

ブルーム症候群の診療ガイドライン(手引き)案の作成

研究分担者 大西 秀典 岐阜大学医学部附属病院小児科
研究協力者 加藤 善一郎 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻
研究協力者 金子 英雄 国立病院機構長良医療センター臨床研究部

研究要旨

ブルーム症候群は、二本鎖 DNA を一本鎖に巻き戻すヘリカーゼタンパクである BLM の異常により発症する原発性免疫不全症であり、生下時からの小柄な体型、特異顔貌（鳥様顔貌）、日光過敏性血管拡張性紅斑、高率な悪性腫瘍の発生を特徴とする。免疫不全症としては血清 IgM や IgA の低下を認めることが多い。診断は BLM 遺伝子解析によってなされるが、姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange)を調べる事でスクリーニングが可能である。本年度の研究では、ブルーム症候群の診療ガイドライン(手引き)案を作成した。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、“免疫不全を伴う特徴的な症候群”に含まれる疾患、ブルーム症候群について診療ガイドライン(手引き)案を作成することを目的としている。

B. 研究方法

平成 22-24 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業” 遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究班(Bloom 症候群研究班、研究代表者：金子英雄)の研究報告書、および既報文献から情報を抽出し、ブルーム症候群の診療ガイドライン(手引き)案を作成した(別添参照)。

(倫理面への配慮)
該当なし

C. 研究結果

別添の各疾患の診療ガイドライン(手引き)を参照。

D. 考察

ブルーム症候群は特徴的な臨床症状で疑い、姉妹染色分体組み換えにより患者診断スクリーニングが可能である。姉妹染色分体組み換えの亢進があれば BLM 遺伝子解析で確定診断を行うが、亢進がみられない場合は類縁疾患であ

る Rothmund-Thomson 症候群等を鑑別する必要がある。重症度分類として、ブルーム症候群は、反復性感染、糖尿病、悪性腫瘍の発生等により定期的な治療が必要であり、また定期的な全身検査による悪性腫瘍の早期発見が本疾患の管理上重要であるため、確定診断例は全例重症に分類することとした。治療は対症療法が基本となるが、悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。

E. 結論

ブルーム症候群の診療ガイドライン(手引き)を策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, El Baghdadi J, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec 14.

2) Ohnishi H, Kawamoto N, Seishima M, Ohara O, Fukao T. A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation. *Allergol Int*. 2017 Jan;66(1):146-148.

3) Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1672-1680.e10.

3. その他
特になし

4) Mizutani Y, Okano T, Takahashi T, Ohnishi H, Ohara O, Sano A, Seishima M. Pyoderma Gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis Syndrome Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis. *Acta Derm Venereol*. 2016 Jul 7.

5) Ohnishi H, Kawamoto N, Kaneko H, Kasahara K, Ohara O, Kato Z, Fukao T. A case of selective IgG subclass deficiency with STAT3 mutation. *Allergol Int*. 2016 Oct;65(4):495-497.

6) Ueno HM, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, Kondo N, Nakano T. T-cell epitope-containing hypoallergenic β -lactoglobulin for oral immunotherapy in milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Dec;27(8):818-824.

7) Sotoma S, Iimura J, Igarashi R, Hirosawa KM, Ohnishi H, Mizukami S, Kikuchi K, Fujiwara TK, Shirakawa M, Tochio H. Selective Labeling of Proteins on Living Cell Membranes Using Fluorescent Nanodiamond Probes. *Nanomaterials*. 2016;6:56.

2. 学会発表

1) Ohnishi H, Kishimoto Y, Kawamoto N, Orii K, Fukao T. A CASE OF INCONTINENTIA PIGMENTI WITH IMMUNODEFICIENCY DIAGNOSED BY THE EVALUATION OF RESPONSIVENESS AGAINST LPS. ESID 2016. Barcelona, Spain, September 21-24, 2016

2) 大西秀典 自己炎症性疾患を疑ったときの診断のポイント 第40回日本小児皮膚科学会学術大会 (2016年7月3日 広島)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし