

資 料

疾患名: X連鎖重症複合免疫不全症

OMIM 番号: 308380

疾患概要

X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)はX連鎖劣性遺伝の原発性複合免疫不全症である。血球系の細胞で発現する複数のサイトカイン(IL2, 4, 7, 9, 15, 21)受容体のシグナル伝達を担う共通 γ 鎖(γ C)をコードする *IL2RG* 遺伝子の異常が原因である。 γ Cの機能不全のため、リンパ球の分化異常、機能異常を来す疾患である。蛋白を発現しない典型的な症例では、リンパ球減少、T細胞欠損、NK細胞欠損、B細胞数は正常～増加、低 γ グロブリン血症(IgG, IgAの低値, IgM正常値～低値)を示す。通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ、生後2年以内に死亡する。

【診断方法】

複合免疫不全症 臨床診断基準

A. 症状・病歴

1. 易感染性を示す。
 - A. 難治性下痢症
 - B. 間質性肺炎
(ニューモシスチス, サイトメガロウイルス, RSウイルスなど)
 - C. 重症あるいは反復性細菌性感染症
 - D. BCG感染症
 - E. その他の日和見感染症
(真菌感染症、重症ウイルス感染症など)
2. 体重増加不良を示す。
3. 易感染性の家族歴を示す。

B. 検査所見

1. 本人由来 CD3⁺ Tリンパ球数減少
(生後2ヶ月未満 <2000/mm³, 2から6ヶ月未満 <3000/mm³, 6ヶ月から1歳未満 <2500/mm³, 1歳から2歳未満 <2000/mm³, 2から4歳未満 <800/mm³, 4歳以上 <600/mm³)
2. TRECの低値(<100 copies/ μ gDNA 全血)
3. PHAによる芽球化反応がコントロールの30%未満
4. 低ガンマグロブリン血症
5. 胸腺や2次リンパ組織の欠損

C. 補助条項

複合免疫不全症 臨床診断基準

Aに挙げた3つの症状・病歴のうち1つ以上を呈し、Bに挙げた検査所見のうち、1, 2, 3のいずれかを含む1つ以上の所見を示し、HIV感染症が否定された場合、複合免疫不全症と臨床診断する。

さらに1歳未満で発症し、本人由来CD3⁺ Tリンパ球数が300/mm³未満かつPHAによる芽球化反応がコントロールの10%未満の時、または血中に母由来リンパ球が存在するとき、重症複合免疫不全症と臨床診断する。

複合免疫不全症 臨床診断における注意点

変異が一部のリンパ球分画で正常に戻るReversion現象、あるいはモザイクを呈している症例や、機能低下型変異によりT細胞が存在する例、Omenn症候群、母のT細胞によるGVHDを呈する例など、非典型例が存在するため、上記疾患を疑った場合は専門施設に早期に相談することが望ましい。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)

(<http://pidj.rcai.riken.jp/>) の患者相談フォームから相談することが可能である。

またこの複合免疫不全症の診断基準は2014年のIUIS免疫不全症分類に含まれる全ての複合免疫不全症を網羅しておらず、基準に当てはまらない場合でも複合免疫不全症の診断を除外することはできない。

D. 診断の進め方

重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たし、以下の項目を認める場合はIL2RG遺伝子解析を行う。

- ・末梢血B細胞数が正常～増加、NK細胞が欠損もしくは著減
- ・男児

IL2RG遺伝子に既知の遺伝子異常を認めた場合は確定診断となる。未知の遺伝子異常の場合はγCの発現やIL2刺激後のSTAT5bのリン酸化を確認する。

E. 診断基準

1. 重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす。
2. IL2RG遺伝子解析で、既知の変異を認める場合。
3. IL2RG遺伝子解析で、未知の遺伝子異常の場合は次のいずれかの場合。
 - ・γCの発現異常。
 - ・IL2刺激後のSTAT5bのリン酸化障害。

1+2あるいは1+3の場合、X-SCIDと診断する。

疾患名：

アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症 (adenosine deaminase deficiency)

OMIM 番号：102700

疾患概要：

ADA 遺伝子 (20q13.11) の変異により発症する常染色体劣性遺伝の複合免疫不全症である。ADA 酵素欠損によりその基質であるアデノシン，デオキシアデノシンが細胞内で蓄積し，そのリン酸化産物 dATP などが細胞毒性に働く。全身の代謝障害が本疾患の基本病態であるが，ADA 欠損の影響は特に未熟なリンパ球に対し進行性に細胞毒として作用するため，主な症状が免疫不全症となる。

【診断方法】

複合免疫不全症 臨床診断基準

A. 症状・病歴

1. 易感染性を示す。
 - A. 難治性下痢症
 - B. 間質性肺炎
(ニューモシスチス，サイトメガロウイルス，RS ウイルスなど)
 - C. 重症あるいは反復性細菌性感染症
 - D. BCG 感染症
 - E. その他の日和見感染症
(真菌感染症、重症ウイルス感染症など)
2. 体重増加不良を示す.
3. 易感染性の家族歴を示す.

B. 検査所見

1. 本人由来 CD3⁺ T リンパ球数減少
(生後 2 ヶ月未満 <2000/mm³，2 から 6 ヶ月未満 <3000/mm³，6 ヶ月から 1 歳未満 <2500/mm³，1 歳から 2 歳未満 <2000/mm³，2 から 4 歳未満 <800/mm³，4 歳以上 <600/mm³)
2. TREC の低値 (<100 copies/μgDNA 全血)
3. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満
4. 低ガンマグロブリン血症
5. 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

C. 補助条項

複合免疫不全症 臨床診断基準

Aに挙げた3つの症状・病歴のうち1つ以上を呈し、Bに挙げた検査所見のうち、1, 2, 3のいずれかを含む1つ以上の所見を示し、HIV感染症が否定された場合、複合免疫不全症と臨床診断する。

さらに1歳未満で発症し、本人由来CD3⁺ Tリンパ球数が300/mm³未満かつPHAによる芽球化反応がコントロールの10%未満の時、または血中に母由来リンパ球が存在するとき、重症複合免疫不全症と臨床診断する。

複合免疫不全症 臨床診断における注意点

変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る Reversion 現象、あるいはモザイクを呈している症例や、機能低下型変異によりT細胞が存在する例、Omenn 症候群、母のT細胞によるGVHDを呈する例など、非典型例が存在するため、上記疾患を疑った場合は専門施設に早期に相談することが望ましい。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)

(<http://pidj.rcai.riken.jp/>) の患者相談フォームから相談することが可能である。

またこの複合免疫不全症の診断基準は2014年のIUIS免疫不全症分類に含まれる全ての複合免疫不全症を網羅しておらず、基準に当てはまらない場合でも複合免疫不全症の診断を除外することはできない。

D. 診断の進め方

複合免疫不全症または重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たし、以下の1もしくは2のいずれかを含む一つ以上を認める場合はADA遺伝子解析を行う。

1. 末梢血T細胞、B細胞、NK細胞いずれもが欠損もしくは著減。
2. 進行性のリンパ球もしくは免疫グロブリンの減少
3. 好中球減少症
4. 肋骨端の拡張、肩甲骨の変形、椎体、腸骨稜などの骨の異常。
5. 骨髄異形成や低形成。
6. 発達の遅れや難聴、けいれんなどの神経症状。
7. 好酸球増多や高IgE血症、自己免疫性甲状腺炎、血小板減少症、溶血性貧血、糖尿病の合併（遅発型が示唆される場合）。

遺伝子解析で既知のADA遺伝子変異を両アリルに認めた場合はADA欠損症と診断する。サンガー法で異常を認めなくても、約3%は片側アリルのDeletionによる

もので、同定にはアレイCGHが必要となる。またスプライス異常ではmRNAを調べる必要がある。

未報告の遺伝子異常，もしくは片側アリのDeletionやスプライス異常を疑った場合は，末梢血単核球、線維芽細胞などのADA酵素活性を測定する。

E. 診断基準

1. 複合免疫不全症または重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす。
2. ADA 遺伝子解析で，既知の変異を両アリに認める場合。
3. ADA 遺伝子解析で，次のいずれかの場合。
 - ・スプライス異常の場合
 - ・ヘテロ変異しか確認出来ず，片側アリの大欠失が疑われる場合
 - ・未知の遺伝子異常の場合
4. 末梢血単核球もしくは線維芽細胞の ADA 酵素活性が正常の 2%以下。

1+2 あるいは 1+3+4 の場合，ADA 欠損症と診断する。

遅発型，晩発型，部分欠損型 ADA 欠損症の場合は，酵素活性の低下と臨床経過とを合わせて診断する。

F. 重症度分類：

重症型：生下時より高度のリンパ球減少をきたし 1 歳未満で診断される最も多い病型。

遅発型： 1 から 10 歳の間に急速に臨床的悪化を認め診断される病型。10 から 15%に認める。

晩発型：緩徐に進行し 10 歳以降に診断される稀な病型。

部分欠損症：赤血球では酵素低下と毒性代謝産物の高値を認めるが，免疫能は正常な病型。

文献

1. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease

(SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. J Allergy Clin Immunol. 2013 Nov 27;133(4):1092-8.

2. ESID diagnostic criteria:

<http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>

3. Hirshhorn R: Overview of biochemical abnormalities and molecular genetics of adenosine deaminase deficiency. Pediatr Res 3(Suppl): S35-41, 1993

疾患名(日本語)： ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群

疾患名(英語)： Wiskott-Aldrich syndrome

OMIM 番号： 301000

	Wiskott-Aldrich syndrome	WIP deficiency
ICD9 分類	279.12	D82.0
ICD10 分類	279.2	D81.9

疾患概要

ウィスコット・オルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)は、易感染性、血小板減少、湿疹を3主徴とするX連鎖性免疫不全症であり、原因遺伝子は *WASP* である。血小板減少のみを呈する病型として X 連鎖性血小板減少症(X-linked thrombocytopenia: XLT)があり、慢性 ITP との鑑別が必要である。

【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のが特徴である。

2. 血小板減少

ほぼ全例で見られ、血便、皮下出血が多い。小型血小板を伴う。

3. 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

B. 検査所見

1. 血小板減少を認める。小型血小板である場合が多い。

2. T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。

3. 免疫グロブリン値は IgM 低下、IgA 上昇、IgE 上昇を認める。

多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下する。

4. NK 活性は半数で低下する。

5. 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

6. *WASP*, *WIP* 遺伝子変異

C. 補助条項

1. IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)などの自己免疫性疾患を合併することがある。

2. 悪性リンパ腫を主体とする悪性腫瘍を合併することがある。

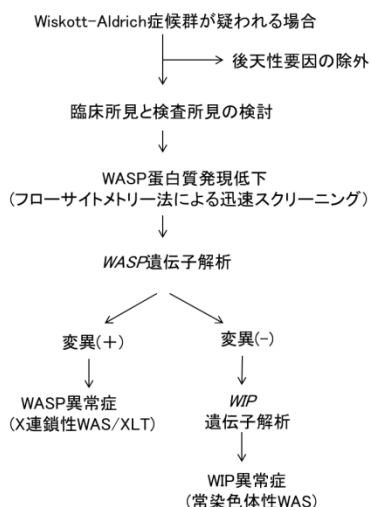
3. 常染色体劣性遺伝形式の WAS として WASP-Interacting protein(*WIP*)を原因遺伝子とする病型が報告されている。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

上記症状及び検査所見を全て認める症例は少ないため、血小板減少症及びその他の上記症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、血液免疫学的検査及び後天性要因の除外を行った後、*WASP* 遺伝子変異を確認する。フローサイトメトリー法による *WASP* 蛋白発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用である。*WASP* 蛋白質発現低下がある

ものの *WASP* 遺伝子変異を認めない場合は *WIP* 遺伝子検索を検討する。

< WAS/XLT 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、*WASP* 遺伝子変異がある場合に WAS あるいは XLT と診断する。確定診断には、フローサイトメトリー法による *WASP* 蛋白発現低下と、*WASP* 遺伝子変異を同定する。

重症度分類：重症

従来より WAS/XLT においては、下記の重症度分類が提唱されている。

クラス 1 (XLT) 血小板減少のみ

クラス 2 (XLT) 血小板減少＋軽症一過性の湿疹±軽症感染症

クラス 3 (WAS) 血小板減少＋持続性の湿疹 and/or 反復性感染症

クラス 4 (WAS) 血小板減少＋持続性の湿疹+反復性重症感染症

クラス 5 (WAS) 血小板減少＋持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
+自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

診断後の管理としては、継続的な感染症、出血傾向、湿疹及び合併症に対する予防と治療を行う。根治療法としては同種造血幹細胞移植が必要である。

文献

- 1) Buchbinder D, Nugent DJ, Fillipovich AH: Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet*. 2014;7:55-66.
- 2) Imai K, Morio T, Nonoyama S, et al: Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004;103:456-464.
- 3) Albert MH, Bittner TC, Ochs HD, et al: X-linked thrombocytopenia(XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcomes, and treatment options. *Blood* 2010;115:3231-3238.
- 4) Balduini CL, Pecci A, Noris P: Inherited thrombocytopenias: the evolving spectrum. *Hamostaseologie*. 2012;32:259-270.
- 5) 笹原洋二: Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態－最近の知見から－. *日本臨床免疫学会会誌*

2005;28:140-147.

6) 笹原洋二: Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態における WIP の役割. 日本小児血液学会雑誌 2007;21:217-226.

7) 笹原洋二, 大内芽里, 今泉益栄: 小型および正常サイズの血小板を有する先天性血小板減少症の診断と分子病態における最近の知見. 日本小児血液・がん学会雑誌 2013;50:186-191.

疾患名(日本語)：毛細血管拡張性運動失調症

疾患名(英語)： Ataxia Telangiectasia

OMIM 番号：208900

疾患概要

AT は進行性の神経疾患である。多くの患者は 1 歳の後半より歩行困難が出現し、10 歳台で車椅子が必要になる。眼球または顔面の毛細血管拡張は 4-8 歳で気づかれることが多い。多くの患者で低ガンマグロブリン血症のため反復性の呼吸器感染症を合併する。白血病やリンパ腫の発症が 10-20%に見られ、初発症状となることもある。ごく少数の症例で神経症状が軽微で 20 歳台まで AT と診断されないことがある（毛細血管拡張性運動失調症バリエント）

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調（体幹失調）：必発症状
徐々に確実に進行（2 歳から 5 歳までの間には進行がマスクされることもある）
2. 小脳性構語障害・流涎
3. 眼球運動の失行、眼振
4. 舞蹈病アテトーゼ（全例ではない）
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張 6 歳までに 50%、8 歳時で 90%があきらかになる。
7. 免疫不全症状（反復性気道感染症） 但し 30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍:特に T 細胞性腫瘍の発生頻度が高い。
9. その他：発育不良、内分泌異常(耐糖能異常：インスリン非依存性糖尿病)、皮膚、頭髮、血管の早老性変化

B.検査所見

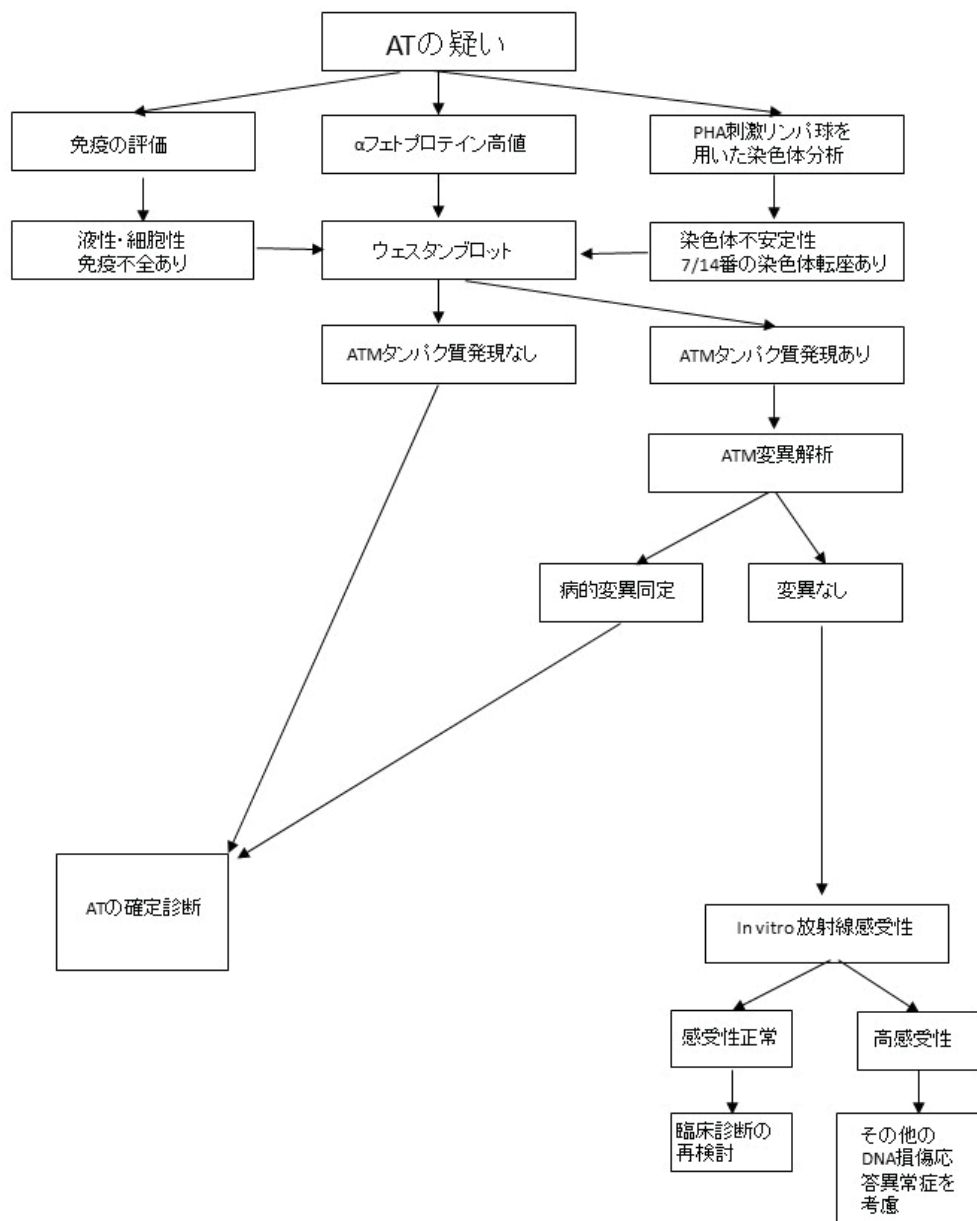
1. α フェトプロテインの上昇(2 歳以降:95%で)
2. 末梢血 PHA 刺激染色体検査で T 細胞受容体(7 番)や免疫グロブリン遺伝子領域（14 番）を含む転座をもつリンパ球の出現
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性
培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

C. 補助条項

1. 小脳失調からの誤嚥性肺炎、免疫不全による重篤な感染症、化学療法薬（抗がん剤）や放射線治療に際しての重篤な副作用などが問題となる。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

進行性の小脳失調があり、血清 α フェトプロテイン高値を示す場合、本疾患の可能性が高い。細胞を用いた ATM タンパク質の発現解析、遺伝子解析で確定診断ができる。



E. 診断基準

確定診断

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調、培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存率の低下、ATM 遺伝子の両アレルの機能不全型の変異があるもの

診断を強く疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち 3 つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張

血清 IgA の正常値からの-2SD 以上の低下

α フェトプロテインの正常値からの-2SD 以上の上昇

培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存率の低下

診断を疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち 1 つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張

血清 IgA の正常値からの-2SD 以上の低下

α フェトプロテインの正常値からの-2SD 以上の上昇

培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

・鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ナイミーヘン断裂症候群、ブルーム症候群、毛細血管拡張性小脳失調症様疾患 1 型、2 型、眼球運動失行を伴う失調症 1 型、2 型

・遺伝学的検査

ATM 遺伝子の変異

文献

Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol*. 2003 Sep;10(3):173-82.

疾患名(日本語)：ナイミーヘン染色体不安定 (Nijmegen breakage) 症候群

疾患名(英語)： Nijmegen breakage syndrome

OMIM 番号: 251260

疾患概要

ゲノムの不安定性と共に小頭症、免疫不全症、高頻度の悪性腫瘍を呈する疾患群の 1 つである。*NBS* 遺伝子異常が原因であり、極めて稀な疾患である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 小頭症
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 低身長
4. 免疫不全による易感染性
5. 放射線感受性の亢進
リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併が高率である。

B. 検査所見

1. T 細胞数の低下
2. B 細胞数の低下、IgG サブクラスと IgA、IgE の低下、IgM の上昇
3. 放射線高感受性
リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性

C. 補助条項

1. DNA Ligase IV 欠損症(OMIM 606593)と症状が類似する。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

E. 診断基準

臨床症状や検査所見から疑い、*NBS*(*NIBRIN*)遺伝子変異の同定により確定診断に至る (常染色体劣性遺伝)。

文献

疾患名(日本語)：ブルーム (Bloom) 症候群

疾患名(英語)： Bloom syndrome

OMIM 番号： 210900

疾患概要

ブルーム症候群は、生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする常染色体劣性遺伝疾患であり、20 歳までに、約 3 割の症例がなんらかの癌腫を発症する。姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange)が高率に認められ診断に重要である。DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク BLM をコードする *BLM* 遺伝子の異常により、発症する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 日光過敏性紅斑（多くは頬部に対称）
2. 小柄な体型（生下時から認められ均整がとれている）
3. 免疫不全症（抗体産生不全）
4. 放射線感受性の亢進
造血器腫瘍（白血病、リンパ腫）の合併が高率である
5. 特徴的な顔貌（鳥様顔貌）
6. 糖尿病の合併
7. 性腺機能低下（早期の閉経、不妊）

B. 検査所見

1. 姉妹染色分体組み換えの亢進
2. T 細胞、B 細胞数は正常。抗体産生不全（多くは IgM が 50mg/dl の以下の低値を示す）。
3. *BLM* 遺伝子変異

C. 補助条項

1. 癌腫の高率な発症が際だった特徴である。20 歳までに約 3 割の患者がなんらかの癌腫を発症する。免疫不全に伴う易感染による肺炎の合併も、生命予後を左右する。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、発癌の既往があり、血清 IgM の低値がある場合、本症を疑う。姉妹染色分体組み換えを調べ亢進している場合は暫定的に本症とする。最終的に *BLM* 遺伝子変異があれば確定診断できる。

E. 診断基準

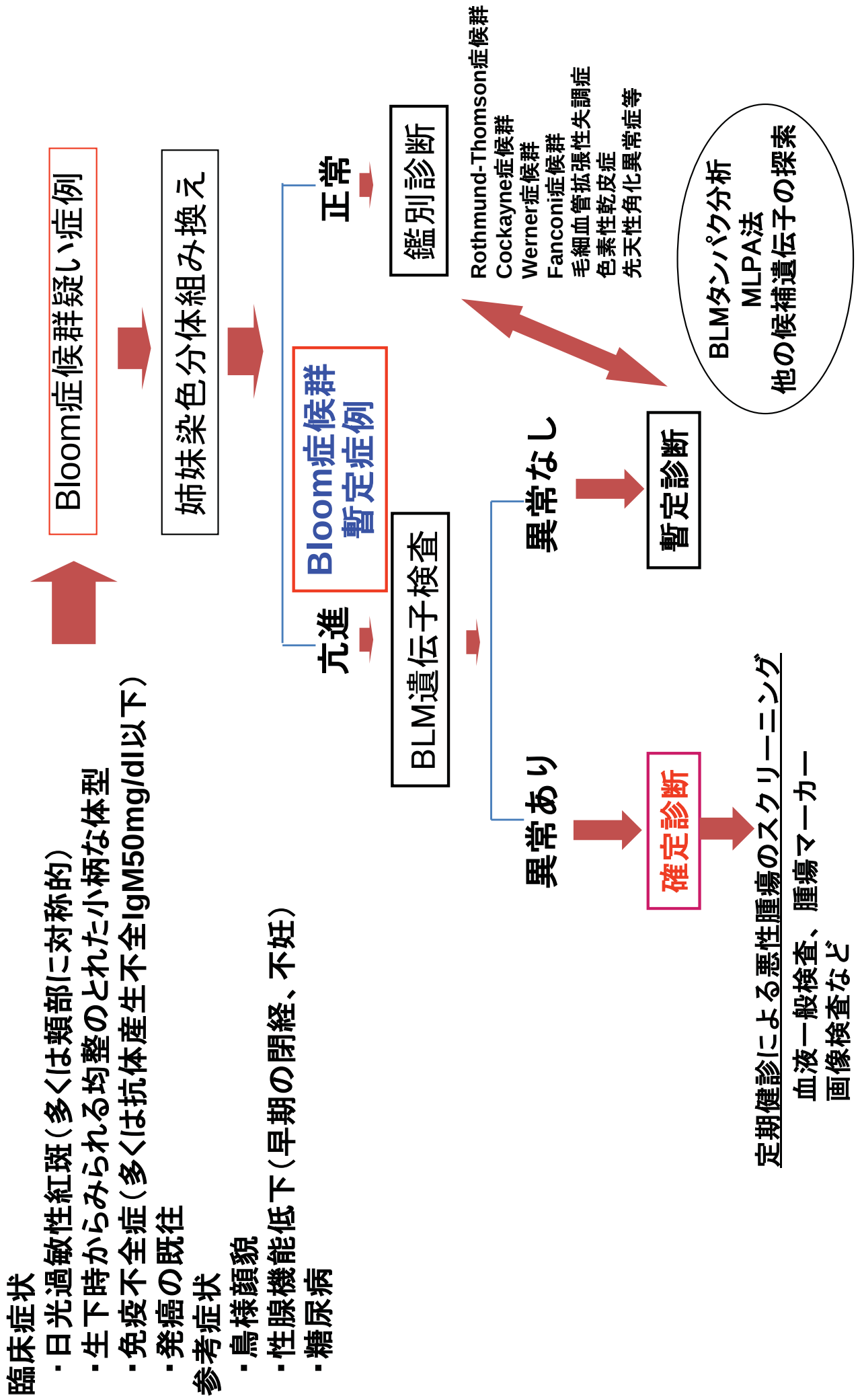
臨床症状と検査所見を満たし、*BLM* 遺伝子変異がある場合にブルーム症候群と診断する（常染色体劣性遺伝）。

F. 文献

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocchi S, Proytcheva M, German J. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. Cell. 1995 Nov 17;83(4):655-66.

2. Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1974 Nov;71(11):4508-12.

Bloom症候群診断フローチャート(案)



疾患名(日本語) : ICF 症候群

疾患名(英語) : ICF syndrome

OMIM番号: 242860, 614064

疾患概要

免疫不全、セントロメア不安定性、顔貌異常を伴う。患者の 75%に DNA methyltransferase 3B 遺伝子 (DNMT3B)の変異が見られ、またそれ以外に DNMT3B 遺伝子変異も報告されている。患者は多様な低ガンマグロブリン血症を呈する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 軽度の顔貌異常（高い額，内眼角解離，内眼角贅皮，低く幅広い鼻，耳介低位，巨舌，小顎）
2. 易感染性
3. 栄養吸収不全

B.検査所見

1. 染色体異常（1 番，9 番，16 番染色体ヘテロクロマチン領域の伸長；分枝染色体）
2. 低ガンマグロブリン血症
3. 記憶 B 細胞の欠損
4. T 細胞数は減少あるいは正常

C. 補助条項

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

顔貌異常及び低 γ グロブリン血症にて疑い、特徴的染色体異常で確定診断検査を行う。

DNA メチルトランスフェラーゼ-3b をコードする *DNMT3B* 遺伝子変異(ICF1)あるいは ZBTB24 遺伝子変異(ICF2)を同定する。なお両者の間に臨床症状・一般検査上の差異はない。常染色体劣性遺伝形式をとる。

文献

疾患名(日本語) : PMS2 異常症

疾患名(英語) : PMS2 deficiency

OMIM 番号: 276300 (Mismatch repair cancer syndrome: MRCS)
120435 (Lynch syndrome I and II)

疾患概要

MSH2, MSH6, MLH1 とともに Mismatch repair cancer syndrome を構成する症候群である。カフェオレ班があり、悪性腫瘍を高率に合併し、低 γ グロブリン血症を呈する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 易感染性による反復性感染症
2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併
造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他

B. 検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数の減少
3. IgG と IgA の低下、IgM の上昇
免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

C. 補助条項

MSH2, MSH6, MLH1 とともに Mismatch repair cancer syndrome を構成する。特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症で類似疾患概念として Lynch 症候群がある。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

特徴的な身体所見を呈し、高 IgM, 低 IgG を示した場合に疑う。特に悪性腫瘍合併例ではその可能性が高い。確定診断としては DNA ミスマッチ修復に重要な PMS2 遺伝子異常を同定する(常染色体劣性遺伝)。

文献

疾患名(日本語) : RIDDLE 症候群
疾患名(英語) : RIDDLE syndrome
OMIM 番号: 611943

疾患概要

タンパクユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い。 α フェトプロテインが高値となることも特徴である。責任遺伝子は、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 放射線高感受性
2. 免疫不全による易感染性
3. 特徴的顔貌
4. 運動機能障害
5. 学習障害
6. 低身長

B. 検査所見

1. IgG と IgA の低下（免疫グロブリンクラススイッチ異常による）
2. α フェトプロテインの上昇

C. 補助条項

毛細血管拡張も認め、毛細血管拡張性小脳失調症と類似の症状所見をとるが、小脳失調は認めないとされる。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

臨床症状及び検査所見（低 IgG/IgA 及び α フェトプロテイン）から疑うが、確定診断として、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする *RNF168* 遺伝子異常を同定する（常染色体劣性遺伝）。

文献

疾患名：シムケ症候群(Schimke syndrome syndrome)あるいはシムケ免疫骨異形成症(Schimke Immunoosseous Dysplasia)

OMIM 番号:242900

疾患概要

染色体リモデリング異常を基盤とした特徴的な身体所見と造血不全を呈する常染色体劣性遺伝性の原発性免疫不全症である。染色体リモデリングに重要な *SMARCA1* 遺伝子変異により発症する。低身長、腎障害、T 細胞欠損が特徴的な臨床症状である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 骨格系異形成による低身長、子宮内発育不全
2. 不均衡体型
3. 顔貌異常(幅広で低い鼻橋、球形の鼻尖)
4. 進行性ステロイド抵抗性腎障害
5. 細胞性免疫不全による易感染性
6. 造血不全

B. 検査所見

1. T 細胞数の減少
2. B 細胞数および免疫グロブリン値は正常
3. 脊椎骨端線異形成
4. タンパク尿、腎機能異常
5. *SMARCA1* 遺伝子変異

C. 補助条項

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

低身長を伴う原発性免疫不全症で、T 細胞に限定された減少症を認める場合、本症の可能性が高い。臨床症状、検査所見を調べ、*SMARCA1* 遺伝子変異があれば確定診断できる。

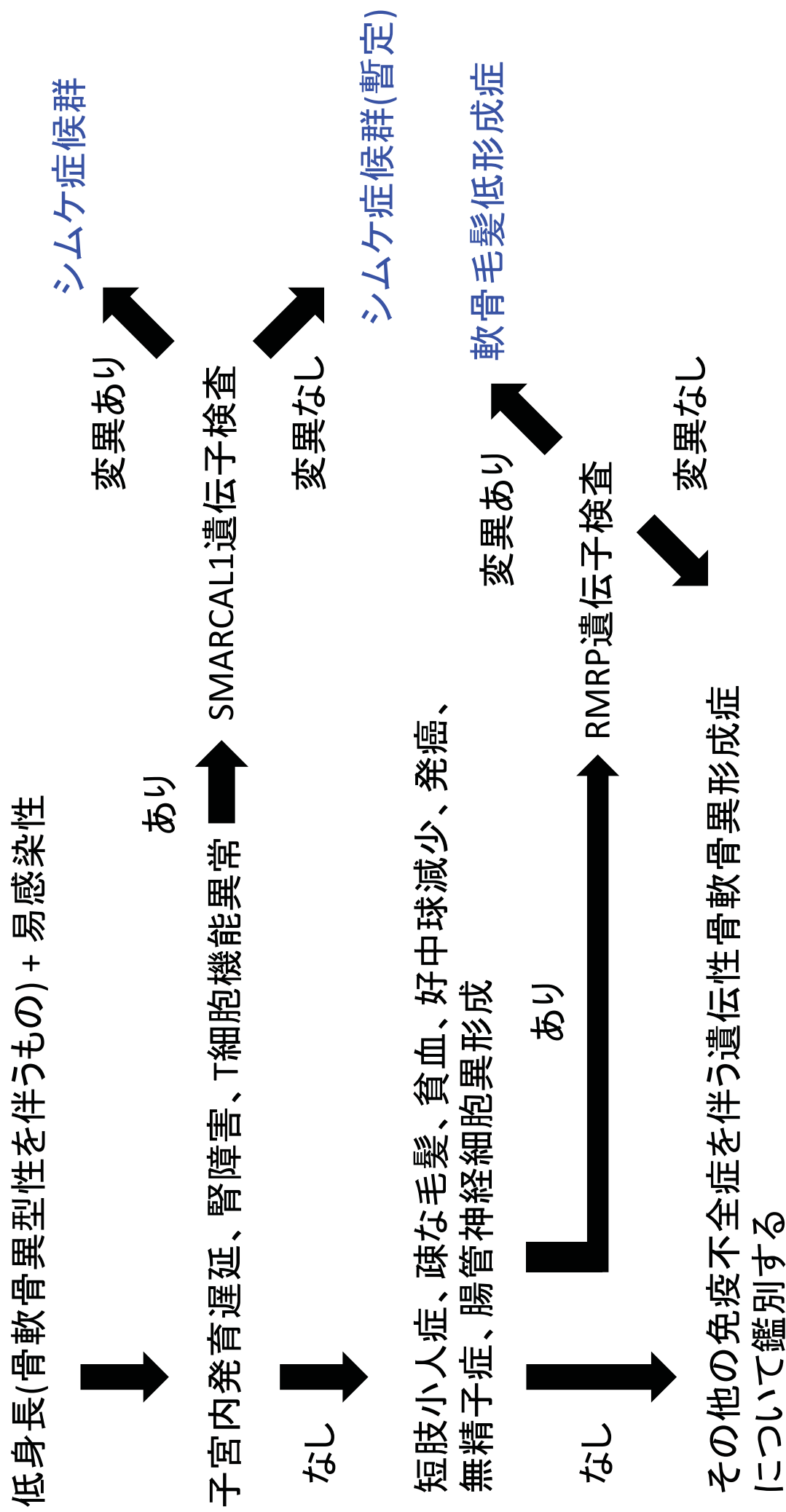
E. 診断基準

シムケ症候群の診断は特徴的な臨床症状と検査所見に基づいてなされる。*SMARCA1* 遺伝子変異がある場合にはシムケ症候群と確定診断できるが、変異陰性例も 40-50%程度存在するため、遺伝子検査のみでは除外できない。

F. 文献

1. Boerkoel CF et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCA1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. Nat Genet. 2002 Feb;30(2):215-20.
2. Clewing JM et al. Schimke immunoosseous dysplasia: suggestions of genetic diversity. Hum Mutat. 2007 Mar;28(3):273-83.

シムケ症候群診断フローチャート(案)



例) ADA欠損症、Shwachman-Diamond症候群、Roifman症候群、Kenny-Caffey症候群、Sanjad-Sakati症候群、Braeger症候群 等

疾患名(日本語)：ネザートン症候群
疾患名(英語)：Netherton syndrome
OMIM 番号：256500

疾患概要

アトピー性皮膚炎と特徴的な毛髪異常を呈する免疫不全症である。責任遺伝子は上皮系細胞に発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードする *LEKTI* 遺伝子である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 先天性魚鱗癬
乳児期より発症する。
2. 毛髪異常
頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。
3. アトピー体質
蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息
4. 発育不良
5. 易感染性
6. 一部で精神発達遅滞

B. 検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数は減少、血清 IgE の上昇、IgG の低下を認めることがある
3. NK 細胞機能低下

C. 補助条項

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

アトピー性皮膚炎様を呈し、特徴的な毛髪異常を呈すれば臨床的診断とする。確定診断として、上皮系細胞に発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードする *LEKTI* 遺伝子変異を同定する(常染色体劣性遺伝)。

文献

疾患名(日本語)：DiGeorge 症候群（22q11.2 欠失症候群）
疾患名(英語)：DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome)
OMIM 番号：188400

疾患概要

心流出路を中心とする心血管異常 (Cardiac defects)、特有の顔貌 (Abnormal facies)、胸腺低形成 (Thymic hypoplasia)、口蓋裂 (Cleft palate)・口蓋異常、副甲状腺低形成による低カルシウム血症 (Hypocalcemia)を呈する疾患で 22q11.2 の染色体微小欠失により発症する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 副甲状腺低形成による低カルシウム血症による症状
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、短い人中、小さな口、小顎症、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、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. 胸部X線などによる胸腺低形成所見（乳児）

C. 補助条項

心血管異常（Cardiac defects）、特有の顔貌（Abnormal facies）、胸腺低形成（Thymic hypoplasia）、口蓋裂（Cleft palate）口蓋異常、低カルシウム血症（Hypocalcemia）から CATCH22 とも呼称されることがある。上記検査所見の内免疫異常を伴わない場合も多い。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

特徴的な症状や検査所見から診断する。確定診断として染色体 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。欠失領域は様々であるが、特に TBX1 遺伝子のハプロ不全が重要である。常染色体優性遺伝形式か de novo 遺伝形式をとる。

文献

Lisa J Kobrynski, Kathleen E Sullivan: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. **Lancet**. 2007; 370: 1443–52.

疾患名(日本語)：高 IgE 症候群
疾患名(英語)：Hyper-IgE syndrome
OMIM 番号：147060

疾患概要

高 IgE 症候群は、黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎、新生児期から発症するアトピー性皮膚炎、血清 IgE の高値を 3 主徴とする免疫不全症である。

【診断方法】

大症状

- 1) 血清 IgE 値が 2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症
- 2) 好酸球数 $800/\text{mm}^3$ 以上
- 3) 皮膚膿瘍に 5 回以上罹患
- 4) 肺炎に 4 回以上罹患
- 5) 肺嚢胞
- 6) 4 本以上の乳歯の脱落遅延
- 7) 20 度以上の脊椎側彎症
- 8) 3 回以上の軽微な外力による骨折

小症状

- 1) 血清 IgE 値が 500 IU/ml 以上の高 IgE 血症
- 2) 好酸球数 $700/\text{mm}^3$ 以上
- 3) 皮膚膿瘍に 3 回以上罹患
- 4) 肺炎に 2 回以上罹患
- 5) 気管支拡張症
- 6) 1 本以上の乳歯の脱落遅延
- 7) 15 度以上の脊椎側彎症
- 8) 1 回以上の病的骨折
- 9) 特有の顔貌
- 10) 新生児期に発症する重症のアトピー性皮膚炎
- 11) 全身性のカンジダ感染症
- 12) 関節の過伸展
- 13) 悪性リンパ腫

C. 補助条項

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

下記診断基準で対応する。

E. 診断基準

大症状 5 項目以上、大症状 4 項目と小症状 2 項目以上、大症状 3 項目と小症状 4 項目以上、大症状 2 項目と小症状 6 項目以上、または大症状 1 項目と小症状 8 項目以上で高 IgE 症候群と臨床診断する。STAT3 の遺伝子検査で確定診断できる。

文献

疾患名(日本語)：肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症

疾患名(英語)： Hepatic venoocclusive disease with immunodeficiency (VOD1)

OMIM 番号： 235550

疾患概要

肝中心静脈閉鎖を伴う低 γ グロブリン血症、反復感染症を特徴とする稀な疾患であり、責任遺伝子は *SP110* である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 肝中心静脈閉鎖
2. 肝脾腫
3. 反復感染症（ニューモシスチス、カンジダ、サイトメガロウイルス、エンテロウイルスなど）
4. 血小板減少

B.検査所見

1. 画像検査にて肝中心静脈閉鎖の所見
2. 低 γ グロブリン血症
3. T細胞数、B細胞数正常（記憶T細胞及び記憶B細胞の減少）

C. 補助条項

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

肝中心静脈閉鎖という特徴的所見をとる反復感染症患者で疑う。確定診断として細胞核に発現する *SP110* 遺伝子変異を同定する（常染色体劣性遺伝）

文献

疾患名(日本語)：先天性角化異常症

疾患名(英語)： Dyskeratosis congenita

OMIM 番号: 127550 (TERC), 305000(DKC1), 613987 (DKCB2), 613988 (DKCB3), 613989 (DKC2), 613990 (DKCA3), 608833 (RTEL1), 615190 (DKCB5), 604319 (TINF1)など

疾患概要

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝子骨髄不全症候群である。古典的な先天性角化不全症の他に最重症型である Hoyerall-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。

A. 臨床症状

狭義な意味での先天性角化異常症は、骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。

1. 骨髄不全症
一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める
2. 大症状(皮膚、粘膜所見)
 - 1)網状色素沈着
 - 2)爪の萎縮
 - 3)口腔粘膜白斑症
- 3.小症状(その他の身体所見)
 - 1)頭髮の消失、白髪
 - 2)歯牙の異常
 - 3)肺病変
 - 4)低身長、発達遅延
 - 5)肝障害
 - 6)食道狭窄
 - 7)悪性腫瘍
 - 8)小頭症
 - 9)小脳失調
 - 10)骨粗鬆症

B.検査所見

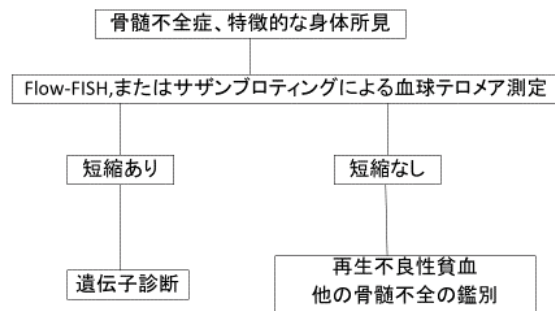
1. 汎血球減少
2. テロメア長の短縮
3. T 細胞数の減少
4. B 細胞数の減少
5. NK 細胞数の減少と機能低下

C. 補助条項

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着などの身体的特徴、汎血球減少がそろっている場合には臨床症状は比較的容易である。末梢血を用いた Flow-FISH またはサザンブロッティングによるテロメア長測定は、簡便で有用である。テロメラーゼ複合体をコードする遺伝子の異常が本症の発症に関与することが知られているが、原因遺伝子が特定されない場合も半数にみられる。

<先天性角化異常症の診断のフローチャート>



E. 診断基準

骨髓不全に加えて、臨床症状に示す1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。確定診断として、染色体テロメア長の制御に重要な遺伝子群の変異を同定する。X連鎖性遺伝形式をとる *DKC1* (dyskerin)、常染色体性形式をとる *TERC*、*TERT*、*NHP2*、*NOP10*、*TINF2* 遺伝子などの変異を同定する。

文献

- 1) 小島勢二. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 先天性角化不全症の効果的診断方法確立と治療ガイドラインの作成に関する研究. 2011
- 2) Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006;107:2680-5.
- 3) Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *British journal of haematology*. 2000;110:768-79.
- 4) Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nature genetics*. 1998;19:32-8.

疾患名：X連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia）

OMIM 番号：300755

疾患概要

X連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）は、男児に発症し、乳児期から繰り返す細菌感染症を呈し、血清免疫グロブリン値低下と末梢血 B 細胞欠損を特徴とする。原因遺伝子は *BTK* である。

診断方法

A. 臨床症状

1. 男児に発症
2. 生後 4～8 か月頃から細菌感染症にかかりやすくなる
3. 扁桃、リンパ節は痕跡程度
4. 家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）を有することがある

B. 検査所見

1. 血清免疫グロブリン値著減（IgG <200mg/dl, IgA および IgM は感度以下）
2. 末梢血 B 細胞欠損（<2%）
3. 細胞性免疫能は正常
4. *BTK* 遺伝子変異または BTK 蛋白欠損

C. 補助条項

1. 女児においても発症し、臨床像ならびに検査所見から区別しがたい常染色体劣性無ガンマグロブリンが存在する。その原因遺伝子として μ 重鎖、 λ 5、Ig α （*CD79a*）、Ig β （*CD79b*）、*BLNK*、*PIK3R1* がある。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

乳児期から細菌感染症を反復し、低ガンマグロブリン血症ならびに末梢血 B 細胞欠損を有する男児例は、本症の可能性が高い。家族歴があればなおさらである。*BTK* 遺伝子変異または BTK 蛋白欠損があれば確定診断できる。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*BTK* 遺伝子変異あるいは BTK 蛋白欠損がある場合に XLA と診断する。

F. 文献

疾患名：分類不能型免疫不全症 (Common variable immunodeficiency)

OMIM 番号: 607594 (CVID1: ICOS)、240500 (CVID2: TACI)、613493 (CVID3: CD19)、613494 (CVID4: BAFFR)、613495 (CVID5: CD20)、613496 (CVID6: CD81)、614699 (CVID7: CD21)、614700 (CVID8: LRBA)、615559 (CVID9: PRKCD)、615577 (CVID10: NFKB2)、615767 (CVID11: IL21)

疾患概要

分類不能型免疫不全症 (CVID) は、繰り返す細菌感染症を呈し、血清免疫グロブリン値低下を特徴とする。原因遺伝子はさまざまである。

診断方法

A. 臨床症状

1. 細菌感染症を繰り返す
2. 性別は問わない
3. 2歳以降の発症
4. 自己免疫疾患や悪性腫瘍を合併することがある

B. 検査所見

1. 血清 IgG の著明な低下を示し、IgA および IgM の低下を伴う
2. 末梢血 B 細胞数はさまざまである
3. 予防接種あるいは既感染症に対する反応の低下または欠損を伴う
4. *ICOS*, *TACI*, *CD19*, *BAFFR*, *CD20*, *CD81*, *CD21*, *LRBA*, *PRKCD*, *NFKB2*, *IL21*, *PIK3CD*, *PIK3R1* などの遺伝子変異を有することがある

C. 補助条項

1. その他の免疫不全症がないこと
2. 時に小児で診断されることがあるが、典型的には思春期以降に診断される。
3. T 細胞機能異常を伴う場合は、複合免疫不全症に分類される。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

細菌感染症を反復し、低ガンマグロブリン血症を有し、その他の免疫不全症が否定された場合には、本症の可能性が高い。遺伝子変異があれば確定診断されるが、必ずしも遺伝子解析は必要としない。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、他の免疫不全症が否定された場合に CVID と診断する。

F. 文献

疾患名：高 IgM 症候群（Hyper IgM syndrome）

OMIM 番号：308230 (HIGM1: CD40LG)、605258 (HIGM2: AICDA)、606843 (HIGM3: CD40)、608184 (HIGM4)、608106 (HIGM5: UNG)

疾患概要

高 IgM 症候群（HIGM）は、繰り返す細菌感染症を呈し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値を特徴とする。原因遺伝子はさまざまである。

診断方法

A. 臨床症状

1. 繰り返す細菌感染症を呈する
2. HIGM1 は男児に発症し、家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）を有することがある（X 連鎖劣性遺伝形式）
3. HIGM1 はしばしばニューモシスチス肺炎などの日和見感染症を発症する

B. 検査所見

1. 血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴う
2. 血清 IgM は正常または高値
3. HIGM1 はしばしば好中球減少を伴う
4. *CD40L*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* 遺伝子変異を有することがある
5. *In vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常がある

C. 補助条項

1. *NEMO*, *ATM*, *PIK3CD*, *PIK3R1* などの遺伝子変異でも高 IgM 血症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）

感染症を反復し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値を示し、その他の免疫不全症が否定された場合には、本症の可能性が高い。*CD40LG*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* 遺伝子変異があるか、*in vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常が証明されれば、本症と確定診断される。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、他の免疫不全症が否定された場合に
HIGM と診断する。

F. 文献

疾患名：IgG サブクラス欠損症 (IgG subclass deficiency)

OMIM 番号：

疾患概要

IgG サブクラス欠損症は繰り返す細菌感染症を呈し、血清 IgG サブクラスのうち一つまたはそれ以上の欠損を伴うものである。

診断方法

A. 臨床症状

1. 中耳炎や肺炎などの細菌感染症を繰り返す

B. 検査所見

1. 一つまたはそれ以上の血清 IgG サブクラス欠損
2. トータルの血清 IgG は正常か正常に近い値である

C. 補助条項

1. 血清 IgG サブクラスは年齢によって大きく異なるので、年齢相応の正常値を参照にすること (-2SD 未満)
2. その他の免疫不全症がないこと

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

中耳炎や肺炎などの細菌感染症を反復し、血清 IgG サブクラスのうち一つまたはそれ以上の欠損を呈する場合、本症の可能性が高い。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、その他の免疫不全症が否定された場合に IgG サブクラス欠損症と診断する。

F. 文献

疾患名：選択的 IgA 欠損症 (Selective IgA deficiency)

OMIM 番号：137100 (IGAD1)、609529 (IGAD2: TACI)

疾患概要

選択的 IgA 欠損症は 4 歳以上で、血清 IgA 値のみが低下している。ほとんどは無症状である。

診断方法

A. 臨床症状

1. 細菌感染症を繰り返すことがあるが、ほとんどは無症状
2. 4 歳以上 (4 歳以下では血清 IgA が正常化するまで経過観察が必要である)

B. 検査所見

1. 血清 IgA のみが低下 (7mg/dL 以下) しているが、血清 IgG および IgM は正常
2. 一部に *TACI* 遺伝子変異がある

C. 補助条項

1. 低ガンマグロブリン血症を呈する他の疾患が除外されている

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

4 歳以上で、血清 IgG および IgM は正常であるが、血清 IgA のみが低下している場合、本症の可能性が高い。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、低ガンマグロブリン血症を呈する他の疾患が除外されている場合に、選択的 IgA 欠損症と診断する。

F. 文献

疾患名：特異抗体産生不全症 (Specific antibody deficiency)

OMIM 番号：

疾患概要

特異抗体産生不全症は細菌感染症を反復し、血清免疫グロブリン値は正常であるが、多糖体ワクチンに対する反応が低下している。

診断方法

A. 臨床症状

1. 中耳炎や肺炎などの細菌感染症を繰り返す

B. 検査所見

1. 多糖体ワクチンに対する反応が低下
2. 血清 IgG、IgG サブクラス、IgA、IgM、IgE は正常

C. 補助条項

1. その他の原発性または二次性原発性免疫不全症が除外されている

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

耳炎や肺炎などの細菌感染症を繰り返す、血清免疫グロブリン値は正常であるが、多糖体ワクチンに対する反応が低下している場合に、本症の可能性が高い。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、その他の免疫不全症が除外された場合に特異抗体産生不全症と診断する。

F. 文献

疾患名：乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (Transient hypogammaglobulinemia of infancy)

OMIM 番号：

疾患概要

生後 6 か月以降に血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満を示すもの。いわゆるスロースターターであり、生後 3-5 歳までには正常となる。

診断方法

A. 臨床症状

1. 細菌感染症を契機にみつかるが、多くは無症状である
2. 生後 6 か月以降

B. 検査所見

1. 血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満である
2. その他の血清免疫グロブリン値は問わない

C. 補助条項

1. その他の原発性免疫不全症が除外されている

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

生後 6 か月以降に血清 IgG 値が年齢相応の正常値の-2SD 未満を示す場合、本症の可能性が高い。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、その他の原発性免疫不全症が除外された場合に乳児一過性低ガンマグロブリン血症と診断する。

F. 文献

疾患名: チェディアック・症候群 (Chédiak-Higashi syndrome)

OMIM 番号: 214500

疾患概要

Chédiak-Higashi 症候群 (CHS) は、好中球、NK 細胞の形態・機能に欠陥があり、部分白子症で淡い頭髪をもつ。好中球、NK 細胞における巨大顆粒が特徴であり、診断に重要である。原因遺伝子は *LYST* である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 皮膚、毛髪、眼における部分的白子症
2. 一般化膿菌に対する易感染性
3. 知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常（ただし幼少期には目立たず、進行性）
4. 出血傾向
5. 血球貪食症候群の合併

B. 検査所見

1. 白血球内の巨大顆粒（ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性）
2. NK 細胞活性の低下
3. 細胞傷害性 T 細胞の機能障害
4. *LYST* 遺伝子変異

C. 補助条項

1. NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞の脱顆粒障害
2. 毛髪は銀色の特異な光沢を示し、顕微鏡でメラニン色素の集塊 (pigment clumping) が観察される。
3. 鑑別疾患として Gricelli 症候群 2 型、Hermansky-Pudlak 症候群 2 型があげられる。

D. 診断の進め方（フローチャート未）

白子症を伴う先天性免疫不全症で、白血球内の巨大顆粒を認める場合、本症の可能性が高い。臨床症状、検査所見を調べ、*LYST* 遺伝子変異があれば確定診断できる。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*LYST* 遺伝子変異がある場合にチェディアック・東症候群と診断する。

F. 文献

Nagai K, et al. Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1582-6.

疾患名: X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome; XLP)
OMIM 番号:308240 (XLP1), 300635 (XLP2)

疾患概要

X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) は、EBウイルスに対する特異的免疫応答の欠陥を認める先天性免疫不全症である。現在、原因遺伝子が2つ知られ、*SAP/SH2D1A* 遺伝子異常による SAP (SLAM-associated protein) 欠損症を XLP1、*XIAP/BIRC4* 遺伝子異常による XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) 欠損症を XLP2 と呼ぶ。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. EBウイルスによる致死的伝染性単核症
2. 血球貪食症候群
3. 異常ガンマグロブリン血症
4. XLP1 (SAP 欠損症) では、悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
5. XLP2 (XIAP 欠損症) では、脾腫、出血性腸炎

B. 検査所見

1. リンパ球における SAP もしくは XIAP 蛋白発現の低下
2. *SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子の変異
3. インバリアント NKT 細胞の低下 (特に XLP1)

C. 補助条項

1. XLP2 (XIAP 欠損症) では、リンパ球のアポトーシス亢進ならびに NOD2 刺激系でのサイトカイン産生低下

D. 診断の進め方 (フローチャート未)

原則として男児に発症する。男児で重症の EBウイルス感染症を発症、もしくは血球貪食症候群を繰り返す場合には、本症を疑う。臨床症状、検査所見を調べ、*SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子に変異があれば確定診断できる。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子に変異がある場合に X連鎖リンパ増殖症候群と診断する。

F. 文献

1. Yang X, et al. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int.* 2012;54:447-54.
2. Kanegane H, et al. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:488-93.
3. Yang X, et al. Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol.* 2012;32:411-20.

疾患名: 自己免疫性リンパ増殖症候群 (Autoimmune lymphoproliferative syndrome; ALPS)

OMIM 番号: 601859 (ALPS-FAS, ALPS-sFAS, ALPS-FASL)
603909 (ALPS-CASP10)

疾患概要

自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) はアポトーシス (細胞死) の障害によりリンパ球増殖をきたし、リンパ節腫脹や肝脾腫、自己免疫疾患を示す症候群である。FAS 依存の細胞死経路にかかわる FAS、FAS リガンド、カスパー 10 の遺伝子異常が認められる。CD3⁺TCRαβ⁺CD4⁺CD8⁻ のダブルネガティブ T 細胞の増加が特色である。

【診断方法】

A. 必須項目

1. 6 ヶ月を超えて慢性に経過する非腫瘍性、非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
2. CD3⁺TCRαβ⁺CD4⁺CD8⁻ T 細胞 (ダブルネガティブ T 細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、全リンパ球中の 1.5% 以上、もしくは CD3⁺ T 細胞の 2.5% 以上)

B. 付帯項目

1. 一次項目
 - 1) リンパ球のアポトーシスの障害 (2 回の独立した検索が必要)
 - 2) *FAS*、*FASLG*、*CASP10* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異
2. 二次項目
 - 1) 血漿 sFASL (> 200 pg/mL)、血漿 IL-10 (> 20 pg/mL)、血清または血漿ビタミン B12 (> 1500 ng/L)、血漿 IL-18 (> 500 pg/mL) のいずれかの増加
 - 2) 典型的な免疫組織学的所見 (経験豊富な血液病理学者による)
 - 3) 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少) かつ多クローン性 IgG の増加
 - 4) 自己免疫の有無に関わらず非腫瘍性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴

C. 補助条項

1. 類縁疾患としてカスパー 8 欠損症、RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD)、Dianzani 自己免疫性リンパ増殖症 (DALD) が知られる。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

持続的なリンパ節腫脹、脾腫ならびに肝腫大を認め、自己免疫疾患を合併する場合、本症の可能性を考慮する。臨床症状、検査所見を調べ、*FAS*、*FASLG*、*CASP10* の各遺伝子変異の有無を確認する。ただし、遺伝子変異が同定されていない ALPS も存在する (ALPS-U)。

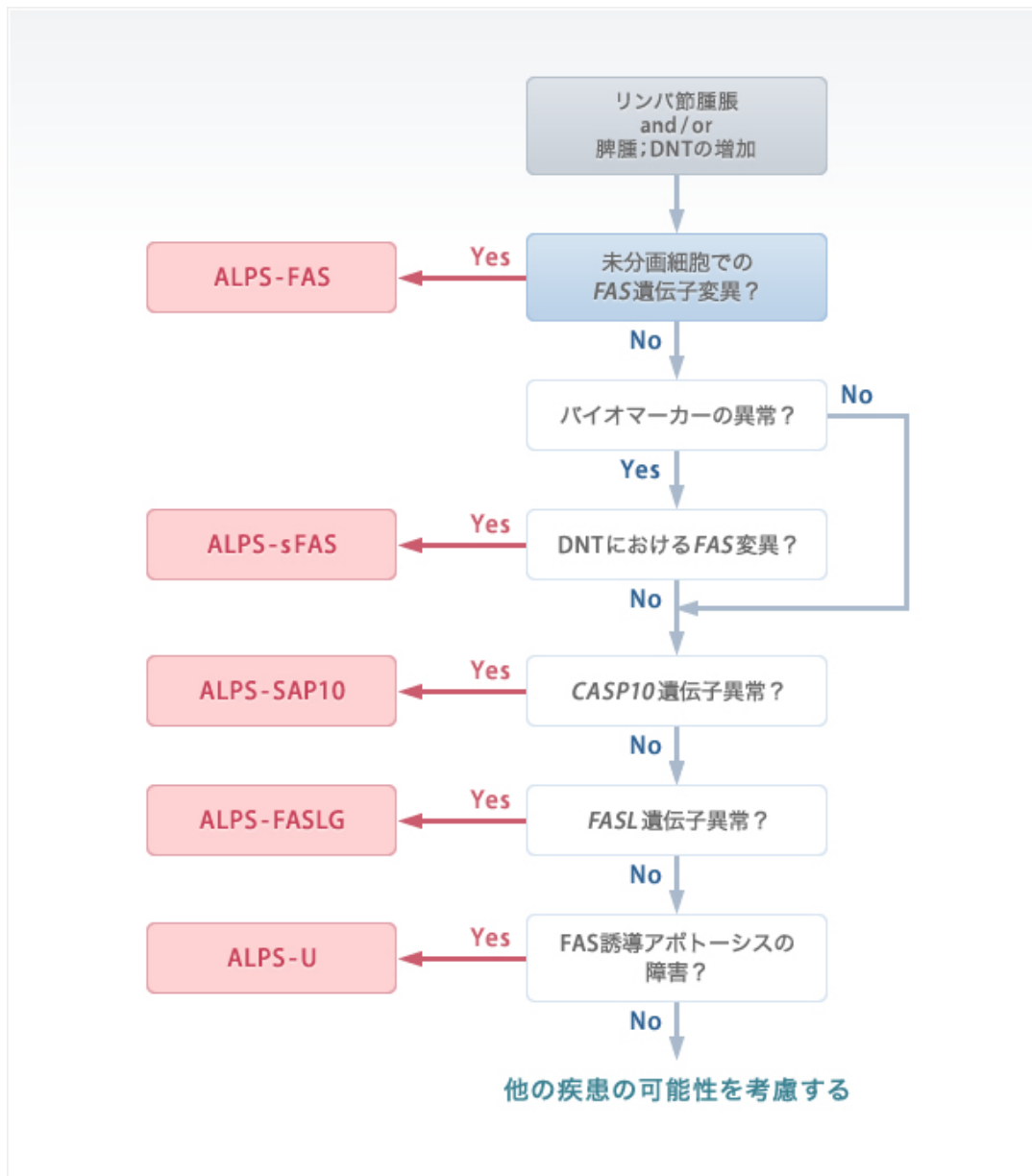
E. 診断基準

必須項目 2 つと付帯項目の一次項目 1 つを満たせば、確定診断される。必須項目 2 つと付帯項目の二次項目 1 つを満たせば、本症の可能性が高い。

F. 文献

Oliveira JB, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010; 116: e35-40.

診断フローチャート



e 免疫.com より

疾患名： 慢性肉芽腫症(Chronic Granulomatous Disease : CGD)

OMIM 番号:

- 1) #306400 - CYBB 欠損型、gp91-phox 欠損型. X 染色体劣勢遺伝
- 2) #233690 - CYBA 欠損型、p22-phox 欠損型. 常染色体劣勢遺伝
- 3) #233700 - NCF1 欠損型、p47-phox 欠損型. 常染色体劣勢遺伝
- 4) #233710 - NCF2 欠損型、p67-phox 欠損型. 常染色体劣勢遺伝
- 5) #613960 - NCF4 欠損型、p40-phox 欠損型、常染色体劣勢遺伝

疾患概要

慢性肉芽腫症(Chronic Granulomatous Disease; CGD)は、好中球、マクロファージを含む食細胞の活性酸素産生能低下により、食細胞殺菌能が低下し、表皮および深部臓器感染症に罹患しやすい食細胞機能異常症である。食細胞殺菌能低下に伴い、肉芽腫形成を主体とした臨床症状を示す特徴を持つ疾患である。診断では、食細胞の活性酸素産生能の低下を鋭敏に検出するDHR-123に寄るFACS検査等が必要である。食細胞の活性酸素産生酵素は細胞膜蛋白質(gp91-phox, p22-phox)と細胞質蛋白質(p47-phox, p67-phox, p40-phox)とこれらを修飾するsmall GTP 蛋白(Rac2)から構成される。食細胞刺激により各蛋白がリン酸化等の修飾を受ける事で食細胞膜面に活性酸素産生酵素複合体を形成し、NADPHを基質としてスーパーオキシド(O_2^-)を細胞外に放出し、殺菌に関与する。原因遺伝子は各々に対応するCYBB, CYBA, NCF-1, NCF-2, NCF-4である¹⁻⁷⁾。

【診断方法】

A. 症状

1. 乳児期より化膿性皮膚炎、リンパ節炎、肺炎、中耳炎、肝膿瘍、肛門周囲膿瘍などを繰り返す深部難治性細菌または真菌感染症を認める。
2. BCG接種後所属リンパ節時に全身のリンパ節炎を惹起することがある(BCGitis)
3. 上記部位での病理検査で肉芽腫形成を認める
4. しばしば難治性腸炎を併発する。

B. 検査所見

1. 食細胞活性酸素産生能欠損ないしは低下；
NBT 色素還元能試験、DHR-123 法による FACS 解析が重要である。
注意:DCFH 法による FACS 解析ではしばしば偽陰性と判定されることがあるので注意する
2. 各構成蛋白の欠損；
gp91-, p22-, p47-, p67-phox 抗体によるウェスタン・ブロットまたは FACS 解析
3. 各病型の遺伝子解析；CYBB, CYBA, NCF-1, NCF-2, NCF-4 の遺伝子解析
各々の遺伝子変異同定に関しては SNPs に注意する。

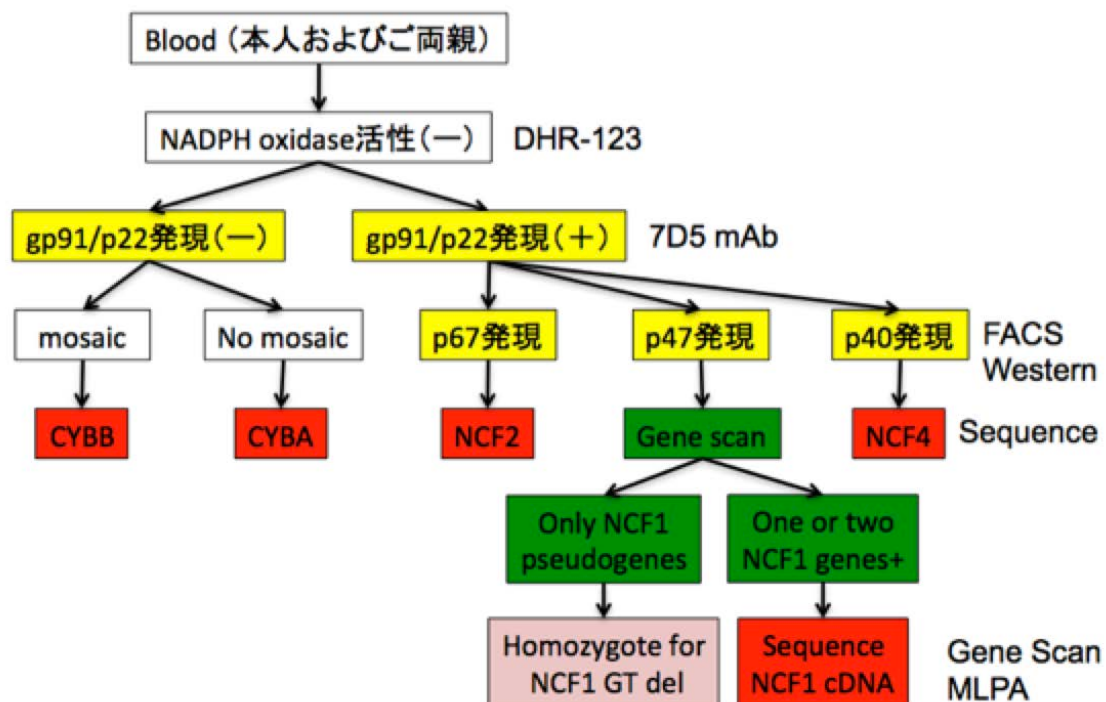
C. 補助条項

1. 反復する表皮および深部難治性感染の病歴
2. 家系図の確認

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

食細胞活性酸素産生能を評価後、最も患者の多い細胞膜蛋白(gp91/p22phox)の有無を 7D5 モノクローナル抗体で検査する。細胞質蛋白についてはWester blott 法または p47-, p67-phox 抗体を用いて FACS 解析により診断する。次に各々の欠損蛋白による遺伝子解析を行い、病型の確認をする。

NCF-1 遺伝子解析では2つの偽遺伝子(NCF1b, 1c)があるため、遺伝子解析だけでなく、exon2 の 73-74 del GT を含んだ gene scan による偽遺伝子と真の遺伝子との量比解析や、MLPA 法による偽遺伝子との Cross over 解析が必要となる。⁹⁾



E. 診断基準；重症度分類

慢性肉芽腫症の患者には20歳になるまで、ほとんど重症感染を示さなかった患者でも突然真菌や細菌感染により重症化し、死亡される患者がおられ、それまでの臨床的重症度では憶測できないことが多く、今後の詳細な調査が必要である。

敢えて重症度分類をすると

> 重症（全症例の約90-95%）

食細胞の活性酸素産生活性が全く認められず、生活環境整備と、バクタ、INF- γ 、抗真菌剤等の薬剤による感染予防対策でも、深部感染症が続発する症例。

造血幹細胞移植やHLA一致者がおられない場合遺伝子治療が必要となる。

> 中等症（全症例の約5-10%）

食細胞の活性酸素産生活性が5%前後残存する症例やINF- γ により活性酸素産生活性が誘導される症例や、キャリアの母親または姉妹例が時にライオナイゼーションのため活性酸素産生能力が5%前後に落ちている方がおられる。生活環境整備と、バクタ、INF- γ 、抗真菌剤等の薬剤による感染予防対策により、深部感染症が認められない症例

> 軽症（ほとんどおられない）

上記感染予防も不要な症例。

文献

- 1) 布井博幸：慢性肉芽腫症研究の新たな展開 日本臨床免疫学会誌 30：1-10, 2007
- 2) 布井博幸、水上智之：慢性肉芽腫症。小児科 50：1140-1145, 2009

- 3) 日高文郎ほか：慢性肉芽腫症の臨床と最近の進歩。小児科46：375-382, 2005
- 4) Roos D et al. : Hematologically important mutations : X-linked chronic granulomatous disease (third update). Blood Cells Mol Dis, 2010; 45: 246-265
- 5) Kuhns DB, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. N Engl J Med 2010; 363:2600-2610
- 6) Ishibashi F, et al. Improved superoxide-generating ability by interferon gamma due to splicing pattern change of transcripts in neutrophils from patients with a splice site mutation in CYBB gene. Blood 2001; 98:436-441
- 7) Roos D, et al. Hematologically important mutations: the autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease (second update) Blood Cells Mol Dis 2010; 44:291-299
- 8) J.D. Matute et al. : A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in $p40^{phox}$ and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. Blood 2009; 114: 3309-3315.
- 9) Ambruso, D. R., et al., Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation. Proc. Nat. Acad. Sci. 2000; 97:4654-4659.
- 10) Casimir, C. M., et al., Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by deletion at a dinucleotide repeat. Proc. Nat. Acad. Sci. 1991; 88:2753-2757.

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

疾患概要

外胚葉形成不全（歯牙欠損／萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛）を特徴とする原発性免疫不全症候群である。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常が認められるが、その臨床像は症例により多彩である。ほとんどの症例において莢膜多糖体に対する抗体産生不全をみとめるほか、ヘルペス属ウイルスや抗酸菌に対する易感染性が高頻度に認められる。重症例ではカンジダなどの真菌やニューモシスチスによる重症感染症を呈する。また他の合併症として難治性の炎症性腸疾患の合併頻度が高く、まれな重症例でリンパ浮腫や大理石病の合併が報告されている。

原因

NF- κ B シグナル伝達障害が基本病態である。外胚葉の発生に重要な Ectodysplasin A receptor からのシグナル伝達障害によって外胚葉形成不全がおこり、TNF- α receptor、IL-1 receptor、Toll-like receptor 等からのシグナル伝達障害は自然免疫不全の原因となり、T cell receptor や CD40 からのシグナル伝達障害によって細胞性免疫不全や液性免疫不全を呈すると考えられる。ほとんどが X 染色体上にある NEMO 遺伝子異常により劣性遺伝形式にて男子に発症する。まれに I κ B α 遺伝子の異常により常染色体優性遺伝子形式にて発症する。

診断基準

A. 臨床症状

本疾患の特徴とされる外胚葉形成不全は歯牙や毛髪がまだ萌出されない乳児期早期では判定が難しい。したがって以下の臨床症状のいずれかを認めた場合には本疾患を疑う。

- 1) 外胚葉形成不全（歯牙欠損／萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛）
- 2) 易感染性（以下のいずれかを認めた場合）
 - A. 肺炎球菌をはじめとした莢膜多糖体を有する細菌に対する易感染性
 - B. 抗酸菌をはじめとした細胞内寄生菌に対する易感染性
 - C. ヘルペス属感染症に対する重症感染症
 - D. カンジダなどの真菌やニューモシスチスによる重症感染症

3) 若年発症の難治性炎症性腸疾患

B. 検査所見

本疾患は重症例を除くと、他の複合型免疫不全症や抗体産生不全と異なり、一般的な免疫学的検査では所見に乏しい。保険適応外であるが、肺炎球菌特異的抗体の産生不全や、NK細胞活性の低下、末梢血単核球のLPSに対するTNF- α の産生障害などが特徴的である。

C. 遺伝子検査

臨床症状の1)～3)のいずれかを認めた場合、B.の検査所見を参考にしてNEMO遺伝子とI κ B α 遺伝子の解析を行う。NEMO遺伝子は偽遺伝子が存在ことから、遺伝子検査結果の解釈は専門家による確認が必要である。

1. 臨床症状の1)かつ2)が認められ、B.の検査所見に矛盾しない場合には免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症と臨床的確定診断する。
2. 臨床症状のいずれか1つを認め、C.の遺伝子検査において疾患関連変異を認めた場合、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症と確定診断する。

疾患名: IRAK4 欠損症

OMIM番号: 607676

疾患概要

常染色体劣性遺伝形式をとる。獲得免疫が未熟である乳幼児期に、肺炎球菌などによる *invasive bacterial infection* (侵襲性感染症) を起こしやすく、死亡率が高い。乳幼児期の感染症対策が極めて重要である。IRAK4 は、Toll-like receptor、IL-1 receptor、IL-18 receptor からのシグナル伝達に重要な細胞内蛋白であり、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、これらのシグナル伝達障害によって、肺炎球菌などに対する自然免疫能が欠損する。

乳幼児期から化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎/骨髄炎、深部組織膿瘍などの重症ないわゆる *invasive infection* が多い。化膿性髄膜炎などの重症感染症を繰り返すこともあり、また、早期から適切な治療をしているにも関わらず、急速に進行し救命できない例もみられ、重症感染症により約半数が死亡する。起炎菌は肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌の 4 菌種がほとんどを占め、特に肺炎球菌感染症は 40%程度を占める。他方、易感染性はしだいに軽くなり、8 歳以降の感染症での死亡や 14 歳以降での重症感染症はないと報告されている。

新生児期に臍帯脱落遅延を呈することが多い。

【診断方法】

A. 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

1. 臍帯脱落遅延が参考となる。

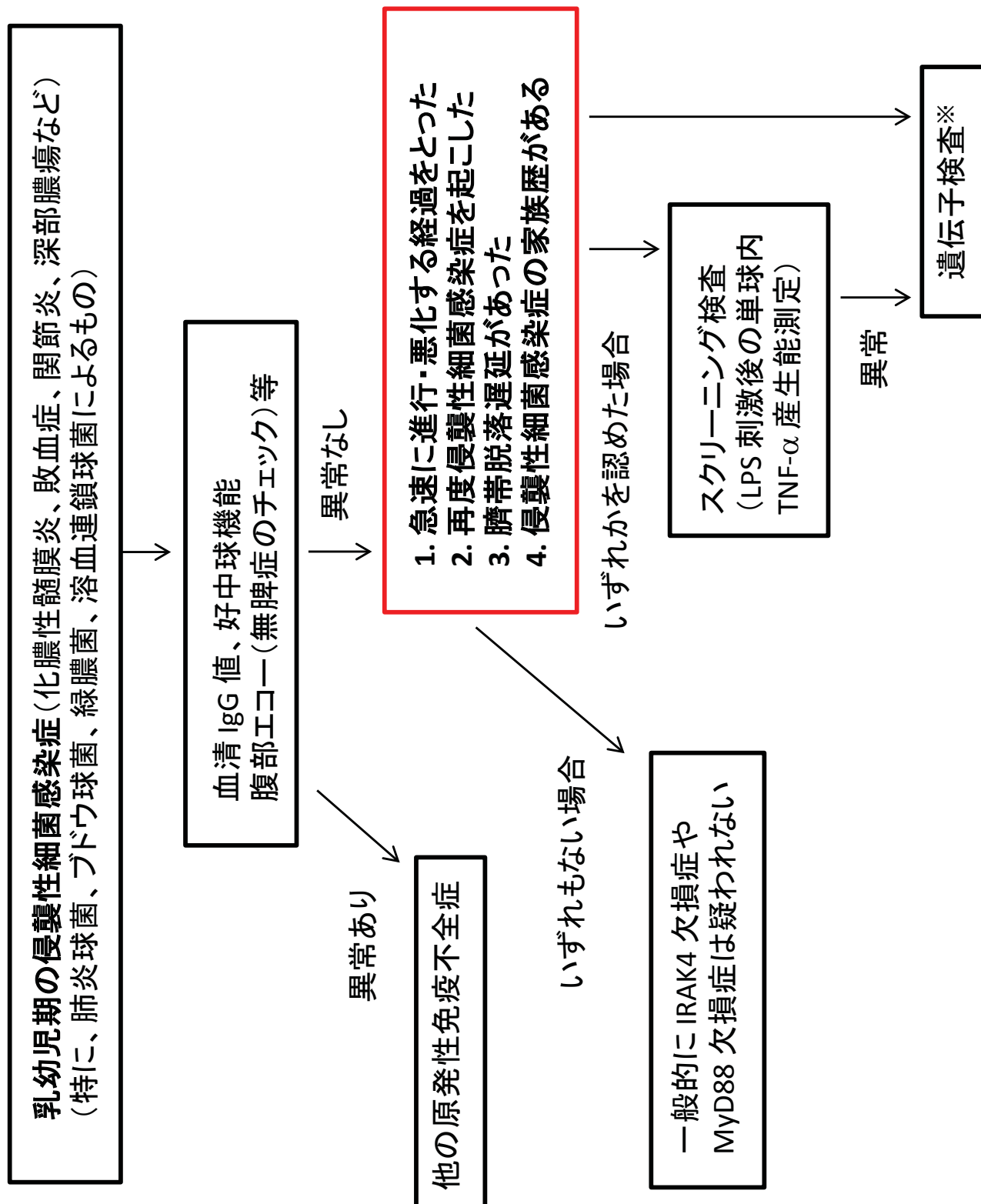
D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

上記の臨床症状を参考に、IRAK4 遺伝子検査を行い異常を確認した場合に IRAK4 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（文献 2）。

文献

1. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. Takada H et al. J Pediatr. 2006;148(4):546-8.
2. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. Picard C et al. Medicine (Baltimore). 2010;89(6):403-25.



※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。

慢性皮膚粘膜カンジダ症

OMIM 番号: 613956 613953 614162 615527

疾患概要

皮膚、爪、口腔粘膜などの慢性、難治性カンジダ感染を特徴とする原発性免疫不全症候群である。通常は慢性に持続する表在性の真菌感染症である。遺伝性のものには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ある。通常、深部真菌感染症はおこさない。1歳以前に発症することが多いが、遅発性の発症を呈する場合もある。細菌感染症や、ヘルペスや水痘、サイトメガロウイルス感染症などの重症化や反復も認められる。甲状腺機能異常症、自己免疫疾患、頭蓋内動脈瘤が合併することがある。頭蓋内動脈瘤は死亡の原因となり得る。

カンジダに対する生体防御機構として、ヘルパーT細胞の1つであるTh17細胞の重要性が明らかになっている。皮膚粘膜カンジダ症の責任遺伝子として、IL17F、IL17RA、STAT1、ACT1が同定されているが、いずれもTh17細胞の機能に関連する分子である。この中ではSTAT1遺伝子異常によるものが最も多く約半数を占めるが、原因が同定されていないものも多い。

類縁疾患として以下のものがある。

1. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)

粘膜皮膚カンジダ症に加えて、副甲状腺機能低下症や副腎皮質機能低下症、1型糖尿病などの内分泌異常、外胚葉異形成などを合併する。AIRE遺伝子異常が原因である。

2. CARD9 欠損症

深部臓器の真菌感染症をおこしやすい。CARD9遺伝子異常が原因である。

【診断方法】

A. 症状

皮膚、爪、口腔粘膜など表在性の慢性、難治性カンジダ感染症がみられ、遺伝子検査で上記遺伝子の異常が確認されれば診断は確定する。原因が不明のものもあり、上記臨床像に合致している場合、細胞性免疫能、好中球機能等などの異常がないことを確認した上で診断する。抗真菌剤で根治でき、再発しない場合は、除外される。

B. 検査所見

一般血液検査、血清免疫グロブリン値、細胞性免疫能検査には、通常明らかな異常は認めない。

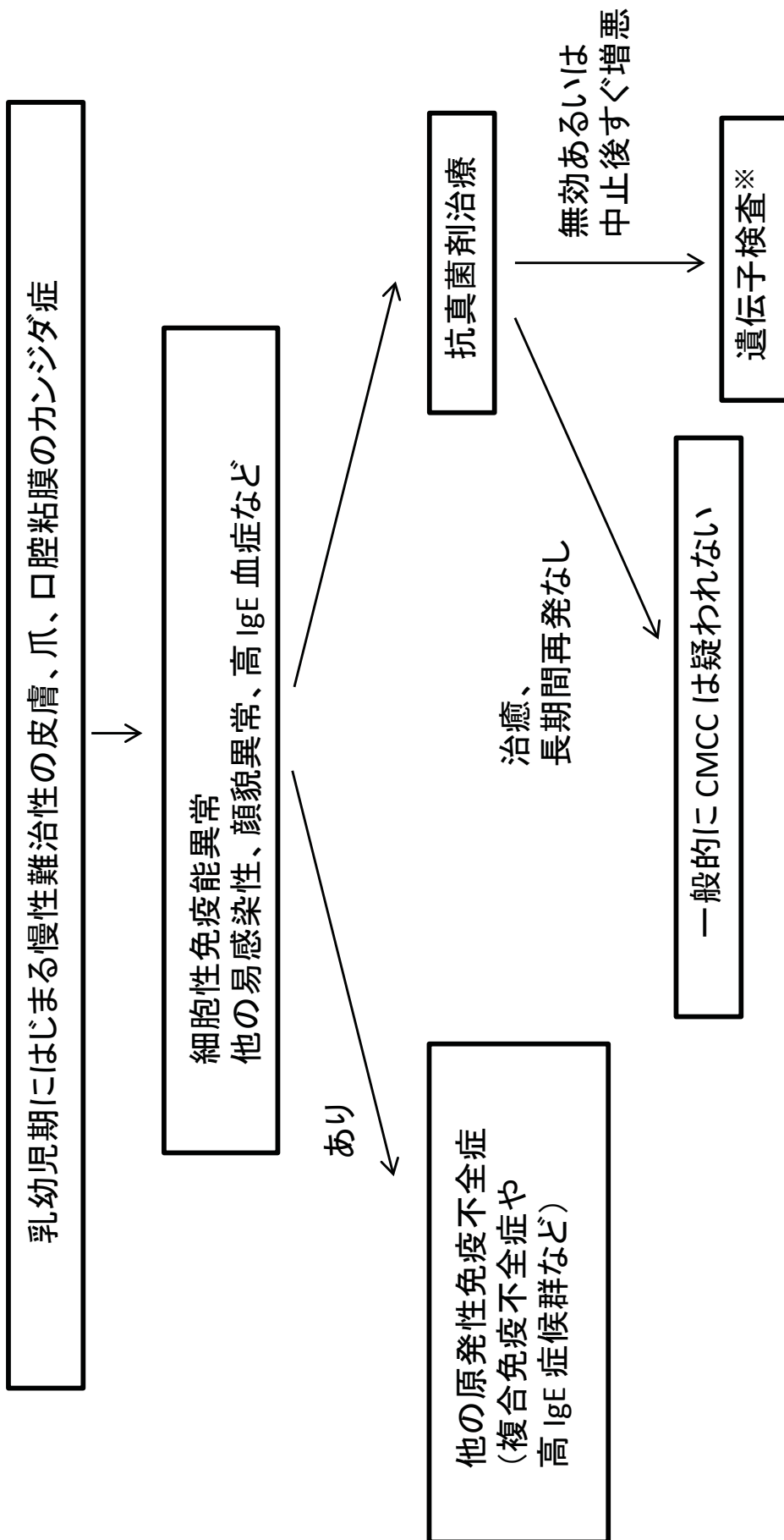
C. 補助条項

該当するものはない。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

E. 診断基準

皮膚、爪、口腔粘膜などの慢性、難治性カンジダ感染症であり、IL17F、IL17RA、STAT1、ACT1 遺伝子異常が確認されれば診断が確定される。ただし、これらの遺伝子異常を認めない場合もあり、広範な慢性、難治性の皮膚、爪、口腔粘膜などのカンジダ感染症である場合は、慢性皮膚粘膜カンジダ症と診断して良い。



※

1. CMCC の診断は IL17F、IL17RA、STAT1、ACT1 の遺伝子検査をして確定するのが望ましい。
2. 副甲状腺機能低下症や副腎皮質機能低下症、1型糖尿病などの内分泌異常、外胚葉異形成などを合併する場合は、APECED であると考えられ、AIRE 遺伝子検査が必要である。
3. 深部臓器のカンジダ感染症を伴う場合、CARD9 欠損症が疑われ、遺伝子検査が必要である。

疾患名：先天性補体欠損症(COMPLEMENT COMPONENT DEFICIENCY)

OMIM 番号:

C1q 欠損症 #613652
C1r 欠損症 #216950
C1s 欠損症 #613783
C4A 欠損症 #614380
C4B 欠損症 #614379
C2 欠損症 #217000
C3 欠損症 #613779
C5 欠損症 #609536
C6 欠損症 #612446
C7 欠損症 #610102
C8A 欠損症 #613790
C8B 欠損症 #613789
C9 欠損症 #613825

疾患概要

補体の各成分のいずれかが先天的に欠損した状態である。欠損する補体の種類によって、さまざまな臨床症状を呈する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 反復性細菌感染症または重症化
2. 髄膜炎菌性髄膜炎（5歳以上で罹患）などナイセリア属細菌への易感染
3. SLE 様症状、リウマチ性疾患、血管炎症候群など自己免疫性疾患の合併
4. 糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群など腎疾患の合併

B. 検査所見

1. CH50 低値
2. 補体成分の欠損
3. 対応する責任遺伝子変異

C. 補助条項

1. CH50 低下については、3 か月以上間をあけて 2 回以上の確認することが望ましい。
2. 上記臨床症状に加え補体欠損症の家族歴がある場合は積極的に疑う。
3. 感染症や自己免疫疾患等に付随した補体の消費による二次性補体成分低下は含まれない。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

特徴的な臨床症状をみとめ、低補体(CH50 低値)血症が繰り返しみとめられる場合は本疾患を疑う。原因となりうる補体活性化経路を予測し、各補体成分を測定し欠損を証明する。また、対応する責任遺伝子の疾患関連変異を確認することによって診断する。

E. 診断基準

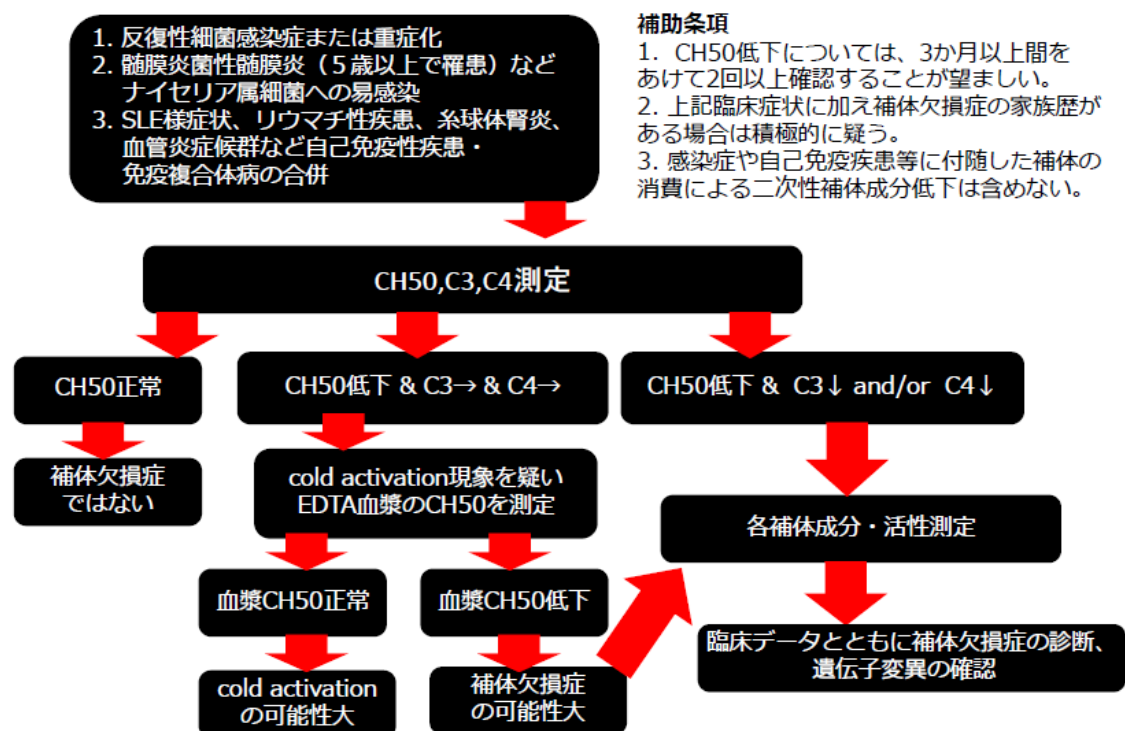
補体各成分の欠損または疾患関連遺伝子変異を証明することによって診断する。

F. 文献

大井洋之 他編. 補体への招待. メジカルビュー社, 2011

Anete Sevciovic Grumach, et al. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. Molecular Immunology. 2014;61:110-7.

診断フローチャート (案)



疾患名: 好酸球増加症 (Hyper eosinophilic syndrome; HES)

OMIM 番号: 607685 (HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME, IDIOPATHIC; HES)

疾患概要

末梢血液中の好酸球が 1mm³ あたり 1500 個以上に増加し、全身の結合組織を侵す病気である。一部の症例では異常な表面形質を有する T リンパ球が増殖し、これらが IL-5 などの増殖因子を大量分泌して好酸球増加症の原因となる。また、一部症例ではチロシンキナーゼ阻害薬であるイマニチブにより好酸球の増加が抑制され、FIPIL1-PDGFR α はチロシンキナーゼとして恒常的に活性化していることから、この融合遺伝子が病因としても考えられている。しかし FIPIL1-PDGFR α の融合 mRNA が検出されないにも関わらずイマニチブに感受性のある、イマニチブ作用チロシンキナーゼが不明な症例も存在する。

【診断方法】

A. 症状

末梢血液中の好酸球が増加し、全身の結合組織を侵す病気である。発熱、発疹、胸水、腹水、全身倦怠感、心不全、リンパ節の腫れなどの全身症状を起こす。

1. 心臓障害 (心内膜炎、心筋障害、心不全)
2. 呼吸器障害 (胸膜炎)、肺浸潤
3. 関節病変 (3 か所以上の関節炎が 6 週間以上持続)
4. 皮膚症状 (皮膚潰瘍、指尖出血血栓)
5. 中枢神経障害
6. 消化器障害 (腹痛、下痢、下血)
7. 腎障害 (血尿、蛋白尿 1.0g/gCre 以上、血清クレアチニン高値)

B. 検査所見

1. 末梢血中好酸球数 1500 個/uL 以上

C. 補助条項

以下の疾患を鑑別除外する。

- (1) アレルギー性疾患: 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギー、急性アレルギー性じんま疹
- (2) 感染症: 寄生虫、原虫、細菌、真菌、クラミジア
- (3) 皮膚疾患: 湿疹、天疱瘡、類天疱瘡、好酸球増加性回帰性血管浮腫、乾癬、Sezary 症候群
- (4) 膠原病等: 結節性動脈周囲炎、ウェゲナー肉芽腫症、好酸球性筋膜炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)
- (5) 悪性腫瘍: Hodgkin 病、悪性リンパ腫
- (6) 血液疾患: 急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、好酸球性白血病、木村病

D. 診断の進め方 (フローチャート未)

発熱、発疹、胸水、腹水、全身倦怠感、心不全、リンパ節の腫れなどを認め、好酸球の著増を認めれば、本疾患を考慮する。上記に挙げたような二次性の好酸球増加症を除外し、症状が 6 か月以上継続することを確認する必要がある。

E. 診断基準

1. 末梢血中好酸球数 1500 個/uL 以上が 6 か月間以上持続している
2. 上記 A の 2 か所以上の臓器病変が存在する
3. 病理組織所見で好酸球浸潤による 1 か所以上の臓器障害が認められる
上記 C の補助条項の疾患を除外する。

F. 文献

Cools J et al., N Engl J Med. 2003 Mar 27;348(13):1201-14

Chusid MJ et al., Medicine. 1975 Jan;54(1):1-27.

疾患名: 後天的な免疫系障害による免疫不全症

OMIM 番号:601859 (ALPS)、614470 (RALD)、240300 (APECED)、610910 (PAP)、606860 (C1INH)

後天的な遺伝子変異により起きる免疫不全症と、後天的に産生される自己抗体による免疫不全がある。診断は、体細胞における遺伝子変異の証明と、自己抗体の測定による。これまでに以下の疾患が知られている。

- 1) 後天的な遺伝子変異によるもの
 - a) 自己免疫性リンパ球増殖症 (ALPS)
 - b) RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD)
- 2) 後天的な自己抗体産生によるもの
 - a) 慢性皮膚粘膜カンジダ症
 - b) 成人発症型免疫不全症
 - c) 反復性皮膚疾患
 - d) 肺胞蛋白症 (PAP)
 - e) 後天性血管性浮腫 (AAE)

自己免疫性リンパ球増殖症 (ALPS)

【疾患概要】

ALPS のうち、TNFRSF6 の体細胞における変異によるもの (ALPS-sFAS) が知られている。詳細は、4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

【診断方法】

A 症状

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

B 検査所見

TNFRSF6 の体細胞における変異

詳細は、4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

E 診断基準

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD)

【疾患概要】

リンパ球における KRAS もしくは NRAS の体細胞変異によりリンパ増殖をきたし、自己免疫症状を呈する疾患で、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) 関連疾患に分類される。症状的には ALPS に類似する。詳細は、4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

【診断方法】

A 症状

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

B 検査所見

KRAS の体細胞における変異

詳細は、4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

E 診断基準

4. 免疫調節障害の 33. 自己免疫性リンパ増殖症候群参照。

慢性皮膚粘膜カンジダ症

【疾患概要】

原因の特定された慢性皮膚粘膜カンジダ症に、AIRE 異常に伴う、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症；autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) があり、この場合には IL-17A、IL-17F、IL-22、IFN- α 、 ω に対する自己抗体が原因とされている。詳細は 6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

【診断方法】

A 症状

6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

B 検査所見

IL-17 や IL-22 に対する自己抗体

詳細は 6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

E 診断基準

6. 自然免疫異常の 47. 慢性皮膚粘膜カンジダ症を参照。

成人発症型免疫不全症

【疾患概要】

インターフェロン (IFN) - γ に対する自己抗体により免疫不全状態を呈する疾患である。2004 年以降、東アジアを中心に症例の報告がなされている。2012 年に報告された高抗 IFN- γ 抗体保有者 88 例のまとめでは、男女比は約 2 : 3 程度で、家族集積性は認めなかった。非定型抗酸菌・結核菌の感染が多く認められ、また、他の日和見感染症との共感染もしばしば認められた。また、好中球性皮膚症などの皮膚症状をしばしば認められた。感染症に対しては抗菌薬等の治療が行われるが、治療にはしばしば抵抗性である。

【診断方法】

A 症状

非定型抗酸菌や結核菌感染、他の日和見感染。好中球性皮膚症。

B 検査所見

抗 IFN- γ 抗体陽性。

C 補助条項

14 報告の内 11 がアジアからのものである。

D 診断の進め方

抗酸菌への易感染性から疑う

最終的には抗 IFN- γ 抗体の証明

E 診断基準

抗 IFN- γ 抗体の証明

反復性皮膚疾患

【疾患概要】

IL-6 に対する自己抗体により起こる免疫不全状態から、ブドウ球菌に対する感受性が増加し、反復して蜂巣炎や膿瘍等の皮膚疾患を起こす。慢性肉芽腫症、高 IgE 症候群、免疫不全を伴う外胚葉異形成症、IRAK-4 といった IL-1 受容体関連キナーゼ欠損症などの原発性免疫不全症でブドウ球菌の感受性が増加することが知られているが、抗 IL-6 自己抗体を持つ患者で同様の症状を認めることが報告された。この報告では、他に免疫学的な欠陥は認められず、皮膚疾患罹患時でも CRP の上昇が認められなかったことが示されている。

【診断方法】

A 症状

ブドウ球菌等による反復性の皮膚感染（蜂巣炎、皮下膿瘍等）

B 検査所見

抗 IL-6 抗体陽性。皮膚疾患があっても CRP は上昇しない。

C 補助条項

世界で 3 例の報告がある。

D 診断の進め方

重篤な皮膚感染症を繰り返すが、CRP 上昇を見ない

最終的には抗 IL-6 抗体の証明

E 診断基準

抗 IL-6 抗体の証明

肺胞蛋白症（PAP）

【疾患概要】

PAP は、サーファクタントの生成又は分解過程の障害により、肺胞腔や終末細気管支内にサーファクタント由来物質の異常貯留を来す疾患の総称である。自己免疫性 PAP では、マクロファージの成熟に必要な顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する中和自己抗体が肺胞マクロファージ、好中球の機能障害に引き起こし、サーファクタントの分解が障害されるため、肺胞内にサーファクタントが貯留する。

【診断方法】

A 症状

労作時呼吸困難、咳嗽等の呼吸器症状。約 30%の患者は無症状。肺及び肺外の感染、非定型抗酸菌、真菌等の日和見感染。

B 検査所見

低酸素血症。KL-6、CEA、SP-D、LDH 高値。CT でスリガラス状陰影。気管支肺泡洗浄液は米のとぎ汁様。自己免疫性肺胞蛋白症では抗 GM-CSF 抗体陽性。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

診断基準による

自己免疫性の診断は抗 GM-CSF 抗体の証明

E 診断基準

- 1 画像所見：肺高分解能 CT 撮影で、地図状のスリガラス様陰影を呈する。
- 2 病理・細胞学的所見：下の a 項または b 項を満たす
 - a. 肺生検 (TBLB または外科的肺生検) で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。
 - b. 気管支肺泡洗浄 (BAL) 液で白濁の外観を呈し、光顕で、顆粒状の外観を呈する好酸性、無構造物質の沈着や、泡沫マクロファージ (foamy macrophage) がみられる。
- 3 血清学的所見：血清中の抗 GM-CSF 抗体が陽性である。

後天性血管性浮腫 (AAE)

【疾患概要】

皮膚、気道、消化管などに反復する局所的な血管性浮腫で、低悪性度のリンパ増殖性疾患 (低悪性度悪性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、M 蛋白血症) に伴うもの (Type1) と、C1 インヒビター (C1INH) に対する自己抗体の出現 (Type2) によるものがある。詳細は、7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) を参照。

【診断方法】

A 症状

7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) を参照。

B 検査所見

C1 インヒビターに対する自己抗体

詳細は 7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) を参照。

C 補助条項

該当無し

D 診断の進め方

7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) を

参照。

E 診断基準

7. 先天性補体欠損症の 57. 遺伝性血管性浮腫（C1 インヒビター欠損症）を参照。

文献

S K Browne, et al. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. Annu Rev Immunol. 2014;32:635-57.

S K Browne, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med. 2012;367:725-34

A Puel, et al. Recurrent Staphylococcal Cellulitis and Subcutaneous Abscesses in a Child with Autoantibodies against IL-6.

Y Inoue, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:752-62.

疾患名：慢性移植片宿主症(cGVHD)

疾患概要

移植片対宿主病（graft versus host disease; GVHD）は臓器移植に伴う合併症の一つであり、ドナー（臓器提供者）の臓器が、免疫応答によってレシピエントの臓器を攻撃することによって起こる症状の総称である。従来、移植後 100 日（day100）以降に生じる GVHD が慢性 GVHD とされていたが、2005 年米国の NIH が主催したワーキンググループによって大幅な改定が提案され、現在は、慢性 GVHD は発症時期を問わずに以下に述べる診断基準に従って診断することが提唱されている。

【診断方法】

A. 臨床症状・検査所見

臓器	diagnostic	distinctive	other features	common
皮膚	多形皮膚萎縮(毛細血管拡張を伴う) 扁平苔癬様皮疹 限局性巣状の皮膚表層硬化 強皮症様硬化性病変	色素脱失	発汗異常 魚鱗癬 色素異常(沈着, 脱失) 毛嚢角化症	紅斑 斑状丘疹 掻痒疹
爪		爪形成異常, 萎縮, 変形 爪床剥離, 翼状片, 対称性爪喪失		
頭皮, 体毛		脱毛(瘢痕性, 非瘢痕性) 鱗屑, 丘疹様角化病変	頭髮減少, 白髪化	
口腔	扁平苔癬様変化, 板状角化症 硬化性病変による開口制限	口腔乾燥症, 粘膜萎縮 粘液嚢胞, 偽膜形成, 潰瘍形成		歯肉炎, 口内炎 発赤, 疼痛
眼球		眼球乾燥症, 疼痛 乾燥性角結膜炎 融合性の点状角膜障害	眩光症 眼球周囲の色素沈着 眼瞼浮腫と発赤	
生殖器	扁平苔癬様, 膣瘢痕形成・狭窄	びらん, 潰瘍, 亀裂		
消化器	食道ウェブ 上部食道の狭窄		膵外分泌能の低下	食欲不振, 嘔気, 嘔吐 下痢, 体重減少
肝				総ビリルビン, ALP, ALT/AST >2xULN
肺	生検で確定したBO	肺機能検査や画像によるBO		BOOP
筋, 関節	筋膜炎 関節拘縮	筋炎, 多発筋炎	浮腫, 筋痙攣 関節痛, 関節炎	

造血・免疫

血小板減少
好酸球増多, リンパ球
減少
低・高ガンマグロブリン血症
自己抗体 (AIHA, ITP)

その他

心嚢水・胸水, 腹水
末梢神経障害
心筋障害, 伝導障害
ネフローゼ症候群
重症筋無力症

Diagnostic：その所見単独で慢性GVHDと診断できるもの

Distinctive：慢性GVHDに特徴的であるが臨床所見だけでは診断価値がなく，組織学的，画像所見などにより証明され，他疾患が否定される場合に診断できるもの

Other features：慢性GVHDと確定診断できた場合慢性GVHDの一症状として取り上げることができるもの

Common：急性GVHD，慢性GVHD どちらでもみられるもの

C. 補助条項

慢性GVHDは2つの亜型に分類され、急性GVHDに特徴的な所見を欠く場合を古典的(classic)慢性GVHDと表記し、急性GVHD所見を混ざる場合を重複型(overlap syndrome)と表記する。

D. 診断の進め方

移植後の患児では当疾患の発症に注意する。全症例において、薬物反応、感染症、腫瘍性疾患、原病の再発、その他の原因を除外しなければならない。

E. 診断基準

上記の臨床症状・検査所見にて、Diagnostic clinical signが最低一つ、あるいは生検や他の検査で支持される distinctive manifestation が一つ以上で、他の疾患が除外される

F. 文献

1. Filipovich A.H. et al.: Biol Blood Marrow Transplant 11: 945, 2005.
2. 日本造血細胞移植学会 造血細胞移植ガイドライン GVHD

疾患名(日本語): オーメン(Omenn)症候群

疾患名(英語): Omenn syndrome

OMIM 番号: 603554

	RAG1 deficiency	RAG2 deficiency
ICD9 分類	279.2	D81.1
ICD10 分類	279.2	D81.1

疾患概要

オーメン(Omenn)症候群は、新生児・乳児期に網内系および皮膚の細胞浸潤と好酸球増多を呈する疾患であり、RAG1 あるいは RAG2 遺伝子異常を含む重症複合型免疫不全症(SCID)を来すいくつかの疾患責任遺伝子産物の活性が残存している(hypomorphic)変異によって発症する疾患である。RAG1、RAG2、Artemis、IL2RG、IL7RA、ADA、DNA ligase IV、RMRP、AK2 の hypomorphic 変異によるが、DiGeorge 症候群に関連して発症する症例や、原因の特定できない症例もある。遺伝形式は責任遺伝子の種類により常染色体劣性遺伝形式あるいは X 連鎖性遺伝形式をとる。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 皮膚症状

生後間もなくからみられる湿疹様皮膚病変で、重症アトピー性皮膚炎に類似する。紅皮症を呈する。細胞浸潤に伴う症状である。

2. リンパ節腫脹

著明なリンパ節腫脹がみられる。細胞浸潤に伴う症状である。

3. 肝脾腫

細胞浸潤に伴う症状である。

4. 易感染性

通常生後数ヶ月以内に T 細胞機能不全の症状として、日和見感染を含む様々な重症感染症を発症する。慢性下痢、肺炎、体重増加不良などを呈する。

B. 検査所見

1. 末梢血 T 細胞は存在し(300/ μ l 以上)、T 細胞はオリゴクローナルな分化・増殖を呈する。
2. 末梢血 B 細胞数は低下する。血清 IgG、IgA、IgM 値は低下する。
3. 好酸球数は増加し、総 IgE 値は高値を示す。

4. RAG1、RAG2 を含む重症複合型免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic 変異による。

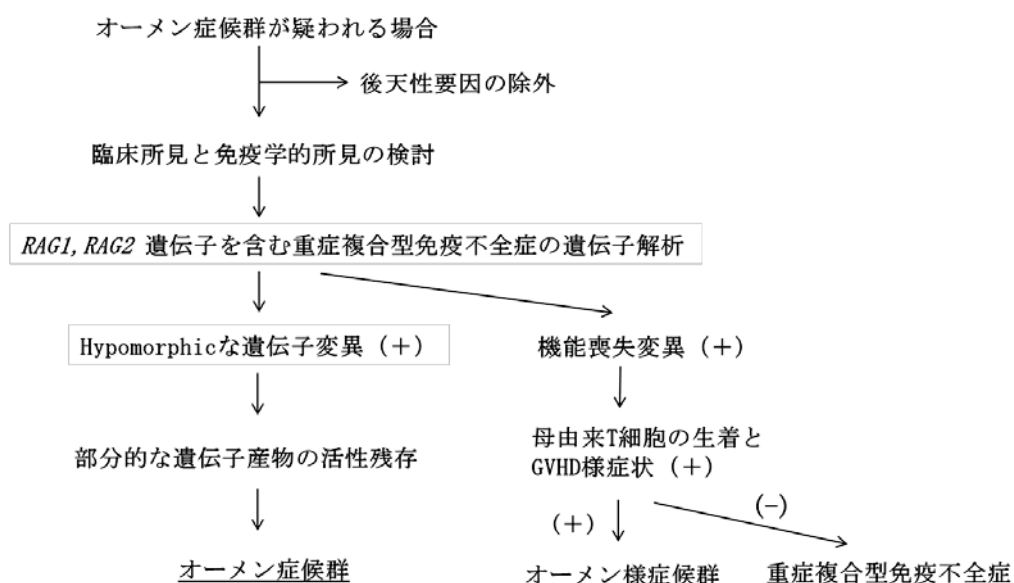
C. 補助条項

1. 本症候群では、T 細胞機能不全にともなう SCID 様の病態と、残存する T 細胞のオリゴクローナルな増殖・浸潤による病態を示す。T 細胞分化ないし機能不全は制御性 T 細胞も分化障害も含み、また胸腺髄質上皮細胞の発育障害をもたらす。その結果免疫寛容破綻にともなう自己反応性 T 細胞の増殖・活性化を来し、種々の自己免疫疾患を生じる。また Th2 細胞分化への偏位により残存 B 細胞による IgE 産生増加と好酸球増加がみられる。
2. T 細胞クローナリティーの検討には、T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析が有用である。
3. TREC/KREC 測定も病態の検討に有用である。
4. 重症複合型免疫不全症に母親由来 T 細胞が児に生着し、移植片対宿主病 (GVHD) 様症状をともなう場合は、いわゆるオーメン様 (Omenn-like) 症候群の臨床像を呈する。

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

臨床所見に多様性を認めるため、本症候群が疑われる場合、後天性要因の除外を行った後、臨床所見と免疫学的所見の検討を行い、最終的に複数の重症複合型免疫不全症の hypomorphic な遺伝子変異を同定する。残存活性がない場合は、母由来 T 細胞の有無を検討し、オーメン様症候群あるいは重症複合型免疫不全症の鑑別診断を行う。

<オーメン症候群の診断フローチャート>



E. 診断基準

臨床症状と免疫学的検査所見を満たし、*RAG1*あるいは*RAG2*遺伝子を含む上記重症複合型免疫不全症の責任遺伝子の hypomorphic な遺伝子変異と残存活性を認める場合にオーメン症候群と診断する。

重症度分類: 重症

通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症するため、継続的な感染症及び合併症に対する予防と治療を行う。副腎皮質ステロイド剤やシクロスポリン A などの免疫抑制剤の効果は一時的である。唯一の根治療法としては同種造血幹細胞移植があり、早期に施行されなかった場合の予後は不良である。

文献

- 1) Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. N Engl J Med 1965; 273: 427-432.
- 2) Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. Cell 1998; 93: 885-896.
- 3) Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. Blood 2001; 97: 81-88.
- 4) Wada T, Toma T, Okamoto H, et al. Oligoclonal expansion of T lymphocytes with multiple second-site mutations leads to Omenn syndrome in a patient with RAG1-deficient severe combined immunodeficiency. Blood 2005; 106: 2099-2101.
- 5) Wong SY, Roth DB. Murine models of Omenn syndrome. J Clin Invest 2007; 117: 1213-1216.
- 6) de Villartay JP, Lim A, Al-Mousa H, et al. A novel immunodeficiency associated with hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection. J Clin Invest 2005; 115: 3291-3299.
- 7) Avila EM, Uzel G, Hsu A, et al. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. Pediatrics 2010; 126: e1248-1252.
- 8) Cassani B, Poliani PL, Marrella V, et al. Homeostatic expansion of autoreactive immunoglobulin-secreting cells in the Rag2 mouse model of Omenn syndrome. J Exp Med 2010; 207:1525-1540.
- 9) Wada T, Takei K, Kudo M, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. Clin Exp Immunol 2000; 119: 148-155.
- 10) Schandene L, Ferster A, Mascart-Lemone F, et al. T helper type 2-like cells and

- therapeutic effects of interferon-gamma in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome). *Eur J Immunol* 1993; 23: 56-60.
- 11) Markert ML, Alexieff MJ, Li J, et al. Complete DiGeorge syndrome: Development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 734-741.
 - 12) Giliani S, Bonfim C, de Saint Basile G, et al. Omenn syndrome in an infant with IL7RA gene mutation. *J Pediatr* 2006; 148: 272-274.
 - 13) Shibata F, Toma T, Wada T, et al. Skin infiltration of CD56bright CD16- natural killer cells in a case of X-SCID with Omenn syndrome-like manifestations. *Eur J Haematol* 2007; 79: 81-85.
 - 14) Roifman CM, Zhang J, Atkinson A, et al. Adenosine deaminase deficiency can present with features of Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1056-1058.

疾患名(日本語)：プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

疾患名(英語)： Purine nucleoside phosphorylase deficiency

OMIM 番号： 613179

	PNP deficiency
ICD9 分類	279.2
ICD10 分類	D81.5

疾患概要

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP) 欠損症は、プリン代謝酵素の PNP が先天的に欠損することで T 細胞を主体とする免疫不全症を呈する疾患であり、その原因遺伝子は *PNP* である。発症頻度は極めて稀で、これまでに 50 症例程度の報告があるのみである（国内では 1 報告）。年齢に伴い易感染性が顕著化し、進行性の神経障害や自己免疫性疾患を発症する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 遺伝子変異にて症状、発症時期が異なる（4 ヶ月～6 歳）
2. 易感染性：T 細胞主体の免疫不全 日和見感染症（細菌、ウイルス、真菌）
3. 神経症状：2/3 の患者に進行性神経障害を発症し、発達障害、筋痙性、運動失調、錐体路兆候を伴う不均衡症候群を呈する。
4. 自己免疫性疾患：1/3 の患者で様々な自己免疫症状を呈する。溶血性貧血、血小板減少、好中球減少、甲状腺炎、SLE、脳血管炎、硬化性胆管炎などがある。

B. 検査所見

1. T 細胞数 (CD3+, CD4+, CD8+) が著明に減少する。
2. B 細胞数 (CD19+) は比較的保たれる。
3. 免疫グロブリン値は正常、増加する場合が多い。
4. 血中・尿中尿酸値の低下する。
5. 代謝産物のプリンヌクレオシド、2'デオキシヌクレオシドが蓄積する。
6. *PNP* 遺伝子変異

C. 補助条項

1. 悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発生率が高い。
2. 骨髄異形成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）

- ・易感染性、成長障害から T 細胞不全を疑う → リンパ球数、FCM、機能解析
- ・神経症状、血漿尿酸値の低下 → タンデムマススペクトロメーター (TMS)、プリンヌクレオチド等の異常値
- ・PNP 遺伝子解析 → 確定診断に至る

<PNP の診断フローチャート>

T 細胞不全を疑わせる易感染性 → cytometry にて T 細胞数の減少 → 血中、尿中尿酸値低値 → TMS にてプリンヌクレオチド等の異常値 → *PNP* 遺伝子診断

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*PNP* 遺伝子変異がある場合に *PNP* 欠損症と診断する。確定診断には、TMS にてプリンヌクレオチド等の異常値と *PNP* 遺伝子変異を同定する。*PNP* 欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。

重症度分類：重症

根治療法としては HLA 一致造血幹細胞移植であり、移植により神経症状が改善することがある。酵素補充療法は現時点ではない。

文献

- 1) Giblett ER, Ammann AJ, Wara DW, Sandman R, Diamond LK. Nucleoside-phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. *Lancet*. 1: 1010-1013, 1975.
- 2) Hershfield MS, Mitchell BS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001.
- 3) Tabarki B1, Yacoub M, Tlili K, Trabelsi A, Dogui M, Essoussi AS. Familial spastic paraplegia as the presenting manifestation in patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *J Child Neurol*.18: 140-141, 2003.
- 4) Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodeficiency Rev* 3: 45-81, 1991.
- 5) Classen CF, Schulz AS, Sigl-Kraetzig M, Hoffmann GF, Simmonds HA, Fairbanks L, Debatin KM, Friedrich W. Successful HLA-identical bone marrow transplantation in a patient with *PNP* deficiency using busulfan and fludarabine for conditioning. *Bone Marrow Transplant* 28: 93-96, 2001.

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- α β 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- α β T(DNT)細胞増多

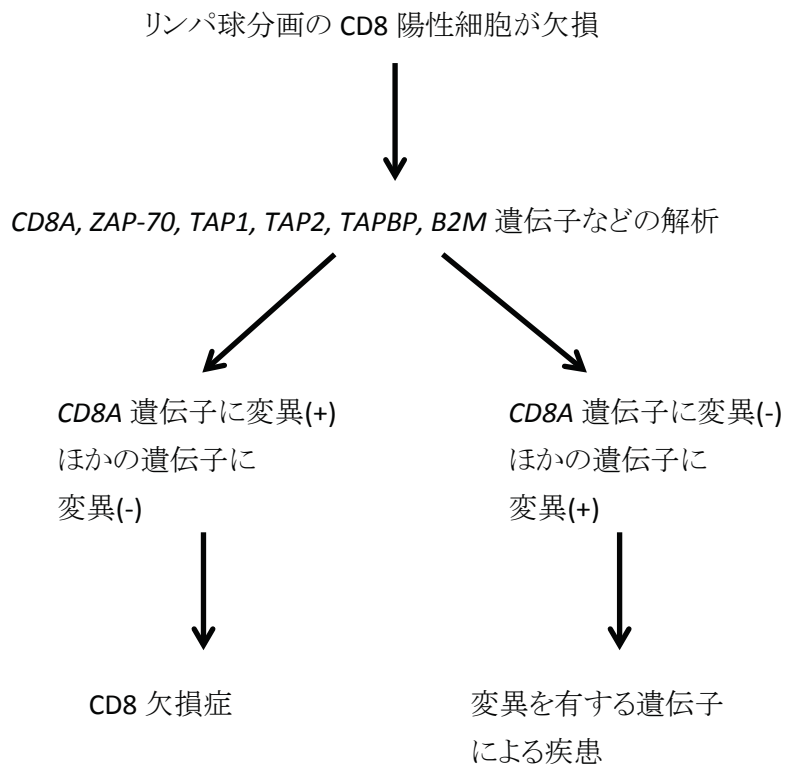
抗 CD3 抗体刺激に正常に反応する。

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:

報告症例が限られており、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。

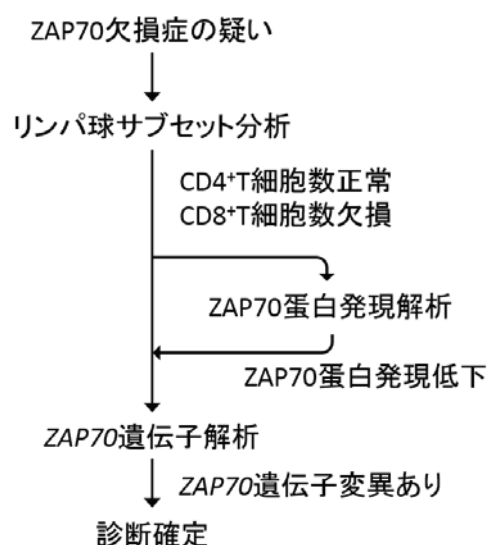
C. 補助条項

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 欠失症候群の欠損を認める。
	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、血管内皮間を通過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 ; *INTGB3*変異)、活性化障害 (LAD-III ; *KINDLIN3*変異)やセレクトイ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

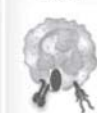
- 1. 生後早期からの細菌感染症
- 2. 非化膿性の皮膚感染症、臍帯脱落遅延、歯肉炎、歯周囲炎

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

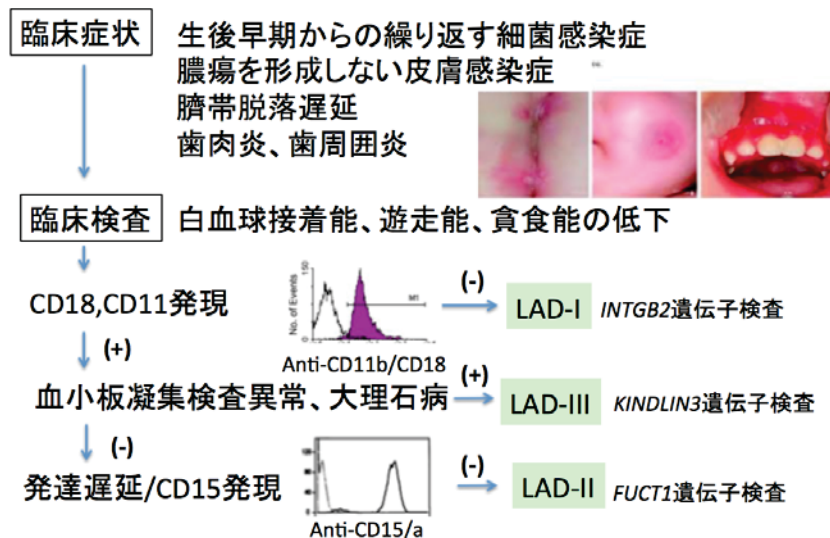
上記の臨床症状と検査所見に加え、下記の検査所見があれば、各々のtypeを考え遺伝子検査を行う。

- 3. CD11/18の欠損の場合 *INTGB3*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
セレクトインリガンド	+		フコシル化欠損	+
Kindlin3	+			欠損
異常機能	正常	組織侵入時の強い細胞との結合	血管上皮のローリング欠損	インテグリン活性化欠損
変異遺伝子		<i>ITGB2</i>	<i>SLC35C1</i>	<i>KINDLIN3</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、抗生剤治療で対症的治療が、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。

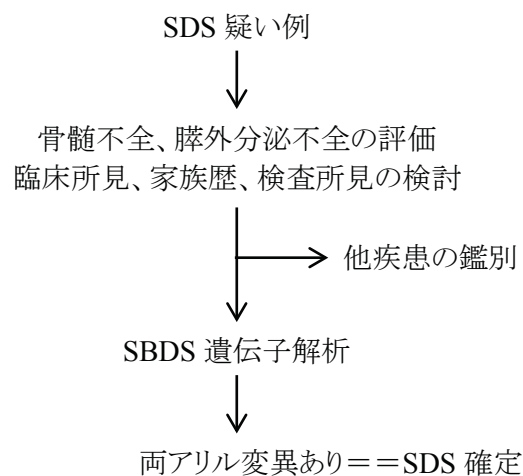
Shwachman-Diamond 症候群(SDS)の診断基準

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、囊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, Koglmeier 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

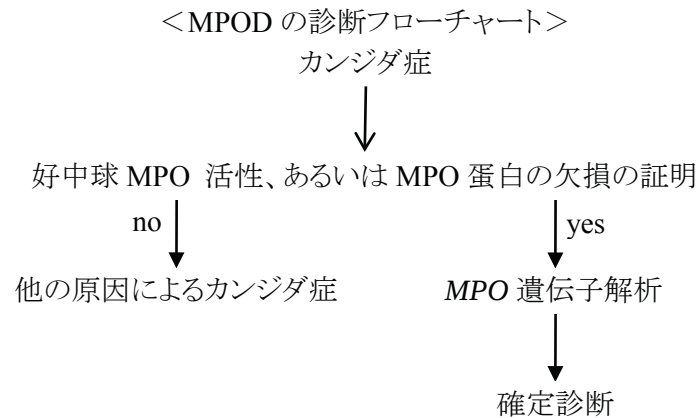
1. ペルオキシダーゼ活性を用いる白血球分画定量検査では、MPO 活性のない、異常な顆粒球分画として認識される。
2. 末梢血スメアを用いた MPO 染色は陰性となる。

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。



E. 診断基準

カンジダ症患者で、好中球 MPO 活性が欠損、あるいは MPO 染色が陰性である場合、MPO 遺伝子解析により確定診断する。

文献

- 1) Mauch L, Lun A, O'Gorman MR, Harris JS, Schulze I, Zychlinsky A, Fuchs T, Oelschlägel U, Brenner S, Kutter D, Rösen-Wolff A, Roesler J: Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. Clin Chem. 2007; 53: 890-6.
- 2) Nauseef WM, Cogley M, Bock S, Petrides PE: Pattern of inheritance in hereditary myeloperoxidase deficiency associated with the R569W missense mutation. J Leukoc Biol 1998, 63: 264-269.
- 3) Nauseef WM, Brigham S, Cogley M: Hereditary myeloperoxidase deficiency due to a missense mutation of arginine 569 to tryptophan. J Biol Chem 1994, 269: 1212-1216.
- 4) Nauseef WM: Aberrant restriction endonuclease digests of DNA from subjects with hereditary myeloperoxidase deficiency. Blood 1989, 73: 290-295.
- 5) Stendahl O, Coble B-I, Dahlgren C, Hed J, Molin L: Myeloperoxidase modulates the phagocytic activity of polymorphonuclear neutrophil leukocytes: studies with cells from a myeloperoxidase-deficient patient. J Clin Invest 1984, 73: 366-373.
- 6) Kitahara M, Eyre HJ, Simonian Y, Atkin CL, Hasstedt SJ: Hereditary myeloperoxidase deficiency. Blood 1981; 57: 888-893.
- 7) Cech P, Stalder HS, Widmann JJ, Rohrer A, Miescher PA: Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with Candida albicans liver abscess. Am J Med 1979; 66: 149-153.

- 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

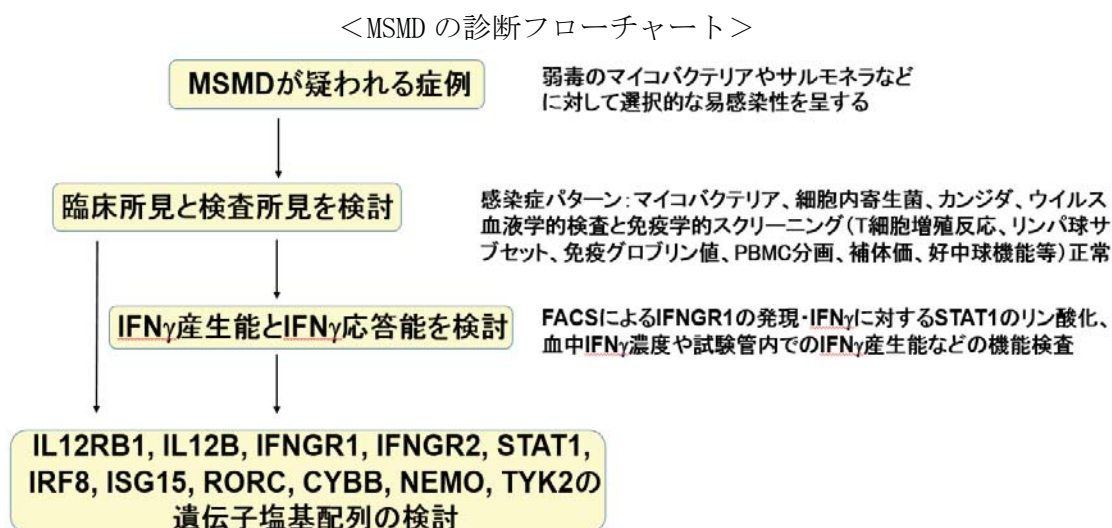
1. BCG や非定型抗酸菌感染症で発症する症例が多いが、サルモネラなどそれ以外の細胞内寄生菌感染症で発症する症例もある。多くは、細胞内寄生菌以外の菌に対しては易感染性を認めないが、STAT1 や TYK2 の遺伝子異常によるものではウイルスなどに対する易感染性を、IL-12RB1 や RORC の遺伝子異常によるものではカンジダに対する易感染性を合併する。
2. 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。
3. FACS による IFNGR1 の発現・IFN γ に対する STAT1 のリン酸化、血中 IFN γ 濃度や試験管内での IFN γ 産生などの機能検査により、確定診断の重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

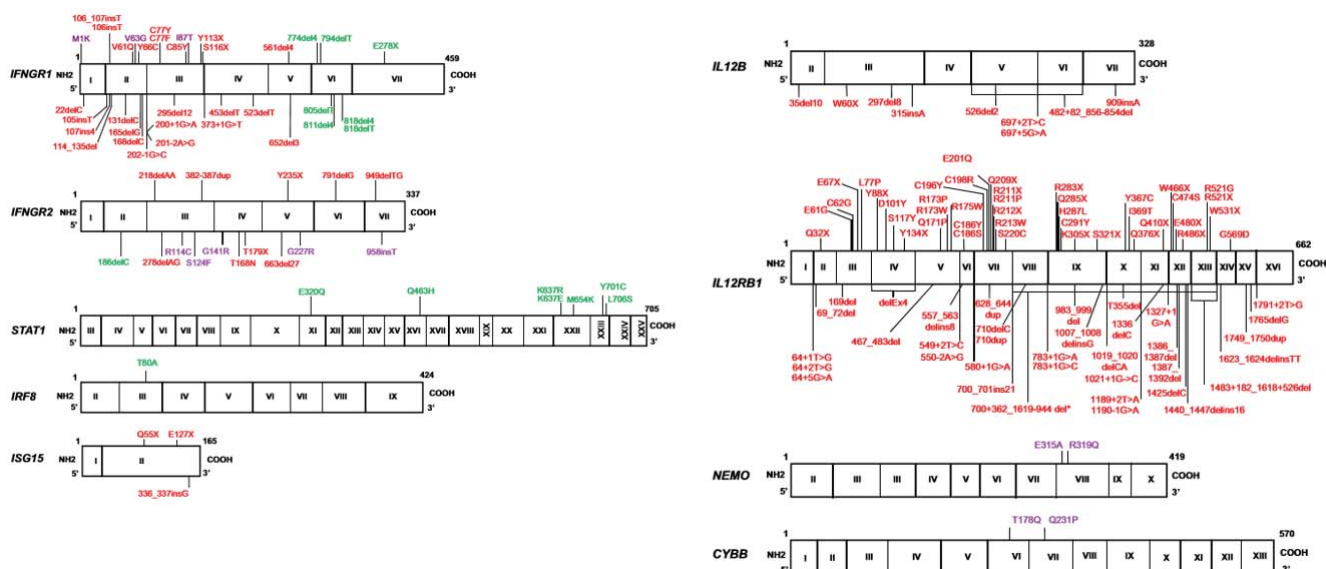
BCG 感染症や非定型抗酸菌症を中心とする細胞内寄生菌に対する易感染性を呈し、血液学的検査と免疫学的スクリーニング(T 細胞増殖反応、リンパ球サブセット、免疫グロブリン値、補体価、好中球機能等)で異常を認めない症例に *IL12B*, *IL12RB1*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB* の遺伝子検査を行う。*IFNGR1* の発現・ $\text{IFN}\gamma$ に対する *STAT1* のリン酸化・血中 $\text{IFN}\gamma$ 濃度・試験管内での $\text{IFN}\gamma$ 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。



E. 診斷基準

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 IFN-gamma 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

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, Sampaio 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。

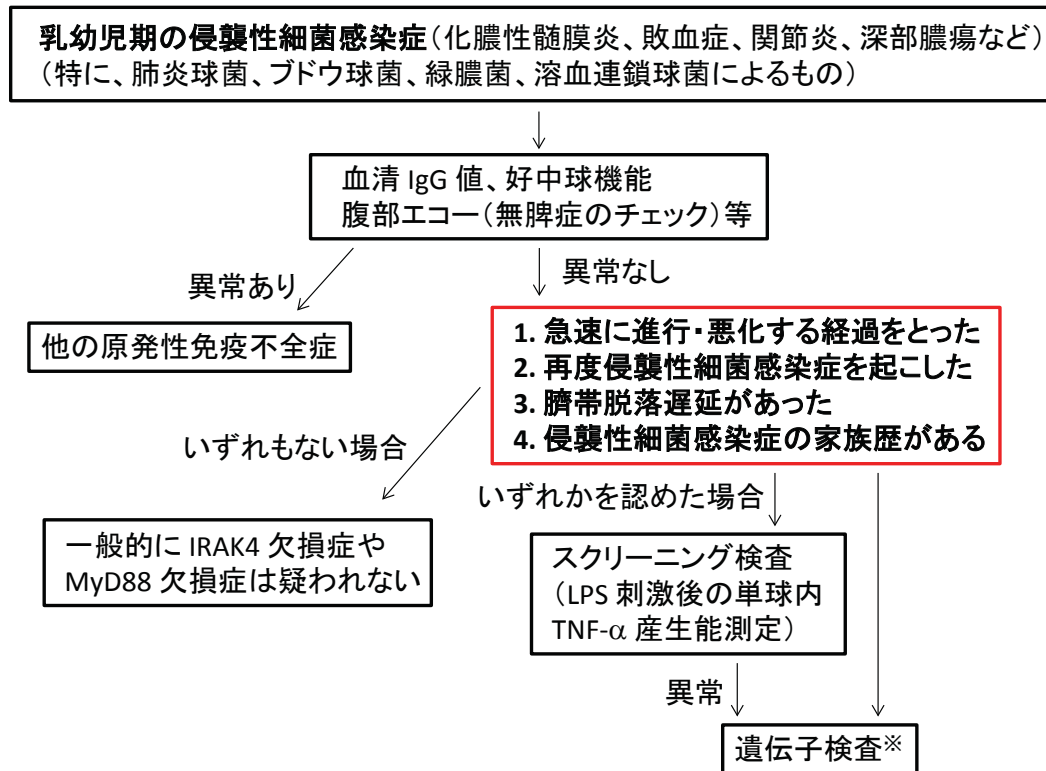
B. 検査所見

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。

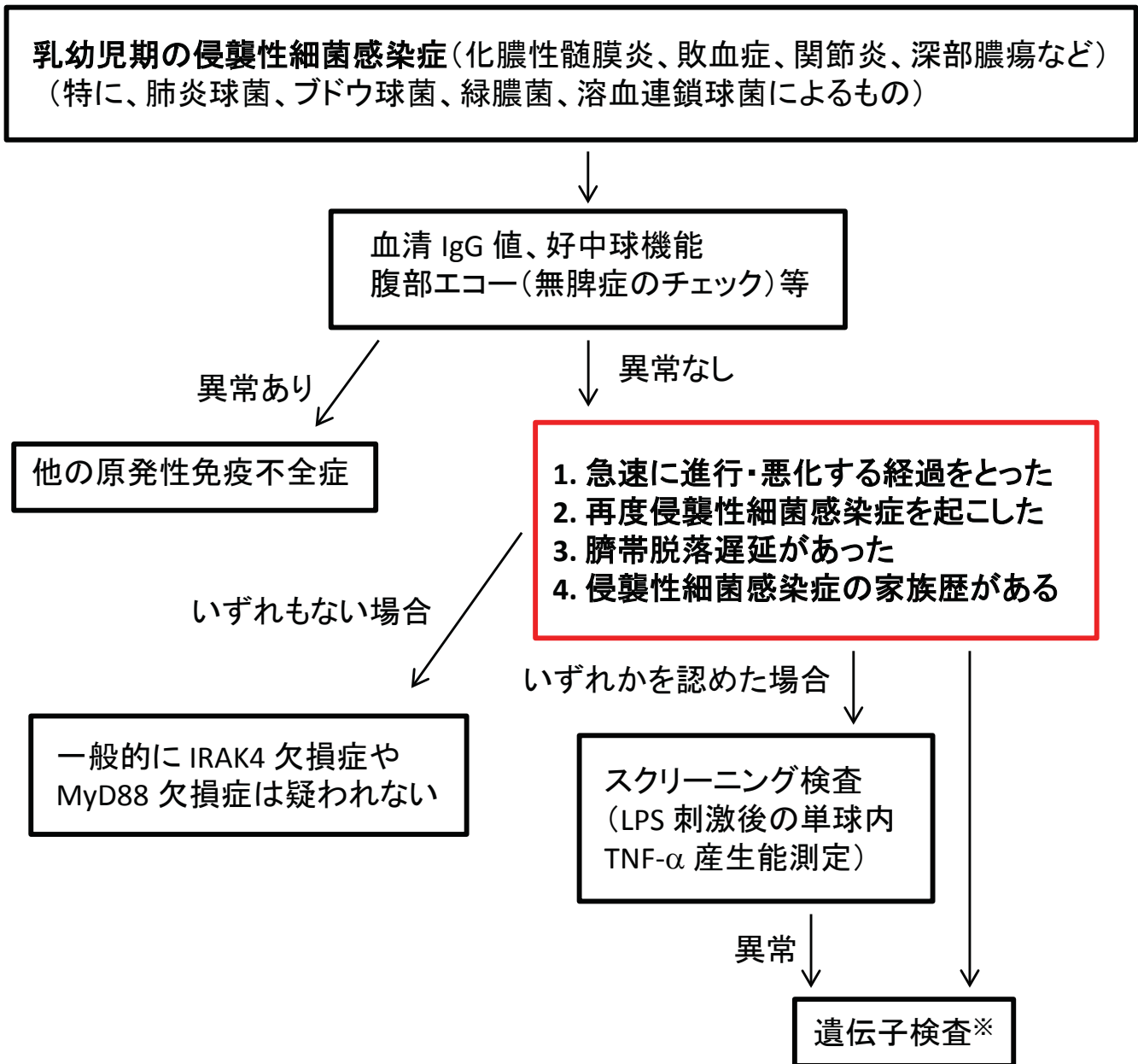
E. 診断基準

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。

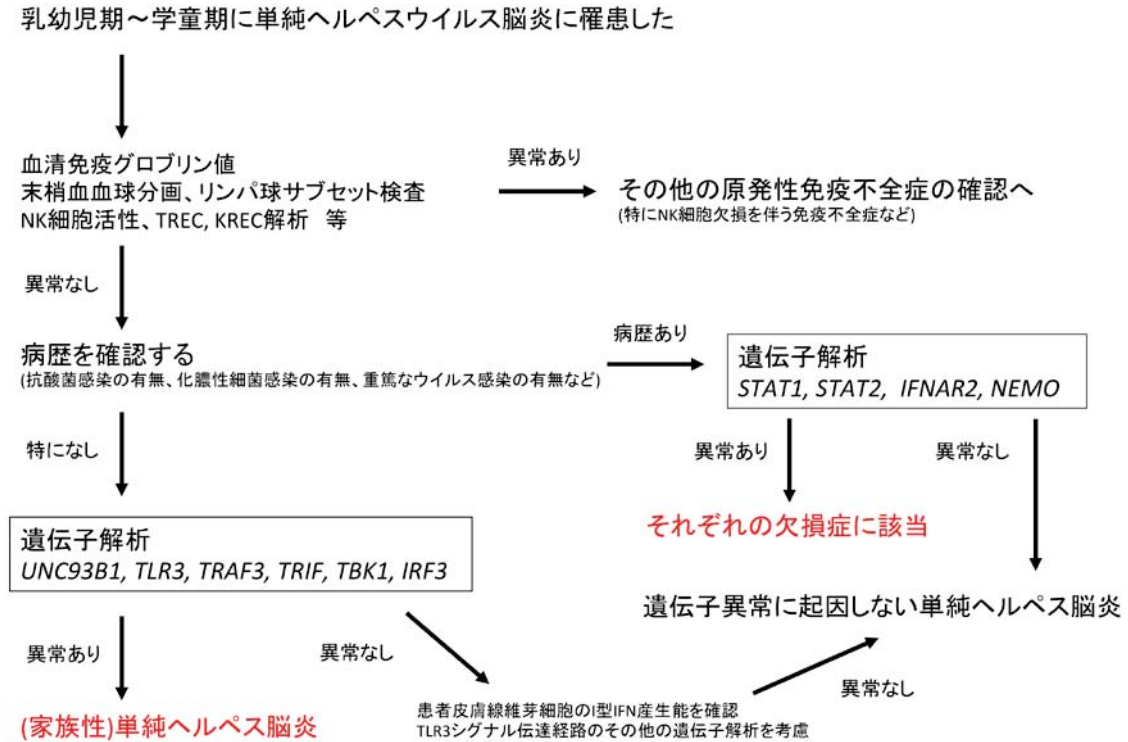
C. 補助条項

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

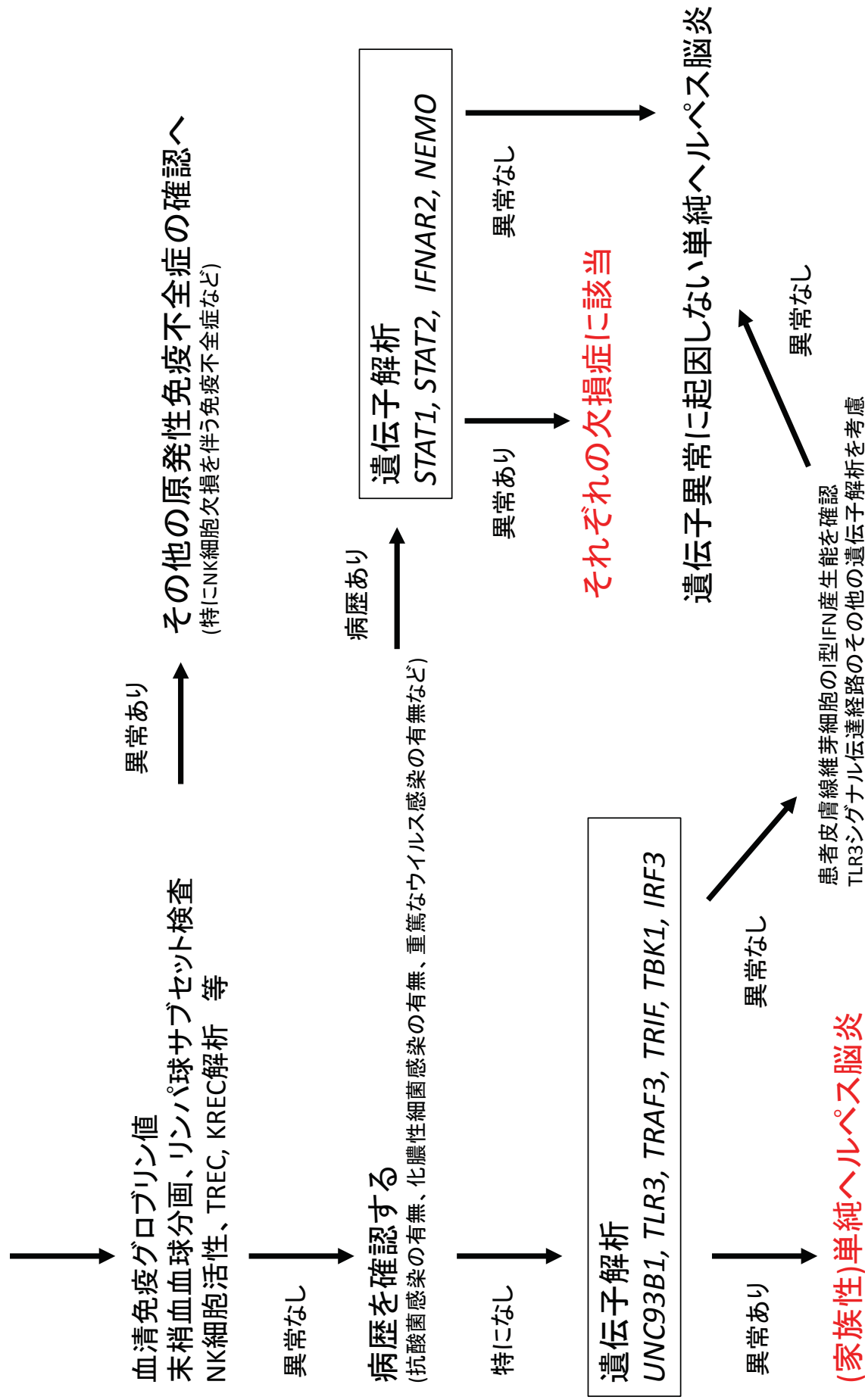
- 1) Zhang SY et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science. 317:1522-1527, 2007.
- 2) Lim HK et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic

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、带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

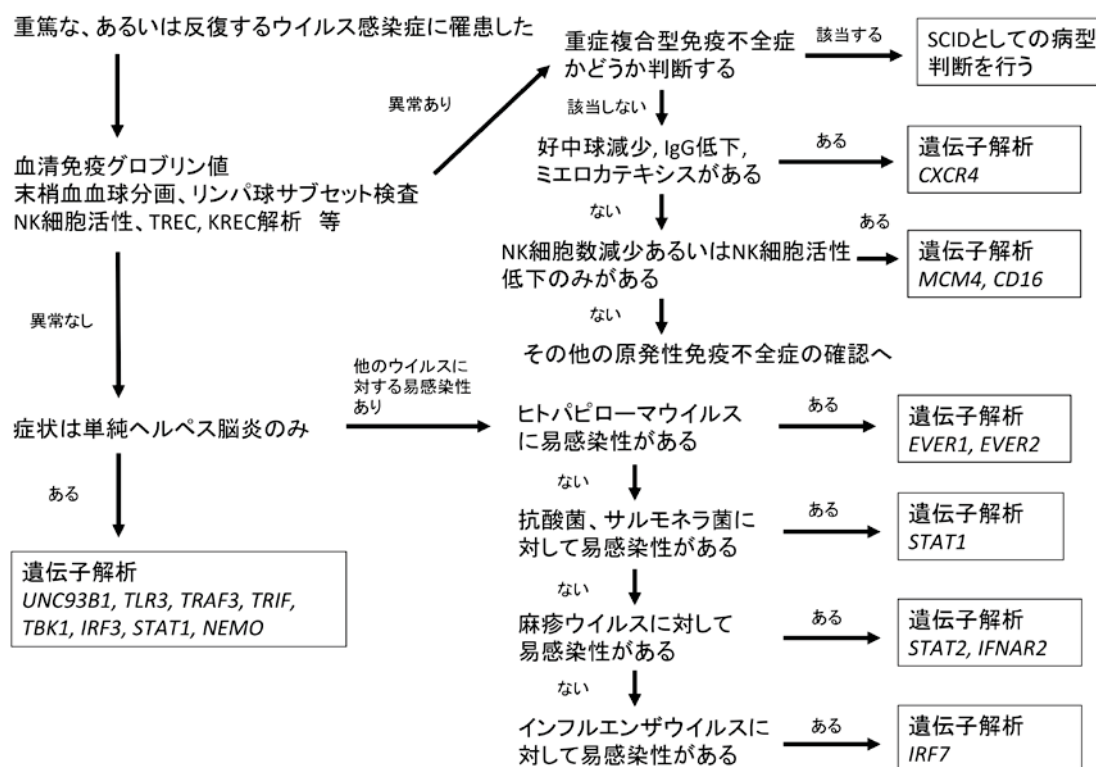
1. MCM4 欠損症は、糖質コルチコイド欠損症、NK 細胞欠損、成長障害を呈する症候群であるが、原発性免疫不全症の分類表改定に伴い「自然免疫の異常」から「免疫不全を伴う症候群」に変更になっている。

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、骨髓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* 遺伝子に病因変異を認めた場合、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因変異(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死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されてい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。

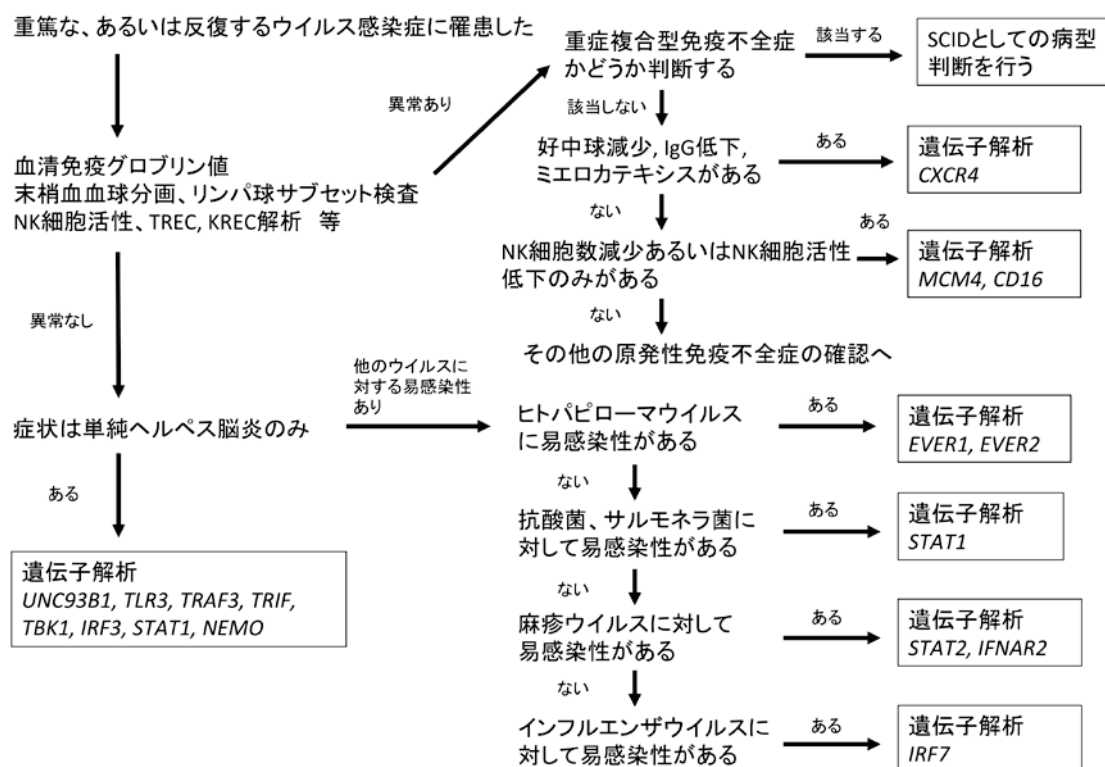
C. 補助条項

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り、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されている。

【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。

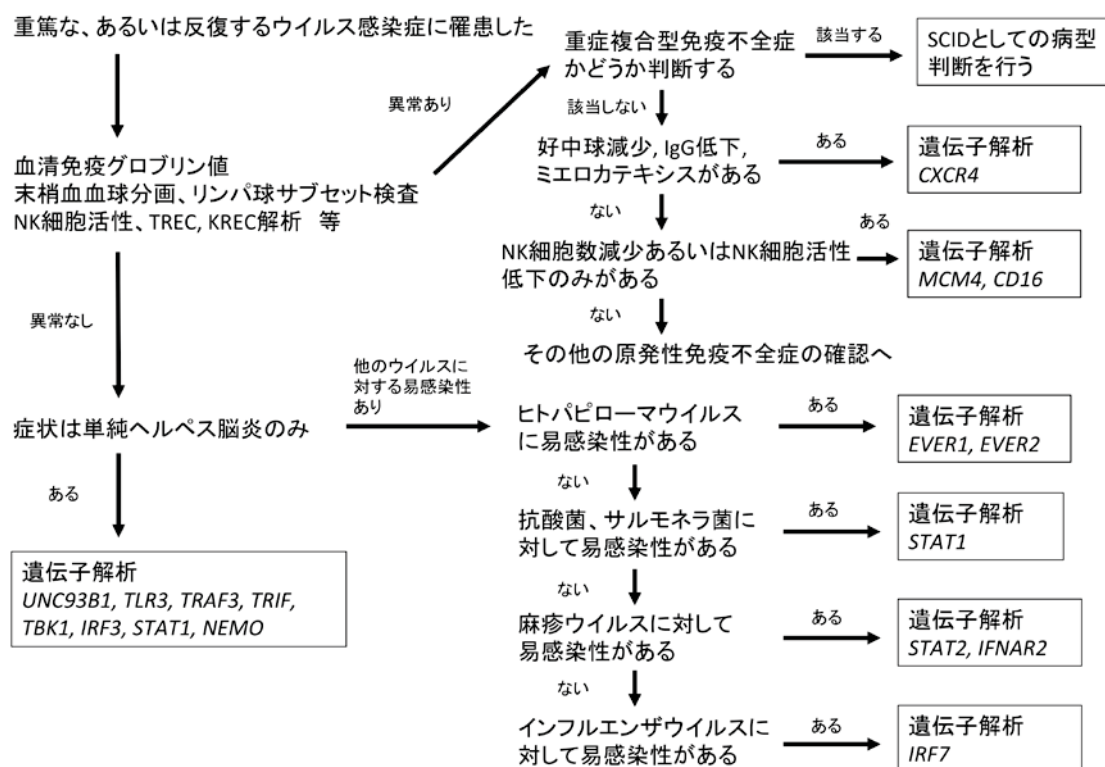
C. 補助条項

1. 疣贅の形成は多くは 10 歳以降でみられるが、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みられるが、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。

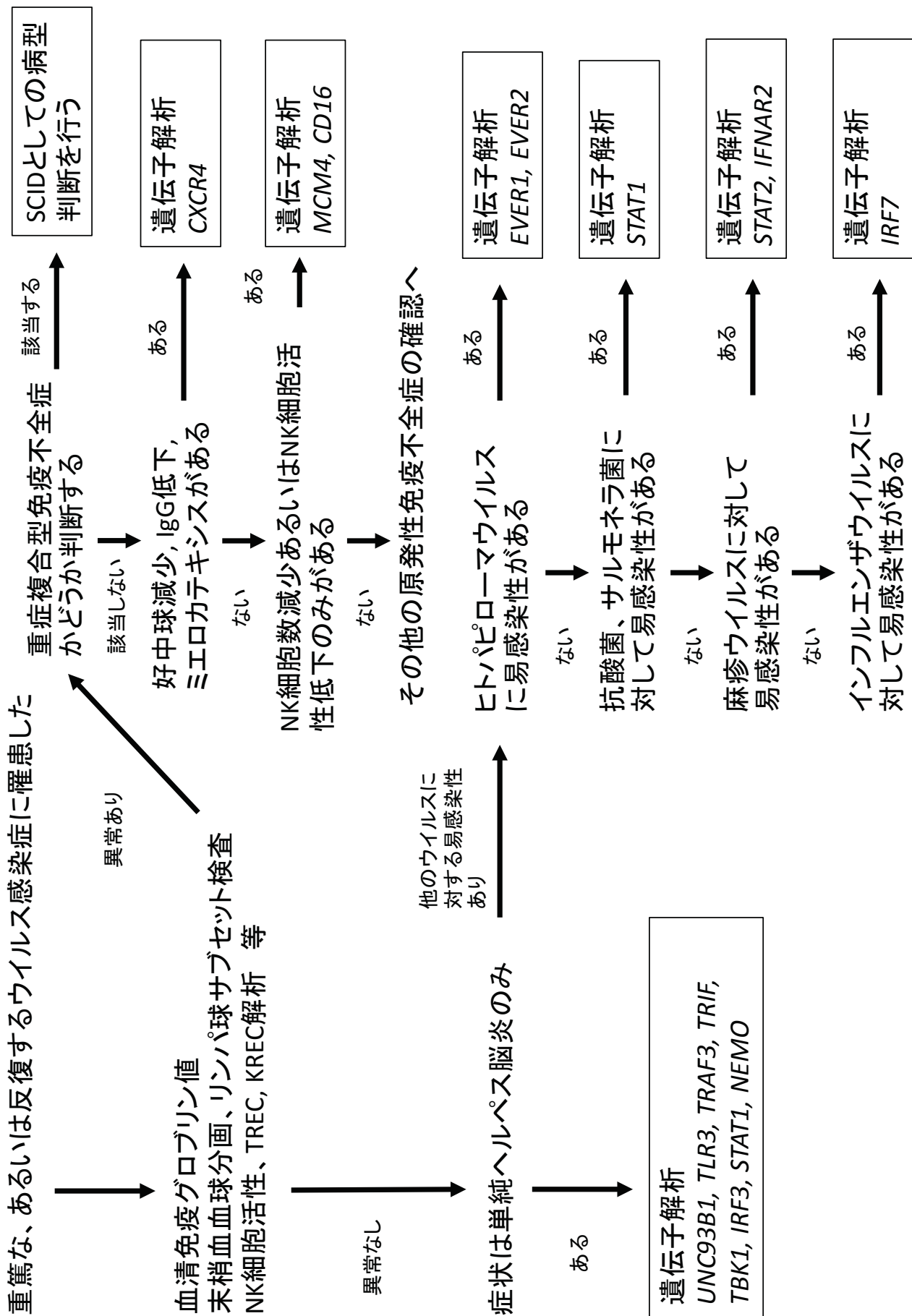
重症度分類：

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.



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.

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されている。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。

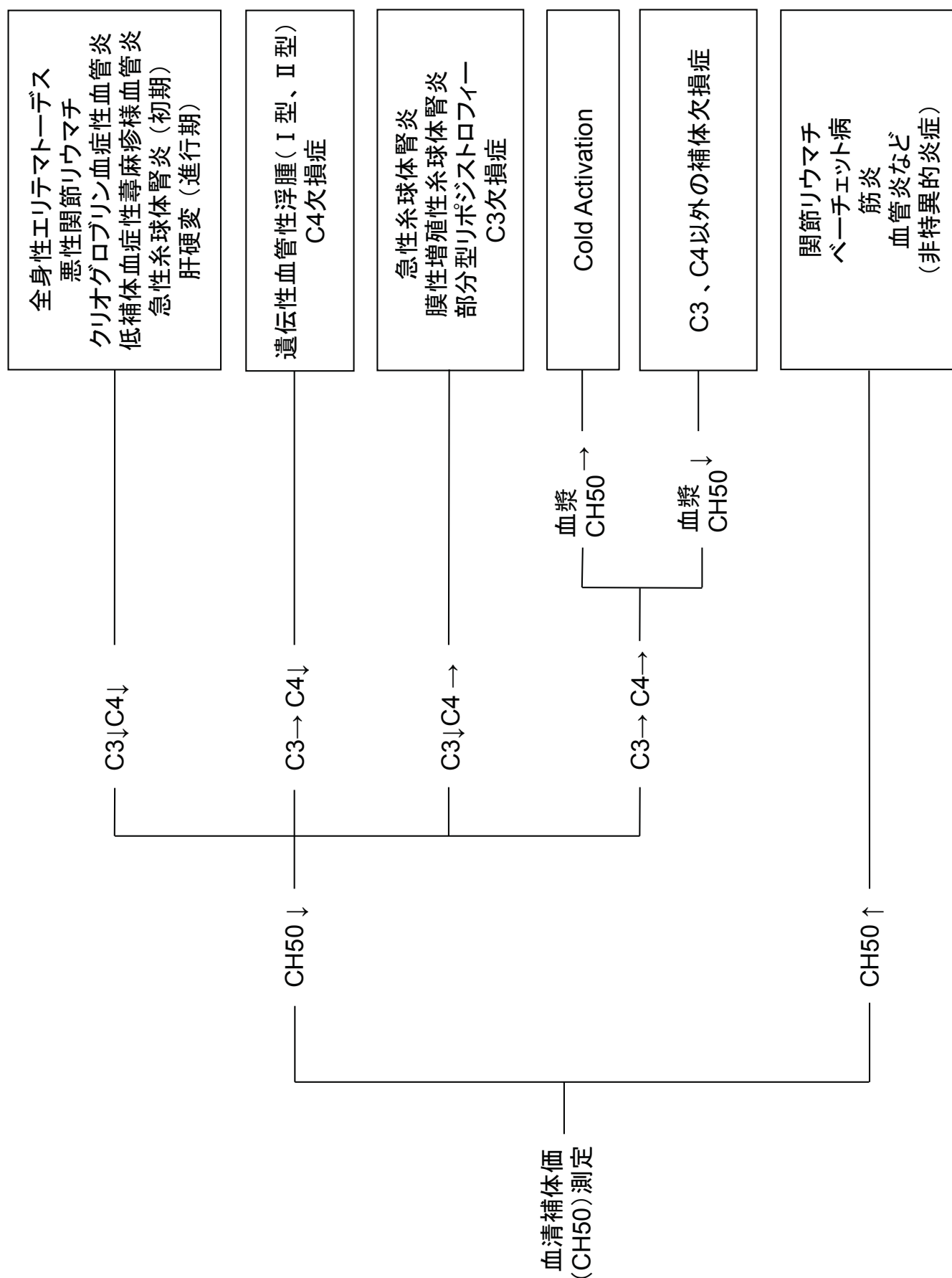
重症度分類:軽症から重症(症例による)

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 PBST. *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、検査結果だけでは、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。

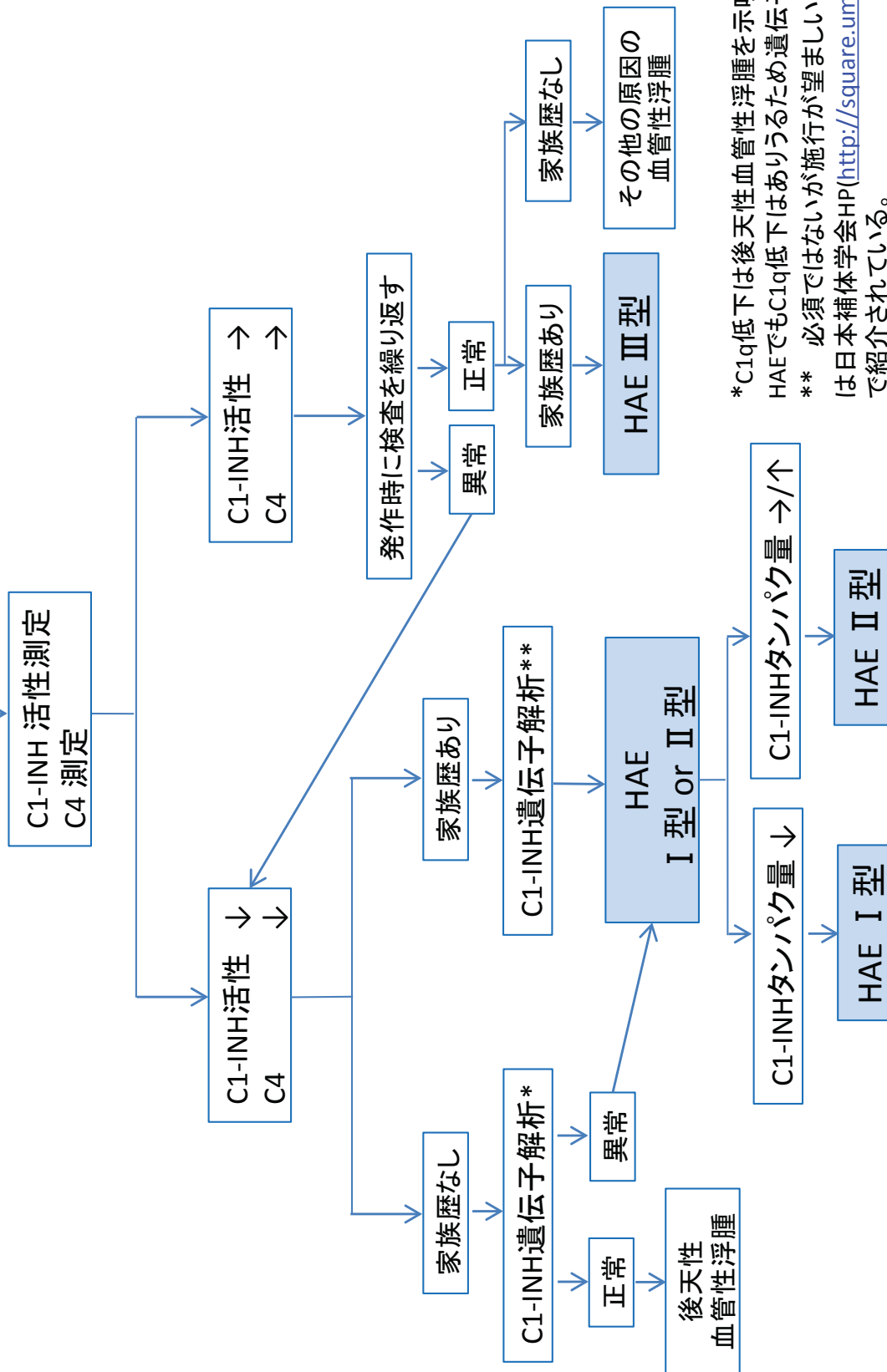
文献

- 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



*C1q低下は後天性血管性浮腫を示唆するとされることが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。

疾患名(日本語):先天性好中球減少症

疾患名(英語):**Congenital neutropenia**

疾患概要

慢性好中球減少(末梢血好中球絶対数が $200/\mu\text{l}$ 未満), 生後早期からの反復する細菌感染症, 骨髓像での骨髓顆粒球系細胞の低～正形成と前骨髓球/骨髓球での成熟障害を特徴とする。表に示すようにすでに 15 種類の責任遺伝子が同定されている。症候群的な疾患も多く含まれているので, 他の合併所見は診断に重要である。

【診断方法】

A. 臨床症状

易感染性:皮膚化膿症, 慢性歯肉炎, 歯周病は高頻度で認められる。咽頭扁桃炎, 上気道感染症, 時に肺炎, 肺膿瘍が認められる。

B. 検査所見

末梢血での慢性好中球減少症(ほとんどが好中球絶対数 $200/\mu\text{l}$ 以下)

末梢血単球数増加

骨髓像:骨髓顆粒球系細胞の低形成～正形成と前骨髓球/骨髓球での成熟障害

表に示す責任遺伝子変異の同定

C. 補助条項:各種好中球減少症で特徴的な合併症状を参考とする。

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

乳幼児期からの易感染性症例で, 末梢血好中球減少を指摘された場合, 何回かの慢性好中球減少を確認する。好中球減少に周期性のない慢性好中球減少で, 感染症が難治性の場合には骨髓検査を行い, 上記を確認する。責任遺伝子変異を同定する。本邦では ELANE 変異が 75-80%, HAX1 変異が 5-10%, その他の頻度である。

E. 診断規準

臨床症状と検査所見を満たし, それぞれの責任遺伝子を同定する。合併症状のない好中球減少症では ELANE 遺伝子変異から検査を行う。合併する神経症状, 糖代謝異常症, 先天異常がある場合には, 表を参考にして予想される責任遺伝子変異を同定する。

重症度分類:重症

継続的な易感染性, 慢性歯肉炎(歯周病), 皮膚感染症, 骨髄異形成症候群, 急性骨髄性白血病への進展。根治療法としての造血幹細胞移植が必要である。特に G-CSF 使用例では長期の高用量使用での骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病への移行は 40%以上に認められている。

疾患名(日本語):周期性好中球減少症

疾患名(英語):Cyclic neutropenia

OMIM 番号:130130

疾患概要

21 日間隔の周期性を有した好中球減少で、好中球減少期間には発熱、倦怠感、易感染性、口内炎、咽頭扁桃炎を認める。単球数は好中球数と相反した周期となる。赤血球系、血小板系は正常である。多くは慢性歯肉炎、歯周病を伴い、年齢とともに悪化し、永久歯が脱落する症例もある。時に好中球減少期に重症感染症を合併することがあるが、多くは抗菌薬、G-CSF の投与で軽快する。

【診断方法】

A. 臨床症状

周期的な易感染性、発熱、倦怠感、口内炎を認める。慢性歯肉炎は必発である。

好中球減少期に時に敗血症などの重症感染症を合併することがある。

B. 検査所見

末梢血での周期的好中球減少(減少期の好中球絶対数 $100/\mu\text{l}$ 以下)。相補的に単球が周期性に増減する。好中球減少期は単球増加、好中球が正常な時期には単球は減少している。全体的に軽度の白血球減少を認める。特に好中球減少期は白血球数も $2500\sim4000/\mu\text{l}$ である。骨髓像は周期によって、骨髓顆粒球系形成が異なるので、一度の検査での有用性はない。ELANE 遺伝子変異が 95%以上の症例で同定される。

C. 補助条項:特になし

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

末梢血好中球減少を周期的に認めた場合は 4-6 週間連続して、1 週間隔で好中球絶対数を測定し、周期性の有無を確認する。

E. 診断規準

ほぼ3週間に 1 回の好中球減少とそれに一致した臨床症状(発熱、倦怠感、口内炎など)を満たし、連続した週毎の好中球数と単球数の推移で周期性を確認する。ELANE 変異を同定して確定診断とする。

重症度分類:軽症から重症

好中球減少期の感染症に対しては迅速な対応が必要である。それ以外の期間については特記すべき対応は必要でない。慢性歯肉炎, 歯周病は必発であるので, 将来的な QOL を考慮すると継続した口腔ケアは重要である。

表 先天性好中球減少症の分類

疾患	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子	OMIM番号
1. 重症先天性好中球減少症						
(a) SCN1 (ELANE異常症)	好中球	骨髄細胞分化	MDS/白血病	AD	ELANE	202700
(b) SCN2 (GFI1欠損症)	好中球	骨髄細胞分化	B/Tリンパ球減少	AD	GFI1	613107
(c) SCN3 (Kostmann病)	好中球	骨髄細胞分化	高次脳機能・神経学的障害, MDS/白血病	AR	HAX1	610738
(d) SCN4 (G6PC3欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化, 産生	先天性心疾患, 泌尿生殖器奇形, 内耳性難聴, 体幹・四肢の静脈拡張	AR	G6PC3	612541
(e) SCN5 (VPS45欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化, シン	髄外造血, 骨髄線維化, 腎肥大	AR	VPS45	615285
2. 糖原病1b型	好中球, 単球・マクロファージ	骨髄細胞分化, 産生	空腹時血糖, 乳酸アシドーシス, 高脂血症, 肝腫大	AR	G6PT1	232220
3. 周期性好中球減少症	好中球	分化	他の白血球, 血小板の周期性変動	AD	ELANE	162800
4. X連鎖性好中球減少症	好中球, 単球・マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL, gain of function	WAS	300299
5. P14/LAMTOR2欠損症	好中球, リンパ球, メラニン産生細胞	核内体生合成	低ガンマグロブリン血症, CD8T細胞障害活性低下, 部分白血症, 成長障害	AR	ROBLD3/LAMTOR2	610389
6. Barth症候群	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋疾患, 成長遅延	XL	tafazzin(TafZ)	302060
7. Cohen症候群	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COH1	216550
6. Barth症候群	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋疾患, 成長遅延	XL	tafazzin(TafZ)	302060
7. Cohen症候群	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COH1	216550
8. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	好中球	骨髄細胞分化	皮膚萎縮症, 白血球減少, MDS	AR	CI6ORF57	613276
9. JAGN1変異	好中球	骨髄細胞分化	骨格系異常 (低身長), 歯牙形成異常	AR	JAGN1	616012
10. 3-Methylglutathione aciduria	好中球	骨髄細胞分化	小頭症, 低血島, 筋緊張低下, けいれん, 子宮内発育遅滞	AR	CLPB	616254
11. G-CSF受容体 (CSFR3) 異常症	好中球 (好中球減少は軽度)	骨髄系細胞の成熟障害なし	G-CSFに反応なし	AR	CSFR3	138971

AD:常染色体優性, AR:常染色体劣性, MDS:骨髄異形成症候群, XL:性性劣性

文献2を改変

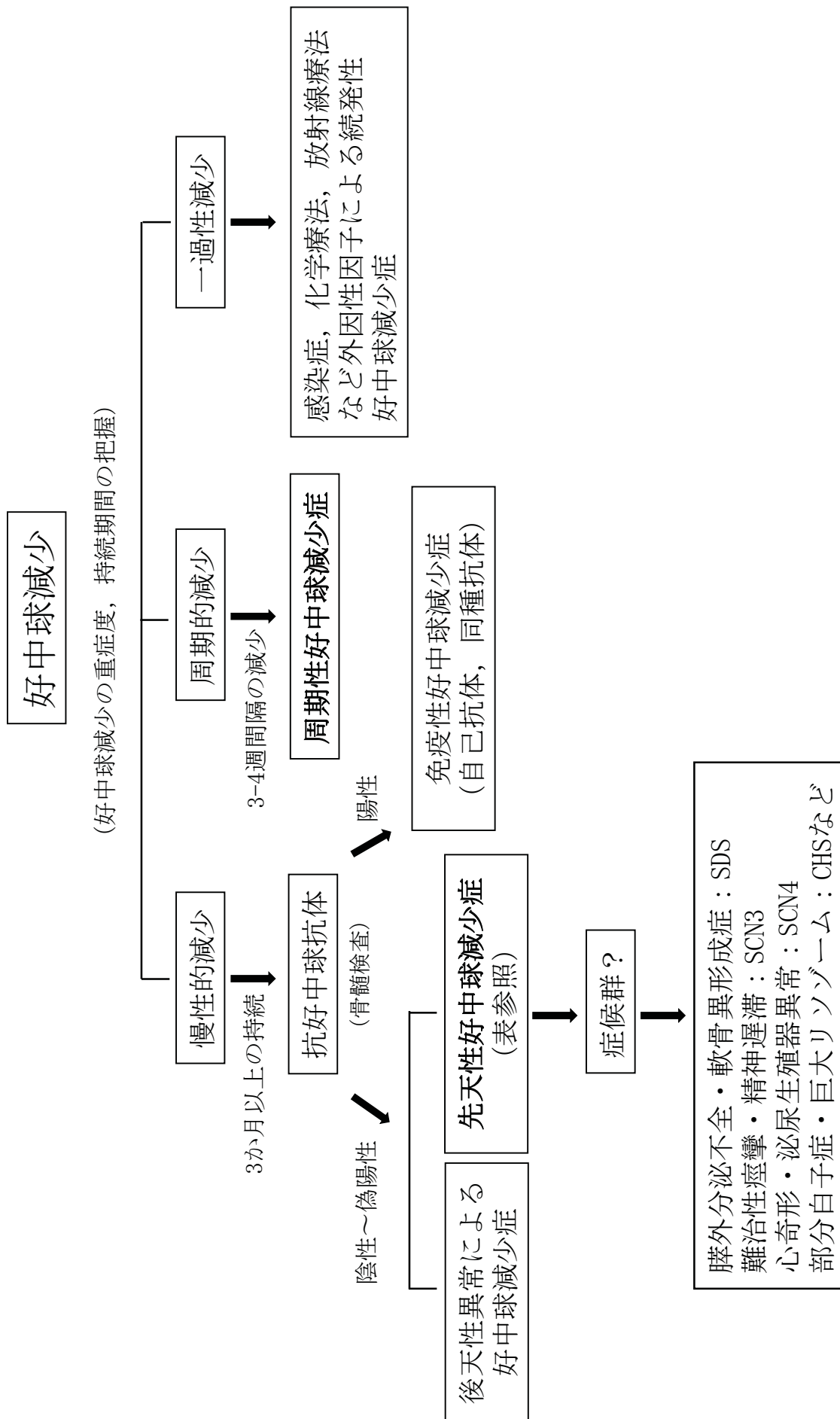


図 好中球減少症の診断のためのアルゴリズム (表参照)

ADA 欠損症

a) 疾患概要

- アデノシンデアミナーゼ(ADA)をコードする ADA 遺伝子 (20q13.11) の異常に起因する原発性免疫不全症
- ADA 酵素活性の欠損または低下により、その基質であるアデノシン、デオキシアデノシンが細胞内に蓄積し、後者のリン酸化産物(dAXP)が種々の細胞の機能を障害し、多彩な臨床症状を引き起こす。
- その多くは重症複合免疫不全症 (SCID) を呈し (ADA-SCID) , 早期に適切な治療を行わないと致死的な感染で死亡する。
- 1～10 歳で発症する遅発型 (Delayed onset)や 10 歳以降に 発症する晩発型 (Late onset) も存在し、感染症はSCIDに比べて軽症だが、溶血性貧血や血小板減少などの自己免疫疾患や肺病変を呈することが多い。

b) 疫学

- SCID は 40,000～75,000 人に 1 人の頻度で出生する。常染色体劣性遺伝形式をとり、本邦では ADA-SCID は SCID の約 15%を占め、X連鎖 SCID (XSCID)について 2 番目に多い。
- 生後数ヶ月以内に重症感染を発症する例が多く、原因不明の死亡例のなかにも存在している可能性がある。

c) 診断の手引き

- 臨床症状：
 - ウイルス感染症: サイトメガロウイルス、水痘ウイルス、RS ウイルスなど。 ロタウイルスワクチンによる下痢症もみられる。
 - 細菌、真菌感染症: 反復、持続、重症化など: BCG による播種性感染も生じうる。
 - 日和見感染症: ニューモシスティス肺炎など

参考所見:

- 慢性的な下痢や体重増加不良
- 身体所見: リンパ組織の低形成
- 肋骨、肩甲骨、椎体、腸骨稜などの骨の異常
- 発達の遅れや難聴、けいれんなどの神経症状
- 特に遅発例で溶血性貧血、血小板減少症、自己免疫性 甲状腺炎、好酸球増多や高 IgE 血症、糖尿病などの合併
- 検査所見
 - 典型例では末梢血リンパ球の著減 ($<500/\mu\text{l}$)、末梢血 CD3+T 細胞 $<300/\text{mm}^3$, CD19+B 細胞, CD16+NK 細胞が欠損,もしくは著減。
 - 残存酵素活性のある場合も含め、CD3+細胞が生後 2 か月未満 $<2000/\text{mm}^3$, 2 か月～6 か月未満 $<3000/\text{mm}^3$, 6 か月～1 歳未満 $<2500/\text{mm}^3$, 1 歳～2 歳未満 $<2000/\text{mm}^3$, 2 歳～4 歳未満 $<800/\text{mm}^3$, 4 歳以上 $<600/\text{mm}^3$ を陽性所見とする。
 - TRECs の低値 ($<100 \text{ copies}/\mu\text{g DNA}$ 全血)
 - PHA 幼若化反応が正常の 30%未満
 - 無～低ガンマグロブリン血症 (生後数ヶ月間は母体からの移行抗体によ

って保たれる)

- 胸部 CT で間質性肺炎や肺胞蛋白症などの所見
- 胸腺や2次リンパ組織の欠損
- 鑑別診断: SCID, 特に T-B-NK-SCID を呈するもの: *RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *PRKDC*, *NHEJ1*, *AK2* などの遺伝子異常に起因する SCID。
- 注意点: 進行性のリンパ球減少をきたすため, 出生時検査で異常がみられなくても否定できない。生後早期の TRECs も低値にならないこともある。

d) 診断基準

- 遺伝子解析 と ADA 酵素活性 の結果から診断を行う。
 - 片側アリの **deletion** やスプライス異常などの, DNA レベルの遺伝子解析では特定できない変異が存在し, その場合は **array CGH** などによるコピー数の評価や **cDNA** レベルの解析が必要である。したがって, 迅速診断のためには **ADA 酵素活性測定**も並行して行なうことが重要である。
 - 赤血球のみで **ADA 酵素活性**が低下する健常人 (**partial deficiency**) も存在するため, 濾紙血, 白血球, 白血球分画 (単核球や好中球) や線維芽細胞などで活性を測定する。
 - **ADA 酵素活性**が正常の 1%以下の時, 重症型 **ADA 欠損症**と診断する。遅発型の場合は, 酵素活性の低下に加えて, 臨床症状, 検査所見, 遺伝子解析結果を総合して診断する。
 - 輸血後は輸血血液の **ADA 活性**により診断が困難になるので, 輸血前の濾紙血などを保存しておくことが望ましい。
 - 全血や赤血球中の **dAXP** 測定も行なう (治療効果の評価にも重要)。

e) 主な合併症

- 中枢神経系: **ADHD**, 攻撃的行動, 社会性行動の異常。dATP と total IQ の間に負の相関があるといわれている。
- 感音性難聴: dATP との相関はないといわれている。
- リンパ増殖疾患(ERT 中の 8 例)
- 肺: 非感染性の肺炎, 線維化, 肺胞蛋白症(43.8%): 代謝異常による可能性
- 肝臓: 肝機能障害
- 骨格系: 肋骨端の拡張, 肩甲骨の変形, 椎体, 腸骨稜などの骨の異常
- 溶血性尿毒症症候群(HUS): 4 例の報告(Gaspar, 2015)
- 皮膚腫瘍: **dermatofibrosarcoma protuberans** (隆起性皮膚線維肉腫) 8 例の報告 (Fabio, 2012)

f) 重症度分類

- 免疫不全の重症度は残存する **ADA 酵素活性**の程度に相関するが, 重症度は以下のように主に臨床経過に応じて分類される (Table 1)。
- **ADA 遺伝子変異体**それぞれの酵素活性も参考にする (Table 2)。

g) 管理方法, 治療

- 初期治療:
 - 無菌管理, 母乳禁止, 抗生剤(**Pneumocystis** 肺炎治療または予防のための **ST** 合剤も含む), 抗真菌剤, ガンマグロブリン補充療法, シナジス月 1 回の筋注
 - **ADA 酵素補充療法 (ERT)**:
ウシ由来の **ADA 酵素**をポリエチレングリコール処理した製剤 (**PEG-ADA**) を 1-2 回/週で筋注する。

PEG-リコンビナント ADA が開発され、現在臨床治験中である。

活動性の感染がある場合には、救命的に酵素補充を実施し、その後に造血幹細胞移植へ移行することが望ましい。

- 根治治療：造血幹細胞移植 (HSCT), 遺伝子治療 (GT)
 - 最近、強度を軽減した前処置でのレンチウイルスを用いた遺伝子治療 (Farinelli et al 2014)が良好な成績をあげている。

h) フォローアップ指針

- リンパ球数, リンパ球分画, 血清 IgG, IgA, IgM, IgE, 肝機能など
- Total adenosine (AXP) & deoxyadenosine (dAXP): 全血 (赤血球)
- 血漿や血清中の ADA 活性:特に ERT 中
- TRECs
- HSCT 例では各血球系でのキメラ解析, 前処置による短期的, 長期的な副作用評価も行う。
- GT 例ではさらに integration site の評価や導入効率, それぞれの血球系の ADA 酵素活性の定期的な評価も行なう。
- 胸部 CT などでの肺病変の評価
- 腹部超音波検査などによる肝, 腸管などの評価
- ERT 中の肝芽腫(1 例), 肝癌(1 例) の報告
- 体重増加, 下痢, 栄養状態の評価
- 非造血系: 精神発達, 難聴の有無の評価など

i) 予後、成人期の課題

- 造血系の構築が成功しても、神経学的異常, 難聴などを生じ, QOL 低下を招くことが多い。
- 成人で診断される late onset の例では, 免疫異常と易感染性は軽度であるが, 診断が遅れると慢性肺疾患などが進行していることが多く, 早期の診断が望ましい。この場合の治療方針については個々で判断せざるを得ないが, 肺病変や肝障害などは代謝異常で生じる可能性があるため, ERT は考慮すべきと思われる。

j) 診療上注意すべき点

- 代謝産物の蓄積に伴い進行性の SCID を呈するため, 出生直後には異常がみられない場合が多い。そのため, 疑わしい場合には, 免疫系の異常がみられなくても遺伝子解析 and/or 酵素活性測定を行い, 出生後のフォローを継続することが重要である。
- 全身状態が不良だったり, 感染を発症している場合には, PEG-ADA 投与により全身状態を改善させてから造血幹細胞移植に移行することが望ましい。
- HSCT などにより造血系の構築が成功しても, 非造血系の障害は生じることが多く, 発症予防は今後の課題である。

Table 1 重症度分類

- 免疫不全の重症度は残存するADA酵素活性の程度に
 相関するが、重症度は以下のように主に臨床経過に
 応じて分類される。

ADA欠損症重症度分類	
重症型	生下時から高度のリンパ球減少をきたし、1歳以下で診断される。 最も多い。
遅発型	1～10歳で急速に悪化を認め診断される。 10～15%を占める。
晩発型	緩徐に進行し10歳以降に診断される。稀な病型。
部分 欠損型	赤血球では酵素活性が低下するが、他の細胞では低下せず 免疫能も正常。

Table 2 ADA遺伝子変異体の酵素活性

Allele group	Mutations	ADA activity expressed percent of wild type (<i>range</i>)
0	Deletions, nonsense	0
I	H15D, H17P, G74V, G74D, A83D, R101L, R101Q, R101W, P104L, L107P, G140E, R149W, R156C, R211H, G216R, E217K, R235Q, S291L, A329V, E337del	0.015 ± 0.02 (0.001 to ~0.07)
II	V129M, R156H, V177M, A179D, Q199P, R253P	0.11 ± 0.04 (~0.06 to 0.17)
III	G74C, P126Q, R211C	0.42 ± 0.19 (0.27 to 0.63)
IV	R142Q, R149Q, A215T, G239S, M310T	8.3 ± 11.3 (1.03 to 28.2)
spl	Splicing	Variable

Arredondo-Vega FX et al. Am J Hum Genet. 1998.

ウイスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群

a) 疾患概要

ウイスコット・オルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome: 以下 WAS と略)は、易感染性、血小板減少、湿疹を 3 主徴とする X 連鎖性免疫不全症であり、原因遺伝子は *WAS* である。血小板減少のみを呈する病型として X 連鎖性血小板減少症(X-linked thrombocytopenia: 以下 XLT と略)がある。

b) 疫学

本邦ではこれまで 60 例以上の症例登録がなされている。XLT の症例は慢性 ITP として未診断例が多いと推測されるため、WAS 異常症としては更に多数例存在すると推測される。

c) 診断基準、診断の手引き

1. 病因・発症機序と分子病態

WAS は、1936 年に Wiskott が、1954 年に Aldrich が報告した免疫不全を伴う特徴的な症候群であり、サイズの減少を伴う血小板減少、湿疹、易感染性を 3 主徴とし、通常男児に発症する X 染色体連鎖性原発性免疫不全症である。1994 年に X 染色体上(Xp11.22)に存在する *WAS* 遺伝子変異が WAS の基本病因であることが報告された¹⁾。*WAS* 遺伝子は 12 エクソンよりなり、502 個のアミノ酸よるなる WASP 蛋白質をコードしている。現在まで多くの遺伝子異常が報告されており、変異は *WAS* 遺伝子のどこにも生じ得るが、N 末端の 1-4 エクソンに集中している点の特徴であり、その多くがミスセンス変異である。遺伝子型/表現型(重症度)の関連性として、リンパ球における WASP 蛋白質の発現の有無が関連し、重症例は WASP 蛋白が発現しておらず、ナンセンス変異、フレームシフトを伴う挿入、欠失が多い^{2,3)}。ごく稀に、WAS は女兒にも発症したとの報告がある。

同様の遺伝形式で免疫不全を伴わず血小板減少のみを呈する XLT があり、治療抵抗性の免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) や他の遺伝子血小板減少症との鑑別が重要となる。XLT を含む軽症例は WASP 蛋白が発現している例が多く、ミスセンス変異例が多い⁴⁾。血小板での WASP 蛋白の発現は全例検出感度以下であり、WASP 異常症のほぼ全例が血小板減少を伴うことと関連する。

近年、常染色体劣性遺伝形式の WAS として WASP-Interacting protein(WIP)をコードする *WIPF1* を原因遺伝子とする病型が報告されている^{5,6)}。

2. 臨床症状、身体所見

1) 易感染性

易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。古典的 WAS は乳幼児期から中耳炎、肺炎、副鼻腔炎、皮膚感染症、髄膜炎などを反復する。起炎菌としては肺炎球菌やブドウ球菌が多く、真菌感染ではカンジダ、アスペルギルスが、原虫ではカリ

ニ肺炎が少数で見られる。ウイルス感染では、ヘルペス属ウイルス感染症（HSV、VZV、CMV、EBV）が多いのが特徴である。

2) 血小板減少

ほぼ全例で見られ、出生直後から見られることが多く、初発症状としては血便、皮下出血、紫斑が多い。頭蓋内出血は ITP より明らかに高頻度である。血小板サイズの減少（小型血小板）を伴い、目視で確認するが、平均血小板容積(Mean Platelet Volume: MPV)は低下している例が多い。血便は血小板減少の他に、早期発症炎症性腸疾患の合併が原因と考えられている。

3) 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

3. 検査所見

1) 血小板減少を認める。小型血小板である場合が多い。

2) T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。

3) 免疫グロブリン値は IgM 低下、IgA 上昇、IgE 上昇を認める。

多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異的抗体産生能は低下する。

4) NK 活性は半数で低下する。

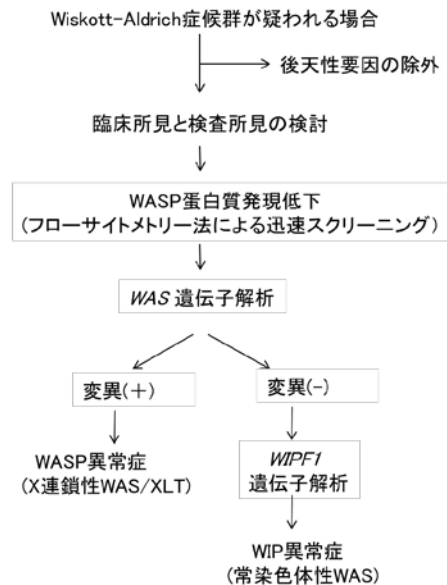
5) 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

6) *WAS*, *WIPF1* 遺伝子変異

4. 鑑別診断（フローチャート参照）

上記症状及び検査所見を全て認める症例は少ないため、血小板減少症及びその他の上記症状、家族歴の有無から本疾患が疑われる場合は、血液免疫学的検査及び後天的要因の除外を行った後、*WAS* 遺伝子変異を確認する。フローサイトメトリー法による WASP 蛋白発現低下の検討は迅速スクリーニング法として有用である⁷⁾。

WASP 蛋白質発現低下があるものの *WAS* 遺伝子変異を認めない場合は *WIPF1* 遺伝子検索を検討する。



5. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、*WAS* 遺伝子変異がある場合に WAS あるいは XLT と確定診断する。フローサイトメトリー法は迅速診断および WASP 蛋白発現低下の確認による予後の推定に有用である。

d) 合併症

1) 自己免疫疾患

IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、関節炎、血管炎、炎症性腸疾患などの自己免疫性疾患を合併することがある。

2) 悪性腫瘍

悪性リンパ腫が多く、EBV 関連を含む B 細胞性腫瘍が多いのが特徴的である。稀に脳腫瘍の報告もある。WASP 蛋白陰性例に多い。

e) 重症度分類：重症

従来より WAS/XLT においては、下記の重症度分類が提唱されている。

- クラス 1 (XLT) 血小板減少のみ
- クラス 2 (XLT) 血小板減少＋軽症一過性の湿疹±軽症感染症
- クラス 3 (WAS) 血小板減少＋持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
- クラス 4 (WAS) 血小板減少＋持続性の湿疹+反復性重症感染症
- クラス 5 (WAS) 血小板減少＋持続性の湿疹 and/or 反復性感染症
＋自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

1) 根治療法

根治的治療としては同種造血幹細胞移植が行われる。WASP 蛋白発現を認めず、感染を繰り返す症例では早期に移植を考慮すべきである。血小板減少が主体の XLT 症例で

も、重篤な出血、自己免疫疾患、悪性腫瘍、腎炎を合併することがあり、移植適応となりうると考えられるが、移植時期や至適前処置については今後の症例蓄積が重要である。5 歳以下の症例は約 80%の移植後長期生存率であるが、5 歳以上では様々な合併症により成功率が低くなる点に留意すべきである⁸⁾。移植前処置法は骨髓破壊的前処置による同種骨髓移植が主体となっているが、最近では臍帯血移植や骨髓非破壊的前処置による移植の成功例も報告されている。

近年、遺伝子治療の報告がなされている。WASP ノックアウトマウス造血幹細胞にレトロウイルスベクターにて正常 WASP を導入し、マウス表現形の改善を得た報告がある⁹⁾。また、最近 WAS 症例に対する造血幹細胞への遺伝子治療の報告がなされており¹⁰⁾、改良された遺伝子導入ベクターによる有効性が示されている。

2) 支持療法

重大出血の頻度は ITP と比較し有意に高いと考えられる。血小板減少に対する摘脾については、多くの症例で血小板増加が得られるが、経過とともに減少することもある。また、感染症のリスクが増加することから適応は慎重に考慮する必要がある、推奨はされていない。ガンマグロブリン大量療法やステロイド剤は通常効果に乏しく、ITP 合併例や抗血小板抗体陽性例では Rituximab が検討される症例もある。最近、一部症例においてトロンボポイエチン作動薬の有効性が報告されている。血小板輸血は、重症出血、手術時はやむを得ない。

湿疹は治療に難渋するが、一般的なアトピー性皮膚炎治療に準じた治療を行い、食物アレルギーが明らかであれば除去食を考慮する。FK506 軟膏が対症的に有効であった症例も報告されている。

感染症対策としては前述の如く細菌、ヘルペス属ウイルス群、真菌感染症が多いため、臨床経過に応じて、古典的 WAS 症例に対しては ST 合剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の予防的あるいは治療的投与を行う。γ グロブリンの定期的補充は、IgG<600mg/dl の症例や重症感染時には考慮する。ヘルペス属ウイルス感染症のリスクが高いため、EBV と CMV のモニタリングも重要である。

g) 予後、成人期の課題

本邦における免疫不全合併例の平均長期生存年齢は 11 歳とされる。感染症、出血、悪性腫瘍が主な死因であり、10 歳までの死因のほとんどは感染症と出血である。WASP 蛋白質発現陰性例は陽性例と比較し、長期予後は有意に低下する³⁾。

易感染性を伴わない XLT での生存率は古典的 WAS よりも良好であるが、経過とともに出血、IgA 腎症からの腎不全、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併率が増加し、長期的な無病生存率は経過とともに低下する⁴⁾。

同種造血幹細胞移植を施行した症例は、成人期に至っても移植後の晩期障害に注意した長期的なフォローアップ管理が必要である。XLT 症例で造血幹細胞未施行例では成人

期以降でも出血傾向、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併に注意した長期的な管理が必要である。

h) 診療上注意すべき点

乳児期からの血小板減少に伴う出血傾向として皮下出血・紫斑や血便を伴う場合、易感染性を疑う経過がある場合、湿疹を伴う場合は、専門医と相談して WAS の鑑別診断を進めることが重要である。

治療抵抗性慢性 ITP の中に XLT 症例が存在する可能性があるため、遺伝性血小板減少症として XLT を鑑別診断に入れることが必要である。

症例により重症度が異なるため、確定診断後の管理と治療方針決定には、専門医との相談が必須である。

検索用キーワード

Wiskott-Aldrich syndrome, X-linked thrombocytopenia, WAS, WIP

関連ウェブサイト

・PIDJ homepage

<http://pidj.riken.jp/>

・WASPbase

<http://pidj.rcai.riken.jp/wasbase/>

・日本小児血液・がん学会 homepage 疾患委員会 血小板委員会

http://www.jspho.jp/disease_committee/itp.html

引用文献

- 1) Derry JMJ, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994; 78: 635-644.
- 2) Thrasher AD. WASP in immune-system organization and function. Nature Rev 2002; 2: 635-646.
- 3) Imai K, Morio T, Nonoyama S, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood 2004; 103: 456-464.
- 4) Albert MH, Bittner TC, Ochs HD, et al. X-linked thrombocytopenia(XLT) due to WAS mutations:clinical characteristics, long-term outcomes and treatment options. Blood 2010; 115: 3231-3238.
- 5) de la Fuente MA, Sasahara Y, Ramesh N, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 926-931.

- 6) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012; 209: 29-34.
- 7) Kawai S, Sasahara Y, Tsuchiya S, et al. Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods* 2002; 260: 195-205.
- 8) Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *Br J Haematol* 2006; 135: 362-366.
- 9) Klein C, Nguyen D, Snapper SB, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: rescue of T-cell signaling and amelioration of colitis upon transplantation of retrovirally transduced hematopoietic stem cells in mice. *Blood* 2003; 101: 2159-2166.
- 10) Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *New Engl J Med* 2010; 363: 1918-1927.

毛細血管拡張性運動失調症または毛細血管拡張性小脳失調症

毛細血管拡張性運動失調症 (A・T) による免疫不全症は、特徴的な症候を伴う免疫不全症に分類され、運動失調、毛細血管拡張を主症状とし、様々な程度で免疫不全症を合併する。多くの患者は1歳の後半より歩行困難が出現し、10歳台で車椅子が必要になる。眼球または顔面の毛細血管拡張は4-8歳で気づかれることが多い。多くの患者で低ガンマグロブリン血症のため反復性の呼吸器感染症を合併する。免疫不全は複合型免疫不全であるが、低ガンマグロブリン血症が様々な程度に認められる。乳幼児期に致死性的となる日和見感染症の合併はないが、上下気道の易感染性は高頻度に認められ、嚥下調節障害により、誤嚥性肺炎を発症することが多い。運動失調のある児で、上下気道の反復感染や、毛細血管拡張症を合併していれば診断を疑い、血液検査で α -フエトプロテインの上昇やリンパ球の染色体異常を検出することで、診断できる。確定診断は ATM 遺伝子解析による。20-30%の症例に悪性腫瘍を合併し。また、間質性肺炎、気管支拡張症の合併も多い。感染予防のために投薬や免疫グロブリン投与が行われるが、有効性は明らかとはなっていない。根本的治療法はない。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調（体幹失調）：必発症状
徐々に確実に進行（2歳から5歳までの間には進行がマスクされることもある）
2. 小脳性構語障害・流涎
3. 眼球運動の失行、眼振
4. 舞踏病アテトーゼ（全例ではない）
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張 6歳までに50%、8歳時で90%があきらかになる。
7. 免疫不全症状（反復性気道感染症） 但し30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍:特にT細胞性腫瘍の発生頻度が高い。
9. その他：発育不良、内分泌異常(耐糖能異常：インスリン非依存性糖尿病)、皮膚、頭髮、血管の早老性変化

B. 検査所見

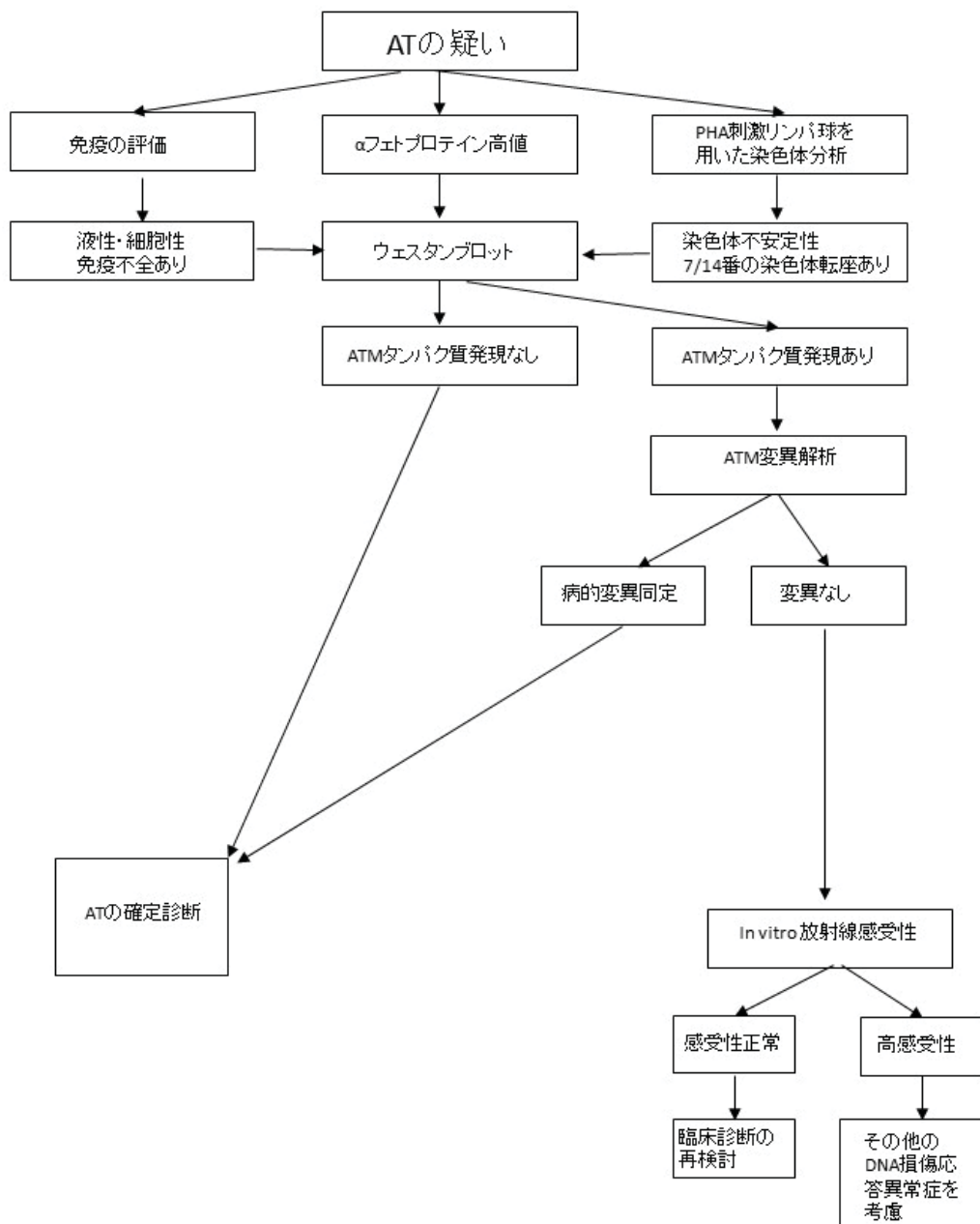
1. α フエトプロテインの上昇(2歳以降:95%で)
2. 末梢血 PHA 刺激染色体検査で T 細胞受容体(7番)や免疫グロブリン遺伝子領域(14番)を含む転座をもつリンパ球の出現
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性
培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

C. 補助条項

1. 小脳失調からの誤嚥性肺炎、免疫不全による重篤な感染症、化学療法薬（抗がん剤）や放射線治療に際しての重篤な副作用などが問題となる。

D. 診断の進め方（フローチャート参照）

進行性の小脳失調があり、血清 α フェトプロテイン高値を示す場合、本疾患の可能性が高い。細胞を用いた ATM タンパク質の発現解析、遺伝子解析で確定診断ができる。



E. 診断基準

確定診断

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調、培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存率の低下、*ATM* 遺伝子の両アレルの機能不全型の変異があるもの

診断を強く疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち 3 つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張

血清 IgA の正常値からの $-2SD$ 以上の低下

α フェトプロテインの正常値からの $-2SD$ 以上の上昇

培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存率の低下

診断を疑う症例

男性もしくは女性の患者で、進行性小脳失調があり以下のうち 1 つを満たすもの、

眼球または顔面の毛細血管拡張

血清 IgA の正常値からの $-2SD$ 以上の低下

α フェトプロテインの正常値からの $-2SD$ 以上の上昇

培養細胞における放射線による染色体断裂の亢進、生存能の低下

F. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ナイミーヘン断裂症候群、ブルーム症候群、毛細血管拡張性小脳失調症様疾患 1 型、2 型、眼球運動失行を伴う失調症 1 型、2 型

G. 遺伝学的検査

ATM 遺伝子の変異

【治療・療育の手引き】

A. 遺伝カウンセリング

A-T は常染色体劣性性遺伝で発症する。A-T の同胞を持つ両親は、次子をどうするか、臨床遺伝専門医と相談し決めることが望ましい。

保因者が他の保因者と結婚する確立は約 1/200 であり、この A-T 保因者同士のカップルに A-T の子供が生まれる確立はやはり 1/4 ですとなる。ここから計算すると A-T 患者の兄弟姉妹やおじ、おばが A-T 保因者と結婚をして、さらに A-T の子供ができる確立は約 1/1200 となる。子供が深刻な障害を抱えて生まれるリスクが 1% であることと比較して、小さな数字と考えられ、一般の人に対し A-T 保因者であるのかを尋ねることは非常に困難であり、積極的に保因者診断を行う必然性は少ないと考える。

B. 神経症状

A-T 患者さんの運動障害に有効な薬物はない。少量デキサメタゾンの有効性を示唆する論文がいくつか報告されている。長期投与が必要であり、ステロイドの副作用が問題となる。この副作用を軽減する目的でデキサメタゾンを赤血球に取り込ませ、投与する試みがなされている。基底核症状に対して L-DOPA やアマンタジンの有効例が報告されている。

C. 免疫

A-T 患者のうちおよそ 13 の患者には、IgA、IgG2 欠損が認められる。総 IgG レベルが 500mg/dL の人は 10-20%程度である。約 80%で CD3 陽性 T 細胞数が 1000/ μ l であり、CD3 陽性 T 細胞数が 450/ μ l 以下で重症感染症を合併しやすいと考えられる。

感染症の起因菌としては上気道、下気道感染症として *Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenza*、*Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* などが多い。また EB ウイルスの不顕性の持続感染のある症例が存在する。

総 IgG レベルが 500mg/dL 以下の症例に対して免疫グロブリンの定期補充が行われるケースが多い。一定の有効性があると考えられるが、これまで比較試験は行われていない。最近では皮下投与型免疫グロブリン製剤の使用も行われている。感染予防としての ST 合剤や抗真菌薬の投与が行われる症例もあるが、有用性は明らかとなっていない。A-T 患者ではカリニ肺炎の報告はない。

免疫機能が正常ならば、定期的に行われる小児用予防接種は全て（4 種混合、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、麻疹、おたふくかぜ、風疹、水痘）接種する。また患者とその家族はインフルエンザワクチンを毎秋、接種する。

D. 呼吸器

A-T 患者の約 80%が何らかの呼吸器感染症を経験するといわれている。25%の症例で間質性肺炎など慢性呼吸器疾患が死因となっている。こういった症例ではステロイドの投与が

行われ、症状の改善を見るが、長期的には生存率の改善にはつながらない。呼吸が浅い、あるいは咳がうまくできないような患者には気道クリアランス用の器具（バイブレータ、胸壁に高振動を与える器具、痰除去を補助する器具）、胸部理学療法、ステロイド薬の吸引、気管支拡張剤によるサポートが重要と思われる。

A-T 患者が慢性的な肺疾患を患っている場合、アジスロマイシンなどの予防的な抗菌薬の使用により細菌性肺炎や気管支拡張症のリスクを抑えることができるかもしれない。

E. 栄養

A-T 患者の多くに低栄養が認められる。また嚥下障害により簡単に誤嚥性肺炎を引き起こす。これを回避するために、食事回数を多くし、頭の位置に気を付け正しい姿勢で食事を行わせる。食品によってはとろみをつけることで誤嚥のリスクを低減できる。

F. 糖尿病・脂質代謝異常

A-T の 30%に糖尿病の発症をみとめる、多くは 2 型糖尿病であるが、1 型糖尿病の報告もある。血糖値、脂質代謝異常にたいして、対症的に血糖降下剤、脂質改善薬を投与する。

G. 悪性腫瘍

A-T の 20-30%に悪性腫瘍の合併を認める。通常の化学療法では毒性が強く、用量を減量した化学療法が必要となる。

化学療法における治療薬選択のガイドライン：

1) A-T の患者は放射線に高感受性を示す。放射線を用いた治療は可能な限り避けるべきと考える。同様に、放射線類似の作用を示す薬剤ブレオマイシンなどの使用も避けるべきである。もし、放射線療法が必須と考えられる場合には、十分な減量(危険量の 1/3 程度)が必要である。

2) A-T の患者は運動失調を伴うことから、ビンクリスチンの神経毒性による筋力低下からの回復が困難である。このため、毎週のビンクリスチン投与は耐えられないと考える。投与後に筋力低下の徴候が現れた場合には、以降の投与について中止もしくは減量を行うべきである。ビンブラスチンはビンクリスチンよりも神経毒性が軽微と考えられ、より安全に使用可能と考える。治療レジメに毎週のビンクリスチン投与が計画されている場合には、ビンブラスチンで代替すべきである。ビンクリスチン 1.5 mg/m² はビンブラスチン 6 mg/m² に置き換え可能である。なお、経験がないため推測の域を出ないが、ネララビンも神経毒性を有することから、A-T の患者では毒性が増強する可能性がある。適応は投与による利益を考え慎重に決定されるべきと考える。

3) A-T の患者は毛細血管拡張の存在からも示唆されるように、シクロフォスファミドまたはイフォスファミドによる出血性膀胱炎の発症リスクが高いと考える。更に、A-T の患者

では、投与後数カ月たって現れてくる可能性もある。したがって、投与量にかかわらず、十分な輸液とメスナ投与が必要である。また、これらアルキル化剤に対しても A-T の患者は高感受性を示すことから、2/3 から 1/2 程度への減量が必要と考えられる。

4) A-T の患者にメトトレキサートを使用した場合に、重篤かつ難治性の消化管粘膜障害が起こり、癒痕形成、狭窄を起こすことが経験される。それゆえ、メトトレキサート血中濃度モニタリング、ロイコボリンの投与を計画的に行い、薬剤の体外排泄を速やか誘導する必要がある。すなわち、十分な輸液、適切な尿のアルカリ化、腎障害性のある薬剤投与の回避について、配慮すべきである。

5) A-T の患者は、エトポシドやドキソルビシンなどのトポイソメラーゼ阻害剤に対する高感受性がある。St. Jude 小児研究病院における治療指針では、治療反応性が不良でない場合には 3/4 程度に減量して投与することを推奨している。しかし細胞生物学的に、A-T の患者は明らかにエトポシドやドキソルビシンに対する高感受性があり、最近の小児急性リンパ性白血病の治療においては二次がんなど発がんのリスクも考慮して、可能な限り投与を避ける方向にすすんでおり、可能であればトポイソメラーゼ阻害剤を含まない治療計画を立てるべきと考える。

6) リツキシマブなど分子標的薬の使用を積極的に考慮する。

がん化学療法時のサポートケア

- ・ダブルルーメンの中心静脈カテーテルを留置し、安全な薬剤投与、十分な栄養の補給を行う。

栄養の管理に十分な配慮を行う。A-T の患者は化学療法による体重減少が著明であり回復が難しい。

- ・治療の前に脳 MRI の撮影と、小児神経科医による診察を受けるべきである。
- ・発熱時には好中球減少の有無に関わらず、また発熱がなくても全身状態良好でない場合には、速やかに血液培養を実施し、広域スペクトラムを有する抗菌薬を投与するべきである。
- ・A-T の患者では、X 線撮影など放射線診断は避けるべきであり、可能な限り MRI や超音波検査で代用すべきである。しかし X 線診断により有用な情報が得られると判断したときは、行うべきである。
- ・ST 合剤の予防投与を行う
- ・H2 ブロッカーもしくはプロトンポンプ阻害剤の予防投与を行う。
- ・免疫グロブリンの補充療法を行う。
- ・長期臥床による筋力低下、歩行困難が著明に出現してくるので、積極的なリハビリテーションを行う。

