重症アトピー、自己免疫、細菌・ウイルス感染、認知機能障害、ミエリン形成不全	615816
6. 骨髄不全とテロメア維持機構異常を伴う先天性角化異常症(DKC) Dyskerin欠損によるX連鎖性先天性角化異常症	Dyskerinをコードする <i>DKC1</i> 変異 300126	XL	進行性減少	進行性減少	さまざまな低ガンマグロブリン血症	子宮内胎児発達遅延、小頭症、爪異形成、反復感染症、消化管症状、汎血球減少、NK細胞数減少、NK活性低下、重症型は発達障害と小脳形成不全を伴いHoyeraal-Hreidarsson 症候群(HHS)として知られる	305000
NHP2欠損による常染色体劣性型先天性角化異常症	H/ACA ribonucleo-protein complex を構成する <i>NHP2</i> の変異 606470	AR	減少	さまざま	さまざま	汎血球減少、疎な頭髪、まつ毛、著明な眼窩周囲毛細血管拡張症、低形成・異形成爪	613987
NHP3(NOP10)欠損による常染色体劣性型先天性角化異常症	H/ACA ribonucleo-protein complex を構成する <i>NHP3</i> の変異 606471	AR	減少	さまざま	さまざま	汎血球減少、疎な頭髪、まつ毛、著明な眼窩周囲毛細血管拡張症、低形成・異形成爪	224230
RTEL1欠損による常染色体劣性型先天性角化異常症	regulator of telomere elongation helicaseをコードする <i>RTEL1</i> 変異 608833	AD or AR	減少	さまざま	さまざま	汎血球減少、疎な頭髪、まつ毛、著明な眼窩周囲毛細血管拡張症、低形成・異形成爪、HHSを呈することあり。	615190
TERC欠損による常染色体優性型先天性角化異常症	telomerase RNA componentをコードする <i>TERC</i> 変異 602322	AD	さまざま	さまざま	さまざま	皮膚の網状色素亢進症、異形成爪、骨粗鬆症、口腔粘膜の前がん病変である白板症、掌蹠角化症、貧血、汎血球減少、HHSを呈することあり。	127550

表2:免疫不全を伴う特徴的な症候群

疾患名	原因遺伝子/想定される機序/OMIM(遺伝子)	遺伝形式	末梢血T細胞数	末梢血B細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	OMIM(表現型)
TERT欠損による常染色体優性型先天性角化異常症	telomerase reverse transcriptaseをコードする <i>TERT</i> 変異 187270	AD or AR	さまざま	さまざま	さまざま	皮膚の網状色素亢進症、異形成爪、骨粗鬆症、口腔粘膜の前がん病変である白板症、掌蹠角化症、貧血、汎血球減少、AD型はAR型(HHSを呈することあり)より軽症。	613989
TINF2欠損による常染色体優性型先天性角化異常症	telomerase interacting factor 2をコードする <i>TINF2</i> 変異 604319	AD	さまざま	さまざま	さまざま	皮膚の網状色素亢進症、異形成爪、骨粗鬆症、口腔粘膜の前がん病変である白板症、掌蹠角化症、貧血、汎血球減少、HHSを呈することあり。	613990
TPP1欠損による常染色体優性/常染色体劣性型先天性角化異常症	副腎皮質異形成ホモログ(ACD)をコードする <i>TPP1</i> 変異により TELpatchドメインに影響を与え、テロメラーゼをテロメアに補充できなくなる 609377	AD/AR	さまざま	さまざま	さまざま	皮膚の網状色素亢進症、異形成爪、骨粗鬆症、口腔粘膜の前がん病変である白板症、掌蹠角化症、貧血、汎血球減少、HHSを呈することあり。	
DCLRE1B欠損による常染色体劣性型先天性角化異常症	<i>DCLRE1B/SMM1/APOLLO</i> : DNA CROSS-LINK REPAIRPROTEIN 1B の変異 609683	AR				先天性角化異常症と Hoyeraal-Hreidarsson(HH)症候群	616353
PARN欠損による常染色体劣性型先天性角化異常症	PARN, POLYADENYLATESPECIFIC RIBONUCLEASE の変異 604212	AR					616353
7.ピタミンB12及び葉酸欠損 Transcobalamin 2(TCN2)欠損症	コバラミンの血液細胞へのトランスポーターをコードする <i>TCN2</i> の変異	AR	正常	さまざま	減少	巨赤芽球性貧血、汎血球減少、長期間未治療の場合は精神遅滞	275350
SLC46A1/PCFT 欠損症による遺伝性葉酸吸収不全	プロトン共役葉酸トランスポーターをコードする <i>SLC46A1</i> の変異	AR	T細胞数及び活性化状態は様々	さまざま	減少	巨赤芽球性貧血、成長障害、長期間未治療の場合は精神遅滞	229050 611672
Methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase(MTHFD1) 欠損症	一炭素葉酸誘導体の処理に必要な酵素をコードする <i>MTHFD1</i> の変異	AR	低値	低値	減少	巨赤芽球性貧血、成長障害、好中球減少、けいれん、精神発達遅滞	601634 172460
8.免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成不全症(EDA-ID)							
EDA-ID NEMO/IKBKG欠損	NF- κ B活性化を調整する <i>NEMO(IKBKG)</i> の変異 300248	XL	正常もしくは減少、CR活性化減弱	正常低メモリーB細胞	減少。抗体産生機能低下、多糖体抗原への反応不良。	無汗性外胚葉形成異常症 + 特異抗体産生不全(多糖類に対する抗体産生不全) + さまざまな感染症(好酸菌感染、化膿菌感染症を含む) 細菌、マイコバクテリア、ウイルス、真菌感染、大腸炎、EDA、皮膚の色素欠損、単球機能不全、円錐菌	300291, 300584, 300301 300640
EDA-ID IKBA機能獲得型変異	NF- κ Bの構成要素であるIKB α をコードする <i>IKBA(NFKIAB)</i> の変異、IKBAの機能獲得型変異によるNF κ Bの活性化阻害 164008	AD	T細胞数正常 TCR活性化阻害	正常B細胞数 BCR活性化阻害	減少、特異抗体産生障害	無汗性外胚葉形成異常症 + T細胞障害 cell defect+さまざまな感染症	612132
9. カルシウムチャンネル欠損症 ORAI-1 欠損症	Ca ⁺⁺ release-activated channel (CRAC) 調節因子である <i>ORAI1</i> 変異による 610277	AR	正常(T細胞受容体経路活性化欠損)	正常	正常	自己免疫疾患、無汗性外胚葉形成異常症、非進行性ミオパシー	612782

表2: 免疫不全を伴う特徴的な症候群

疾患名	原因遺伝子/想定される機序/OMIM(遺伝子)	遺伝形式	末梢血T細胞数	末梢血B細胞数	血清免疫グロブリン	合併所見	OMIM(表現型)
STIM-1 欠損症	<i>STIM1</i> (a stromal interaction molecule 1) 変異 605921	AR	正常(T細胞受容体経路活性化欠損)	正常	正常	自己免疫疾患、無汗性外胚葉形成異常症、非進行性ミオパチー	612783
10.その他の疾患 肝中心静脈閉塞症を伴う免疫不全症(VODI)	核蛋白をコードする <i>SP110</i> 変異 604457	AR	正常(メモリーT細胞減少)	正常(減少 memory B細胞)	IgG, IgA, IgM低下、肝中心欠損、組織形質細胞欠損	肝中心静脈閉塞症、カリニ肺炎、CMV・カンジダに対する易感性、血小板減少症、肝脾腫	235550
Facial dysmorphism, immunodeficiency, livedo, short stature (FILS) 症候群	<i>POLE1</i> 変異によるDNA複製阻害 174762	AR	ナイーブT細胞低下、T細胞増殖の現象	メモリーB細胞低値	IgG, IgM低下、多糖体抗原への抗体産生不全	軽度の顔面奇形(頬骨形成不全、高い額)、青色皮斑、低身長、繰り返す上下気道感染症/肺炎/髄膜炎	615139
Immunodeficiency with multiple intestinal atresias(複数の腸管閉鎖を伴う免疫不全症)	<i>TTC7A</i> (tetroricopeptide repeat(TPR) domain 7A)変異 609332	AR	様々、欠損例あり	正常	低下	腸閉塞、しばしば羊水過多と早期死亡を伴う。SCIDの病型を呈する症例あり	243150
EPG5欠損によるVici症候群	オートファジーに必要な autolysosomesの形成に関わる <i>EPG5</i> (ectopic P-granules autophagy protein5)変異	AR	CD4+T細胞完全欠損	異常	低下(特にIgG2)	脳梁形成不全、白内障、心筋炎、皮膚脱色素斑、口唇口蓋裂、易感性、慢性皮膚粘膜カンジダ症	242840 615068
プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP)欠損症	PNP変異によるPNP蛋白欠損、代謝産物、特にdGTPによるT細胞・神経毒性を伴う 164050	AR	進行性減少	正常	正常または低下	自己免疫性溶血性貧血、神経学的障害	613179
HOIL1欠損症	直鎖状ポリユビキチン鎖複合体LU BACを構成する <i>HOIL1/RBCK1</i> 変異、NF-κB活性化抑制 610924	AR	正常	正常、ただしメモリーB細胞減少	多糖体抗原に対する抗体産生不全	細菌感染(化膿菌)、自己炎症、アミロペクチン症	615895
HOIP欠損症	直鎖状ポリユビキチン鎖複合体LU BACを構成する <i>HOIP1(/RNF31)</i> 変異、NF-κB活性化抑制 612487	AR	正常	正常、ただしメモリーB細胞減少	低下	細菌感染(化膿菌)、自己炎症、アミロペクチン症、リンパ管拡張	未記載
Hennekam-lymphangiectasialymphedema 症候群	<i>CCBE1</i> (Collagen and Calcium-Binding EGF domain-containing protein)変異 612753	AR	減少/さまざま	減少/さまざま	低下	リンパ管拡張とリンパ管浮腫、顔面奇形その他の形成不全を伴う	235510
STAT5b 欠損症	<i>STAT5B</i>	AR	中等度減少	正常	正常	成長ホルモン不応性小人症、小奇形、湿疹、リンパ性間質性肺炎、自己免疫疾患	245590

表2の総遺伝子: 45、新規遺伝子: TPP1, DCLRE1B, PARN, CCBE1, HOIP1, EPG5
 注意: これらの疾患におけるT細胞とB細胞の数および機能は、広い範囲の異常を示す。最も深刻な影響を受け症例は、SCIDまたは leaky SCIDの診断基準を満たし、同種造血細胞移植などの免疫システムを再構築する治療が必要となる。
 *TBX1の欠失が強調されているが、TBX1の単独ハプロ不全(TBX1のみに影響を与え、周囲の22q11.2領域のいずれにも影響を与えない)がヒトでのT細胞や免疫学的欠陥の明示的な原因となったというデータは無い。