H. 免疫不全症、悪性腫瘍を発症した患者の造血細胞移植

AT とその類縁疾患の造血幹細胞移植は、前処置毒性の強さと、造血幹細胞移植では治癒し

えない全身合併症の存在から敬遠されており、報告は限られている。

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) は、4 例の AT に対して骨髄破壊的前処置 (MAC) を用いた造血幹細胞移植を行い、生存は 1 名のみであった。以降は、その X 線高感受性より TBI が省かれ、他の染色体不安定性をもつ疾患同様、骨髄破壊的前処置 (RIC) による移植が主体となっている。

Ralf Schubert らドイツでは、重症免疫不全を伴う 4 歳の AT に前処置 Flu+CY+ATG を用い、移植後 3 年で生存を確認している。また Ussowicz M らポーランドからの報告では、ALL を発症した 3 歳男児に化学療法後に末梢血幹細胞移植を行い、6 年以上の無病生存を果たしている。前処置は BU+FLU+ATG-Fresenius、GVHD 予防は CsA、MTX、OKT-3 で行い、4 回のドナーリンパ球輸注 (DLI) が追加された。2012 年 Ghosh S らは、AT 診断前に高 IgM 症候群として、前処置 treosulfan+FLU+ATG-Fresenius を用いて骨髄移植を行った。移植後 8 ヶ月に EBV リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) を発症し死亡したが、完全キメラを達成し一度は退院できている。ドナーはいずれも HLA 一致血縁で、全例生着していた。AT において、骨髄破壊的前処置 (RIC) の前処置毒性が致命的となった症例はなかった。

ブルーム（Bloom）症候群

a) 疾患概要

ブルーム症候群は、生下時からの小柄な体型、特徴的な顔貌、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする常染色体劣性形式の遺伝性疾患であり、20 歳までに、約 3 割の症例がなんらかの悪性腫瘍を発症する。姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange; SCE)が高率に認められ診断に重要である。DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク BLM をコードする *BLM* 遺伝子の異常が原因である。

b) 疫学

2010 年度に実施された全国調査により、国内では 9 家系 10 症例のブルーム症候群の確定例が明らかとなっている。アシュケナージ系ユダヤ人では、保因者が約 100 人に 1 人の頻度で存在するとされている。

c) 診断基準、診断の手引き(臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別疾患など)

A. 臨床症状

1. 日光過敏性血管拡張性紅斑(多くは頬部に対称性に出現)
2. 小柄な体型(生下時から認められ均整がとれている)
3. 特徴的な顔貌(鳥様顔貌)
4. 免疫不全症(抗体産生不全; 血清 IgM、IgA の低下)
5. 悪性腫瘍(造血器腫瘍、皮膚癌、大腸癌、乳癌等)の若年発症が高率である
6. II 型糖尿病の合併
7. 性腺機能低下(無精子症、早期の閉経、不妊)

B. 検査所見

1. 抗体産生不全(多くは血清 IgM 値が 50mg/dl の以下の低値を示す)
2. T 細胞、B 細胞数は正常範囲のことが多い
3. CD4 陽性細胞の低下がみられることがある
4. 遅延型過敏反応の低下がみられることがある

C. 特殊検査

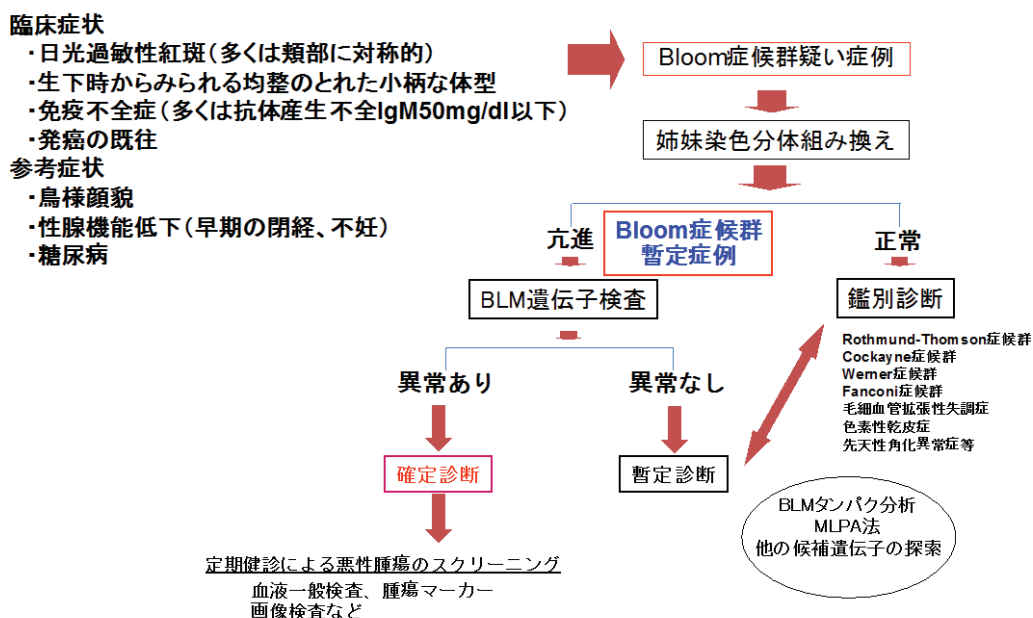
1. 姉妹染色分体組み換え(sister chromatid exchange)の亢進
2. *BLM*遺伝子変異

D. 鑑別疾患

Rothmund-Thomson 症候群、Cockayne 症候群、Werner 症候群、Fanconi 症候群、毛細血管拡張性失調症、色素性乾皮症、先天性角化症 等の遺伝性高発癌症候群が鑑別疾患として挙げられる。Rothmund-Thomson 症候群とは、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とし、DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク *RECQL4* の異常により発症する常染色体劣性遺伝の疾患である。ブルーム症候群と同様に、高率に悪性腫瘍(骨肉腫、皮膚扁平上皮癌、白血病、胃癌など)を発症する。同じ責任遺伝子に異常を有する類縁疾患として、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群がある。

E. 診断の手引き(フローチャート参照)

生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、発癌の既往があり、血清 IgM の低値がある場合、本症を疑う。姉妹染色分体組み換えを調べ亢進している場合は暫定的に本症とする。最終的に *BLM* 遺伝子変異が確認できれば確定診断となる。



F. 診断基準

上記の臨床症状と検査所見を満たし、*BLM* 遺伝子変異がある場合にブルーム症候群と診

断する(常染色体劣性遺伝)。

d) 合併症

悪性腫瘍の高率な発症が際だった特徴である。20 歳までに約 3 割の患者がなんらかの悪性腫瘍を発症する。特に B 細胞系リンパ腫の発生例が多い。易感染性による肺炎の合併も、生命予後を左右する。高頻度に糖尿病を合併する。

e) 重症度分類

重症: 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る。また、定期的な全身検索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。

f) 管理方法(フォローアップ指針)、治療

治療は対症療法が基本となる。易感染性に対しては抗菌薬による予防投与も行われる。皮膚癌発生の予防のため、日光暴露を避けなければならない。悪性腫瘍の発生を早期に発見するために血液検査(腫瘍マーカー等含む)、各種画像検査、大腸内視鏡検査、皮膚科専門医による診察を定期的に行う必要がある。ブルーム症候群では放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため画像検査は、超音波検査、MRI 等で行う。また、抗がん剤に対する感受性が亢進していると考えられるため、通常のプロトコールの半量等に減量して治療を行うこともある。糖尿病の合併頻度が多いため、定期的に HbA1c 等を確認する。

g) 予後、成人期の課題

2010 年度に実施された本邦における集計では、10 症例中 4 例が、それぞれ 7 歳、23 歳、28 歳、37 歳で死亡していた。予後は、合併症(主に悪性腫瘍)の有無に左右されるが、比較的若年で悪性腫瘍を発症し、致死的となることが多い。

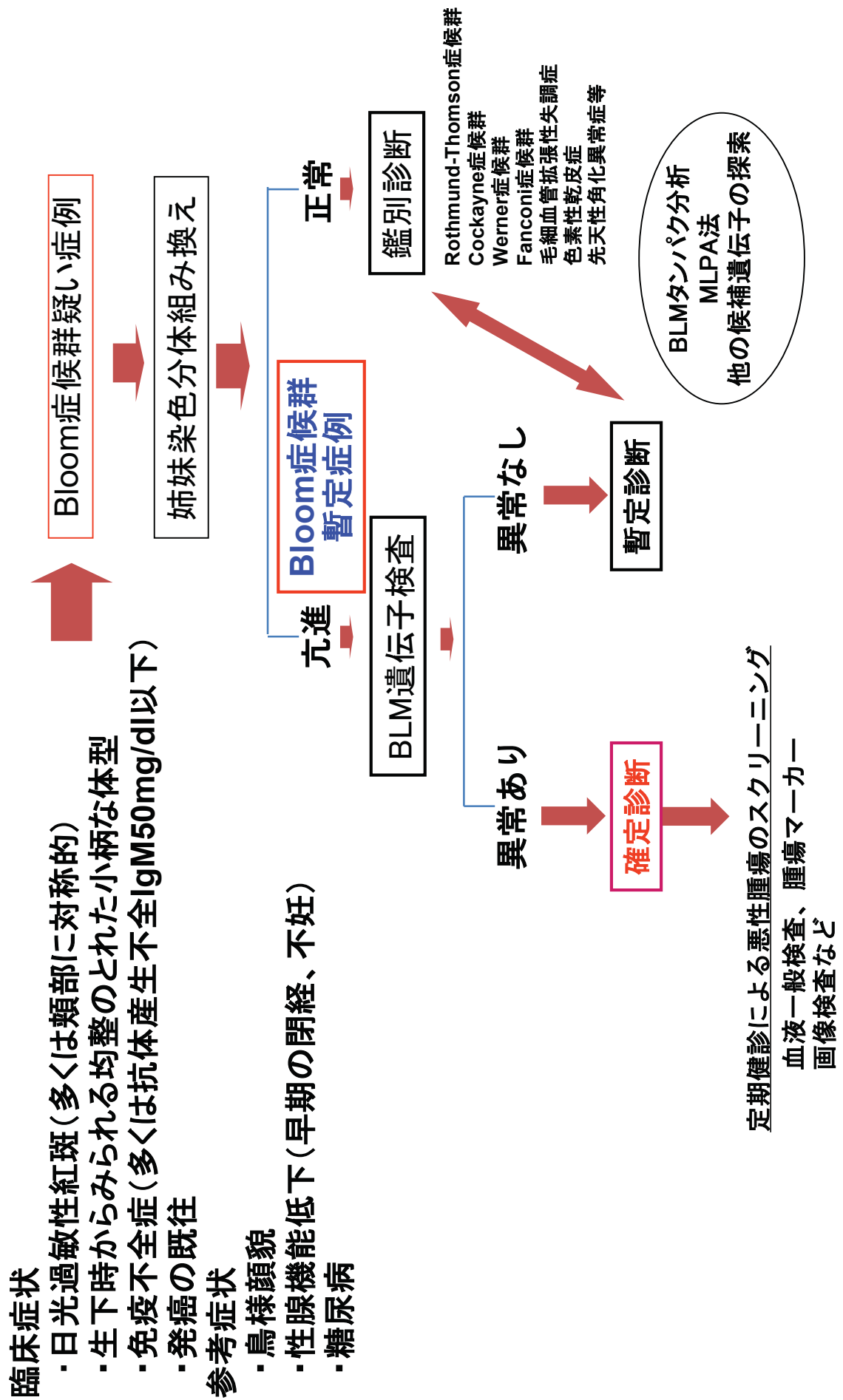
h) 診療上注意すべき点

悪性腫瘍の発生に常に留意する必要がある。また、放射線感受性の亢進がみられる可能性が指摘されているため、画像検査等の施行時には注意が必要である。

参考文献

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocchi S, Proytcheva M, German J. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*. 1995 Nov 17;83(4):655-66.
2. Chaganti RS, Schonberg S, German J. A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 Nov;71(11):4508-12.
3. Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004 May;4(3):393-401.
4. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, McLeod MP, Meshkov L, Nouri K, Izakovic J. Bloom syndrome. *Int J Dermatol*. 2014 Jul;53(7):798-802.
5. 金子英雄. Bloom(ブルーム)症候群. 別冊日本臨床 免疫症候群(第2版)III, 日本臨床社. 2015: 200-202.

Bloom症候群診断フローチャート(案)



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

A. 疾患概要

ディ・ジョージ症候群 (DiGeorge syndrome :DGS) は、1965 年に DiGeorge が報告した胸腺低形成による易感染性、副甲状腺低形成による低 Ca 血症と先天性心疾患を伴う症候群である¹⁾。胚形成初期における第 3 および第 4 咽頭嚢の異常形態発生が原因である。1981 年に DGS と染色体 22q11.2 領域の微細欠失の関連が報告され、多くの DGS 患者は、染色体 22q11.2 領域に欠失を有する²⁾。欠損部位には約 30 の遺伝子を含む。(図 1)

DGS 以外の症候群 (Velocardiofacial syndrome や Conotruncal Anomaly Facial syndrome) でも染色体 22q11.2 領域の欠失が明らかとなり、これらは包括的に 22q11.2 欠失症候群と呼ばれるようになった。

症状に着目した疾患単位が DGS であり、染色体 22q11.2 領域の欠失症以外にも、*CDH7* 変異、染色体 10 p 13-14 などその他の染色体領域の異常、母体のビタミン A やアルコールの摂取などの環境要因が DGS の原因となる。DGS と 22q11.2 欠失症候群疾患の関係を (図 2) に示す。

B. 疫学

22q11.2 欠失症候群は、出生 4000－6000 人に 1 人と報告されており、染色体微細欠損症候群のなかでは、最も頻度が高い³⁾。さらに、22q11.2 欠失症候群は、多様な表現型を示し、臨床症状が軽く診断されていない症例も多いと推定される。

C. 診断基準，診断の手引き

1) 臨床症状、身体所見

- a. 副甲状腺低形成による低 Ca 血症による症状
- b. 胸腺低形成による易感染性
- c. 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
- d. 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
- e. 精神発達遅滞、言語発達遅滞

2) 検査所見

- a. 低カルシウム血症、副甲状腺機能低下

- b. T 細胞数は減少および機能低下
- c. B 細胞数は正常、免疫グロブリン値は正常か減少
- d. 画像検査や心カテーテルによる心奇形の同定
- e. 胸部 X 線による胸腺陰影の欠損

3) 特殊検査

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。

近年の次世代シーケンサーの発達により、免疫能の低下に関連する遺伝子変異や 22q11.2 欠失などの染色体異常を網羅的に検査することが可能となった⁴⁾。今後、非典型的な表現型を示す場合では、このような検査法が主流になると考えられる。

4) 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。

欧米では、TREC を用いた重症複合免疫不全症に対する新生児マススクリーニングが開始され、T 細胞新生能の低下を示す新生児の一部が DGS と診断されている⁵⁾。今後、日本でも、このマススクリーニングが開始されれば、DGS は新生児マススクリーニングで見つかる疾患となる可能性がある。

5) 鑑別診断

いくつかの遺伝子変異や催奇形性物質の影響により、22q11.2 欠失症候群と同じような表現型を示すことが知られている。CHARGE (coloboma of the eye, heart anomalies, choanal atresia, retardation, genital and ear anomalies) 症候群は、先天性心疾患、口蓋裂、難聴などの 22q11.2 欠失症候群と同様の症状を示すが、コロボーマ、後鼻腔の閉塞、生殖器奇形等の DGS では見られない症状を有する。CHARGE 症候群の多くで、*CHD7* の変異が認められる。

D. 合併症

口蓋奇形と免疫の低下による反復性中耳炎の影響により、およそ 30% の患者で伝音

性難聴の合併が認められる。摂食・嚥下の問題から誤嚥性肺炎を繰り返すことがある。

E. 重症度分類

DGS のうち、0.5～1%で完全に胸腺組織が欠損しており、完全型 DiGeorge 症候群（complete DiGeorge syndrome :cDGS）と呼ばれ、重篤な細胞性免疫不全症を呈する。さらに 20%は、不完全型 DiGeorge 症候群（partial DiGeorge syndrome :pDGS）と呼ばれ、中等度以上の細胞性免疫機能の低下を合併する。cDGS と pDGS の診断基準を（表 1）に示す。

F. 治療

症状が多岐にわたるため、包括的な管理が必要となる。免疫能に関して、最重症の cDGS が疑われる場合では患者を隔離し、ガンマグロブリン静注や *Pneumocystis jirovecii* 肺炎や真菌感染症の予防のための ST 合剤や抗真菌薬の予防内服を行う。輸血による GVHD 発症のリスクや CMV 感染のリスクがあるため、放射線未照射血あるいは CMV 陽性血液製剤の使用は避ける。著明な末梢血 T 細胞減少が明らかな場合、T 細胞機能障害がある場合、機能性抗体の産生がない場合は生ウイルスワクチンの接種を控える。

根治術としては、胸腺移植が最も根本的な治療法である⁶⁾。心臓手術の際に得られた胸腺組織を培養し、培養胸腺組織を患者の大腿四頭筋に移植して T 細胞機能を構築する。しかしながら胸腺移植は、欧米のごく限られた施設でのみ施行可能である。

胸腺移植以外の根治術として、造血細胞移植が施行される。ドナー由来の胸腺で教育を受けた末梢血リンパ球が、患者体内で増殖することにより免疫能の構築が得られるが、T 細胞受容体レパトアの多様性は制限される⁷⁾。従来、移植ソースとして、骨髄が使用されていたが、近年、臍帯血でも良好な免疫能の再構成が示された⁸⁾。

他の合併症に関して、心奇形の合併例では、生後間もなく手術が必要となることもあり、生命予後は合併する心奇形の重症後に左右される。低カルシウム血症に対しては、副甲状腺機能低下症に準じて治療を行う。全身状態の安定後、感染症に配慮しながら、発達障害に対し、療育を受けることが大切である。長期的には、自己免疫疾患や精神疾患などが見られることがあり、多方面からのアプローチが必要である。

年齢別の評価項目に関して、「22q11.2 欠失症候群国際コンソーシアム」が 2011 年に発表した管理ガイドラインに記載されている⁹⁾。

G. 予後、成人期の課題

DGS 患者の予後は心奇形と免疫能の程度に依存する。幼少期の死因は、心奇形が最多

であり、日和見感染症がその次に多い。微小な胸腺組織が残存している場合は、成長に伴い T 細胞数が自然に回復する。造血細胞移植を受け、良好な免疫能の構築が得られた患者は、長期間にわたり感染症に罹患することが少ない。

22q11.2 欠失症候群では、出生時に免疫能の異常が認められなくても、思春期以降に低ガンマグロブリン血症等の液性免疫不全を発症することがある。

H. 診療上注意すべき点、

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。

図1 22番染色体上の欠損部位と遺伝子

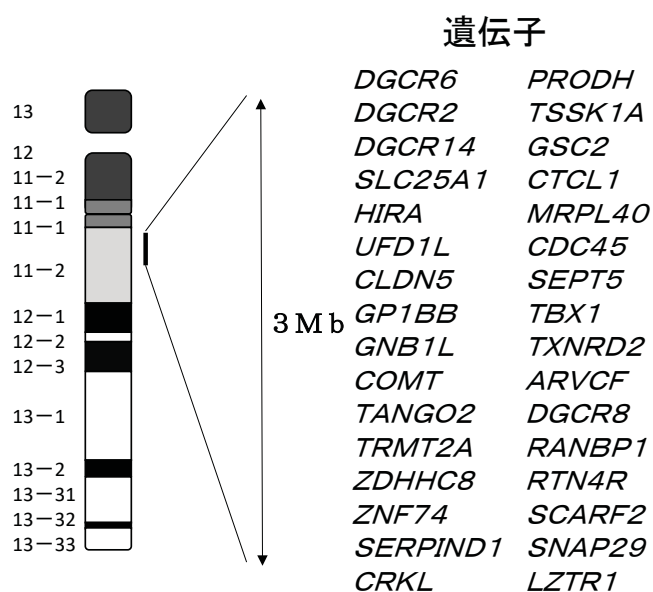
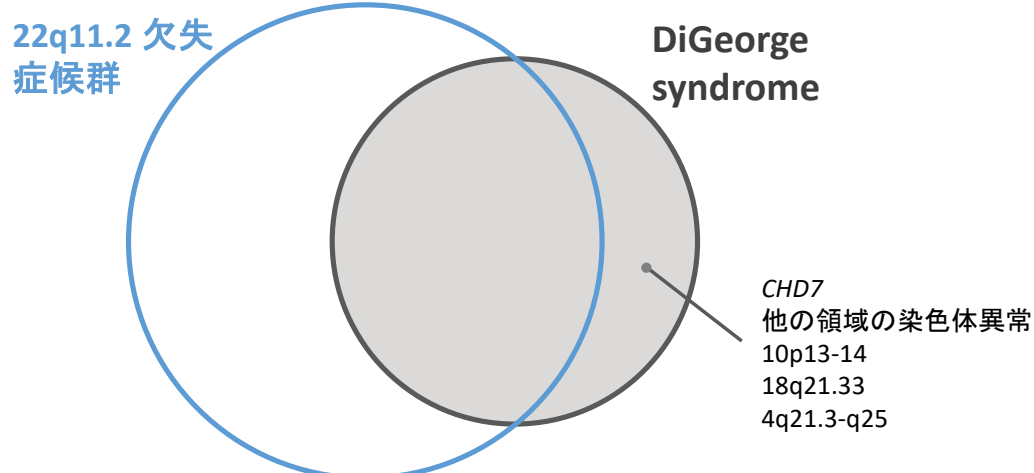


図2 疾患概念



DiGeorge syndrome の多くは 22q11.2 欠失を伴う。22q11.2 欠失を伴わない DiGeorge syndrome では、*CHD7* 変異や染色体 10p13-14 等その他の染色体欠失が原因となる。

表 1 完全型および不完全型 DiGeorge 症候群の診断基準

分類	区分	
不完全型 DiGeorge 症候群	Definitive	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が $500/\mu\text{L}$ 未満となり、染色体 22q11.2 領域の欠損と関連する円錐動脈幹部の心奇形または低 Ca 血症を認める。
	Probable	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が $1500/\mu\text{L}$ 未満となり、染色体 22q11.2 の欠損を認める。
	Possible	3 歳未満で CD3 陽性 T 細胞数が $1500/\mu\text{L}$ 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 $50/\mu\text{L}$ 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 DiGeorge A M. Discussion on a new concept of the cellular basis of immunology. J Pediatr. 1965; 67:907.
- 2 de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. Hum Genet. 1981; 57:253–256.
- 3 Wilson D, Burns J, Scambler P, et al. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. J Med Genet 1993; 30:852-6.
- 4 Kojima D, Wang X, Muramatsu H, et al. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138:303-305.
- 5 Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014; 312:729-38.
- 6 Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. Blood 2007; 109:4539-47.
- 7 Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. J Allergy Clin Immunol 2007; 120:908-15.
- 8 Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, et al. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. J Allergy Clin Immunol 2016; Epub ahead of print.
- 9 Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr 2011; 159:332-9.

先天性角化不全症

A. 疾患概要

先天性角化不全症 (DC; Dyskeratosis congenita) は、テロメア長維持に関与する遺伝子群の変異により発症する先天性造血不全症候群の一つである。古典的な皮膚・粘膜における三徴は、爪の形成異常・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症であるが、これらの身体異常がそろわない不全型先天性角化不全症の存在が知られている。一方、小脳低形成・免疫不全・進行性の骨髄不全・子宮内発育遅延などの特徴を有する重症例は Hoyerall-Hreidarsson syndrome (HHS) と呼ばれる¹⁾。

テロメアとは、脊椎動物の染色体の両末端に存在する 6 塩基 (TTAGGG) の繰り返り配列のことである。テロメラーゼによってテロメア長の維持がなされなければ、染色体の末端は細胞の分裂ごとに行われる DNA の複製の際に徐々に削られてしまい、重要な遺伝情報が失われてしまう。ただこの機能は正常細胞においても完全ではなく、50-150 塩基対が細胞分裂毎に失われている。テロメア長の短縮した染色体をもつ細胞は、染色体末端が DNA の二本鎖切断部位として認識され、DNA 損傷反応および p53 の活性化が惹起され、細胞の老化・アポトーシスに至る。そのため、細胞増殖が盛んな皮膚、骨髄などの組織が高率に侵されるものと考えられている。図 1 に示すように、テロメラーゼ複合体、shelterin という 2 つの重要なコンポーネントが、正常なテロメア長の維持の役割を担っている。テロメラーゼ複合体は RNA コンポーネントである TERC を鋳型とし、TERT の逆転写酵素活性によりテロメアを伸長する。Shelterin は物理的にテロメアの安定性に関与していると考えられている。テロメラーゼ複合体関連遺伝子のうち、*DKC1*, *TERT*, *TERC*, *NOP10*, *NHP2* が、shelterin のコンポーネントである *TIN2* と *TPP1* をそれぞれコードする *TINF2*, *ACD* が原因遺伝子として同定されている。*WRAP53* はテロメラーゼの核内 Cajal 体への局在を制御しており、遺伝子変異によりテロメラーゼ局在が障害されることでテロメア長維持が障害される。また、2013 年には HHS 患者の全エクソン解析により、DNA2 本鎖をほどく DNA ヘリカーゼをコードする *RTEL1* が原因遺伝子と同定された。CST 複合体 (*CTC1*, *TEN1*, *STN1*) はテロメアと相互作用してテロメア保護とテロメア DNA 複製制御に関与する。CST 複合体のコンポーネントをコードする *CTC1* が DC の原因遺伝子として同定されている。2015 年に重症 DC 患者の全エクソン解析により、mRNA の安定性を制御するポリ A 特異的リボヌクレアーゼをコードする *PARN* の遺伝子変異が同定された。この患者では *TERC*, *DKC1*, *RTEL1* といったテロメア長維持に重要な遺伝子の mRNA レベルが低下していることが示され、*PARN* 遺伝子も DC の原因遺伝子とされた。以上の 11 遺伝子 (*DKC1*, *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *NOP10*, *TINF2*, *CTC1*, *NHP2*, *WRAP53*,

ACD、*PARN*) がこれまでに DC の原因遺伝子として同定されている。

B. 疫学

我が国においての正確な症例数の統計はないが、海外の報告から推定すると 100 万人に 1 人とされる²⁾。

C. 診断基準、診断の手引き

1) 臨床症状、身体所見、検査所見

DC の臨床診断は、皮膚・粘膜における三徴（爪の形成異常・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症）と骨髄不全症の評価によるのが基本であるが、このほかにも精神発達遅延・肺線維症・食道狭窄・若年性白髪・悪性腫瘍の合併など、多臓器にわたる症状がみられる可能性がある。表 1 に、DC の診断基準を示す。

2) 特殊検査、診断の進め方

爪の形成異常・レース状の皮膚色素沈着・口腔内白板症などの特徴的な身体的異常、骨髄不全、家族歴などから DC が疑われる場合には、末梢血を用いて flow-FISH またはサザンブロッティングを用いた血球テロメア長測定を行う。しかし、実際には臨床症状が揃わない不全型の存在が知られており、身体的特徴を有さない再生不良性貧血患者の中にも本症が含まれることが明らかになってきているため、再生不良性貧血患者に対しては、診断時にテロメア長検査を行うことが望ましい。

テロメア長測定法にはサザンブロッティング法・定量 PCR 法・Flow-FISH 法などがあるが、ここでは名古屋大学小児科で行っている Flow-FISH 法を紹介する³⁾。テロメア長は加齢とともに短縮するため、末梢血リンパ球のテロメア長を PNA kit を用いた flow-FISH 法にて測定した後に年齢をマッチさせた健常コントロールから標準偏差 (SD) を算出し、患者の相対テロメア長を評価している。図 2 に、テロメア長短縮 (-2.9 SD) を認めた 2 歳児の解析結果を示す。この症例のように、明らかなテロメア長短縮が認められる症例では、DC の合併を考慮し、遺伝子解析による確定診断を行うことが望ましい。

確定診断は、遺伝子診断が有用であるが、上述のようにこれまでの研究で 11 遺伝子が原因遺伝子として同定されており、またテロメア長が短縮しているシュバツハマン・ダイヤモンド症候群の存在が報告されており⁴⁾、テロメア長短縮例では *SBDS* 遺伝子の解析も行う必要があると考えられる。解析すべき遺伝子数の増加とともに、従来のサングー法による遺伝子解析は診断に必要な時間と労力の両面から限界を迎えていることから、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析が広く臨床で利用されることが期待される。一方、現在でもおよそ半数の症例では原因遺伝子が不明であるため、既知の遺伝子変異が同定されなくても DC の診断を否定することはできない。

図 3 に診断のフローチャートを示す。

3) 鑑別診断

鑑別診断は、身体的異常を伴う骨髄不全症として、**Fanconi 貧血**、**Schwachman-Diamond 症候群**、**先天性無巨核芽球性血小板減少症**、**Pearson 症候群**などの疾患を鑑別する必要がある。それぞれ特徴的な臨床像があるのでまず臨床像から鑑別していくが、次世代シーケンサーによる先天性骨髄不全症を対象にした網羅的な遺伝子解析が開発され、迅速かつ正確な遺伝子診断が可能となった。

D. 合併症

悪性疾患が通常 20～40 歳代に出現する。DC 患者では悪性疾患が健常人に比較して 11 倍の罹患率とされている⁵。扁平上皮癌、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病の頻度が高い。

E. 重症度分類

疾患の病型としては、古典的な DC の他に、最重症型の HHS、再生不良性貧血患者や家族性肺線維症患者に潜んでいる不全型 DC が存在する。骨髄不全の重症度としては、再生不良性貧血の重症度分類に準じる。

F. 治療

アンドロゲンが骨髄不全に効果があることが報告されている⁶。アンドロゲンはテロメラゼ活性を増加させることで、効果を発揮すると考えられている。DC 患者に対して、アンドロゲンであるダナゾールを 1 日 800mg、24 か月間投与した第 I / II 相試験の結果が 2016 年に報告された⁷。24 か月時点で、12 例中 11 例 (92%) でテロメア長の増加を認め、12 例中 10 例 (83%) に血液学的効果を認めた。有害事象は grade2 までの肝障害と筋痙攣がそれぞれ 41%、33%であった。

2016 年には過去の DC 患者に対する造血幹細胞移植の Systematic Review が報告された⁸。5 年全生存率 57%、10 年全生存率 23%と移植後成績は不良であり、主な死因は肺合併症、生着不全、感染症であった。予後不良因子は移植時年齢 20 歳超、2000 年以前の移植、HLA 一致血縁以外のドナーであった。肺合併症は 109 例中 15 例 (14%) に認め、骨髄非破壊的前処置が 27 例中 2 例 (7%)、骨髄破壊的前処置が 71 例中 13 例 (18%) であった。骨髄非破壊的前処置は肺合併症が少ない傾向があり、フルダラビンを含む骨髄非破壊的前処置レジメンが望ましいとされた。

以上から、造血幹細胞移植の成績は不良で、移植後は肺合併症が悪化する可能性があるため、DC 患者の first line 治療としてはアンドロゲンが推奨される。また、造血幹細胞移植後の DC 患者においても、肺線維症予防のためアンドロゲン投与が有効である可能性がある。

G. 予後、成人期の課題

DCの予後はさまざまであり、造血不全により幼少期に亡くなる患者が存在する一方、70歳まで生存する患者も報告されている⁹⁾。主な死因は骨髄不全の他、悪性腫瘍、肺線維症が挙げられる。最も頻度が高い悪性腫瘍は頭頸部の扁平上皮癌であり、DCと診断された患者は定期的なスクリーニングが必要である。

H. 診療上注意すべき点

アンドロゲン（ダナゾール）治療による副作用としては、血栓症、男性化症状、肝機能障害がある。また、扁平上皮癌、血液悪性腫瘍などの悪性疾患や、肺線維症・肝硬変の定期的スクリーニング検査が必要である。

表 1. 先天性角化不全症の診断基準

A. 骨髄不全症	
	一系統異常の血球減少と骨髄低形成を認める
B. 大症状（皮膚・粘膜所見）	
1.	網状色素沈着
2.	爪の萎縮
3.	口腔粘膜白斑症
C. 小症状（その他の身体所見）	
1.	頭髪の喪失、白髪
2.	歯牙の異常
3.	肺病変
4.	低身長、発育遅延
5.	肝障害
6.	食道狭窄
7.	悪性腫瘍
8.	小頭症
9.	小脳失調
10.	骨粗鬆症

骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たすとき、狭義の先天性角化不全症と診断する。

図 1 . telomerase と shelterin の構造

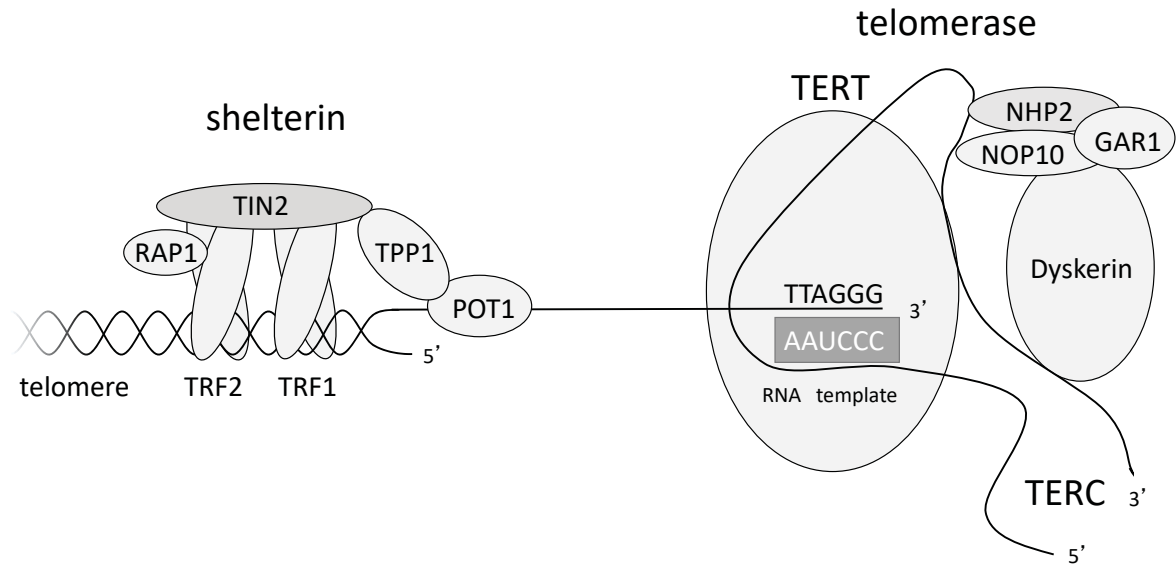


図 2 . Flow-FISH 法によるテロメア長測定例

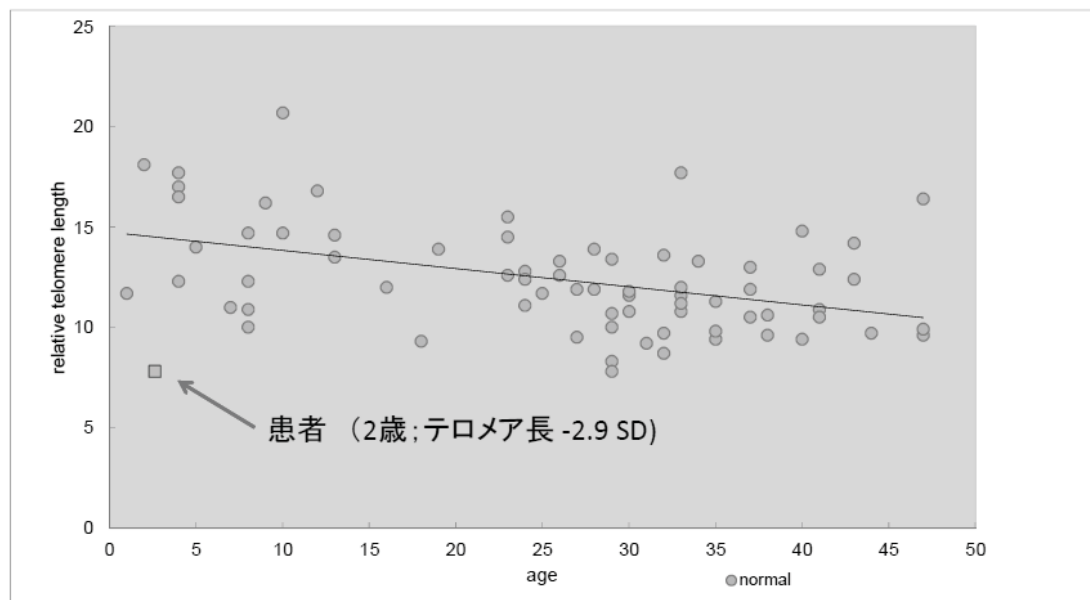
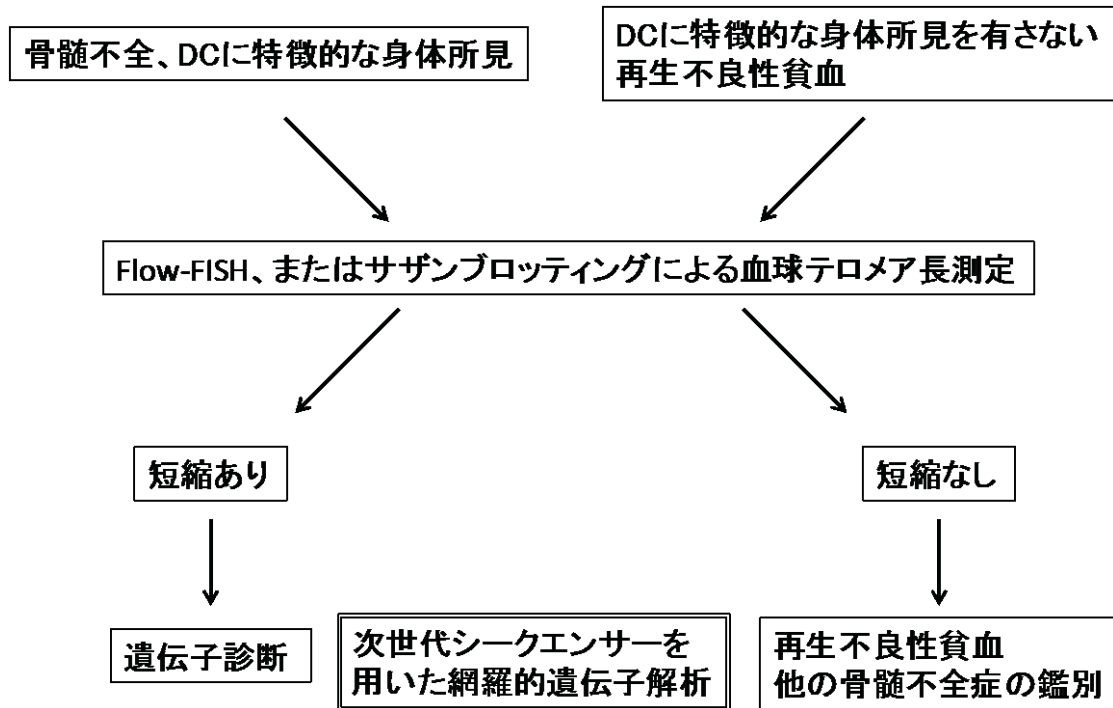


図 3. 先天性角化不全症診断のフローチャート



平成26年度改訂版 先天性角化不全症 診療の参照ガイドより改変

(小島勢二，高橋義行，坂口大俊．厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性角化不全症診療の参照ガイド」平成 26 年度改訂版．2015：8 より一部改変)

文献

1. Glousker G, Touzot F, Revy P, et al. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *British Journal of Haematology*. 2015;170(4):457–471.
2. Walne AJ, Marrone A, Dokal I. Dyskeratosis Congenita: A Disorder of Defective Telomere Maintenance? *Int J Hematol*. 2005;82(3):184–189.
3. Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, et al. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*. 2014;99(8):1312–1316.

4. Myers KC, Boylyard AA, Otto B, et al. Variable Clinical Presentation of Shwachman-Diamond Syndrome: Update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(4):866–870.
5. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood*. 2009;(113):6549–6557.
6. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood*. 2009;114(11):2236–2243.
7. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N. Engl. J. Med*. 2016;374(20):1922–1931.
8. Barbaro P, Vede A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(7):1152–1158.
9. Feldstein J, Fernandez Garcia S. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *JBM*. 2014;157–11.

高 IgE 症候群

A. 疾患概要

高 IgE 症候群 (Job's 症候群) は、新生児期に発症するアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、肺炎罹患後の肺嚢胞形成、皮膚粘膜のカンジダ症を特徴とする原発性免疫不全症である。多くで特有の顔貌、軽微な外力による骨折 (病的骨折)、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨、軟部組織の異常を合併する(1)。

B. 疫学

発生頻度は、10 万-100 万人に 1 人程度。常染色体優性遺伝しうる疾患であるが、日本人では、その約 90%が STAT3 遺伝子の de novo 変異により孤発例として発症する(2)。

本症の自然経過は、新生児期に重症のアトピー性皮膚炎と黄色ブドウ球菌の皮膚感染症で発症し、この時期に本症が疑われれば、著しい高 IgE 血症が既に存在し、これらの所見より遺伝子診断をすることにより確定診断可能である。炎症反応を伴わない皮下膿瘍が本症の特徴であるが、抗生剤の予防投与で最近の症例では予防できることが多くなった。約 3 分の 2 の成人症例では、肺炎罹患後に気管支拡張症や肺嚢胞などの肺の器質的病変を合併する。これは、多剤耐性緑膿菌やアスペルギルス感染の感染巣となり患児の生活の質を低下させる。アスペルギルス感染は本症の最大の予後不良因子で高 IgE 症候群の死亡原因の 20%以上を占める。特にコンプライアンスの悪い症例で、肺嚢胞内にアスペルギルスの菌球(Aspergilloma; fungus ball)が発症し、侵襲性のアスペルギルス症に進展、その浸潤による肺出血や菌球の脳転移により不幸な転機を取ることがある。

C. 病因

高 IgE 症候群の主要な病因は STAT3 遺伝子の突然変異である。突然変異は STAT3 分子の片アレルに起こりミスセンス変異がほとんどで、これらの変異は機能的にはドミナントネガティブ、すなわち片アレルの遺伝子変異が、もう一方の正常アレルの STAT3 機能を阻害するように作用する。

以前は、DOCK8 欠損症等の常染色体性劣性遺伝(AR)で発症頻度の比較的高い疾患も含まれていたが、2015 年の IUIS 分類では、Netherton 症候群(原因遺伝子 SPINK5)、PGM3(phosphoglucomutase 3)欠損症のみが AR の高 IgE 症候群に分類されている(3)。

D. 病態

高 IgE 症候群では、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍や肺炎に反復罹患、重症化する。これは高 IgE 症候群の T 細胞では Th17 サイトカイン、IL-17A, IL-17F, IL-22 の産生能が低下しており、このため上皮細胞からの好中球遊走ケモカイン(CXCL1, CXCL2, CXCL8)と黄色ブドウ球菌を殺菌する β -ディフェンシン産生 が低下するためである。すなわち、T 細胞の機能異常による上皮細胞の 2 次的な機能低下が、高 IgE 症候群が皮膚と肺で黄色ブドウ球菌感染症を起こしやすい原因と考えられる(4)。

高 IgE 症候群においては、カンジダ、アスペルギルスなどの真菌感染症にに対しても易感染性を呈する。これは、STAT3 機能障害により、Th17 細胞の分化障害と Th17 サイトカインの産生障害が見られるためと考えられる。

高 IgE 症候群においては、水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化による帯状疱疹の罹患率が高いことを報告された。その原因は、末梢血中のセントラルメモリー T 細胞が減少であり、それに一致して末梢血中の EB ウイルスの DNA 量も高 IgE 症候群では高いことが示された。一部の潜伏感染するウイルスに対する防御が低下している可能性が示唆されている。

E. 検査所見

確定診断は遺伝子検査により行われる。これ以外で、診断に重要な臨床検査は、第 1 に高 IgE 血症で、ほぼ全ての症例で 2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症を認める。出生直後は認めないことも有り、経過中に大きく変動することはあるが、本症において高 IgE 血症は必発である。起炎菌である黄色ブドウ球菌とカンジダに対する特異的血清 IgE 値も上昇していることから、本症においては抗原特異的 IgE 産生が亢進していると考えられる。また、好酸球数は約 90 % の症例で末梢血中の好酸球数が 700 個/ μ m³ 以上に増加している。

研究室レベルの検査であるが、IL-6, IL-10, IL-23 等の STAT3 依存性サイトカインに対するシグナル伝達が低下していることは、本症診断の助けになる。

また、本症においては肝臓における IL-6 シグナル伝達が障害されているため、急性期反応が低下しており感染初期における感染症のマーカーとしての CRP の上昇が軽度で、IL-6 などのより早期のマーカーを用いることが望ましい。

F. 診断基準

2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症に、易感染性を合併し、末梢血中のリンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、リンパ球幼弱化反応が正常で、高 IgE 症候群に特徴的な、

- ① 肺嚢胞
- ② 4 回以上の肺炎罹患
- ③ 病的骨折
- ④ 4 本以上の乳歯の脱落遅延
- ⑤ カンジダ症

のうち、2項目以上を満たすものを臨床的に高 IgE 症候群と診断し、STAT3 の遺伝子検査を行う。

STAT3 の遺伝子異常が同定されれば、高 IgE 症候群と確定診断する。

ただし、2歳以下の年少児では、高 IgE 症候群に特徴的な臨床症状が揃わないことがあるため、この診断基準を満たさない場合でも、STAT3 の遺伝子診断が必要な場合があることに留意する。

G. 治療

高 IgE 症候群の予後を改善するためには、新生児期に重症のアトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染症、高 IgE 血症より本症を疑い遺伝子診断により、早期発見・早期治療開始をすることが重要である。特に肺炎後の肺嚢胞の発症を予防することが患児の予後を改善する。

黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬としては、第一選択としては、ST 合剤（バクタ®、バクトラミン®）が用いられる。これ以外にペニシリナーゼ耐性のペニシリン系抗生物質フルクロキサシリン（クルペン®）やマクロライド系のアジスロマイシン（ジスロマック®）が投与されることがある。皮膚に高率で黄色ブドウ球菌が常在するので、その菌量をブリーチバス等により減少させると、皮膚炎所見の改善が見られることがある。

真菌対策として、特にアスペルギルス感染症対策として、ボリコナゾール（ブイフェンド®）、イトラコナゾール（イトリゾール®）、ポサコナゾール（ノキサフィル®）等の抗真菌薬の予防投与が推奨されている。本症の患児には、特異抗体の産生不全を認めることから、免疫グロブリンの補充療法を提唱しているグループもあるが、十分なエビデンスは得られていない。感染巣となる肺嚢胞を外科的に切除することも考えられるが、その際の合併症の頻度が高いとの報告があり、手術適応については慎重に検討する必要がある。根治療法としては、本症は非造血系臓器の症状が合併するため、造血幹細胞移植はあまり実施されてこなかったが、Th17 細胞の分化障害が細菌・真菌感染症の発症に関与していることが明らかになったので、特に呼吸器感染症のコントロールが困難な症例で造血幹細胞移植が有効な可能性があり、移植の適応・時期、前処置等の検討が必要である（5, 6）。

H. 参考文献

1. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. Curr Opin Immunol. 2009;21:487–492
2. Minegishi Y: Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature 2007; 448: 1058-1062.
3. Picard C et al., Primary Immunodeficiency Disease. J Clin Immunol 35, 696, 2015

4. Minegishi Y et al., Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med.* 2009;206:1291–1301
5. Chandesris MO et al., Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome Molecular, Cellular, and Clinical Features From a French National Survey. *Medicine (Baltimore)* 91, e1-19, 2012
6. Flinn AM et al., Autosomal dominant hyper-IgE syndrome-Treatment strategies and clinical outcomes. *J Clin Immunol* 36, 107, 2016

X 連鎖無ガンマグロブリン血症

1. 疾患概要

X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA) は 1952 年にアメリカの小児科医 Bruton によって報告された¹⁾。細菌感染症を反復する 8 歳男児について蛋白電気泳動法を行ったところ、血清の γ グロブリン分画が消失していることを発見した。さらに γ グロブリン分画を多く含む血漿成分を補充することによって感染頻度が著明に減少することを報告した。ヒトの感染防御を司る蛋白 (抗体) が γ グロブリン分画に存在することを明らかにし、治療法として γ グロブリン補充療法を実践し、原発性免疫不全症の歴史的発見である。1993 年に独立した 2 つのグループから XLA の原因遺伝子 Bruton tyrosine kinase (BTK) が同定された^{2, 3)}。

2. 疫学

XLA はその名の通り X 連鎖劣性遺伝形式をとり、基本的には男子にのみ発症するが、1 例のみ X 染色体不活化の異常による女児例が報告されている⁴⁾。発症頻度は出生 20 万人に 1 人程度とされる。BTKbase (<http://structure.bmc.lu.se/idbase/BTKbase/>) には 2015 年 3 月現在で 1362 例が報告されている。わが国でも 200 例以上の患者が存在する。

3. 診断基準、診断の手引き

1) 臨床症状

胎盤を通じて母親からの移行抗体が消失する生後 4 か月頃より中耳炎や肺炎などの細菌感染症を反復するようになり、血清免疫グロブリン値の低値によって気づかれる。学童期または思春期に突然の重症細菌感染症を契機に診断されることもあり、成人になって初めて診断される例も少なくない⁵⁾。一般にウイルス感染に対して易感受性はないが、エンテロウイルス感染に対しては易感受性を示す。家族歴 (兄弟、母方従兄弟またはおじ) があれば、臨床診断は容易であるが、わが国では家族歴を有するのは約 1/3 に過ぎない⁶⁾。

2) 身体所見

扁桃、リンパ節が痕跡程度にしか認められない。

3) 検査所見

血清免疫グロブリン値は典型的には IgG 200mg/dL 以下、IgA および IgM は感度以

下であるが、IgG が 300mg/dL 以上の症例もまれではない。末梢血 B 細胞数は抗 CD19 または CD20 モノクローナル抗体による評価を行い、通常 2%を超えることはない。細胞性免疫能は正常である。約 20%の症例で診断前に好中球減少症を合併し、感染症の重症化に関わっている⁷⁾。

4) 特殊検査

確定診断は *BTK* 遺伝子解析によるが、フローサイトメトリーにて単球内 BTK 蛋白の発現を調べることによって、BTK 患者・保因者診断を行うことができる (図 1)⁸⁾。

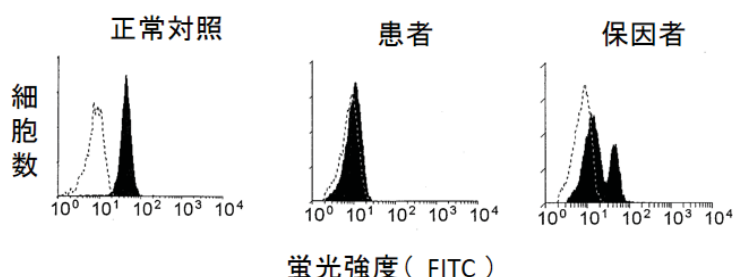


図 1 単球における BTK 蛋白発現

XLA 患者単球における BTK 蛋白の発現は低下しているが、保因者では陽性と陰性の二峰性を示す。

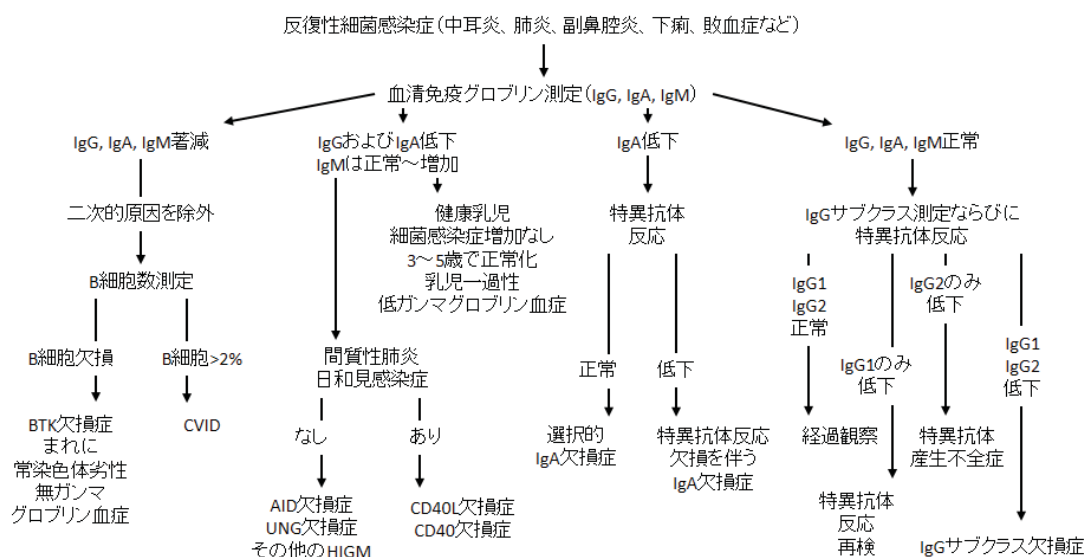


図 2 液性免疫不全症における診断のフローチャート
文献 9)より引用。

5) 鑑別診断

易感染性を伴った低または無ガンマグロブリン血症の患者をみた場合における診断

のフローチャートを図 2 に示す⁹⁾。臨床的に XLA と区別しがたい臨床表現型をとりながら、*BTK* 変異の見つからない症例は少なからず存在し、これには女兒例も含まれ、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症 (autosomal recessive agammaglobulinemia: ARA) と称される。ARA の原因遺伝子として μ 重鎖、 $\lambda 5$ (*IGLL1*)、Ig α (*CD79A*)、Ig β (*CD79B*)、*BLNK*、*PIK3R1* などがある。

4. 合併症

思春期以降になるとさまざまな合併症を伴うことがある。気管支拡張症、副鼻腔炎、慢性気管支炎といった慢性呼吸器感染症が比較的多いが、胃がんや大腸がんなどの上皮系悪性腫瘍、慢性脳炎、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter* 感染症などの合併症も少なからず認められ、患者 QOL を妨げ、時に致死的合併症となる。

5. 重症度分類

一生涯にわたり免疫グロブリン補充療法の適応であり、全例重症とする。

6. 管理方法(フォローアップ指標)、治療

XLA に対する治療の基本は、感染症に対する抗菌薬治療と免疫グロブリン定期補充療法である。補充前に血清 IgG 値 (IgG トラフ値) を 700mg/dL 以上に保つべきであるが、合併する感染症によっては個々人によって必要とされる IgG トラフ値 (生物学的 IgG トラフ値) は異なる¹⁰⁾。従来は 3-4 週間毎に病院で静注用製剤を投与していたが、現在は週に 1 回在宅で皮下注製剤を投与する方法も保険適用となっており、患者 QOL の向上が期待される^{11, 12)}。免疫グロブリン定期補充療法を続ける限りは他の原発性免疫不全症と比べると比較的予後良好とされているが、気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症や上皮系悪性腫瘍の合併により、決して予後良好とは言えない。HLA 一致ドナーがいれば、造血幹細胞移植を考慮してもよいかもしれない¹³⁾。

7. 予後、成人期の課題

成人 XLA で合併症がなく一見健常人と変わらない例もあるが、思春期以降は合併症 (特に呼吸器合併症) に留意したフォローが必要である。特に問題となる慢性呼吸器感染症の早期診断のためには胸部エックス線、胸部 CT、呼吸機能検査の定期的検査が重要と思われる (図 3)。その他に *Helicobacter* 感染症、慢性神経疾患、消化器がんといった致死的合併症も少なからず見られるため、漫然と免疫グロブリン補充療法を続けることなく、さまざまな合併症に留意しながら、フォローすべきである。一人の患者さんがいくつもの合併症を抱えることもまれではなく、管理に難渋することもある。

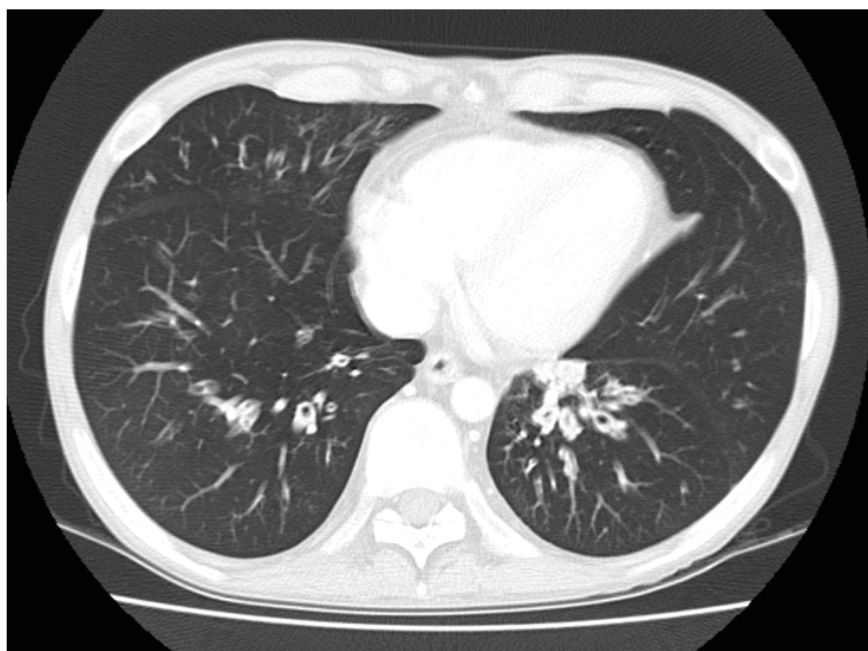


図3 XLA患者における胸部CT像
末梢肺野に気管支拡張像を認める。

8. 診療上注意すべき点

家族歴がなくても易感染性を示す男児で、血清免疫グロブリン低値かつ末梢血 B 細胞欠損を伴う場合には積極的に XLA を疑う。

文献

- 1) Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-728.
- 2) Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279-290.
- 3) Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinase. *Nature* 1993; 361: 226-234.
- 4) Takada H, Kanegane H, Nomura A, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood* 2004; 103: 185-187.
- 5) Hashimoto S, Miyawaki T, Futatani T, et al. Atypical X-linked agammaglobulinemia diagnosed in three adults. *Intern Med* 1999; 38: 722-725.
- 6) Kanegane H, Futatani T, Wang Y, et al. Clinical and mutational characteristics

- of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:1012-1020.
- 7) Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Severe neutropenia in Japanese patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2005; 25: 491-495.
 - 8) Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 1998; 91: 595-602.
 - 9) Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2013; 33:1078-1087.
 - 10) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 210-212.
 - 11) Kanegane H, Imai K, Yamada M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2014; 34: 204-211.
 - 12) Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, et al. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. *Clin Ther* 2014; 36: 1616-1624.
 - 13) Ikegame K, Imai K, Yamashita M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 9.