表3: 抗体産生不全症

疾患名	遺伝子変異/病因 OMIM	遺伝形式	血清免疫グロブリン	合併所見	疾患OMIM
1. B細胞欠損または著減を伴う全てのアイソタイプの無～低ガンマグロブリン血症					
BTK欠損症	<i>BTK</i> の変異; BCRのクロスリンクに伴って活性化する細胞質チロシンキナーゼ 300300	XL	ほとんどの患者ですべてのアイソタイプ低値。中には検出可能な例もある。	重症細菌感染症; pro-B細胞数正常	300755
μ重鎖欠損症	μ重鎖 (<i>IGHM</i>)の変異; pre-BCRの構成分子 147020	AR	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症; pro-B細胞数正常	601495
λ5欠損症	λ5 (<i>IGLL1</i>)の変異; pre-BCRのsurrogate light chainの構成分子 146770	AR	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症; pro-B細胞数正常	613500
Igα欠損症	Igα (<i>CD79A</i>)の変異; pre-BCR, BCRの構成分子 112205	AR	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症; pro-B細胞数正常	112205, 613501
Igβ欠損症	Igβ (<i>CD79B</i>)の変異; pre-BCR, BCRの構成分子 147245	AR	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症; pro-B細胞数正常	612692
BLNK欠損症	<i>BLNK</i> の変異; BTKの足場タンパク 604615	AR	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症; pro-B細胞数正常	613502
PI3KR1欠損症	<i>PIK3R1</i> の変異; 様々な細胞でシグナル伝達を担うキナーゼ。PI3K p85αの欠失はB細胞欠損をきたす 171833	AR	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症; pro-B細胞減少～欠損	615214
E47転写因子欠損症	<i>TCF3</i> の変異; B細胞分化を調節する転写因子 147141	AD	すべてのアイソタイプ低値	反復細菌感染	未記載
胸腺腫を伴う免疫不全症	不明	-	1つ以上のアイソタイプの低値	細菌感染、日和見感染、自己免疫疾患; pro-B細胞減少	未記載
2. 2アイソタイプ以上の重度の低ガンマグロブリン血症、B細胞数正常または低下分類不能型免疫不全症 (CVID)					
不明	不明	さまざま	IgG低値、IgA低値、IgM正常または低値	臨床症状はさまざま; 多くは反復性感染、一部は多クローン性リンパ増殖症、自己免疫性血球減少、肉芽腫を合併	-
CD19欠損症	<i>CD19</i> の変異; BCRのシグナルを増幅する膜貫通タンパク 107265	AR	IgG低値、IgA低値、IgM正常または低値	反復性感染; 糸球体腎炎もあり	613493
CD81欠損症	<i>CD81</i> の変異; BCRのシグナルを増幅する膜貫通タンパク 186845	AR	IgG低値、IgA、IgMは正常または低値	反復性感染; 糸球体腎炎もあり	613496
CD20欠損症	<i>CD20</i> の変異; B細胞の発生、形質細胞の分化に関わる表面受容体 112210	AR	IgG低値、IgM、IgAは正常または高値	反復性感染	613495
CD21欠損症	<i>CD21</i> の変異; CD19複合体を形成する膜タンパク、補体受容体(CR2) 120650	AR	IgG低値、抗肺炎球菌抗体産生不全	反復性感染	614699
TAC1欠損症	<i>TNFRSF13B</i> (TAC1)の変異; BAFF、APRILの受容体であるB細胞上のTNF受容体ファミリー 604907	ADまたはAR	IgG低値、IgA低値、IgM正常または低値	臨床症状はさまざま	240500
BAFF受容体欠損症	<i>TNFRSF13C</i> (BAFF-R)の変異; BAFFの受容体であるB細胞上のTNF受容体ファミリー 606269	AR	IgG低値、IgM低値	臨床症状はさまざま	613494
TWEAK欠損症	<i>TWEAK</i> (<i>TNFSF12</i>)サイトカインの変異; TNF-related weak inducer of apoptosis 602695	AD	IgM低値、IgA低値、抗肺炎球菌抗体産生不全	肺炎、細菌感染、疣贅; 血小板減少、好中球減少	未記載
NFKB2欠損症	<i>NFKB2</i> の変異; NF-κBの非古典的経路の構成要素 606269	AD	IgG低値、IgA低値、IgM低値、時にB細胞数減少	反復性感染; 副腎不全; ACTH欠損症; 脱毛	615577
MOGS欠損症	マンノシルオリゴサッカライドグルコシダーゼの変異	AR	重度の低ガンマグロブリン血症	細菌・ウイルス感染; 神経学的異常; グリコシル化異常症Iib (CDG-Iib)も含む	606056
TRNT1欠損症	<i>TRNT1</i> の変異; 細胞質、ミトコンドリアでのtRNAの成熟に必要なRNAポリメラーゼ 612907	AR	B細胞欠損、低ガンマグロブリン血症	先天性鉄芽球性貧血、難聴; 発達遅滞	616084
TTC37欠損症	<i>TTC37</i> の変異 614589	AR	肺炎球菌ワクチンに対する抗体産生低下	反復性細菌・ウイルス感染; 毛髪異常; 結節性裂毛症	222470