高 IgM 症候群

a) 疾患概要

高 IgM 症候群 (HIGM) は、繰り返す細菌感染症を呈し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値を特徴とする。原因遺伝子はさまざまである。(図参照)

b) 疫学

まれな疾患であり、正確な有病率は不明。2016 年までに遺伝子診断された国内の HIGM1 は約 60 例で、高 IgM 症候群全体の約 50%を占めるとされる最多の病型である。

c) 診断方法

A. 臨床症状

1. 繰り返す細菌感染症を呈する
2. HIGM1 は男児に発症し、家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）を有することがある（X 連鎖劣性遺伝形式）
3. HIGM1/3 はしばしばニューモシスチス肺炎（PCP）、クリプトスポリジウム感染などの日和見感染症を発症する

B. 検査所見

1. 血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴う
2. 血清 IgM は正常または高値
3. HIGM1 はしばしば好中球減少を伴う
4. *CD40L*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* 遺伝子変異を有することがある
5. *In vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常がある
(参考所見)
6. 各責任遺伝子の蛋白発現解析（FACS、ウェスタンブロット）

C. 鑑別診断

1. *PMS2*, *MSH6*, *INO80*, *NEMO*, *ATM*, *XLF*, *NBN* などの遺伝子変異でも高 IgM 血症を呈することがある
2. *PIK3CD* の機能獲得型変異及び *PIK3R1* の機能喪失性変異による activated PI3K-delta syndrome (APDS1/2) も高 IgM 血症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）

感染症を反復し、血清 IgG, IgA, IgE の低下を伴うが、血清 IgM は正常～高値を示し、その他の免疫不全症が否定された場合には、本症の可能性が高い。*CD40LG*, *AICDA*, *CD40*, *UNG* 遺伝子変異があるか、*in vitro* で免疫グロブリンのクラススイッチ異常が証明されれば、本症と確定診断される。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、他の免疫不全症が否定された場合に HIGM と診断する。

d) 合併症

HIGM1 の約半数の患者で好中球減少を伴うほか、自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生も報告されている。また、HIGM1 におけるクリプトスポリジウム感染は、抗菌薬（アジスロマイシンなど）では治癒困難で持続感染をきたし、下痢の遷延から中心静脈栄養を必要とすることもある。さらに上行性に胆管に到達し、硬化性胆管炎、肝硬変、肝不全、胆管癌、肝細胞癌をおこす。HIGM2,4 及び 5 では自己免疫疾患を合併することがある。

e) 重症度分類

ガンマグロブリン定期補充が必要なほか、感染予防、合併症対策が必要な疾患である。全例重症に分類する。

f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

A. 免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリン製剤の定期補充により改善が得られることが多い。

B. 感染予防

1. HIGM1/3 でみられる T 細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。
2. HIGM1 のクリプトスポリジウム感染症の予防策として、水道水からの感染が散発しているため、患者は煮沸した水やフィルターでろ過した水を飲むことが推奨される。
3. 好中球減少症を合併する HIGM1 に対して G-CSF 投与を行うことがあるが、効果・必要量はさまざまである。

C. 各種感染症罹患時の治療

細菌感染症罹患時は適切な抗菌薬による早期治療介入が必要である。

D. 造血幹細胞移植療法

HIGM1,3 は T 細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり、HLA 一致の血縁者がいる場合には早期の造血幹細胞移植が推奨される。また、非血縁者間移植や臍帯血移植も施行されている。(参照：CD40L 欠損症に対する造血幹細胞移植ガイドライン) HIGM1 では、5 歳以上になると臓器障害や合併症の頻度が増すため、5 歳以下での造血幹細胞移植が望ましいとする報告もある。

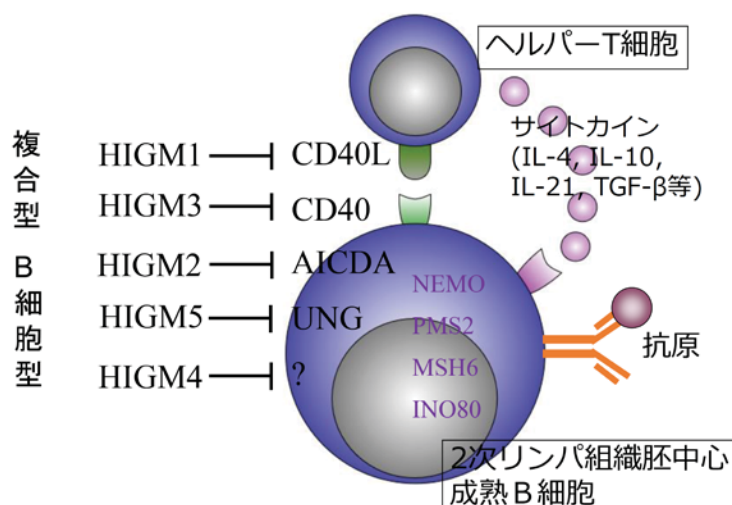
g) 予後、成人期の課題

HIGM2 は、免疫グロブリン補充を継続することで長期予後は良好であるが、T 細胞機能不全を呈する HIGM1 の予後は不良である。国内 HIGM1 患者 56 例において、生存年齢中央値は 23 歳で、40 歳での全生存率は 31.6%であった。死因は感染症が最多で、次いで肝不全、悪性腫瘍となっており注意が必要である。現時点で根治療法は造血幹細胞移植のみであるが、成人例では移植後合併症が問題になるケースが多く、臓器障害のため移植を断念せざるを得ないこともある。一方で、造血幹細胞移植を施行し長期生存を得ている症例も、晩期合併症のフォローアップは必須である。

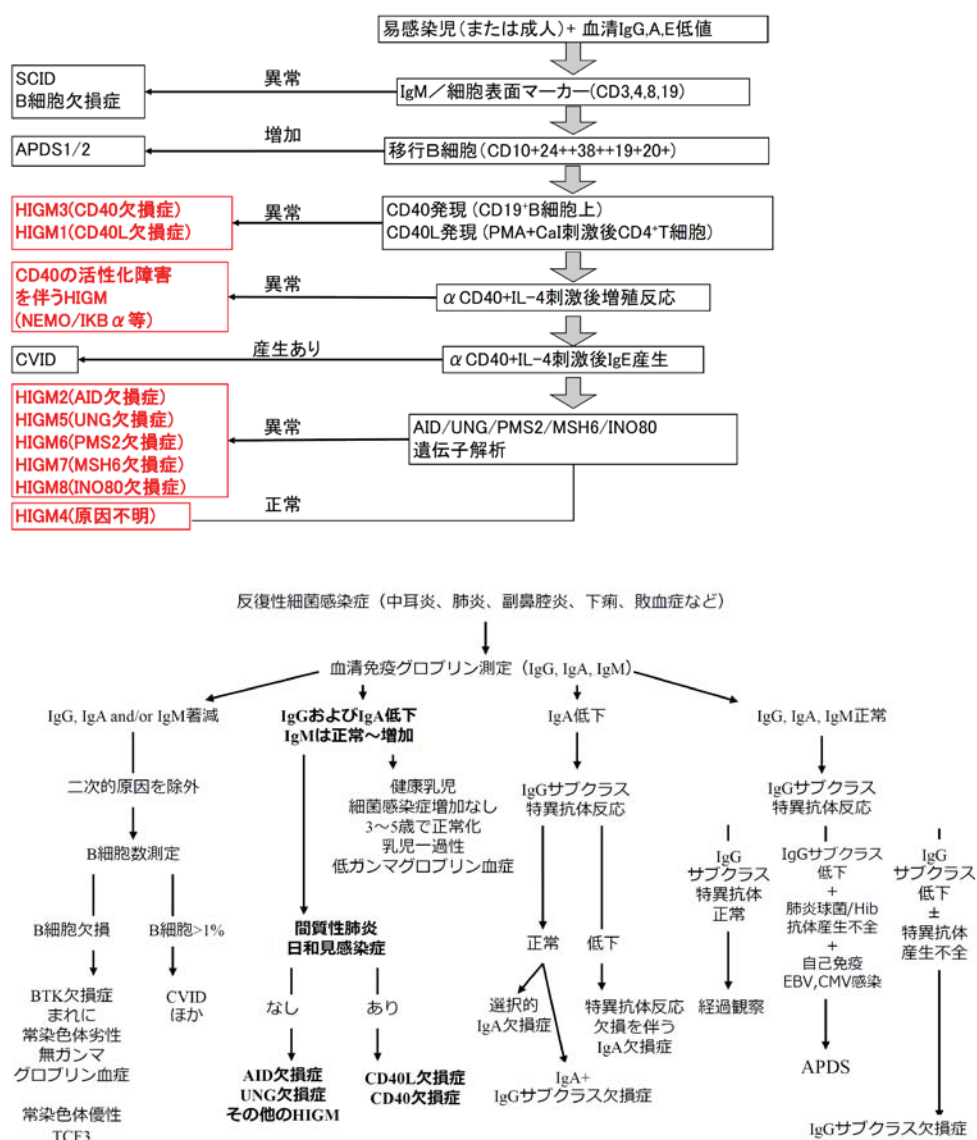
h) 診療上注意すべき点

HIGM1/3 では、T 細胞機能不全を伴うため、各種日和見感染症の罹患が報告されており、臨床的に重症なことが多い。HIGM1 に好発する PCP や、クリプトスポリジウム感染による硬化性胆管炎・肝不全は致命的である。特に乳児期に PCP を初発症状とする患者が多い。

図 クラススイッチに必要な刺激とその障害による HIGM の分類



フローチャート



Bousfiha AA, et al. J Clin Immunol 2015.を改変

チェディアック・東 (Chédiak-Higashi) 症候群

a) 疾患概要

チェディアック・東症候群 (Chédiak-Higashi syndrome; CHS) は、細胞内蛋白輸送にかかわる *CHS1/LYST* 遺伝子の異常により引き起こされる先天性免疫不全症である。常染色体劣性遺伝形式をとる。最近は、色素脱失を伴う家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) の一つに分類されている。

CHS1/LYST 蛋白は、ライソゾームの細胞内生成や輸送に関わり、細胞内顆粒輸送や微小管機能調節に重要な役割を果たしている。このため CHS では、NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞の細胞傷害活性や脱顆粒の低下を認めるほか、食細胞、特に好中球の減少や機能異常を示す。また白血球内には、ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性の巨大顆粒が出現する。メラニン細胞の色素顆粒異常により部分的白子症が引き起こされる。

b) 疫学

非常にまれである。過去 20 年間に於いて世界で 500 例以下であるとされる。最近の全国調査によると、本邦の患者数は 15 例と報告されている (Pediatr Blood Cancer. 2013;60:1582-6.)。

c) 診断の手引き

臨床症状と検査所見を満たし、*CHS1/LYST* 遺伝子変異がある場合に CHS と診断する。

A. 臨床症状

1. 皮膚、毛髪、眼における部分的白子症
2. 一般化膿菌に対する易感染性
3. 知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常 (ただし幼少期には目立たず、進行性)
4. 出血傾向
5. 血球貪食症候群 (HPS) /血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の合併

B. 検査所見

1. 白血球内の巨大顆粒 (ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性)
2. NK 細胞活性の低下
3. 細胞傷害性 T 細胞の機能障害
4. *CHS1/LYST* 遺伝子変異

C. 特殊検査

1. NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞の脱顆粒障害
2. 毛髪は銀色の特異な光沢を示し、顕微鏡でメラニン色素の集塊 (pigment clumping) が観察される

D. 鑑別診断

1. 鑑別疾患として Gricelli 症候群 2 型、Hermansky-Pudlak 症候群 2 型があげられる
2. 部分的白子症を伴う先天性免疫不全症で、白血球内の巨大顆粒を認める場合、本

症の可能性が高い

3. 病的な *CHS1/LYST* 遺伝子変異が認められれば、確定診断される

d) 合併症

悪性腫瘍を合併しやすい。Accelerated phase には、発熱・肝脾腫・血球減少などを伴う HPS/HLH を引き起こし予後不良となる場合がある。

e) 重症度分類

感染症や神経系の異常が認められれば重症である。*CHS1/LYST* 遺伝子の機能喪失型変異の場合、重症型を示す場合が多い。一方、ミスセンス変異で機能が一部残存するような場合には、臨床症状が比較的軽微となる。しかし、易感染性がほとんどなく、HPS/HLH を合併しない症例においても、思春期以降に神経症状が進行することが多く、CHS と診断されれば基本的に重症として経過観察が必要と考えられる。

f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。Accelerated phase に進展する前に施行されることが望ましく、同 phase で行くと予後不良となる。Accelerated phase に対しては HLH に準じた治療を行い、寛解を得てから移植を行う。造血幹細胞移植を受けた 35 例の海外の成績では、5 年生存率は 62%と報告されている (Bone Marrow Transplant. 2007;39:411-415.)。造血幹細胞移植により血液あるいは免疫学的な症状は改善されるが、神経学的予後の改善は見込めないとされる。

感染症に対しては適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬治療を行う。また、反復感染を予防するための抗菌薬予防投与や歯科治療や侵襲的処置の前の抗菌薬予防投与を検討する。生ワクチンは、細胞性免疫不全を伴うため禁忌である。不活化ワクチンも疾患活動性に影響する可能性が否定できないため、基本的に行わない方がよいが、患者の免疫能などをもとにして、患者ごとに決定する。

部分的白子症に対しては、日焼けと皮膚癌を予防するため紫外線対策を行う。眼を守るためサングラスを使用する。神経症状は進行性であり、年長の患児はリハビリテーションを早期から開始することが望まれる。

侵襲的処置を行う前の出血傾向のコントロールに、デスマプレシンの経静脈的投与が有効とされる。また出血傾向を助長する可能性があり、NSAIDs の使用は避ける。

g) 予後、成人期の課題

神経症状の進行や悪性腫瘍の合併を認めることがあり、長期的な診療および支援対策が必要である。

h) 診療上注意すべき点

易感染性が目立たず思春期や成人で診断される非典型例が存在する。また、*CHS1/LYST* 遺伝子変異が同定されない症例が報告されており、他の遺伝子異常が原因の CHS が存在する可能性がある。

疾患名(日本語)：自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)

a) 疾患概要

自己免疫性リンパ増殖症候群 (Autoimmune lymphoproliferative syndrome; ALPS) は、アポトーシス (細胞死) の障害によりリンパ球増殖をきたし、リンパ節腫脹や肝脾腫、自己免疫疾患を示す症候群である。FAS 依存の細胞死経路にかかわる FAS、FAS リガンド、カスプー 10 等の遺伝子異常が認められる。CD3⁺ TCR α β ⁺ CD4⁻ CD8⁻ のダブルネガティブ T 細胞の増加が特色である。

近年、ALPS のスペクトラムは広がりをみせている。2015 年の IUIS 分類では免疫調節障害の ALPS の項に、FAS 異常による ALPS-FAS、FAS リガンド異常による ALPS-FASL、カスプー 10 異常による ALPS-Caspase10、カスプー 8 異常による ALPS-Caspase8、FADD 欠損症、PRKC δ 欠損症の 5 疾患が分類されている。また免疫調節障害の別の項目に ALPS V として CTLA4 欠損症が記載されている。さらに、原発性免疫不全症の表現型をとる疾患の中に、FAS 体細胞突然変異による ALPS-SFA、RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD) が分類されている。遺伝子変異が同定されていない ALPS も存在する。

b) 疫学

ALPS-FAS の患者数は、全世界で 500 例近く報告され、本邦では 20 例程度と推定されている。海外の報告によると、ALPS 全体の 72% が ALPS-FAS で最も多く、遺伝子変異が同定されない ALPS が約 20% を占め、その他のものはまれである。また、ALPS-FAS の発症年齢は平均 2.7 歳、50 歳までの生存率は約 85% とされている。

c) 診断基準 (臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など)

A. 臨床症状

持続的なリンパ節腫脹、脾腫ならびに肝腫大が特徴的である。血球系細胞に対する自己抗体が産生され、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症がしばしば認められる。その他の自己免疫異常として、腎炎、肝炎、ぶどう膜炎、関節炎などが知られる。自己免疫病態は主として乳児期に目立ち、成長とともに軽快するものが多いとされるが、一部の症例では成人してから多様な自己免疫疾患の合併が認められる。

B. 診断基準

これまで多く用いられてきた 2009 年の国際ワークショップでの診断基準の改訂版を示す (Blood. 2014;123:1989-1999.)。

○必須項目

1. 慢性的 (6 ヶ月以上続く) 非悪性非感染性のリンパ節腫脹または脾腫
2. CD3⁺ TCR α β ⁺ CD4⁻ CD8⁻ T 細胞 (ダブルネガティブ T 細胞) の増加 (リンパ球全体の 1.5% 以上あるいは CD3⁺ リンパ球の 2.5% 以上)

○補助項目

1. 一次項目
 - 1) リンパ球の Fas 誘導アポトーシスの障害
 - 2) 体細胞または生殖細胞系列での FAS、FASLG、FADD、CASP10 の遺伝子変異
2. 二次項目
 - 1) 血漿 sFASL (>200 pg/mL)
 - 2) 血漿 IL-10 (>20 pg/mL)
 - 3) 血清あるいは血漿ビタミン B12 (>1500 ng/L)

- 4) 典型的免疫組織学的所見 (paracortical T cell hyperplasia)
- 5) 自己免疫性血球減少症 (溶血性貧血、血小板減少あるいは好中球減少)
- 6) 多クローン性 IgG の増加
- 7) 自己免疫の有無に関わらず非悪性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴がある

○診断

必須項目 2 つと補助項目の一次項目 1 つを満たせば、「確定診断」とする。必須項目 2 つと補助項目の二次項目 1 つを満たせば、「診断疑い」とする。

C. 鑑別診断

持続的なリンパ節腫脹、脾腫ならびに肝腫大を認め、自己免疫疾患を合併する場合、ALPS の可能性を考慮する。ALPS の病態の本質に関わる、最も有用な検査は *in vitro* で Fas 誘導アポトーシスの低下である。ALPS の候補遺伝子を解析し診断を確定する。また、最近報告された STAT3 機能獲得型変異によるリンパ増殖・自己免疫も鑑別にあがる。原因不明の自己免疫疾患に悪性リンパ腫を合併した場合には、ALPS および ALPS 関連疾患を鑑別する必要がある。

d) 合併症

悪性腫瘍が最も重要な合併症である。悪性リンパ腫などのリンパ系の悪性腫瘍の発症頻度が高いが、白血病や他臓器の固形腫瘍の合併も起こることが報告されている。ALPS における非ホジキンリンパ腫ならびにホジキンリンパ腫の発症リスクは、対照に比べそれぞれ 14 倍、51 倍と著明に高いことが知られている。リンパ腫のほとんど全ては B 細胞由来であり、発症リスクは加齢とともに増加する。

e) 重症度分類

FAS 遺伝子変異をホモ接合性にもつ症例は最重症の症状を示す。ALPS と診断され、主要な症状や合併症が認められれば重症である。同一家系内で患者と同一の FAS 遺伝子変異を有し、Fas 誘導アポトーシスの低下が認められるにもかかわらず、臨床症状を示さない症例の存在が知られている。そのような症例は軽症と考えられるが、後に悪性腫瘍が発生したとの報告があり、慎重な経過観察が必要と考えられる。

f) 管理方法 (フォローアップ指針)、治療

リンパ球増殖の制御と自己免疫疾患に対する治療が中心となる。血球減少症に対しては、副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン大量療法が用いられる。一部の難治例に、シクロスポリンなどの免疫抑制剤、メルカプトプリン水和物などの抗腫瘍薬が試みられてきたが、最近では、ミコフェノール酸モフェチル、ラパマイシンやリツキシマブの投与が有効とされる。脾摘は、敗血症を起こす危険性が高いため、以前と比べ行われなくなっている。根治療法として造血幹細胞移植が考えられるが、加齢とともに症状が軽快することが多いとされ、適応は限られる。

g) 予後、成人期の課題

自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併を認めることがあり、長期的な診療および支援対策が必要である。

h) 診療上注意すべき点

治療により合併する症状がコントロールされる症例では、生命予後は決して悪くない。ALPS における最も重要な合併症である悪性腫瘍の早期診断と治療は重要な課題である。

X連鎖リンパ増殖症候群

1. 疾患概要

X連鎖リンパ増殖症候群（X-linked lymphoproliferative syndrome: XLP）は Epstein-Barr virus（EBV）に対する特異的免疫応答の欠陥を有する原発性免疫不全症である¹⁻³⁾。現在2つの原因遺伝子が知られ、SLAM-associated protein（SAP）をコードする *SH2D1A* 遺伝子変異による SAP 欠損症^{4,5)}を XLP1、X-linked inhibitor of apoptosis（XIAP）をコードする *XIAP/BIRC4* 遺伝子変異を有する XIAP 欠損症⁶⁾を XLP2 と称する。*SH2D1A* ならびに *XIAP/BIRC4* 遺伝子はいずれも X 染色体長腕 Xq25 に局在し、XLP はその名の通り X連鎖劣性遺伝形式をとる。

2. 疫学

XLP はまれな疾患で、男児 100 万人に 1-2 人程度の頻度で発症する。XLP の約 8 割が XLP1、約 2 割が XLP2 とされているが、わが国では XLP1 が 30 名余り、XLP2 が 20 名余りと相対的に XLP2 の患者の割合が多い³⁾。

3. 診断基準、診断の手引き

1) 臨床症状

原則として男児のみに発症するが、XLP2 では X 染色体不活化の異常による女性例が複数例報告されている^{7,8)}。臨床症状は多彩であり、EBV による致死性的伝染性単核症、血球貪食性リンパ組織球症（hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH）、異常ガンマグロブリン血症が特徴である。XLP1 では、その他に悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎などが認められ、XLP2 に特徴的な症状として、脾腫や炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease: IBD）があげられる（表 1）¹⁾。HLH は EBV 以外に、サイトメガロウイルスや HHV6 感染を契機に発症する場合や、原因微生物が同定されない場合もあり、XLP2 では EBV 以外の原因で反復して発症することが多い。XLP2 における IBD は HLH を発症する以前に初発症状として現れることがあり、しばしば難治である。

表 1 XLP1 と XLP2 の症状

症状	XLP1 (SAP 欠損症)	XLP2 (XIAP 欠損症)
EBV 関連 HLH	45%	49%
EBV 以外による HLH	7%	24%
悪性リンパ腫	26%	0%
低または異常ガンマグロブリン血症	38%	28%
脾腫 (HLH 非罹患時)	7%	88%
炎症性腸疾患	0%	19%

2) 身体所見

HLH を発症すると、高熱、肝脾腫が認められる。XLP2 では HLH に罹患していない場合にも脾腫が認められることがある。

3) 検査所見

HLH を発症すると、汎血球減少、肝障害、凝固障害、骨髄での血球貪食像が認められる。EBV-HLH の急性期には高 IgA/M 血症が認められ、回復期以降に低ガンマグロブリン血症が認められる。XLP1 では EBV 感染の既往が明らかでなく、低ガンマグロブリン血症を呈することがある。

4) 特殊検査

確定診断は *SH2D1A* または *XIAP/BIRC4* 遺伝子解析による。フローサイトメリーによるスクリーニングも有用であり、XLP1 では CD8⁺T 細胞ならびに NK 細胞における SAP 蛋白の発現低下、XLP2 ではリンパ球における XIAP 蛋白の発現低下が認められる (図 1)^{9, 10)}。Vα24⁺Vβ11⁺CD3⁺T 細胞である invariant NKT (iNKT) 細胞は XLP で著減するとされているが、XLP2 では正常な場合もある。XLP2 ではリンパ球のアポトーシス亢進ならびに NOD2 刺激での TNF-α 産生低下が認められる¹¹⁾。

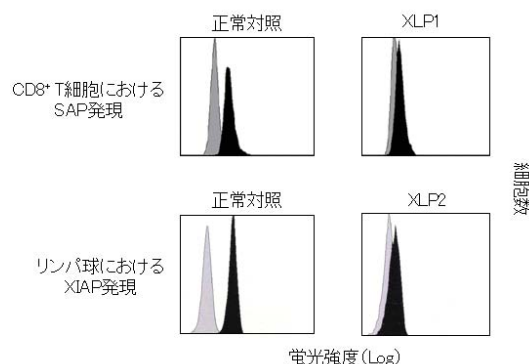


図1 フローサイトメトリーによる細胞内 SAP・XIAP 蛋白の検出

灰色塗りはコントロール抗体、黒塗りは抗 SAP および XIAP モノクローナル抗体による染色を示す。

5) 鑑別診断

XLP1 と XLP2 はお互い鑑別が必要であるが、家族性 HLH (familial HLH: FHL) も鑑別すべきである。ただし典型的 FHL は XLP より発症年齢が早く、EBV 感染を契機に発症することは少ない。また近年 EBV 感染を契機にリンパ増殖症を発症する原発性免疫不全症が次々と明らかにされている (表 2)¹²⁾。ITK 欠損症、CD27 欠損症、Coronin-1A 欠損症、MAGT1 欠損症などである。HLH、リンパ腫、異常ガンマグロブリン血症といった臨床的特徴に加えて慢性 EBV 血症ならびに iNKT 細胞の低下を伴うことがある。ほとんどが常染色体劣性遺伝形式をとるため、まれな疾患であるが、今後はこれらの遺伝性 EBV 関連リンパ増殖症も含めた網羅的診断が必要となってくる。XLP1 では低ガンマグロブリン血症のみを呈し、分類不能型免疫不全症と誤診されていることがある。

表 2 遺伝性 EBV 関連リンパ増殖症

遺伝性疾患	遺伝形式	遺伝子	HLH	リンパ腫	異常ガンマグロブリン血症	慢性 EBV 血症	iNKT 細胞
XLP1 (SAP 欠損症)	XL	<i>SH2D1A</i>	+	+	+	-	↓
XLP2 (XIAP 欠損症)	XL	<i>XIAP</i>	+	-	+	-	正常/↓
ITK 欠損症	AR	<i>ITK</i>	+	+	+	+	↓
CD27 欠損症	AR	<i>CD27</i>	+	+	+	+	正常/↓
MAGT1 欠損症	XL	<i>MAGT1</i>	-	+	+	+	正常
STK4 欠損症	AR	<i>STK4</i>	-	+	+	+	?

Coronin-1A 欠損症	AR	<i>CORO1A</i>	-	+	+	+	↓
APDS	AD	<i>PI3KCD</i>	-	+	+	+	正常
CTPS1 欠損症	AR	<i>CTPS1</i>	-	+	-	+	↓
ALPS-FAS	AD	<i>FAS</i>	+	+	+	+	?

XL, X-linked; AR, autosomal recessive; APDS, activated PI3K δ syndrome; AD, autosomal dominant; ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome.

4. 合併症

XLP1 に伴う悪性リンパ腫は病理学的には Burkitt リンパ腫やびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫で EBV 関連のものがほとんどであるが、まれに EBV 非関連のものもある。XLP2 に伴う IBD は免疫抑制剤や生物学的製剤による治療にしばしば抵抗性である。

5. 重症度分類

XLP1 ならびに XLP2 のいずれの病型でも長期生存例はまれである¹³⁾。免疫グロブリン補充療法や化学療法を行っている患者や造血細胞移植の適応となる患者は重症とする。

6. 管理方法(フォローアップ指標)、治療

臨床病型に応じた治療が必要とされる。致死性伝染性単核症あるいは重症 HLH に対しては、診断後は速やかにシクロスポリン A やエトポシドを中心とした免疫化学療法を行う。特に XLP1 では死亡率が高いので、早急な対応が必要である。XLP2 でしばしば経験する軽症 HLH に対してはステロイド投与にて対応可能である。XLP に生じる EBV 関連 HLH における EBV 感染細胞は B 細胞と考えられており、抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）の有効性が報告されている¹⁴⁾。悪性リンパ腫に対しては通常化学療法が奏功する。低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン補充療法を定期的に行う。XLP2 における IBD はステロイドやアザチオプリンなどの免疫抑制剤や抗 TNF- α 抗体などの生物学的製剤が必要なことが多いが、それでも抵抗性で腸瘻などの外科的介入を必要とすることもまれではない。

唯一の根治療法は造血細胞移植である。XLP1 では骨髄破壊的前処置と非破壊的前処置による移植成績に差はないが、移植関連合併症を抑えるためには骨髄非破壊的前処置による移植が望ましい⁹⁾。XLP2 では骨髄破壊的前処置による移植成績は不良であり、骨髄非破壊的前処置が推奨されている¹⁵⁾。また骨髄非破壊的前処置による造血細胞移植によって XLP2 に合併した IBD の治癒が望める

16)。

7. 予後、成人期の課題

一見 XLP1 に比べて XLP2 の方が軽症だが、長期予後は変わらないとされている¹³⁾。XLP1 においては造血細胞移植を行った場合と行わなかった場合の生存率はそれぞれ 81.4%と 62.5%とされる¹⁷⁾。わが国では造血細胞移植を行わなかった XLP1 患者における長期生存例はない^{3,9)}。

8. 診療上注意すべき点

XLP は HLH の発症後に造血細胞移植を行うと生存率が低下するため、HLH 発症前の移植が望ましい¹⁷⁾。そのためには早期診断が重要である。重症 EBV 関連 HLH、EBV 陽性悪性リンパ腫、EBV 感染後の低ガンマグロブリン血症では XLP1 の可能性があり、反復性 HLH、乳児期発症の難治性 IBD で特に HLH を合併する場合には XLP2 の可能性があるため、XLP のスクリーニングを行うべきである。

文献

- 1) Schuster V, Latour S. X-linked lymphoproliferative diseases. In: Ochs HD, et al. (eds), Primary Immunodeficiency Diseases. 3rd ed, Oxford University Press, New York, 2014: 557-579.
- 2) Tangye SG. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. J Clin Immunol 2014; 34: 772-779.
- 3) Yang X, Miyawaki T, Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Int 2012; 54: 447-454.
- 4) Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. Nat Genet 1998; 20: 129-135.
- 5) Sayos J, Wu C, Morra M, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through co-receptor SLAM. Nature 1998; 395: 462-469.
- 6) Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in human causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. Nature 2006; 444: 110-114.
- 7) Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1131-1141.e9.

- 8) Yang X, Hoshino A, Taga T, et al. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous *XIAP* mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele. *J Clin Immunol* 2015; 35: 244-248.
- 9) Kanegane H, Yang X, Zhao M, et al. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 488-493.
- 10) Yang X, Kanegane H, Nishida N, et al. Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol* 2012; 32: 411-420.
- 11) Ammann S, Elling R, Gyrd-Hansen M, et al. A new functional assay for the diagnosis of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 394-400.
- 12) Veillette A, Pérez-Quintero LA, Latour S. X-linked lymphoproliferative syndromes and related autosomal recessive disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 614-622.
- 13) Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117: 1522-1529.
- 14) Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 2005; 105: 994-996.
- 15) Marsh RA, Rao K, Satwani P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood* 2013; 121: 877-883.
- 16) Ono S, Okano T, Hoshino A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol* (in press).
- 17) Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117: 53-62.

慢性肉芽腫症

慢性肉芽腫症はまだ患者数も少なく、診療ガイドラインに関して、エビデンスレベルを掲げて述べることはできないので、慢性肉芽腫症診療にあたり、知っておくと役に立つ事項についてまとめた。まず、慢性肉芽腫症患者の起こしやすい深部感染症と過剰炎症症候群について、その基礎となる考え方を概説した。また、感染機会を減らすための日常生活の知識、予防薬、細菌感染、真菌感染症、過剰炎症症候群への診療の考え方を述べた¹⁾。最後に現在進行中の根治的治療法ともなる骨髄移植や近く再び脚光を浴びるとされる遺伝子治療について述べる。

1. 深部感染症と過剰炎症症候群の基礎となる考え方

慢性肉芽腫症患者では、特に非 H_2O_2 産生カタラーゼ陽性菌である黄色ブドウ球菌やセパシア菌、セラチア菌などの細菌に罹りやすいのと同時に結核菌、マイコバクテリウム菌などの細胞内寄生菌、さらに真菌にも感染しやすい。食細胞の活性酸素産生ができないことで、細胞外への活性酸素の放出がなく、また細胞内食胞内では活性酸素産生とプロトンの流入による食胞内の PH 低下が十分でなく、酸性下で働く酵素活性が十分に得られないことで食菌が進まない。さらにアスペルギルスに対しては活性酸素が産生されないため NETosis が惹起されず、細胞外部での菌のトラップができない図 1。(NETosis に関しては、autophagy や活性酸素産生を抑制すると apoptosis が誘導されることから、apoptosis が NETosis のバックアップ・プログラムになっているようだ²⁾)

しかし、感染の初期症状は、急速な発熱や臓器症状ではなく、症状を伴わないまたは軽い場合が多い。むしろ CRP や血沈などによる増悪を早く感知し、CT や MRI での画像による確認とフォローが重要である。その原因として、肉芽腫形成や難治性腸疾患など過剰炎症が徐々に進行し、諸臓器症状が出る頃には、かなりそれらが進行していることが考えられる。この過剰炎症の誘因については、図 1 のように、菌体の刺激で、Dectin などのリセプターを介し、種々のシグナルが活性化する³⁾。一方で、活性酸素が産生されないため、Caspase-1 の失活⁴⁾、Keap1/Nrf2 による抗酸化酵素の誘導、Scramblase の活性化 (phosphatidylserin の細胞表面表出に関わる) などの細胞内の抗炎症機構が発揮できないことになる⁵⁾ (図 2)。その結果、炎症状態を抑制できず、過剰炎症状態が進行していることが明らかにされてきている。これらの過剰炎症抑制の意味で、2-6 にも書いた種々の治療法が考案されている。

2. 診療の手引き

2-1. 日常生活の知識、

CGD 患者は普段は気づかない細菌や真菌感染の危険性がある。特に、幼児期や思春期で親元を離れた時に多いと報告されている。不用意に細菌や真菌感染症にかからないようにポイントははっきりして、安全な環境を確保することが重要である。病気のために何事も受け身になりやすいが、環境に注意し、予防薬の定期内服のもと、積極的姿勢で対処できることを願っている。2003 年に行った日本の患者へのアンケート調査を元に作成した「慢

性肉芽腫症日常生活の手引き」と英国の CGD society (<http://www.cgd-society.org/>), 米国の CGD manual を参考にしていきたい。

2-2. 予防薬

定期的な次の予防投薬と検査で、重症化を防ぐことが重要である。

バクター（スルファメトキサゾール・トリメトプリム；ST 合剤）は食胞内まで、取り込まれ、殺菌作用に関わることが知られており、感染予防に重要である。慢性肉芽腫症では、無作為化比較試験こそないものの、複数の後ろ向き研究で ST 合剤による細菌感染頻度の減少が報告されている。^{1,6,7)} 米国では、ST 合剤として 5mg/kg から 320mg/日を 2 分割して、一生内服している¹⁾。ニューモシスチス肺炎の予防に使われる量は、375mg SMX/75mg TMP/m²、経口、1 日 2 回で、1 週間に連続 3 日間（例、月曜日-火曜日-水曜日）投与するが、これに代わるスケジュールとしては、総用量は同じで、1 日 1 回、1 週間に 3 日、または 1 日 2 回、1 週間を通じて毎日もしくは隔日などがある。慢性肉芽腫症の感染予防でも同様な量が使用されている。

抗真菌剤による感染予防については、イトリゾール 5mg/kg（最大 200mg）/日で明らかな予防効果を示している⁸⁾。

インターフェロン- γ の皮下注射による感染予防については、欧米で大規模な二重盲検試験がなされ、プラセボ群に比べインターフェロン- γ 使用群では 46%から 22%の重症感染予防効果があったとされたが、異論もあり、欧州ではあまり普及していない。日本では全国的な投与試験が行われ、約 1/3 の患者で CRP 低下や感染減少効果が認められ、イムノマックス- γ を一日 1 回 25 万国内標準単位/m²を週 1～3 回皮下注射している。⁹⁾

2-3. 細菌感染

生後数カ月から非 H₂O₂ 産生カタラーゼ陽性菌である黄色ブドウ球菌やセパシア菌、セラチア菌などの細菌に感染しやすく、皮膚膿瘍、リンパ節膿瘍、肝臓膿瘍、肺炎、骨髄炎、脳膿瘍、時に敗血症を示す。ブドウ球菌では皮膚、リンパ節、肝臓、骨髄などの膿瘍を、セパシア菌は肺炎、敗血症を、セラチア菌では骨髄炎、皮下膿瘍や敗血症が知られている。初期の対応としては、経験的治療として抗生剤を用いるが、培養の結果で抗生剤の選択が必要である。細胞内殺菌機構が十分でないので、治療が長引くことが多い。ブドウ球菌感染では、一般に 50%以上がメチシリン耐性（MRSA）とされ、全て β ラクタム系薬に耐性で、MRSA 感染の場合には、バンコマイシン、テイコプラニンなど「MRSA 感染症ガイドライン」に沿って治療する。

確定診断後上記のような生活環境の整備や予防的投薬に関わらず、ブドウ球菌感染による皮膚、リンパ節、肝臓、また稀だが肺感染症などに感染することもあり予防の限界がある。普段は上気道症状では広範囲抗生剤であるニューキノロン系のシプロキササンや、消化器症状には全ての偏性嫌気性菌およびある種の寄生原虫（例、腔トリコモナス、赤痢アメーバ、ランブル鞭毛虫）に対して有効なメトロニダゾールが最近処方されている。

2-4. BCG 接種

結核菌、マイコバクテリウム菌などの細胞内寄生菌にも感染しやすい。しかし、T 細胞機能不全やインターフェロン- γ /IL-12 経路の免疫異常症患者が重篤な播種性疾患（BCGosis）になりやすいのに比べると、慢性肉芽腫症では BCG 局所や所属リンパ節に留まりやすい傾向にある（BCGitis と便宜的に命名している）。

日本での BCG 接種が 2 ヶ月からとなり、BCGitis に感染する確率が増加したと考えられ、接種期間が 5～8 ヶ月（1 歳未満）に変更された。BCGitis の治療については BCG 接種部位の局所の変化のみでは INH を 3-6 ヶ月、所属リンパ節腫大を伴う

場合 INH と RFP 併用を 3-6 ヶ月間、播種性 BCG に重症化した場合、INH, RFP に加え SM を 6-12 ヶ月間投与する。播種性の場合、IFN- γ の併用も考慮する。

<http://pidj.rcai.riken.jp/CGD-BCG.pdf>

2-5. 真菌感染症

慢性肉芽腫症で感染しやすい真菌として図 2 のようなアスペルギルスやカンジダが知られている。予防投与としては、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」に従って、フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾールが副作用を考慮の上使用されている。 β -D グルカン、カンジダマンナン抗原、アスペルギルス GM 抗原などの検査が重要である。

侵襲性アスペルギルス症と診断できた際には、予防薬を増量点滴静注に切り替えか、アムフォテリシン・リボゾーム製剤、ボリコナゾールとミカファンギンまたはカスポファンギン点滴静注の併用を試みる。

カンジダ血症及び播種性カンジダ症と診断された際は、ミカファンギン点滴静注、アムフォテリシン・リボゾーム製剤とカスポファンギン点滴静注などが追加されている。

2-6. 過剰炎症症候群への対応

肉芽腫が生じた症例の内科的治療としては明確な指針は無く、まだ試行錯誤の治療となっている。十分な抗生剤投与後増悪がないことを確認し、抗生剤、抗真菌剤を投与しながら、プレドニゾロン 1mg/Kg の短期投与（1 週間）その後漸減投与による報告がなされている⁹⁾。

最近、CGD 腸炎に関しては、ステロイドが有効であるが、長期使用での副作用（肥満、骨粗鬆症、発育障害、易感染性）が問題である。プレドニゾロン 1mg/Kg/日を 1-2 週、その後 1-2 ヶ月で 0.1-0.25mg/kg/日まで減量する。加えて、ペンタサ（5-aminosalicylates）を中心とした炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel disease; IBD）と同等の治療（azathioprine, 腸管切除など）が試みられている。¹⁰⁾

また、生物学的製剤も試みられており、Uzel らは TNF- α 抑制（Infliximab）にて腸穿孔部の回復はできたが、重症感染を併発している¹¹⁾。Veerdonk らは IL-1R 抑制（anakinra）が autophagy を回復させる事により過剰炎症を抑制できて有用だと述べている¹²⁾。その他、サリドマイドによる NF- κ B 抑制効果を成育医療センターが中心に治験中である。

3. 骨髄移植と遺伝子治療

3-1) 日本では 14 施設でこのような治療で十分な治癒が得られない症例に根治療法を目指して骨髄移植が行われている。柳町らは 2014 年度までの TRUMP データを基に 92 名の慢性肉芽腫症の骨髄移植について報告している（TRUMP 報告 2016）。骨髄移植治療例は 2000 年以降年間約 5 例づつなされ、3 年間の生存率は 78% であった。統計的には 1) 骨髄幹細胞・臍帯血幹細胞移植間（ $p < 0.01$ ）では前者の方が有意に優れていた。しかし、2) 骨髄非破壊的・破壊的造血幹細胞移植間（ $p = 0.08$ ）、3) 血縁・非血縁ドナー間（ $p = 0.33$ ）、4) 完全ドナー・混合キメラ間、5) 30 歳代以上を除く移植時年齢での成績には p 値で有意差がないという結果となっている。

3-2) 慢性肉芽腫症の遺伝子治療については、Retro virus による遺伝子治療で、多くの試みがなされ、確かに初期の治療効果は確認されるものの、遺伝子導入された造血幹細胞に growth advantage がなく、効果が持続できないことが問題となっていた。しかし、Lenti virus ベクターにより、増殖期に誘導することなく遺伝子導入ができることによる効果が確認されてきており、大いに期待されている。

4. その他

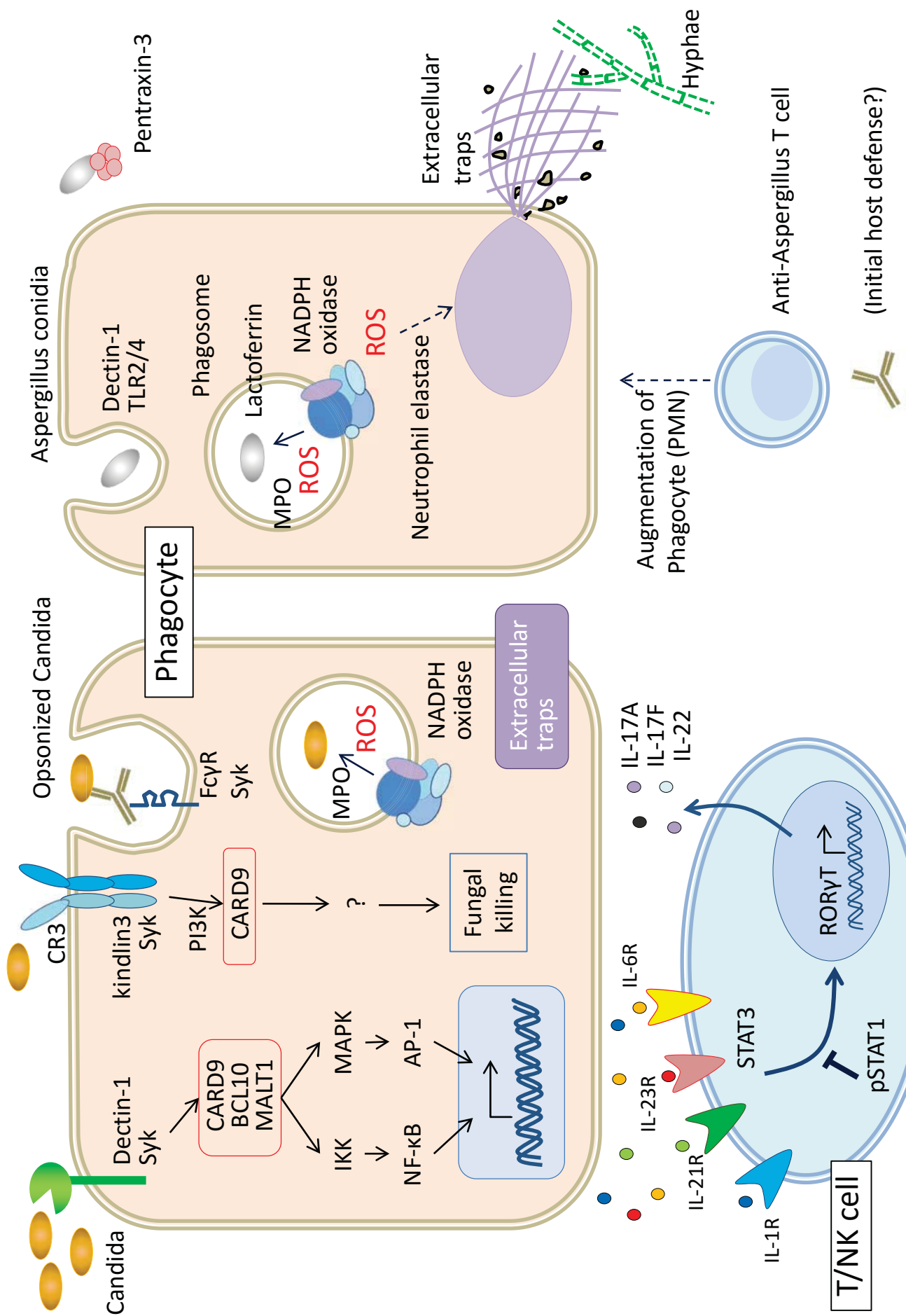
遺伝子変異の分類も進み、その予後との関係など、今後もっと詳しくわかってくると思われる。また肉芽腫の病態解析が進み、新たな方法（CGD 腸炎に対するサリドマイド療法、アナキンラなど抗サイトカイン療法¹²⁾、Pioglitazone などミトコンドリア活性酸素を利用した療法¹³⁾、活性酸素を炎症局所で促す酵素補充療法）が試みられている。

査読をしてもらった水上智之先生（国立病院機構熊本医療センター小児科）、西村豊樹先生（宮崎大学小児科学分野）に深謝します。

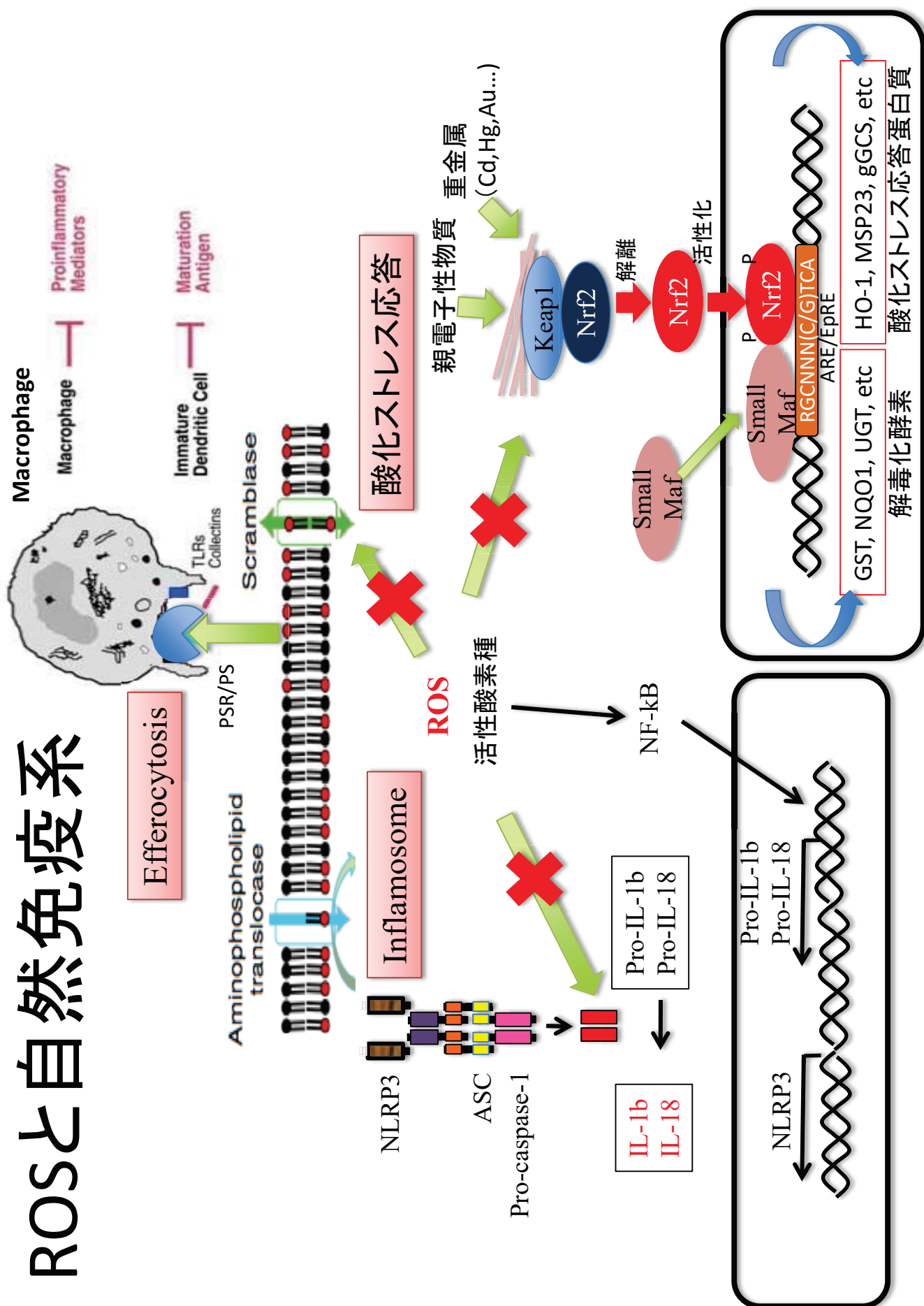
文献

- 1) Leiding JW, Holland SM.: Chronic Granulomatous Disease. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2012 Aug 9 [updated 2016 Feb 11].
- 2) Remijsen QI, Vanden Berghe T, Wirawan E, Asselbergh B, Parthoens E, De Rycke R, Noppen S, Delforge M, Willems J, Vandenabeele P. Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy and superoxide generation. *Cell Res.* 2011 Feb;21(2):290-304.
- 3) Schäppi M, Deffert C, Fiette L, et al., Branched fungal beta-glucan causes hyperinflammation and necrosis in phagocyte NADPH oxidase-deficient mice. *J Pathol.* 214(4): 434-44. 2008
- 4) van de Veerdonk FL, Smeekens SP, Joosten LA, et al., Reactive oxygen species-independent activation of the IL-1beta inflammasome in cells from patients with chronic granulomatous disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107(7): 3030-3. 2010
- 5) Frasn SC, Berry KZ, Fernandez-Boyanapalli R, et al., NADPH oxidase-dependent generation of lysophosphatidylserine enhances clearance of activated and dying neutrophils via G2A. *J Biol Chem.* 283(48): 33736-49. 2008
- 6) Margolis DM, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 162:723-726, 1990
- 7) Kobayashi Y, et al: Treatment of seven cases of chronic granulomatous disease with sulfamethoxazole-trimethoprim(SMX-TMP). *Eur J Pediatr* 127:247-254, 1978
- 8) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, Eisenstein EM, Turner ML, DeCarlo ES, Starling JM, Holland SM., Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003 Jun 12;348(24):2416-22.
- 9) 崎山幸雄ほか: 慢性肉芽腫症におけるインターフェロン- γ 長期投与の感染抑制効果——国内32施設共同研究報告 日本小児科学会雑誌, 1994, 98(5), 1048-50
- 10) Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan;104(1):117-24.
- 11) Uzel GI, Orange JS, Poliak N, Marciano BE, Heller T, Holland SM. Complications of tumor necrosis factor- α blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis.* 2010 Dec 15;51(12):1429-34.
- 12) de Luca A, et al., IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Mar 4;111(9):3526-31.