表3: 抗体産生不全症

疾患名	遺伝子変異/病因 OMIM	遺伝形式	血清免疫グロブリン	合併所見	疾患OMIM
3. IgG、IgAの著減、IgM正常/高値、B細胞数正常					
AID欠損症	<i>AIDCA</i> の変異 605257	AR	IgG低値、IgA低値、IgM高値	細菌感染; 胚中心の増大を伴うリンパ節腫大	605258
UNG欠損症	<i>UNG</i> の変異 191525	AR	IgG低値、IgA低値、IgM高値	胚中心の増大を伴うリンパ節腫大	6081006
INO80欠損症	<i>INO80</i> の変異; クロマチンリモデリング複合体の構成要素、軽度のDNA修復障害 610169	AR	IgG低値、IgA低値、IgM高値	重症細菌感染	未記載
MSH6欠損症	<i>MSH6</i> の変異; ミスマッチ修復(DNA修復)の障害 600678	AR	IgGはさまざま、時にIgM高値、B細胞数正常、クラススイッチメモリーB細胞低下; クラススイッチ、SHM異常	家族性腫瘍	未記載
4. Igアイソタイプまたは軽鎖欠損症、B細胞数正常					
活性化型PI3K- δ 変異	<i>PI3KCD</i> の変異; PI3Kのp110サブユニット 602839	AD 機能獲得型	IgG2の低下と肺炎球菌、ヘモフィルス属に対する抗体産生不全	呼吸器感染、気管支拡張症; 自己免疫; 慢性EBV、CMV感染	615513
機能喪失型PI3KR1変異	<i>PIK3R1</i> の変異; PI3Kのp85 α サブユニット 171833	AD 機能喪失型(PI3K- δ の活性化をきたす)	IgA欠損、IgG低下	EBV、CMVウイルス血症; 成長障害	616005
Ig重鎖変異と欠失	14q32の欠失、変異	AR	1つ以上のIgGおよび/またはIgAサブクラス、IgEの欠失	無症候性のこともある	-
IGKC欠損症	κ 軽鎖の変異	AR	すべての免疫グロブリンが λ 鎖を軽鎖として持つ	無症候性	147200
選択的IgGサブクラス欠損症	不明	さまざま	1つ以上のIgGサブクラス低下	通常無症候性; 一部は特定の抗原に対する抗体産生不全と反復性ウイルス・細菌感染症を伴う	-
IgA、IgGサブクラス欠損症	不明	さまざま	IgA低値、1つ以上のIgGサブクラス低下	反復性細菌感染	-
特異抗体欠損症(Ig値正常、B細胞数正常)	不明	さまざま	正常	特定の抗原に対する抗体産生不全	-
乳児一過性低ガンマグロブリン血症(B細胞数正常)	不明	さまざま	IgG低値、IgA低値	ワクチン抗原に対する抗体産生は正常、通常有意な感染症を伴わない	-
機能獲得型CARD11変異	<i>CARD11</i> の機能獲得型変異; 獲得免疫におけるNF- κ Bの足場タンパク	AD	NF- κ Bの恒常的活性化による先天性B細胞増殖	脾腫、リンパ節腫大	607210, 606445