- 13) Fernandez-Boyanapalli RF, et al., Pioglitazone restores phagocyte mitochondrial oxidants and bactericidal capacity in chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):517-527.



ROSと自然免疫系



メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

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。原因遺伝子により様々な遺伝形式を示し、常染色体優性遺伝(2遺伝子)、常染色体劣性遺伝(7遺伝子)、伴性劣性遺伝(2遺伝子)が報告されている。細胞内寄生菌の排除にIFN- γ が重要であり、患者の多くはIFN- γ 産生障害(*IL12B*, *IL12RB1*, *TYK2*, *ISG15*, *RORC* 遺伝子異常)、ないしはIFN- γ 作用障害(*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB* の遺伝子異常)を認める^{1,2)}。遺伝子解析が確定診断に重要で、MSMD患者の約半数で何らかの遺伝子変異が同定される。一方で、残りの症例は未だ原因が不明である。

疫学

非常に稀な原発性免疫不全症である。本邦から、少なくとも常染色体優性遺伝(AD) *IFNGR1* 部分欠損症(7例)、常染色体劣性遺伝(AR) *IFNGR2* 異常症(1例)、AD *STAT1* 部分欠損症(3家系8症例)、X連鎖劣性(XR) NEMO 異常症が報告されている³⁻⁷⁾。AD *STAT1* 部分欠損症や *IL12RB1* 異常症などでは不完全浸透が知られており、遺伝子変異を有する無症状保因者が存在する⁸⁾。全世界的な調査では、遺伝子変異を認めたMSMD症例では、*IL12RB1* 異常症(44%)、AD *IFNGR1* 部分欠損症(17%)、AR *IL12B* 異常症(12%)の順で頻度が高いと報告されている¹⁾。

診断基準、診断の手引き

1) 臨床症状、身体所見

以下の主要症状のうち1つ以上を満たし、かつT細胞障害を伴う既知の原発性免疫不全症、慢性肉芽腫症が否定される。

- ・BCG接種後に播種性BCG感染症をきたす。
- ・BCG、非定型抗酸菌(NTM)感染による播種性感染症や多発性骨髓炎をきたす。
- ・難治性・反復性のBCG感染症、NTM感染症をきたす。

2) 検査所見

1. 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。
2. 遺伝子検査(*IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC*)が診断に有用。診断、検査はPrimary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)

(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォーム、ないしは近くの免疫不全症相談施設に相談いただきたい。ただし、約半数の症例で既知の責任遺伝子に変異を認めることに留意が必要である。

3) 特殊検査

1. 遺伝子検査にて未知の変異が同定された場合、FACS による IFN- γ R1 の発現低下 (AD *IFNGR1* 部分欠損症では IFN- γ R1 発現亢進)、IL-12R β 1 の発現低下、IFN- γ 刺激に対する STAT1 のリン酸化低下などの機能検査による変異の質的評価が診断確定に有用である^{6,9)}。

4) 鑑別診断

1. 多発性骨髄炎をきたしランゲルハンス細胞組織球症との鑑別が必要なことがある¹⁰⁾。
2. 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¹¹⁾。

合併症

播種性 BCG 感染症や NTM 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存在する。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 遺伝子異常によるものではヘルペス属を中心としたウイルスに対する易感染性を、IL12RB1、IL12B や RORC 遺伝子異常によるものではカンジダに対する易感染性 (慢性皮膚粘膜感染) を合併する^{2,8,12-14)}。ISG15 遺伝子異常では、てんかん、大脳基底核の石灰化を合併する¹⁵⁾。

重症度分類

欠損分子の機能障害の程度により重症度は異なる。AR *IFNGR1* 完全欠損症、AR *IFNGR2* 完全欠損症は重症で、造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。他の症例でも、抗酸菌感染は難治性・反復性で、長期の抗生剤投与が必要な場合が多い。

管理方法 (フォローアップ指針)、治療

播種性 BCG 感染症では、イソニアジド (INH)、リファンピシン (REF)、ストレプトマイシン (SM) が投与される。12 ヶ月以上の治療が必要な場合が多い。*M. bovis* BCG はピナジナミド (PZA) に耐性を示すため注意が必要である。NTM に対しては、クラリスロマイシン (CAM)、エタンブトール (EB)、REF、SM、カナマイシン (KM) が有効で、少なくとも 1 年程度の治療が必要となる。IFN- γ 産生障害がある場合は IFN- γ の投与が治療に有効である。IFN- γ に対する反応性が低下する AD *IFNGR1* 部分欠損症でも IFN- γ 投与は有効と報告されており、そのような症例では 125-200 万単位/m²/week (週 1-2 回で投与) の大量投与が行われている^{16,17)}。一方で AR *IFNGR1* 完全欠損症、AR *IFNGR2* 完全欠損症では、抗菌薬

による抗酸菌のコントロールが困難で、造血幹細胞移植が行われる¹⁾。

予後、成人期の課題

抗酸菌感染のコントロールが可能な症例の予後は比較的良好である。AD *STAT1* 部分欠損症、AD *IFNGR1* 部分欠損症では、児の家族解析から両親の罹患状態が判明することがある。そのような罹患者において、慢性の多発性骨髄炎の影響で骨痛、骨変形を合併する場合があります。注意が必要である。

診療上注意すべき点

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、貧血等を主症状とし、細胞内寄生菌感染の診断が困難な症例があるので注意が必要である。
2. 多発性骨髄炎をきたし、生検組織から抗酸菌の検出が困難な症例があるので注意が必要である。

文献

- 1) Bustamante J, et al.: Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol* 26: 454-470, 2014.
- 2) Okada S, et al.: IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic *RORC* mutations. *Science* 349: 606-613, 2015.
- 3) Hoshina T, et al.: Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31: 309-314, 2011.
- 4) Okada S, et al.: The novel *IFNGR1* mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-gamma receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-gamma signal transduction. *J Med Genet* 44: 485-491, 2007.
- 5) Tsumura M, et al.: Dominant-negative *STAT1* SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Hum Mutat* 33: 1377-1387, 2012.
- 6) Hirata O, et al.: Heterozygosity for the Y701C *STAT1* mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. *Haematologica* 98: 1641-1649, 2013.
- 7) Imamura M, et al.: Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic *NEMO* mutation. *J Clin Immunol* 31: 802-810, 2011.
- 8) de Beaucoudrey L, et al.: Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 89: 381-402, 2010.

- 9) Jouanguy E, et al.: A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 21: 370-378, 1999.
- 10) Edgar JD, et al.: Interferon-gamma receptor deficiency mimicking Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 139: 600-603, 2001.
- 11) Browne SK, et al.: Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 367: 725-734, 2012.
- 12) Prando C, et al.: Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 92: 109-122, 2013.
- 13) Kreins AY, et al.: Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 212: 1641-1662, 2015.
- 14) Minegishi Y, et al.: Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 25: 745-755, 2006.
- 15) Zhang X, et al.: Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 517: 89-93, 2015.
- 16) Takeda K, et al.: Augmentation of antitubercular therapy with IFNgamma in a patient with dominant partial IFNgamma receptor 1 deficiency. *Clin Immunol* 151: 25-28, 2014.
- 17) Sharma VK, et al.: Disseminated Mycobacterium avium complex infection in a child with partial dominant interferon gamma receptor 1 deficiency in India. *J Clin Immunol* 35: 459-462, 2015.

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

a) 疾患概要

NF- κ B シグナル伝達障害に関連する分子の異常により、外胚葉の発生に重要な *ectodysplasin* 受容体からのシグナル伝達障害による外胚葉形成不全（歯牙欠損／萌出不全・円錐状歯、発汗低下や無汗症、粗な頭髪や眉毛）を呈し、TNF- α 受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 等からのシグナル伝達障害によって免疫不全を呈することを特徴とする疾患である。ほとんどが NEMO（nuclear factor- κ B essential modulator）をコードする *IKBKG* 遺伝子異常によって発症し、X 連鎖劣性遺伝形式をとる。まれに I κ B α をコードする *NFKBIA* 遺伝子の異常によって発症し、その場合常染色体優性遺伝子形式をとる。自然免疫、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも異常が認められるが、その臨床像や重症度は症例により多彩である。ほとんどの症例において莢膜多糖体に対する抗体産生不全を認め、ヘルペスウイルスや抗酸菌に対する易感染性もみられる。カンジダなどの真菌やニューモシスチス・イロベチイによる重症感染症を呈する場合もある。また他の合併症として難治性の炎症性腸疾患の合併頻度が高く、まれにはリンパ浮腫や大理石病が合併する。

b) 疫学

まれな疾患であり、出生男児 25 万人に 1 人と報告されている。

c) 診断基準、診断の手引き（臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など） 診断の手引き

1) 臨床症状・身体所見

以下の臨床症状を認めた場合に本疾患を疑う。ただし、歯牙の放出や毛髪の発達が不十分である乳児期早期には外胚葉形成不全の判定は難しい。

i) 外胚葉形成不全

皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の 3 つのうち少なくとも 2 つの形成異常を認める場合を外胚葉形成不全という。皮膚は、汗腺の無形性はたは低形成によって乾燥し、皺が多く色素が少ない。アトピー性皮膚炎の合併頻度が高い。毛髪は粗で細かく色素が少ない。眉毛や睫毛、体毛は薄いか欠損する。歯牙の異常としては、完全無歯症または歯牙萌出遅延を伴う部分欠損、円錐状歯が認められる。顔貌の特徴は、眼上部の隆起を伴う前頭部の突出、頬部の平坦化、低い鼻梁、厚く外にめくれた唇、眼周囲のしわと色素過剰、突出した耳、耳介低位である。唾液や涙の分泌量は少なく、食道胃逆流現象の頻度が多いことが知られている。

ii) 免疫不全

TNF- α 受容体、IL-1 受容体、Toll 様受容体、T 細胞受容体、CD40 等からのシグナル伝達障害が原因である。従って、自然免疫不全、細胞性免疫不全、液性免疫不全の症状による易感染性がみられ、細菌、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス）、真菌・ニューモシスティス肺炎、抗酸菌などによる感染症がおこりやすい。特に、胸膜多糖体に対する抗体産生不全のため、肺

炎球菌感染症やインフルエンザ菌感染症がおこりやすい。易感染性が強い例では、一般ウイルスを含めた重症感染症がおこり、早期の造血幹細胞移植を要する場合がある。

2) 検査所見

本疾患は重症例を除くと、他の複合型免疫不全症や抗体産生不全と異なり、一般的な免疫学的検査では所見に乏しい。液性免疫の異常としては、血清 IgG 低値、高 IgM・IgA・IgD 血症を呈することが多く、特異抗体産生能の低下、肺炎球菌特異的 IgG 産生能の低下を認める場合がある。*IKBKG* 遺伝子異常では NK 活性が低下することが多い。

3) 特殊検査

Toll 様受容体 3 以外の Toll 様受容体や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達障害が確認できる。例として、末梢血単核球を lipopolysaccharide で刺激し培養上清中のサイトカイン濃度を測定すると、健常者と比較して著しい低下が認められる。簡易な方法としては、末梢血を LPS で刺激して 4 時間後の単球内 TNF- α 産生をフローサイトメーターで測定すると、患者では単球の TNF- α 産生が減少している。この疾患では、*IKBKG* 遺伝子あるいは *NFKB1A* 遺伝子の塩基配列の異常が認められるが、遺伝子検査の際には、*IKBKG* 遺伝子の偽遺伝子に注意して判定を行う必要がある。

4) 鑑別診断

外胚葉形成不全症は、*ED1* 遺伝子や *ED1* 受容体遺伝子異常によってもおこるので鑑別する必要がある。これらの場合には免疫不全は呈さない。NF- κ B 経路の異常として、*IRAK4* 欠損症や *MyD88* 欠損症や、*HOIL-1* 欠損症、*HOIP* 欠損症、*IKBKB* 欠損症などが鑑別診断として重要である。乳幼児期に炎症性腸疾患を発症しやすい点からは、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、IL-10 欠損症、IL-10 受容体欠損症、*XIAP* 欠損症などを鑑別する必要がある。

診断基準

- ① 皮膚、歯牙、皮膚付属器（毛髪、爪、エクリン汗腺、皮脂腺）の 3 つのうち少なくとも 2 つの形成異常に由来する症状を認め、NF- κ B 経路のシグナル伝達障害が機能検査によって確認された場合。
- ② 外胚葉形成不全および易感染性の症状の有無に関わらず、NF- κ B 経路のシグナル伝達障害につながる *IKBKG* 遺伝子あるいは *NFKB1A* 遺伝子の異常を認める場合。

d) 合併症

① 炎症性腸疾患・自己免疫疾患

この疾患では、炎症性腸疾患や自己免疫疾患が起こりやすく、*IKBKG* 遺伝子の異常では 25%で炎症性腸疾患を合併する。炎症性腸疾患は乳幼児期に発症し、難治性の下痢・血便を呈し、成長障害をきたす。炎症性腸疾患を合併した場合、コントロール困難であることが多い。抗 TNF 療法が有効であるとの報告もあるが、免疫抑制によって易感染性を悪化させる可能性があるため、注意が必要である。

② 大理石病・血管形成異常

NF- κ B シグナル伝達障害によって、破骨細胞の分化障害がおこり大理石病が発症することがある。この場合、重症感染症を併発しやすいため、通常、造血幹細胞移植の適応である。また、VEGF 受容体 3 からのシグナル伝達にも NF- κ B が関与していることから、このシグナル伝達障害によってリンパ管浮腫がおこることがある。

e) 重症度分類

重症

重症感染症など、この疾患の病態を基に生じた 1 週間以上持続する徴候に対して、過去 5 年間に 1 回以上入院治療を行った場合。明確な液性免疫不全症の所見を基に、ガンマグロブリンの定期的補充が必要な場合。炎症性腸疾患などの慢性の消化器病変や自己免疫疾患、大理石病、リンパ管浮腫を合併している場合。

中等症

外来での感染症予防療法等のみで長期的に治療可能である場合。

軽症

感染症予防などの治療が必要でない場合。

f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

特異抗体産生不全に伴う易感染性があるため、多くの場合、ガンマグロブリンの定期的補充が必要である。抗真菌剤や ST 合剤によって真菌やニューモシスチス・イロベチイの感染予防を行うことが推奨される。また、感染症に罹患した場合には治療開始が遅れると重症化しやすいことに注意が必要である。重症感染症を繰り返す場合には造血幹細胞移植を要する。炎症性腸疾患を発症した場合の造血幹細胞移植の有効性は明らかではない。重症感染症や合併症があると移植成績に影響するため、移植時期を十分考慮する必要がある。

g) 予後、成人期の課題

長期的予後はまだ明らかではない。感染症や腸管合併症のコントロールが長期予後に大きく影響していると考えられる。

h) 診療上注意すべき点

BCG 接種後に BCG 感染症がおこるため、BCG は禁忌である。

IRAK4 欠損症

a) 疾患概要

Toll 様受容体や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達を担う細胞内蛋白である interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) が欠損しておこる自然免疫不全症であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。獲得免疫が未熟である乳幼児期に、化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎/骨髄炎、深部組織膿瘍などの重症ないわゆる侵襲性細菌感染症がおりやすい。他方、易感染性はしだいに軽くなり、8 歳以降の感染症での死亡や 14 歳以降での重症感染症はほとんどないと報告されている。

b) 疫学

まれな疾患であり、国内では 6 家系 10 人の患者が確認されている。海外からは 50 名以上の報告がある。ただし、この疾患は特異的症状や臨床検査所見に乏しく、侵襲性細菌感染症の一部にはこの疾患を背景としている場合が含まれていると考えられ、IRAK4 欠損症の診断に至っていない場合が想定されることから、頻度はこれよりも高いことが推定される。国内患者では Exon2 の 1 塩基挿入による frame shift 変異によることがほとんどであり、創始者効果と考えられる。

c) 診断基準、診断の手引き（臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など） 診断の手引き

1) 臨床症状・身体所見

新生児期に臍帯脱落遅延を呈することが多い。乳幼児期に侵襲性細菌感染症に罹患しやすい。対照的に気道感染症の頻度は高くない。感染症発症早期から適切な治療をしているにも関わらず、急速に進行し救命できない事も多く、重症感染症により約半数が死亡する。化膿性髄膜炎を繰り返すことも少なくない。起炎菌は肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌の 4 菌種がほとんどを占め、特に国内の患者では肺炎球菌による化膿性髄膜炎が多い。

2) 検査所見

検査所見には特異的なものはないが、侵襲性細菌感染症の際に、白血球増加や CRP の上昇が遅れる傾向がある。化膿性髄膜炎では、髄液細胞数や蛋白上昇が軽度であること場合もある。細胞性免疫能や液性免疫、好中球機能検査には異常を認めない。

3) 特殊検査

Toll 様受容体 3 以外の Toll 様受容体や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達障害が確認できる。例として、末梢血単核球を lipopolysaccharide で刺激し培養上清中のサイトカイン濃度を測定すると、健常者と比較して著しい低下が認められる。簡易な方法としては、末梢血を LPS で刺激して 4 時間後の単球内 TNF- α 産生をフローサイトメーターで測定すると、患者では単球の TNF- α 産生が著しく減少している。この疾患では IRAK4 遺伝子の塩基配列の異常が認められる。

4) 鑑別診断

NF- κ B 経路の異常として、MyD88 欠損症や、HOIL-1 欠損症、HOIP 欠損症、IKBKB

欠損症などが鑑別診断として重要である。また、肺炎球菌の侵襲性感染症が起こりやすい点から、無脾症や無ガンマグロブリン血症、慢性肉芽腫症などの原発性免疫不全症を鑑別する必要がある。MyD88 欠損症とは遺伝子検査以外の方法では鑑別は困難である。

診断基準

臨床症状の有無に関わらず、*IRAK4* 遺伝子異常により Toll 様受容体や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達が欠損することが確認されたものを *IRAK4* 欠損症と診断する。同じ家系に遺伝子診断がされた患者がいる場合、NF- κ B 経路の異常が機能的に確認できれば、遺伝子検査結果がなくても診断確定とする。

d) 合併症

化膿性髄膜炎などの侵襲性細菌感染症に伴う合併症がみられる。

e) 重症度分類

すべての患者で 13 歳までは重症とする。それ以降は軽症とするが、過去 2 年以内に侵襲性細菌感染症を発症した場合には重症とする。また侵襲性細菌感染症の結果、神経学的後遺症を残した場合には重症とする。

f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

IRAK4 欠損症と診断されれば、学童期までは感染症に対する十分な予防を行う。ペニシリン系抗菌剤または ST 合剤の予防内服を行う。ガンマグロブリンの定期的補充も有効であると考えられている。肺炎球菌ワクチンの接種は、肺炎球菌による侵襲性細菌感染症予防のため極めて重要である。*IRAK4* 欠損症患者に対するこれらの細菌感染症予防法は極めて有効である。感染症発症後は早期に抗生剤の静脈内投与を行う必要がある。ただし、侵襲性細菌感染症を発症した場合、早期に適切な治療を行っても効果がない場合も多く死亡率も高い。

g) 予後、成人期の課題

学童期を過ぎると重症感染症は発症しなくなる。

h) 診療上注意すべき点

侵襲性細菌感染症を繰り返す場合、急速な経過を取った場合、同胞に侵襲性細菌感染症の家族歴がある場合にはこの疾患を疑い、早期に診断することが重要である。

MyD88 欠損症

a) 疾患概要

Toll 様受容体や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達を担う細胞内蛋白である Myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) が欠損しておこる自然免疫不全症であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。獲得免疫が未熟である乳幼児期に、化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎/骨髄炎、深部組織膿瘍などの重症ないわゆる侵襲性細菌感染症がおこりやすい。他方、易感染性はしだいに軽くなり、8 歳以降の感染症での死亡や 14 歳以降での重症感染症はほとんどないと報告されている。

b) 疫学

非常にまれな疾患である。国内ではまだ報告がない。海外からは 20 例以上の報告がある。

ただし、この疾患は特異的症候や臨床検査所見に乏しく、侵襲性細菌感染症の一部にはこの疾患を背景としている場合が含まれていると考えられ、MyD88 欠損症の診断に至っていない場合が想定されることから、頻度はこれよりも高いことが推定される。

c) 診断基準、診断の手引き（臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など） 診断の手引き

1) 臨床症状・身体所見

乳幼児期に侵襲性細菌感染症に罹患しやすい。対照的に気道感染症の頻度は高くない。感染症発症早期から適切な治療をしているにもかかわらず、急速に進行し救命できない事も多く、重症感染症により約半数が死亡する。化膿性髄膜炎を繰り返すことも少なくない。起炎菌は肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌の 4 菌種がほとんどを占める。

2) 検査所見

検査所見には特異的なものはないが、侵襲性細菌感染症の際に、白血球増加や CRP の上昇が遅れる傾向がある。細胞性免疫能や液性免疫、好中球機能検査には異常を認めない。

3) 特殊検査

Toll 様受容体 3 以外の Toll 様受容体や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達障害が確認できる。例として、末梢血単核球を lipopolysaccharide で刺激し培養上清中のサイトカイン濃度を測定すると、健常者と比較して著しい低下が認められる。簡易な方法としては、末梢血を LPS で刺激して 4 時間後の単球内 TNF- α 産生をフローサイトメーターで測定すると、患者では単球の TNF- α 産生が著しく減少している。この疾患では MYD88 遺伝子の塩基配列の異常が認められる。

4) 鑑別診断

NF- κ B 経路の異常として、IRAK4 欠損症や、HOIL-1 欠損症、HOIP 欠損症、IKBK 欠損症などが鑑別診断として重要である。また、肺炎球菌の侵襲性感染症が起こりやすい点から、無脾症や無ガンマグロブリン血症、慢性肉芽腫症などの原発性免疫不全症を鑑別する必要がある。IRAK4 欠損症とは遺伝子検査以外の方法では鑑別は困難である。

診断基準

診断基準

臨床症状の有無に関わらず、*MYD88* 遺伝子異常により Toll 様受容体や IL-1 受容体、IL-18 受容体からのシグナル伝達が欠損することが確認されたものを MyD88 欠損症と診断する。同じ家系に遺伝子診断がされた患者がいる場合、NF- κ B 経路の異常が機能的に確認されれば、遺伝子検査結果がなくても診断確定とする。

d) 合併症

化膿性髄膜炎などの侵襲性細菌感染症に伴う合併症がみられる。

e) 重症度分類

すべての患者で 13 歳までは重症とする。それ以降は軽症とするが、過去 2 年以内に侵襲性細菌感染症を発症した場合には重症とする。また侵襲性細菌感染症の結果、神経学的後遺症を残した場合には重症とする。

f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

MyD88 欠損症と診断されれば、学童期までは感染症に対する十分な予防を行う。ペニシリン系抗菌剤または ST 合剤の予防内服を行う。ガンマグロブリンの定期的補充も有効であると考えられている。肺炎球菌ワクチンの接種は、肺炎球菌による侵襲性細菌感染症予防のため極めて重要である。MyD88 欠損症患者に対するこれらの細菌感染症予防法は極めて有効である。感染症発症後は早期に抗生剤の静脈内投与を行う必要がある。ただし、侵襲性細菌感染症を発症した場合、早期に適切な治療を行っても効果が無い場合も多く死亡率も高い。

g) 予後、成人期の課題

学童期を過ぎると重症感染症は発症しなくなる。

h) 診療上注意すべき点

侵襲性細菌感染症を繰り返す場合、急速な経過を取った場合、同胞に侵襲性細菌感染症の家族歴がある場合にはこの疾患を疑い、早期に診断することが重要である。

慢性皮膚粘膜カンジダ症

a) 疾患概要

皮膚、爪、口腔粘膜、外陰部の慢性、難治性カンジダ感染を基本的な臨床像とする原発性免疫不全症候群である。遺伝性のものには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ある。近年、慢性皮膚粘膜症の原因が解明されたことにより、その臨床像も明確になってきた。表在性のカンジダ感染症以外の感染症はおこさないと考えられてきたが、深在性真菌感染症や細菌・ウイルスの感染症も起こりやすく、自己免疫疾患や発がん、動脈瘤の合併頻度が明らかに高いことが明らかになった。

カンジダに対する生体防御機構として、Th17 細胞が産生する IL-17 が重要な役割を果たす。皮膚粘膜カンジダ症の責任遺伝子として、IL17RA、IL17RC、IL17F、STAT1、ACT1 が同定されているが、いずれも Th17 細胞の機能に関連する分子である。原因が同定されていないものもある。

b) 疫学

慢性皮膚粘膜カンジダ症は稀な疾患である。その半数が *STAT1* 遺伝子変異による。国内では、40 例程度の *STAT1* 異常による慢性皮膚粘膜カンジダ症が同定されており、海外では 300 例を超えている。

c) 診断基準、診断の手引き（臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など） 診断の手引き

1) 臨床症状・身体所見

慢性皮膚粘膜カンジダ症の臨床像は原因が解明されて以降さらに詳細に解析されてきた。*STAT1* 異常による慢性皮膚粘膜カンジダ症の臨床像を中心に以下に記載する。発症年齢の中央値は 1 歳で、ほとんどが皮膚粘膜のカンジダ症で発症する。口腔粘膜は、鵞口瘡、カンジダ舌炎、口角炎などを呈し、皮膚はカンジダ感染による膿疱、環状紅斑、間擦疹を呈する。食道炎、外陰炎、爪甲炎・爪甲周囲炎などの頻度も高い。*Candida albicans* が最も頻度が高いが、他のカンジダによる場合もある。10%にカンジダおよびそれ以外の真菌（*Aspergillus* や *Cryptococcus*、*Histoplasma*、*Pneumocystis*）による肺炎や髄膜炎などの侵襲性感染症がおこると報告されている。また、肺炎球菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、ブドウ球菌感染症もおこりやすく、肺炎や中耳炎、副鼻腔炎、皮膚炎、腎盂腎炎、胃腸炎、敗血症、骨・関節炎をおこす。また、抗酸菌感染症も報告されている。さらにウイルス感染症では、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス）感染症がおこりやすく、水痘が重症化もみられ、小児期に帯状疱疹がおこりやすい。伝染性軟属腫や疣贅が発症しやすい。

自己免疫疾患もおこりやすい。特に、甲状腺機能低下症や甲状腺機能亢進症が多く、1 型糖尿病、白斑、禿瘡、全身性エリテマトーデス、強皮症、悪性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、炎症性腸疾患などの報告がある。

脳動脈瘤などの動脈瘤がおこりやすく、発症の中央値は 20 歳代と若い。扁平上皮癌やメラノーマ、白血病などが合併することがある。

2) 検査所見

CD4⁺T 細胞、メモリーB 細胞、IgG₂、IgG₄が低下することがあるが特異的な所見ではない。

3) 特殊検査

IL-17 産生細胞の減少および IL-17 産生能の低下がみられることが多いが、正常範囲の場合もある。*STAT1* 遺伝子異常が約半数に認められる。*IL17RA*、*IL17RC*、*IL17F*、*ACT1* の遺伝子異常が認められる場合は少ない。これらの遺伝子に異常を認めない場合もある。

4) 鑑別診断

1. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)
粘膜皮膚カンジダ症に加えて、副甲状腺機能低下症や副腎皮質機能低下症、1 型糖尿病などの内分泌異常、外胚葉異形成などを合併する。*AIRE* 遺伝子異常が原因である。

2. CARD9 欠損症

深部臓器の真菌感染症をおこしやすい。*CARD9* 遺伝子異常が原因である。

3. 高 IgE 症候群

カンジダに対する易感染性がみられる。高 IgE 血症、アトピー性皮膚炎様の皮疹、ブドウ球菌に対する易感染性がみられる。*STAT3* や *DOCK8* などの異常によっておこる。

4. IL-12p40 欠損症、IL-12 受容体 $\beta 1$ 欠損症

カンジダ感染以外に、抗酸菌やサルモネラに対する易感染性を呈する。

診断基準

皮膚、爪、口腔粘膜などの慢性、難治性カンジダ感染症であり、*IL17RA*、*IL17RC*、*IL17F*、*STAT1*、*ACT1* 遺伝子異常が確認されれば診断が確定される。ただし、慢性皮膚粘膜カンジダ症にはこれらの遺伝子異常を認めない場合もあるため、広範な慢性かつ難治性の皮膚、爪、口腔粘膜などのカンジダ感染症があり、他の疾患が否定される場合は、慢性皮膚粘膜カンジダ症と診断する。上記遺伝子異常を認めず、治療によって治癒し再発しない場合には、慢性皮膚粘膜カンジダ症とは診断されない。

d) 合併症

侵襲性真菌感染症、細菌感染、ヘルペスウイルス感染の重症化、自己免疫疾患、脳動脈瘤などの合併症がある。

e) 重症度分類

入院治療を要する重症感染症を発症した場合、あるいは自己免疫疾患や脳動脈瘤などの合併症およびその後遺症の治療を要する場合を重症とする。

慢性皮膚粘膜カンジダ症は通常完治せず、通常抗真菌薬による長期的治療が必要であり、一旦治療を中止できても通常カンジダ感染症が再発したり、合併症を発症することから、重症以外の場合、治療の有無に関わらず中等症とする。

f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

皮膚や粘膜等のカンジダ感染症に対しては、単剤の抗真菌剤による治療効果は一時的

であるため、漫然とした抗真菌剤投与は避けるべきである。重症度に応じて、薬剤の種類や作用機序を考慮して、適切に抗真菌剤を使用していく必要がある。フルコナゾールやイトラコナゾールが用いられていることが多いが、重症例に対しては、ボリコナゾールやリポ化アムホテリシン B による治療が必要である。抗真菌剤の定期的投与でのコントロールが困難な例では、重症感染症をおこしやすい。細菌感染症予防として ST 合剤等を使用しても良い。また特異抗体産生不全などの症状が強い症例では、ガンマグロブリンの定期的補充を行う必要がある。

消化管や気道のカンジダ感染症の有無について、定期的な検査が必要である。自己免疫性甲状腺炎や自己免疫性肝炎などの自己免疫性疾患や他の合併症についても定期的な検査および適切な治療が必要となる。

感染症が極めてコントロール困難である場合、造血幹細胞移植の適応であるが、これまでの報告では、造血幹細胞移植の成績はあまりよくない。近年この疾患に関連した BCG 感染症が報告されてきており、BCG 接種は推奨されない。

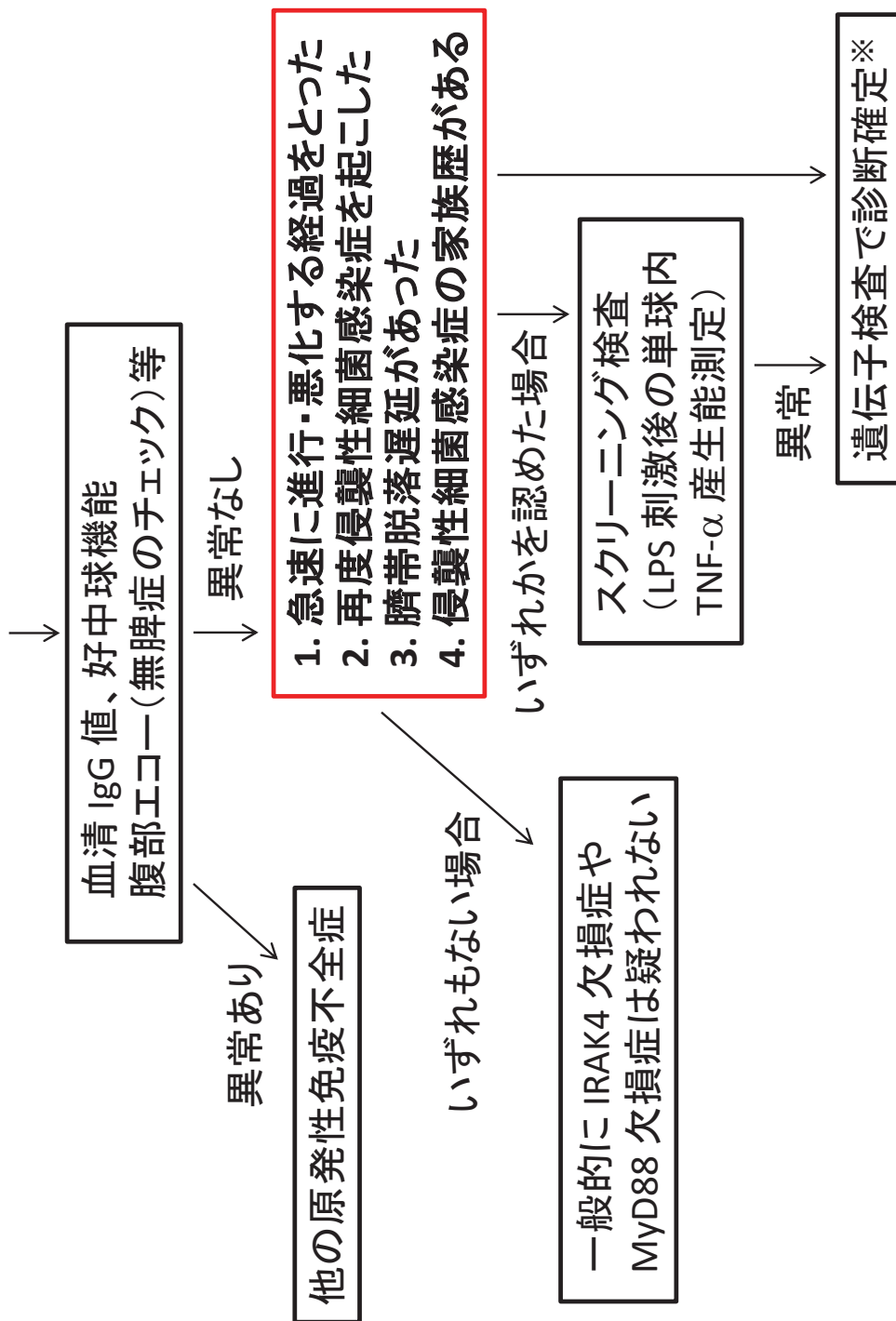
g) 予後、成人期の課題

STAT1 異常による慢性皮膚粘膜カンジダ症では、重症合併症がない場合には、80%以上の長期生存（60 歳以上）が見込まれる。重症合併症がある場合、長期生存は 30%程度と著しく低下する。成人期には、自己免疫疾患や動脈瘤の合併症の早期発見およびその対策がより重要となる。

h) 診療上注意すべき点

必ずしも皮膚や粘膜のみの真菌感染症ではなく、重症真菌感染症が起こり得る事、細菌やウイルス感染症も起こりやすい事、自己免疫疾患や動脈瘤など種々の合併症が起こりやすい事に留意する必要がある。

乳幼児期の侵襲性細菌感染症（化膿性髄膜炎、敗血症、関節炎、深部膿瘍など）
（特に、肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、溶血連鎖球菌によるもの）



※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。

先天性補体欠損症

a) 疾患概要

補体系は血液中と細胞膜上に存在する 30 余りのタンパク質からなり、連鎖的に反応して多彩な免疫機能を発揮する。補体を大きく分類すると下記のようになり、ほぼすべての分子について欠損症が報告されている。

1. 補体系活性化にかかわる分子

- 1) 古典経路 (C1,C4,C2)、レクチン経路(MBL, FCN1, FCN2, FCN3, CL-K1, CL-P1, MASP1, MASP2, MASP3)、第二経路 (B 因子, D 因子, P 因子) および C3 (註 C1 は C1q,C1r,C1s から形成される)
- 2) 膜侵襲経路 (C5, C6, C7, C8, C9) (註 C8 は C8 α - γ , C8 β から形成される)

2. 補体制御因子 (C1-INH, I 因子, H 因子, C4bp, MCP/CD46, DAF/CD55, HRF20/CD59)

3. 補体レセプター (CR1, CR2, CR3, CR4, C5aR, C5LR) (註 CR3 は CD18 と CD11b, CR4 は CD18 と CD11b から形成される)

活性化にかかわる分子や補体レセプターの欠損症では易感染性があり、とくに第二経路、膜侵襲経路の欠損症では髄膜炎菌による感染症が多い。加えて古典経路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合併しやすい。CD18 欠損症は白血球接着不全をきたし感染症を合併する。

一方、補体制御因子の欠損症では過剰な補体活性化をきたし、遺伝性血管性浮腫 (HAE)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、加齢黄斑変性 (AMD)、溶血性貧血、糸球体腎炎などを招来する。レクチン経路に属する CL-K1 もしくは MASP3 の欠損症では顔面形成不全を呈する 3MC 症候群となる。本稿では免疫不全を呈する先天性補体欠損症について述べる。

b) 疫学

まれである。わが国で行われた大規模研究で C5, C6, C7 および C8 欠損症はそれぞれ 10 万人に 1~4 人であることが明らかにされた。その他の欠損症も同程度かそれ以下の頻度と考えられる。第二経路(B 因子, D 因子, P 因子)や C2 の欠損症はわが国での報告はない。一方、C9 欠損症は 1000 人に 1 人と例外的に日本人では頻度が高い。

c) 診断基準

1. 小児期から感染症を繰り返す。
2. 血清補体価 (CH50) が著しく低下する。

上記 1, 2 を満たす場合、古典経路、C3、膜侵襲経路の欠損症の可能性がある。
上記 1 のみの場合でも、髄膜炎菌、淋菌などのナイセリア属の感染であれば、
第二経路の欠損症の可能性がある。対象補体因子の血清タンパク質濃度定量に
よって欠損を証明する。

3. 確定診断のためには家族内で常染色体劣性遺伝形式であることを確認する (P
因子欠損症のみ伴性劣性)。遺伝子解析による変異部位の同定が必要である。

d) 診断の手引き (臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など)

1. 臨床症状

1) 易感染性

細菌感染を繰り返す。とくに膜侵襲経路欠損症、第二経路欠損症では、髄
膜炎菌、淋菌などのナイセリア属に感染しやすい。

2) 免疫複合体病

古典経路に属する C1q、C1r、C1s、C4、C2 などの欠損症では SLE など
の免疫複合体病をしばしば合併する。

2. 身体所見 感染症をとまなわないうときには健康人と何ら変わりはない。ただし
SLE などの合併症があればそれにともなう症状を呈する。

3. 検査所見 血清補体価 (CH50)、血清 C3 タンパク質濃度定量、血清 C4 タン
パク質濃度定量の測定が実臨床で行われている。

- 1) 古典経路、膜侵襲経路の欠損症では 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、補体レセプターの欠損症では CH50 は正常であ
る。

- 3) 第二経路の欠損症では ACH50 が低下する。ACH50 とは第二経路
(Alternative pathway)を介する補体価の測定系であるが一般の検査室
では測定していない。

- 4) C3 欠損症、C4 欠損症ではそれぞれ C3、C4 が測定感度以下となる。

- 5) 対象補体因子の遺伝子変異を認める (ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合
体)。

- 6) 日本補体学会では各補体成分のタンパク質濃度、遺伝子解析を行うことに
より先天性補体欠損症の診断を行っている。

e) 合併症

C1q、C1r、C1s、C4、C2 などの古典経路の欠損症では高率に SLE を合併する。

f) 重症度分類

重症

g) 管理方法 (フォローアップ指針)、治療

感染症の予防とその治療が必要である。髄膜炎菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌に

対するワクチンを接種することが望ましい。免疫複合体病を合併している場合には、その治療を行う。

h) 予後、成人期の課題

おおむね良好である。欠損症であっても易感染性を呈さないこともある。

i) 診療上注意すべき点

CH50 のみ著しく低下している場合、Cold activation の除外が必要である。EDTA 血漿では正常化する。Cold activation は、採血後に試験管内で補体系が活性化する現象であり病的な意味はない。

遺伝性血管性浮腫

a) 疾患概要

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) は顔面や四肢、腸管や喉頭など全身のさまざまな部位に突発性、一過性の浮腫を生じる遺伝性疾患である。気道閉塞や激しい腹痛を生じて重篤になりうるため見逃してはならない疾患である。従来、C1 インヒビター (C1-INH) 遺伝子異常による HAE I 型、II 型が知られていたが、2000 年に C1-INH 遺伝子に異常を認めない HAE with normal C1-INH (HAEnC1-INH あるいは HAE III 型) が報告された。HAE は常染色体優性遺伝形式をとるが、HAE III 型では浸透率が低く、しかも発症するのはほとんど女性である。また HAE I/II 型では家族歴のない孤発例も 25% に認められる。孤発例は *de novo* の遺伝子異常症である。これらの遺伝子異常の結果、ブラジキニン産生が亢進して浮腫が惹き起こされる。

HAE I 型 : C1-INH の活性、タンパク質量ともに低下している。

HAE II 型 : C1-INH の活性は低下しているが、タンパク質量は正常または増加している。

HAE III 型 : C1-INH の活性、タンパク質量ともに正常である。この一部には凝固 XII 因子の遺伝子異常を認めるが、多くは原因不明である。

b) 疫学

HAE I/II 型は人種を問わず 5 万人に 1 人とする報告が多い。HAE III 型は 10 万人に 1 人程度と考えられている。

c) 診断基準

1. 突発性の浮腫
2. 補体 C4 の低下、C1-INH 活性の低下
3. 家族歴

以上の 3 つがあれば HAE I 型あるいは II 型 (HAE I/II 型) と診断できる。

C1-INH タンパク質量が低下していれば HAE I 型、正常または増加していれば HAE II 型である。

1. と 3. のみの場合、HAE III 型と診断しうる。

1. と 2. のみの場合、HAE I/II 型の孤発例か後天性血管性浮腫である。血清 C1q タンパク質量 (保険適用外) が低値であれば後天性とされているが、HAE の場合でも低値を示すことがある。確定診断のためにはには遺伝子解析が有用である。

4. 確定診断のためには C1-INH 遺伝子 (*SERPINC1*) 異常の同定が望ましい。

HAE III 型の一部では凝固 XII 因子遺伝子異常が報告されているが、わが国での報告はない。HAE III 型は今後の研究の進展にともなう疾患概念が変化する可能性がある。

d) 診断の手引き（臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など）

1. 臨床症状

24 時間で最大となり数日で自然に消褪する発作を繰り返す。10 歳代から 20 歳代に初発することが多い。

1) 皮下浮腫、粘膜下浮腫：とくに眼瞼、口唇、四肢に生じやすく、指圧痕を残さない（non-pitting edema）。じんま疹のように境界鮮明ではなく痒みもない。

2) 消化器症状：腹痛、嘔気、嘔吐、下痢。

3) 喉頭浮腫：窒息で死亡することがある。

2. 身体所見 浮腫発作がないときには健康人と変わりはない。

3. 検査所見

1) HAE を疑った際にはまず補体 C4 濃度を測定する。発作時には 100%、発作がないときでも 98%の患者（検体）で基準値を下回る。

2) C1-INH 活性は発作時であるか否かにかかわらず 50%未満となるため、診断にもっとも有用である。保険適応がある。

3) C1-INH タンパク質定量は HAE I 型、II 型を区別する場合に施行するが、保険適用ではない。

4) HAE I/II 型では *SERPING1* 遺伝子のヘテロ変異を認める。

5) HAE III 型の一部には凝固第 XII 因子の遺伝子異常を認めるが、それ以外には診断に役立つ検査はない。

4. 鑑別診断

アレルギー素因を背景としたアレルギー性血管性浮腫、アンギオテンシン転換酵素阻害薬や非ステロイド性抗炎症薬、エストロゲン製剤などによる薬剤性血管性浮腫、悪性疾患や自己免疫疾患にともなう後天性血管性浮腫、好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫（Gleich's syndrome）などがある。原因が特定できない特発性血管性浮腫も多い。

e) 合併症

5～10%程度に全身性エリテマトーデスなどの免疫複合体病を合併する。

f) 重症度分類

重症

g) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

1. 発作時

顔面、頸部、喉頭、腹部の発作にはヒト血漿由来の C1-INH 製剤を投与する。

2. 短期予防

侵襲の少ない処置の場合には C1-INH 製剤の準備をしておく。侵襲の大きい手術であれば手術 1 時間前に C1-INH 製剤を投与し、さらに発作に備えて別に C1-INH 製剤を準備しておく。

3. 長期予防

1 か月に 1 回以上、1 か月に 5 日以上発作がある場合あるいは喉頭浮腫の既往がある場合に検討する。トラネキサム酸あるいはダナゾールを非発作時に服用する。ダナゾールの効果は期待できるが保険適用がない。

h) 予後、成人期の課題

おおむね良好である。ただし喉頭浮腫による窒息死がありうる。

i) 診療上注意すべき点

1. 精神的ストレス、外傷や抜歯、過労などの肉体的ストレス、妊娠、生理、薬物などで誘発されることがある。
2. 1 歳未満では健常人でも C1-INH 活性が低値であり、C1-INH 活性測定による診断はできない。

X 連鎖重症複合免疫不全症

1. 疾患概要

複合免疫不全症は T 細胞、B 細胞両者（複合）の機能低下による液性、細胞性免疫不全症であり、その最重症型が重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency; SCID）である。SCID のおよそ半数が X 連鎖 SCID（X-linked SCID; X-SCID）であり、その原因は X 染色体上 *IL2RG* 遺伝子異常による共通 γ 鎖（common gamma chain; γ c）の欠損である。

IL2RG は当初 IL-2 受容体 γ 鎖として同定されたが、IL-2 以外にも IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 の受容体の一部として機能していることがわかり、後に共通 γ 鎖（ γ c）と命名された¹⁾。X-SCID の発症にこれら複数のサイトカインシグナルの異常が関与する（図 1）が、T 細胞、NK 細胞欠損にはそれぞれ IL-7、IL-15 シグナル異常が中心的な役割を担っていると考えられる。

2. 疫学

SCID の頻度はおよそ 10 万人に 1 人と想定されていたが、米国での新生児スクリーニングの結果、5 万 8000 人に 1 人と判明した²⁾。全体で 300 万人を対象としたコホートで全 52 例の typical SCID が見つかり、そのうち 10 例（19.2%）が X-SCID であった。

3. 診断基準、診断の手引き（臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など）

A. 症状・病歴

1. 易感染性を示す。

A. 難治性下痢症

B. 間質性肺炎

（ニューモシスチス、サイトメガロウイルス、RS ウイルスなど）

C. 重症あるいは反復性細菌性感染症

D. BCG 感染症

E. その他の日和見感染症

（真菌感染症、重症ウイルス感染症など）

2. 体重増加不良を示す。

3. 易感染性の家族歴を示す.