表4:免疫調節障害

疾患名	遺伝子変異	遺伝形式	末梢血T細胞数	末梢血B細胞数	機能障害	合併所見	OMIM
1. 家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群 (FHL)							
1.1. 色素脱失(白子症)を伴わないFHL							
Perforin 欠損症 (FHL2)	<i>PRF1</i>	AR	活性化T細胞増加	正常	NK細胞とCTL細胞傷害活性の欠損	発熱、肝脾腫、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)、血球減少	603553
UNC13D/Munc13-4欠損症 (FHL3)	<i>UNC13D</i>	AR	活性化T細胞増加	正常	NK細胞とCTL活性の欠損(細胞傷害かつ/または脱顆粒)	発熱、肝脾腫、HLH、血球減少	608898
Syntaxin 11欠損症 (FHL4)	<i>STX11</i>	AR	活性化T細胞増加	正常	NK細胞活性(細胞傷害かつ/または脱顆粒)の低下	発熱、肝脾腫、HLH、血球減少	603552
STXB2/Munc 18-2欠損症 (FHL5)	<i>STXB2</i>	ARまたはAD	活性化T細胞増加	正常	NK細胞とCTL活性(細胞傷害かつ/または脱顆粒)の低下	発熱、肝脾腫、HLH、血球減少	613101
SH2D1A欠損症 (XLP1)	<i>SH2D1A</i>	XL	活性化T細胞正常または増加	メモリーB細胞減少	NK細胞とCTLの部分的細胞傷害活性低下	EBV感染に伴い引き起こされる、臨床的、免疫学的異常 (HLH、リンパ増殖症、再生不良性貧血、リンパ腫)、低ガンマグロブリン血症、iNKT 細胞欠損	308240
XIAP欠損症 (XLP2)	<i>XIAP/BIRC4</i>	XL	活性化T細胞正常または増加、iNKT細胞正常または減少	メモリーB細胞正常または減少	T細胞はCD95を介するアポトーシスに陥りやすい、活性化誘導細胞死亢進	EBV感染症、脾腫、リンパ増殖症、HLH、腸炎、IBD、肝炎、iNKT細胞低下	300635
1.2. 色素脱失(白子症)を伴うFHL							
Chediak-Higashi症候群	<i>LYST</i>	AR	活性化T細胞増加	正常	NK細胞とCTL活性(細胞傷害かつ/または脱顆粒)の低下	部分白子症、反復感染症、発熱、肝脾腫、HLH、巨大リンパ腫、好中球減少、血球減少、出血傾向、進行性神経障害	214500
Griscelli症候群タイプ2	<i>RAB27A</i>	AR	正常	正常	NK細胞とCTL活性(細胞傷害かつ/または脱顆粒)の低下	部分白子症、発熱、肝脾腫、HLH、血球減少	607624
Hermansky-Pudlak症候群タイプ2	<i>AP3B1</i>	AR	正常	正常	NK細胞とCTL活性(細胞傷害かつ/または脱顆粒)の低下	部分白子症、反復感染症、肺線維症、出血増加、好中球減少、HLH	608233
Hermansky-Pudlak症候群タイプ9	<i>PLDN</i>	AR	不明、白血球減少	不明、白血球減少	NK細胞の細胞傷害活性低下	眼皮膚白子症、反復皮膚感染症、白血球減少、血小板減少	614171
2. 制御性T細胞遺伝的欠損							
IPEX(多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う伴性劣性免疫調節異常)	<i>FOXP3</i>	XL	正常	正常	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ 制御性T細胞(Treg)欠損(かつ/または機能障害)	自己免疫腸炎、若年発症糖尿病、甲状腺炎、溶血性貧血、血小板減少症、湿疹、IgEとIgA上昇	304790
CD25 欠損症	<i>IL2RA</i>	AR	正常から減少	正常	CD4 ⁺ CD25 ⁺ 細胞欠損とTregの機能障害	リンパ増殖症、自己免疫疾患、T細胞増殖障害	606367
CTLA4欠損症 (ALPSV)	<i>CTLA4</i>	AD	減少	減少	Tregの機能障害	自己免疫性血球減少、腸炎、間質性肺疾患、リンパ外リンパ球浸潤、反復感染症	616100