B. 検査所見

1. 本人由来 CD3⁺ T リンパ球数減少
(生後 2 ヶ月未満 <2000/mm³, 2 から 6 ヶ月未満 <3000/mm³, 6 ヶ月から 1 歳未満 <2500/mm³, 1 歳から 2 歳未満 <2000/mm³, 2 から 4 歳未満 <800/mm³, 4 歳以上 <600/mm³)
2. TREC の低値 (<100 copies/μgDNA 全血)
3. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満
4. 低ガンマグロブリン血症
5. 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

C. 補助条項

複合免疫不全症 臨床診断基準

A に挙げた 3 つの症状・病歴のうち 1 つ以上を呈し, B に挙げた検査所見のうち, 1, 2, 3 のいずれかを含む 1 つ以上の所見を示し, HIV 感染症が否定された場合, 複合免疫不全症と臨床診断する.

さらに 1 歳未満で発症し, 本人由来 CD3⁺ T リンパ球数が 300/mm³ 未満かつ PHA による芽球化反応がコントロールの 10%未満の時, または血中に母由来リンパ球が存在するとき, 重症複合免疫不全症と臨床診断する.

D. 診断の進め方

重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たし, 以下の項目を認める場合 *IL2RG* 遺伝子解析を行う.

- ・末梢血 B 細胞数が正常～増加, NK 細胞が欠損もしくは著減
- ・男児

E. 診断基準

1. 重症複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす.
 2. *IL2RG* 遺伝子解析で, 既知の変異を認める場合.
 3. *IL2RG* 遺伝子解析で, 未知の遺伝子異常の場合は次のいずれかの場合.
 - ・ γc の発現異常.
 - ・ IL2 刺激後の STAT5b のリン酸化障害.
- 1+2 あるいは 1+3 の場合, X-SCID と診断する.

乳児期早期発症の重症感染症で男児であった場合, X-SCID を疑った鑑別診断が必要になる³⁾. 本疾患の複合免疫不全を反映し、細菌・ウイルス・真菌・抗酸菌 (BCG 感染症) など多様な病原体に対する易感染性を示す。臨床症状としては肺炎 (特に *Pneumocystis jirovecii*、サイトメガロウイルス肺炎)、難治性下痢症 (ロタウイル

ス・ノロウイルスなど)、敗血症、日和見感染症、成長障害などが特徴的である。鑑別を進める上での特徴的な身体所見は全身リンパ節・扁桃の欠損と、胸部エックス線での胸腺欠損である(図2)。

スクリーニング検査としてフローサイトメトリー法による末梢血リンパ球分画(T細胞数・NK細胞数の低下、B細胞数は正常)および血清免疫グロブリン定量(IgG、IgA、IgM、IgEの低値)の評価が重要である。母親の移行抗体を反映し乳児期早期ではIgG低値が目立たない場合もある。

一定頻度で母親由来のT細胞の生着(maternal engraftment)が見られるため、T細胞数自体が正常の症例も存在する。PHA刺激によるリンパ球芽球化試験、T細胞をCD45RA/ROで展開したナイーブ/メモリーT細胞分画の評価や性染色体FISHによる母親由来細胞混入の検索も必要になる。確定診断として*IL2RG*遺伝子解析、フローサイトメトリーを用いた細胞表面 γ c発現解析、さらにIL-2刺激後リンパ球を用いた細胞内STAT5リン酸化解析が行われる(図3)。

鑑別診断は、同様にB細胞が存在するSCIDを呈する*JAK3*欠損症、*IL7RA*欠損症などであるが、その他多数の非典型的SCIDが存在する。鑑別が困難な場合には多数の候補遺伝子を対象とした網羅的遺伝子解析(疾患遺伝子パネル診断、exome解析など)が行われるが、診断と並行して根治治療の検討が必要になる。

4. 合併症

SCIDの合併症として成長発達障害が問題となるが、根治治療後易感染性の改善や栄養状態の改善に伴いcatch upが得られる。

5. 重症度分類

X-SCIDは全例が最重症であり、感染症に対する速やかな治療と根治治療が必要である。例外的に極少数例において、*IL2RG*のミスセンス変異による低機能型変異や、maternal engraftmentによる年長発症例や非典型例^{4,5)}も存在する。

6. 管理方法(フォローアップ指針)、治療

X-SCIDは根治治療を行わなければ、乳児期にほとんどが致死性の感染症のため死亡する非常に予後不良な疾患である。診断後すぐに感染病原体の鑑別およびそれら感染症の予防・治療、クリーンルームへの隔離、可能な限り早期に根治治療として造血幹細胞移植を行うべきである。

T細胞機能の完全な欠損のある本疾患では移植前処置が必ずしも必須でなく、歴史的には多くの症例に対して無前処置でHLA一致～ハプロ一致血縁ドナーからの造血幹細胞移植が施行され、救命効果が示されている^{6,7)}。一方、ドナーB細胞

の生着不良のため長期に渡り免疫グロブリン補充療法が必要である点や、無前処置で HLA 一致血縁ドナーからの移植を受け一度良好な生着を得た症例であっても、長期的には T 細胞の枯渇をきたす可能性が示され⁸⁾、X-SCID においても適切な強度の移植前処置の必要性が議論されてきた。このような背景から、本邦においても SCID に対して比較的強度を弱めた骨髄非破壊的前処置を選択される場合が増えてきており、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班が作成した移植ガイドラインでは、FLU 180mg/m²+BU 8mg/kg あるいは FLU 150 mg/m²+L-PAM 140 mg/m²の 2 つを例示している⁹⁾。

また、X-SCID は遺伝子治療の対象疾患として、特に欧米において臨床研究が進んでいる。当初は患者由来 CD34+造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて正常 IL2RG 遺伝子を導入する方法が選択され、長期的な T 細胞・NK 細胞の再構築と免疫グロブリン補充療法からの離脱が達成され、良好な治療効果が示された¹⁰⁾。一方、問題となったのが高頻度に発生した T 細胞性白血病である。レトロウイルスベクターが LMO2 などの癌遺伝子のプロモーター領域に導入された結果とされ¹¹⁾、現在ではレンチウイルスなどより安全性を考慮した方法での臨床研究が進行中である。2016 年時点で、本邦において X-SCID を対象とした遺伝子治療の臨床研究は存在しない。

7. 予後、成人期の課題

本邦における 1974 年から 2010 年の移植データベースを用いたレビューでは、X-SCID 患者のうち移植治療を施行された症例の移植後 10 年生存率は 70%程度であった。しかし、支持療法やドナーソースなどの改善により移植成績自体が年々改善傾向であり、現在の予後は更に改善していることが期待される。

IL2RG 自体は基本的に血液細胞にのみ発現している遺伝子であり、造血幹細胞移植で血液細胞を入れ替えた後は原病自体での問題は発生しない。一般的な移植後の合併症としての Graft versus Host Disease (GVHD) や、生着・免疫系再構築不全などの評価・対処が必要となる。

8. 診療上注意すべき点

速やかな診断的検査と並行して、適切な感染管理および根治治療の準備を進めることが救命上重要である。SCID を疑った時点で、厚生労働省「原発性免疫症候群に関する調査研究班」Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームから専門医へ相談を行うことが可能である。

参考文献

- 1) Sugamura K, Asao H, Kondo M, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Annu Rev Immunol* 1996;14:179-205.
- 2) Kwan A, Roshini S. Abraham, Robert Currier, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014;312:729-38.
- 3) Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol* 2013;27:1092-8.
- 4) Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 2011;141:73-82.
- 5) Tezcan I, Ersoy F, Sanal O, et al. Long-term survival in severe combined immune deficiency: the role of persistent maternal engraftment. *J Pediatr* 2005;146:137-40.
- 6) Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-16.
- 7) Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014; 371:434-46.
- 8) Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2005;203:98-109.
- 9) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班 X-SCID および Jak3 欠損症に対する同種臍帯血移植療法ガイドライン
- 10) Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010;363:355-64.
- 11) Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003;302:415-9.

その他の複合免疫不全症

1. 疾患概要

複合免疫不全症 (Combined Immunodeficiencies: CID) は、その名の通り、T 細胞系、B 細胞系の両者の機能不全により、細胞性免疫不全、液性免疫不全を合併した疾患の総称である。病因としては、T 細胞発生に必要なサイトカインのシグナル伝達の異常や、T/B 細胞受容体の遺伝子再構成の異常、T 細胞のシグナル伝達の異常、胸腺からの流出の異常などがある。このうち、最も T 細胞機能不全が重篤な疾患群が、重症複合免疫不全症 (severe CID: SCID) である。B 細胞に異常がなくても、B 細胞の成熟にヘルパー T 細胞が必要なため、ヘルパー T 細胞の障害は結果として CID を示す。

SCID に分類された遺伝子変異でも、タンパク活性が残存する場合 (ハイポモルフィック変異) は、残存活性の程度により、leaky SCID や Omenn 症候群、遅発型の CID などの表現型を呈する²⁾。SCID に分類される遺伝子でも、変異によって表現型の重症度は様々である。

2015 年の国際免疫学会 (International Union of Immunological Societies: IUIS) の分類では、CID として 50 疾患が記載され、SCID 16 疾患、SCID ほど重篤でない CID 33 疾患、Omenn 症候群に分類されている¹⁾。更に、「免疫系以外の異常や症候性的特徴を伴う CID」に分類される 45 疾患が、CID として記載されている。表 1 にあるように、指定難病の原発性免疫不全症候群は、2013 年の IUIS 分類を参考に³⁾、CID を 9 つの疾患と、その他の複合免疫不全症の 10 項目に分類したものになっており、「免疫系以外の異常や症候性的特徴を伴う CID」にあたる「免疫不全を伴う特徴的な症候群」は 13 疾患が挙げられている。そのため、2015 年 IUIS 分類の CID 50 疾患+45 疾患のうち、特定の疾患として挙げられていない疾患については、指定難病においては、その他の CID に分類することになる。

2015 年 IUIS 分類で、Purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症などは分類がかわっている。新規遺伝子変異の追加や分類間での移動のため、指定難病疾患との相違があり、注意されたい。

2. 疫学

米国の一部の州で 2008 年から 2013 年に、のべ 3,030,083 名の新生児に TRECs (T-cell receptor excision circles) による SCID のスクリーニングを行った結果では、52 名の CID が見付き、SCID 42 名、leaky SCID 9 名、Omenn 症候群 1 名だった。58,000 人に 1 人の頻度であり、以前の想定よりも高い頻度だった⁴⁾。個々の疾患は極めて稀である。

3. 診断基準、診断の手引き

1) 診断基準

A. 症状・病歴

1. 易感染性を示す.
 - A. 難治性下痢症
 - B. 間質性肺炎
(ニューモシスチス, サイトメガロウイルス, RS ウイルスなど)
 - C. 重症あるいは反復性細菌性感染症
 - D. BCG 感染症
 - E. その他の日和見感染症
(真菌感染症、重症ウイルス感染症など)
2. 体重増加不良を示す.
3. 易感染性の家族歴を示す.

B. 検査所見

1. 本人由来 CD3⁺ T リンパ球数減少
(生後 2 ヶ月未満 <2000/mm³, 2 から 6 ヶ月未満 <3000/mm³, 6 ヶ月から 1 歳未満 <2500/mm³, 1 歳から 2 歳未満 <2000/mm³, 2 から 4 歳未満 <800/mm³, 4 歳以上 <600/mm³)
2. TREC の低値 (<100 copies/μgDNA 全血)
3. PHA による芽球化反応がコントロールの 30%未満
4. 低ガンマグロブリン血症
5. 胸腺や 2 次リンパ組織の欠損

C. 補助条項

・ 複合免疫不全症 臨床診断基準

A に挙げた 3 つの症状・病歴のうち 1 つ以上を呈し, B に挙げた検査所見のうち, 1, 2, 3 のいずれかを含む 1 つ以上の所見を示し, HIV 感染症が否定された場合, 複合免疫不全症と臨床診断する.

さらに 1 歳未満で発症し, 本人由来 CD3⁺ T リンパ球数が 300/mm³ 未満かつ PHA による芽球化反応がコントロールの 10%未満の時, または血中に母由来リンパ球が存在するとき, 重症複合免疫不全症と臨床診断する.

・ 複合免疫不全症 臨床診断における注意点

変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る Reversion 現象, あるいはモザイクを呈している症例や, 機能低下型変異により T 細胞が存在する例, Omenn 症候群, 母の T 細胞による GVHD を呈する例など, 非典型例が存在するため, 上記疾患を疑った場合は専門施設に早期に相談することが望ましい. 厚生労働省「原発性免疫症候群に関する調査研究班」 Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームから専門医へ相談を行うことが

可能である。

またこの複合免疫不全症の診断基準は IUIS 免疫不全症分類に含まれる全ての複合免疫不全症を網羅しておらず、基準に当てはまらない場合でも複合免疫不全症の診断を除外することはできない。

欧州免疫不全症学会（ESID）が示す診断基準⁵⁾と、米国の PIDTC（The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium）が提唱する診断基準⁶⁾も参考にされたい。PIDTC による Omenn 症候群の診断基準を表 2 に示す。

2) 診断の手引き

病歴（感染歴、家族歴）、身長・体重、身体所見を確認する。

T 細胞機能評価としては末梢血 T 細胞数と、PHA、ConA によるリンパ球（T 細胞）幼若化反応がある。リンパ球サブセット検査（CD3, 4, 8, 19, 16, 56, CD45RA/RO）で、T 細胞の減少、ナイーブ T 細胞（CD45RA 陽性）の減少を認める。母親由来の T 細胞の生着（maternal engraftment）が見られることもあり、T 細胞数が正常の症例も存在するので注意が必要である。PHA は CD4 陽性ヘルパー T 細胞を、ConA は CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞を強く刺激するマイトジェンであり、SCID では PHA によるリンパ球幼若化反応が正常の 10%未満、CID では 30%未満となることが参考所見となる。ツベルクリン反応による遅延型皮膚過敏反応も参考となる。

B 細胞機能評価としては、血清 IgG、IgA、IgM、IgE 値、末梢血 B 細胞数（CD19 または CD20 陽性細胞）、既にワクチンを接種している場合は血清特異抗体の有無、AB 型患者では参考にならないが血液型裏試験が有用である。

また新しい検査で商業ベースでは行うことが出来ないが T 細胞、B 細胞の新生能を評価できる TREC、KREC 検査も診断に非常に有用である。

胸部エックス線で胸腺の確認も行う。

臨床症状や検査データから個々の疾患を想定するが⁷⁾、最終的には遺伝子検査が必要となる場合が多く、原発性免疫不全症調査研究班に所属する施設に PIDJ を通してご相談していただきたい。

3) マスクリーニング

欧米では新生児のマスクリーニングとして、SCID を TRECs でスクリーニングする方法が確立されてきている。本邦ではまだパイロットスタディーの段階であるが、今後、全国で導入されることが望まれる。

4. 合併症

様々な感染症や、成長障害など合併する。症候性の特徴をもつ疾患では、それぞれの疾患特有の症状を呈する。

DNA 再構成に関与する DNA リガーゼIV、Cernunnos、Artemis 欠損症などは、DNA 修復が障害されるため放射線感受性が高いため注意を要する。

5. 重症度分類

SCID は、生後間もなく重症感染症に罹患する致死的な疾患であり、小児の免疫学的救急疾患である。しかし、SCID に分類された遺伝子変異でも、タンパク活性が残存する場合（ハイポモルフィック変異）は、残存活性の程度により、leaky SCID や Omenn 症候群、遅発型の CID などの表現型を呈することもある。また、SCID ほど重篤でない CID においては、ほとんど症状を呈さない症例から重篤な症例まで、様々であり、発端者が見つかった場合、同胞や家族も含めた遺伝子解析が必要である。

6. 管理方法、治療

1) SCID

A. 造血幹細胞移植

根本治療は造血幹細胞移植であり、Pai らは、3.5 カ月未満に移植を施行すれば 5 年生存率は 94% に上り、それより月齢がすすんでいても、感染症に罹患する前に移植することが重要だと報告している⁸⁾。

アウトカムに直結する要因として、ドナー（HLA 一致同胞が最も良い）、SCID のタイプ（T-B-SCID が最も予後が悪い）、先行感染症の有無、移植を行う年齢（6 カ月未満がより良い）、移植を行う無菌環境、予防内服の有無が挙げられる⁹⁾。いかに早期に発見し、造血幹細胞移植にもっていけるかが重要である。

B. 感染管理

診断がつけば、感染しないよう隔離を行い、抗菌薬と抗真菌薬の予防内服を行う。抗ウイルス薬の使用も検討する。また、免疫グロブリンの静注もしくは皮下中での投与も行う。

C. 予防接種

通常の予防接種は診断がつけば行わない。免疫不全により予防接種をしても免疫がつかないことと、生ワクチンは、その抗原によって感染をおこしてしまうため、禁忌である。ロタワクチンや BCG は乳児期に接種するため、特に注意が必要である。

D. 栄養

慢性下痢や反復性の感染症によって成長障害が生じるため、場合によっては経管栄養も行われる。また、母乳を介した CMV 感染の報告もあり、基本的には母親の CMV 抗体が陰性でない限り、母乳栄養は控える。

E. その他

皮膚の管理も重要である。特に、母親由来の T 細胞の生着がある際に、GVHD で湿疹がひどくなる。

2) CID

基本的には、SCID と同様に、造血幹細胞移植が根本治療となるが、その疾患が造血幹細胞移植で根治可能か、専門家との相談が必要である。感染症やその他の合併症への対症療法を行う。

3) Omenn 症候群

本症の治療として、ステロイドやシクロスポリンが登場し、予後の改善が認められた。これらの免疫抑制剤により、T細胞の炎症を抑えることができたことによる。治療を開始して、1-3週間程度たつと、皮膚病変も改善する¹⁰⁾。

しかし、根本治療は造血幹細胞移植になるので、SCIDと同様に早期に行うことが望ましい。

7. 予後

早期に根治治療を行うことが、より良い予後につながる。TREC_sによるマスキリーニングの導入が行われれば、早期に造血幹細胞移植を行うことが可能となり、より良い移植成績が望まれる。

8. 診療上注意すべき点

乳児期の重篤な感染症や反復する感染症を診た際には、リンパ球絶対数のカウントもしっかりと行い、リンパ球減少を確認した場合には、本症を想起し、PIDJなどを通して、より早期に専門家と相談することが肝要である。

文献

- 1) Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015;35:696–726.
- 2) Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, et al. A systematic analysis of recombination activity and genotype-phenotype correlation in human recombination-activating gene 1 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1099-1108.
- 3) Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Corrigendum: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:162.
- 4) Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014;312:729-738.
- 5) European Society for Immunodeficiencies, Diagnosis criteria <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria> (latest version: 2016. 8. 31) [閲覧日：2016. 11. 1]
- 6) Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1092-1098.

- 7) Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015; 35:727-38.
- 8) Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014;371:434-446.
- 9) Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, et al. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood* 2013;122:3749-58.
- 10) Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1082-1086.

分類不能型免疫不全症

a) 疾患概要

Common variable immunodeficiency (CVID)は、1970 年代に発生数が多く (Common) 多彩な臨床症状を取る (Variable)、分類不能な疾患であるために暫定的につけられた名称がそのまま持続しているものであり、分類不能型免疫不全症と翻訳されている。近年、CVID の病態は徐々に明らかになってきており、一部では原因遺伝子も判明している。一方、CVID と暫定的に診断されている中に、複合免疫不全症 (CID)、B 細胞欠損症、免疫グロブリンクラススイッチ異常症 (高 IgM 症候群)、などの疾患が含まれやすいため、注意が必要である。

「分類不能型」の暫定診断のために正確な診断と適切な治療が妨げられている可能性があるため、疾患の正確な理解が必要である。

現在のところ、CVID は、「成熟 B リンパ球、特に記憶 B 細胞、および抗体産生細胞である形質細胞への分化障害による低ガンマグロブリン血症のため、易感染性を呈する原発性免疫不全症候群である」と考えられている。

b) 疫学

正確な患者数は不明だが、抗体産生不全は、自己炎症性疾患を除いた原発性免疫不全症の 1 / 3 程度を占めることが分かっており、原発性免疫不全症を 1/10000 人ほどと考えると (全国で 1 万人)、と考えると 2500 人程度と考えられる。個々の遺伝子異常症については、かなり稀で、たとえば ICOS 欠損症は全国に 2 家系のみで、CD19 は 1 家系、LRBA、IKZF1 は数家系である。欧米で比較的多い TACI 欠損症も日本では数家系にとどまる。

c) 診断方法

診断基準

- ① IgG 低値を示し、IgM か IgA、あるいは両者が低値を示すこと (年齢を考慮し-2SD 以下)
- ② 予防接種あるいは罹患病原体に対する抗体反応の欠損または低下を示すこと
- ③ その他の免疫不全症がないこと (原発性あるいは続発性免疫不全症を含む)

参考所見

- ① 2 歳以降の発症であること
- ② 末梢血 B 細胞 1%以上であること
- ③ 記憶 B 細胞 (CD27+CD19+ or CD27+CD20+) への分化異常を認めること
記憶 B 細胞/全 B 細胞 <10%
- ④ 形質細胞への分化異常その他の免疫不全症がないこと
- ⑤ T 細胞増殖能正常であること

参考基準

1. CVID の原因遺伝子として以下のものが知られている。
 - (1) CD19 複合体分子異常: CD19, CD21, CD81
 - (2) 副刺激分子異常: ICOS, TACI, BAFF-R, TWEAK
 - (3) サイトカイン異常: IL-21
 - (4) NF κ B 異常: NF κ B1, NF κ B2

- (5) PI3K 異常: PIK3CD, PIK3R1, PTEN
- (6) 転写因子異常: Ikaros (IKZF1)
- (7) その他: MOGS, TRNT1, TTC37

2. 2 歳以下の低ガンマグロブリン血症患者の場合、下記の原因性免疫不全症、および、乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (TIH) があり、注意を要する。

3. CVID と鑑別が必要な免疫不全症として以下の遺伝子の異常がある。

(1) 複合免疫不全症 (SCID を含む)

IL2RG, RAG1, RAG2, Artemis, ADA, CD25, STAT5b, ITK, DOCK8, LIG4 NHEJ1, RMRP, など

(2) B 細胞欠損症

BTK, μ heavy chain, Ig α , Ig β , λ 5, BLNK など

(3) 免疫グロブリンクラススイッチ異常症 (高 IgM 症候群)

CD40LG, CD40, AID, UNG, PMS2, RNF168, NEMO, IKB α 、など

(4) リンパ増殖性疾患

SAP, XIAP, ITK, CD27, CD70

(5) 自己免疫性リンパ増殖性疾患: PRKCD, CTLA4, LRBA

(6) ICF 症候群

DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS

(7) 胸腺腫を伴う免疫不全症

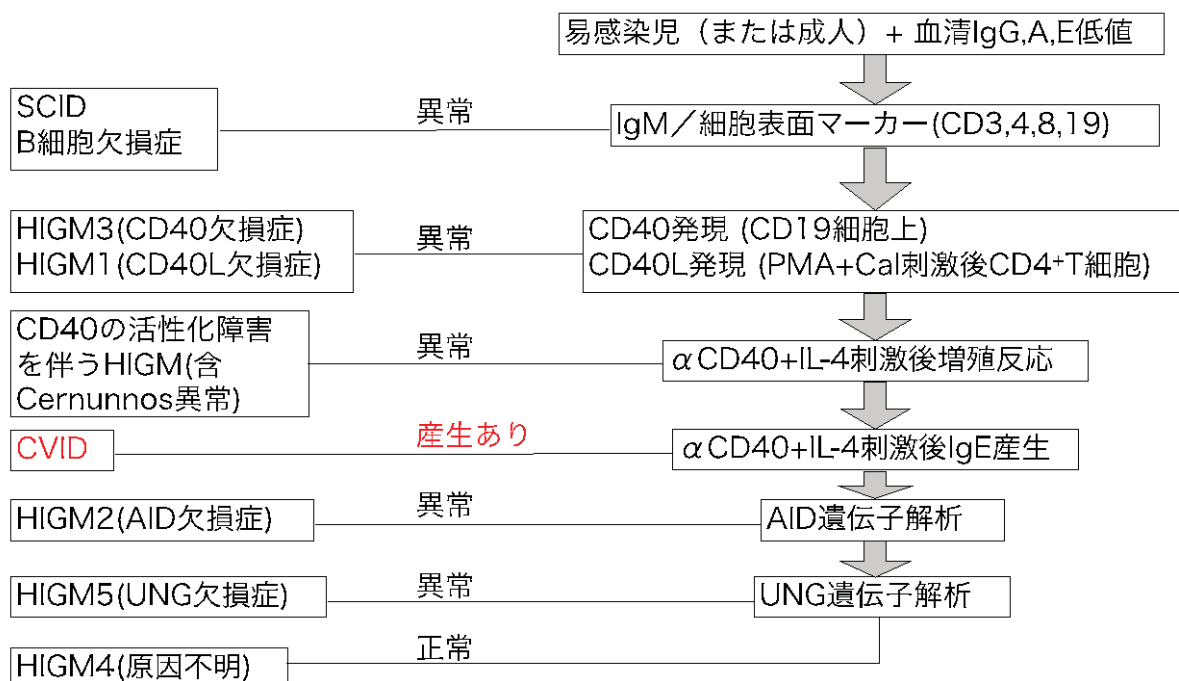
(8) その他

VODI, WHIM など

4. 経過中に B 細胞欠損 (B 細胞<1%) を呈する場合もある。

5. IgA 欠損症の経過中に CVID に移行することがあり、また逆の可能性もある。

診断の進め方 (フローチャート参照)



d) 合併症

1. 自己免疫性溶血性貧血、血小板減少、乾癬、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、関節炎、などの自己免疫疾患・自己炎症性疾患、肝脾腫、リンパ節腫脹、扁桃腫大などのリンパ増殖性疾患を 30-50%で合併する。
2. 10-20%で悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を合併する。
3. 気道感染症を繰り返す例では、気管支拡張症を呈することも多い。

e) 重症度分類

該当なし

f) 管理方法（フォローアップ指針）、治療

A. 免疫グロブリン補充療法

抗体産生不全による易感染性は、免疫グロブリン製剤（静注および皮下注）の定期補充により改善が得られることが多い。IgG 700~1000 を目安とするが、患者の易感染状態に応じて適宜増減する。

B. 感染予防

一部の患者でみられる T 細胞機能不全に対しては免疫グロブリン補充のみでは、易感染性を解決できない。感染予防が重要であり、ST 合剤の予防内服のほか、必要に応じて抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与を検討する。また、マクロライド系抗菌薬の予防投与も有用である。

C. 各種感染症罹患時の治療

細菌・真菌・ウイルス感染症罹患時は適切な抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬による早期治療介入が必要である。免疫グロブリンの追加投与も必要となる。

D. 免疫抑制療法

多くの患者が自己免疫性疾患、自己炎症性疾患を合併するため、様々な免疫抑制薬が必要となることも多い。シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メソトレキセート、ロイケリンなどに加え、生物学的製剤である、TNF α 阻害薬、アバタセプトなどが必要になることもある。

E. 造血幹細胞移植療法

CVID の一部は T 細胞機能不全を呈する予後不良な疾患であり、HLA 一致の血縁者がいる場合には造血幹細胞移植が検討される。現在のところその成績は 50%程度と必ずしもよくはないが、原因遺伝子の解明とともに、向上することが期待される。非血縁者間移植や臍帯血移植も検討の必要はある。

g) 予後、成人期の課題

CVID の一部、特に合併症がない群、および TREC, KREC が正常な群は、免疫グロブリン補充、予防的抗菌薬を用いることで長期予後は良好であるが (Chapel, H et al, 2008, Blood; Kamae C, et al, 2013, JACI)、合併症を有する群あるいは TREC, KREC 陰性群、T 細胞機能不全を呈する CVID の予後は不良である。こうした j 患者については、根治療法は造血幹細胞移植のみであるが、成人例では移植後合併症が問題になるケースが多く、臓器障害のため移植を断念せざるを得ないこともある。一方で、造血幹細胞移

植を施行し長期生存を得ている症例も、晩期合併症のフォローアップは必須である。成人で発見された患者の場合、その移植適応については血液内科を中心とした内科医と連携した検討が必要である。

h) 診療上注意すべき点

CVID は成人発症例が多く、内科（膠原病内科、リウマチ内科、消化器内科、血液内科、神経内科、など）との連携が不可欠である。

IgG サブクラス欠損症

1. 疾患概要

ヒト免疫グロブリンには IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の 5 種類のアイソタイプが存在しているが、液性免疫を主に担当しているのは IgG、IgA および IgM である。IgG はさらに 4 種類のサブクラス、すなわち IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 に分けられる。これらのうち 1 つないしは複数のサブクラスが欠損しているものを IgG サブクラス欠損症という。単独の IgG サブクラス欠損症は IgG1~IgG4 のすべてについて報告されているが、IgG2 欠損症は IgG4 欠損症、さらには IgA 欠損症を伴っていることがある。小児では IgG2 欠損症が、成人では IgG3 欠損症が多いとされている。

2. 疫学

2011 年に発表されたわが国の原発性免疫不全症の疫学調査では IgG サブクラス欠損症は 66 例報告され、抗体産生不全症では X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia: XLA) の 182 例、分類不能型免疫不全症の 136 例に次いで多かった¹⁾。無症状のものも存在するので、潜在的にはもっと多くの患者が存在すると思われる。トルコからは 59 例の小児 IgG サブクラス欠損症例のうち IgG3 欠損症が 77%、IgG2 欠損症が 9%、IgG2+IgG3 欠損症が 14%と報告されている²⁾。

3. 診断基準、診断の手引き

1) 臨床症状

IgG サブクラス欠損症は中耳炎や肺炎などの細菌感染症を繰り返すが、その程度は代表的な抗体産生不全症である XLA と比較して軽症なことが多い。なかには無症状のまま経過する症例も存在する。IgG2 欠損症では肺炎球菌やインフルエンザ桿菌による反復性の呼吸器感染症がしばしば問題となる。これは IgG2 には細菌由来の多糖体抗原に対する抗体を含むためである。その他に髄膜炎、敗血症、難治性下痢がみられることがある。特に中耳炎は難治性で完治しないまま増悪を繰り返すことが多い。タイの小児における IgG サブクラス欠損症の臨床症状を表 1 に示す³⁾。

表 1 タイの小児 IgG サブクラス欠損症にみられた症状

症状	人数 (%)
頻回の副鼻腔炎	46 人 (83.6)
頻回の肺炎、気管支炎、無気肺	6 人 (10.9)
頻回の中耳炎	3 人 (5.4)

原発性免疫不全症の家族歴と頻回の鼻炎	2 人 (3.6)
頻回の皮膚感染症	1 人 (1.8)
吸収不良を伴う慢性の下痢	1 人 (1.8)

一部の小児は 2 つ以上の症状を有した。

2) 身体所見

特徴的な身体所見はない。

3) 検査所見

細菌感染に易感染性を示す症例をみた場合には、血清免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) を測定する。また血算、白血球分画、リンパ球サブセットなども調べる。IgG 値が対象年齢の基準範囲の場合、IgG サブクラス検査を行う。健常者の免疫グロブリン値ならびに血清 IgG サブクラス値にはかなりの幅があり、かつ年齢によっても異なるので、異常値の判定は正常値と比較しながら (表 2、表 3) ^{4,5)}、経過を追って複数回測定するなど慎重に行う。IgG サブクラス検査のうち、現在保険収載されているのは、IgG2 および IgG4 定量検査 (388 点) のみである。IgG サブクラスが対象年齢の基準値以下のものをそれぞれ低下症とするが、特に IgG2 が 30mg/dL 以下のものを IgG2 欠損症とする。

表 2 各年齢における免疫グロブリン値

年齢	IgG	IgM	IgA
新生児	1031±200	11±5	2±3
1-3 か月	430±119	30±11	21±13
4-6 か月	427±186	43±17	28±18
7-12 か月	661±219	54±23	37±18
13-24 か月	762±209	58±23	50±24
25-36 か月	892±183	61±19	71±37
3-5 歳	929±228	56±18	93±27
6-8 歳	923±256	65±25	124±45
9-11 歳	1124±235	79±33	131±60
12-16 歳	946±124	59±20	148±63
成人	1158±305	99±27	200±61

基準値は平均±標準偏差をあらわし、単位はすべて mg/dL。

文献 2)より引用。

表 3 各年齢における IgG サブクラス値

年齢	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
臍帯血	528.4-1457.6	173.5-756.7	19.4-131.2	3.9-140.9
0-2 か月	281.7-804.3	111.3-373.3	6.9-92.1	2.2-41.2
2-4 か月	159.1-483.4	34.5-291.8	6.3-83.8	0.3-22.0
4-7 か月	136.9-497.8	42.3-159.6	8.3-107.5	0.3-10.0
7-12 か月	234.0-830.6	50.8-224.0	18.7-95.4	0.3-16.5
1-2 歳	291.8-820.7	62.2-275.1	15.4-106.8	0.2-76.2
2-4 歳	391.2-955.2	58.5-292.1	11.4-98.8	1.2-76.7
4-6 歳	390.5-1289.8	106.4-381.9	12.8-92.5	2.7-66.3
6-8 歳	476.2-1233.3	110.4-412.5	9.3-146.6	2.3-83.3
8-10 歳	401.8-1305.4	147.7-459.9	10.9-134.1	2.4-89.5
10-12 歳	496.2-1099.5	190.3-501.7	11.4-142.4	2.6-104.0
12-14 歳	438.3-1284.3	190.7-587.1	13.6-106.4	3.0-122.4
14-16 歳	411.1-1138.4	181.5-700.0	13.1-120.2	1.6-143.2

単位はすべて mg/dL。

測定法：ELISA 法

文献 4) より引用。

4) 特殊検査

総 IgG 値ならびに IgG サブクラスに異常が認められないが、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌に易感染性を示す場合には、該当菌種の多糖体抗原に対する特異抗体欠損症の可能性が考えられる。肺炎球菌特異 IgG2 は保険収載されていないが、外注検査可能である。インフルエンザ桿菌特異 IgG2 は現在コマーシャルベースでは測定不能である。

5) 鑑別診断

肺炎球菌やインフルエンザ桿菌に易感染性を示すのは IgG2 欠損症以外にも IRAK4/MyD88 などの自然免疫系の異常や無脾症などの鑑別が必要である。

抗てんかん薬などの薬剤投与、悪性腫瘍、全身性エリテマトーデスなどのリウマチ性疾患などで二次的に抗体産生不全となることもあるので、基礎疾患の有無を確認すべき

である。

Phosphatidyl inositol-3-kinase (PI3K) の p110 δ サブユニットをコードする *PIK3CD* 遺伝子の機能獲得変異による新たな原発性免疫不全症 activated PI3K δ syndrome (APDS) が報告された^{6,7)}。APDS ではしばしば高 IgM 血症に加えて IgG サブクラス欠損症を伴う。PI3K の制御因子である p85 α サブユニットをコードする *PIK3R1* 遺伝子変異によっても同様の病態を呈し、前者を APDS1、後者を APDS2 と称する⁸⁾。APDS1/2 は常染色体優性遺伝形式であり、孤発例も多く、わが国においても相当数同定されている。これまで原因不明とされていた高 IgM 血症を伴う IgG サブクラス欠損症はこの疾患である可能性が高い。

4. 合併症

孤発性 IgG サブクラス欠損症では特に合併症は認められないが、APDS ではリンパ節や肝臓、脾臓、腸管リンパ濾胞にリンパ組織の過形成を認めるほか、EB ウイルス感染の有無に関わらず悪性リンパ腫を合併しやすい。

5. 重症度分類

乳児期は生理的に血清 IgG サブクラスが低値であり、いわゆる slow starter と思われる軽症例が存在する。しかし易感染性を示し、免疫グロブリン補充療法の対象となる患者は重症とする。

6. 管理方法(フォローアップ指標)、治療

易感染性を伴う症例では短期的には適切な抗菌薬投与を行い、長期的には XLA に準じて免疫グロブリン補充療法を行う。IgG サブクラス欠損症そのものに対する免疫グロブリン補充療法は保険収載されていないが、IgG2 欠損症に対して献血ヴェノグロブリン IH（日本血液製剤機構）のみが保険適用となっている。具体的には肺炎球菌またはインフルエンザ桿菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎または肺炎の発症抑制に対しての適用であり、ワクチン接種による予防および他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限るとされている。人免疫グロブリン G として初回は 300mg/kg 体重、2 回目以降は 200mg/kg 体重を投与し、投与間隔は通常 4 週間とする。

7. 予後、成人期の課題

いわゆる slow starter で積極的治療を必要としない症例も含まれ、総じて予後は良好である。しかし感染症のコントロールが不十分な場合には、XLA や分類不能型免疫不全症と同様に気管支拡張症などの合併がみられるので、注意が必要である。

8. 診療上注意すべき点

健常者の血清 IgG サブクラス値にはかなりの幅があり、かつ年齢による正常値も異なるので、経過を追って複数回測定し、IgG サブクラス欠損症の診断を行う。また APDS などの他の原発性免疫不全症の除外診断も必要である。

文献

- 1) Ishimura M, Takada H, Doi T, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol* 2011; 31: 968-976.
- 2) Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, et al. Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009; 27: 43-48.
- 3) Visitsunthorn N, Hengcrawit W, Jirapongsananuruk O, et al. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29: 332-337.
- 4) Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics* 1966; 37: 715-727.
- 5) Hayashibara H, Tanimoto K, Nagata I, et al. Normal levels of IgG subclass in childhood determined by a sensitive ELISA. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 113-117.
- 6) Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science* 2013; 342: 866-871.
- 7) Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014; 15: 88-97.
- 8) Deau MC, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest* 2014; 124: 3923-3928.

重症先天性好中球減少症

1. 疾患概要

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia, SCN) は末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count, ANC) が200/ μ l未満の重症慢性好中球減少, 骨髓像で前骨髓球, 骨髓球での成熟障害, 生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。2015年のInternational Union of Immunological Societies Expert Committeeが提案した先天性好中球減少症の一覧を表1に示す。多くの先天性好中球減少症の中でSCNの範疇にはSCN1～SCN5まで, それぞれの責任遺伝子から5型に分類されている。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが, 病因, 病態, 臨床症状は多様であり, それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので, 合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990年代にgranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) が治療に使用されるようになり, 感染症による生命予後は劇的に改善したが, 国際先天性好中球減少症の登録事業 (severe chronic neutropenia international registry, SCNIR) からは長期間のG-CSF使用により骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病 (myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia, MDS/AML) に進展する症例の増加が報告されている。従って, 感染症対策としてのG-CSFの使用は有用ではあるが, MDS/AMLへの進展を考慮したフォローが必要となる。唯一の根治療法は造血幹細胞移植であるが, その適応, 移植時期, 移植方法等の判断は難しいのが現状である。

2. 疫学

発生頻度: 確定的な数字はないが, 本邦例の集積から100万人に1-2人の発生頻度と推測される。本邦では現在までに80例近い患者数が集積されている。遺伝子解析が施行されている症例の集計から, 本邦のSCNは主としてELANE変異(SCN1)とHAX1変異(SCN3)に限定されていたが, 最近G6PC3欠損症(SCN4)の本邦第一例目が報告された。常染色体性優性遺伝形式をとるSCN1(ELANE遺伝子のヘテロ接合性変異)が最も頻度が高く, 75～80%を占めている。HAX1異常によるSCN3はKostmann病と呼ばれ, 全例がHAX1遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で, 常染色体性劣性遺伝形式をとる。その頻度は約15%である。その他のSCN2, SCN4, SCN5の頻度は明らかではないが, 非常に稀と思われる。

3. 診断基準, 診断の手引き (臨床症状, 身体所見, 検査所見, 特殊検査, 鑑別診断)

- ・診断の手引き：

小児期の好中球減少における診断へのアルゴリズムを簡単に図に示す。慢性好中球減少を認めた場合、数回の好中球数測定、周期性の有無、抗好中球抗体の存在などが診断の助けとなる。乳児期に多い乳児自己免疫性好中球減少症では感染症併発時には軽度の好中球増加が認められる点、抗菌薬治療によく反応する点などから鑑別し、骨髓像（骨髓顆粒球系細胞の正から低形成、前骨髓球、骨髓球での成熟障害）で先天性好中球減少症を考慮し、遺伝子検査で確定診断することになる。SCN1 が最も頻度が高いので、頻度順や特徴的な臨床症状を加味して、候補遺伝子の変異を解析することが望ましい。現在施行されている抗好中球抗体の検査は感度、特異性において十分ではなく、検査としての限界があること、血清中の抗好中球抗体が偽陽性、陽性であってもそれだけで免疫性好中球減少症の確定診断にはいたらない点を知っておく必要がある。

周期性好中球減少症では好中球減少が常に認められる所見ではないので、末梢血血算を週1回、6-8週間連続で行い、約21日周期の好中球減少を確認する必要がある。好中球周期と単球周期の逆相関も重要な所見である。

- ・臨床症状、身体所見：乳児期早期から易感染性を認める。特に皮膚化膿症、上下気道感染症を反復し、時に重症化あるいは感染症の遷延化がみられる。SCN のタイプによっては表 1 に示すような合併所見があるので、それぞれに特有な合併症状は診断の参考となる。

- ・検査所見：末梢血血液検査では好中球減少、特に末梢血での ANC が $200/\mu$ 以下が持続し、単球増加、好酸球増加が認められることが多い。ただし、周期性好中球減少症の場合には3週間隔で好中球減少(ANC が $150/\mu$ 以下)と単球増加が相反してみられるので、両者の鑑別は必要である。骨髓像では、骨髓顆粒球系細胞は正形成から低形成であり、前骨髓球あるいは骨髓球での成熟障害が特徴である。明らかな形態異常はみられない。赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。G-CSF の長期投与症例では MDS への進展への注意が必要であるので、形態異常、染色体検査、FISH 法による monosomy 7 の有無は経時的に検査する必要がある。MDS/AML に移行する症例の多くは G-CSF 受容体 (CSF3R) の細胞内ドメインの切断変異が先行して認められる。

- ・特殊検査：表 1 に示す責任遺伝子の変異が同定される。

- ・鑑別診断：他の先天性骨髓不全症である、Shwachman-Diamond 症候群、先天性角化不全症などで好中球減少を示す疾患の除外が必要である。また、乳幼児期に好発する自己免疫性好中球減少症 (AIN) との鑑別も必要である。血清中の抗好中球抗体の有無だけで、SCN と AIN を鑑別することは不可能である。現在の抗好中球抗体測定に擬陽性、偽陰性が存在するので、臨床経過、骨髓像を併せて診断することが重要である。

4. 合併症

表 1 に示すように、SCN の分類において特徴的な合併所見を呈するものがある。感染

症を反復、重症化と MDS/AML への移行は SCN 全体に共通した臨床所見と経過である。SCN3, いわゆる Kostmann 病ではてんかんをはじめとした中枢神経系（精神運動発達遅滞、高次脳機能障害など）の合併症の頻度が高く、変異の部位によっては必発の症状であることが報告されている。SCN4 は先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張が高率に認められる。SCN5 では腎肥大と骨髓線維化が認められることから、好中球減少に特徴的な合併症から SCN の分類を推測することが可能である。

5. 重症度分類

重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。G-CSF の使用の有無にかかわらず、MDS/AML への移行・進展症例は最重症であり、造血幹細胞移植以外に治療法はない。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。

6. 管理方法（フォローアップ指針）、治療

・感染症対策が重要であり、Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の定期的投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアが必要である。G-CSF 投与で約 90% の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。ただし、長期間の G-CSF 投与、特に高用量（ $8 \mu\text{g/kg}$ 以上）の場合に MDS/AML への進展が高率に認められるので経時的な注意が必要である。SCN での G-CSF 使用に基づいた白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。G-CSF の長期投与で後天的な CSF3R の切断変異が入るが、そのまま長期間 SCN のままで経過する症例と、一部に第 2 の変異が認められる症例に分けられる。後者が AML に移行していくが、第 2 の変異としては *CSF3R*-T618I が共通して認められ、G-CSF に依存しない骨髓系細胞の自己増殖が認められるようになる。最終的には *RUNX1*, *ASXL1* などの更なる遺伝子変異をみとめる AML の発症に至ることが推測されている。従って、G-CSF の長期投与を行う症例では定期的な骨髓検査、染色体検査、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。ただし、どの時点で根治療法である造血細胞移植を行うか、確定したものはない。

・根治療法は造血幹細胞移植である。適切なドナーがいる場合には骨髓非破壊的前処置での移植が推奨されるが、生着不全には注意が必要である。MDS/AML へ移行後は造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、予後は不良となる。

7. 予後、成人期の課題

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行が予後を左右する。G-CSF の投与で、感染症（敗血症）での生命予後は格段に進歩している。G-CSF の投与期間が 10 年以上になる症例で、投与量を $8 \mu\text{g/kg}$ 未満と以上に区分すると、前者での重症敗血症による死

亡頻度は4%, MDS/AMLの発症頻度は11%とされている。一方、後者の場合には重症敗血症による死亡頻度は14%, MDS/AMLの発症頻度は40%になることが報告されている。SCN症例がMDS/AMLに移行した場合には化学療法を行うと、好中球の回復はほとんど認められないことから、造血細胞移植の継続が必要となるので、ドナー選択を用意しながらの治療開始が必要である。造血細胞移植が唯一の救命できる治療法となる。

慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発の症状であるため、永久歯の維持が困難となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる場合があり、QOLはかなり損なわれることとなる。現在、根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えているが、移植時期を小児期と成人に分けた成績の比較では有意に前者が良好である。

8. 診療上注意すべき点

乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。前述したAINとは好発年齢が近いことから、両者を区別することは必要となる。しかし、すべての好中球減少患者で骨髄検査までは必要とはしない。感染症の重症度や反復性、感染症併発時の好中球の増加所見、自然治癒傾向の有無などの臨床経過を観察することが重要である。それでもAINとの鑑別が困難な場合のみ、骨髄検査や遺伝子検査に進むべきである。血清中の抗好中球抗体の有無は擬陽性、偽陰性があるために、この所見のみで鑑別することは危険である。血清中のG-CSF濃度測定（保険適応外）ではSCNは著明な高値、AINではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。SCNでは口腔所見の悪化はST合剤の投与で予防することは、多くの症例で不可能である。G-CSFの好中球増加のみならず、口腔しょけんを劇的に改善させるが、G-CSFの投与を継続する場合には、絶えず、根治療法である造血細胞移植を考えた経過観察が重要である。

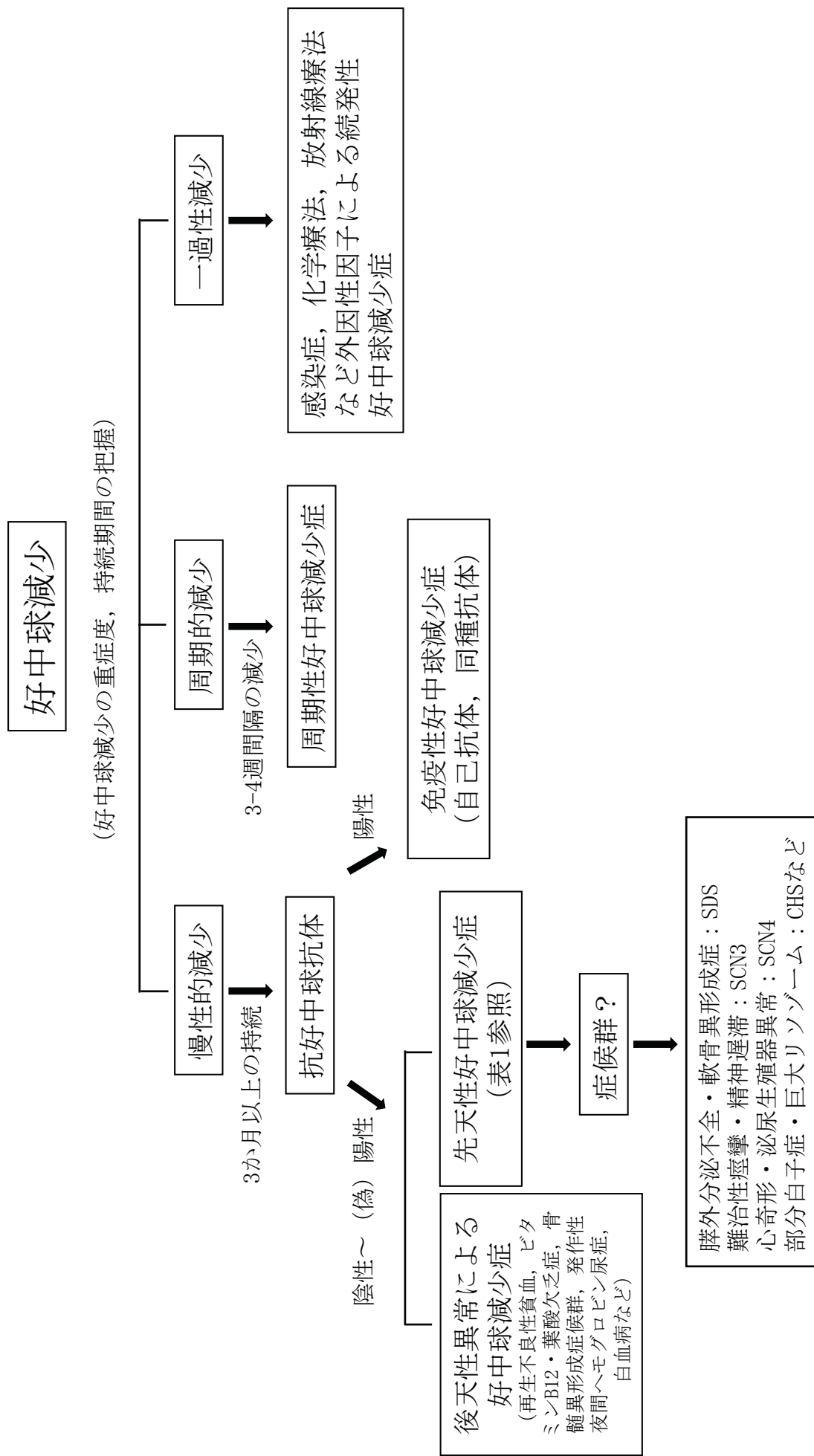


図 好中球減少症の診断のためのアルゴリズム (表1参照)

表1 先天性好中球減少症の分類

疾患	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子	OMIM番号
1. 重症先天性好中球減少症 (SCN)						
(a) SCN1 (ELANE異常症)	好中球	骨髄細胞分化	MDS/白血病	AD	ELANE	202700
(b) SCN2 (GFI1欠損症)	好中球	骨髄細胞分化	B/リンパ球減少	AD	GFI1	613107
(c) SCN3 (Kostmann病)	好中球	骨髄細胞分化	高次脳機能・神経学的障害, MDS/白血病	AR	HAX1	610738
(d) SCN4 (G6PC3欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化, 生	先天性心疾患, 泌尿生殖器奇形, 内耳性難聴, 体幹・四肢の静脈拡張	AR	G6PC3	612541
(e) SCN5 (VPS45欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化, 生	マイグレーション 髄外造血, 骨髄線維化, 腎肥大	AR	VPS45	615285
2. 糖原病1b型	好中球, 単球・マクロファージ	骨髄細胞分化, 生	空腹時血糖, 乳酸アシドーシス, 高脂血症, 肝腫大	AR	G6PT1	232220
3. 周期性好中球減少症	好中球	分化	他の白血球, 血小板の周期性変動	AD	ELANE	162800
4. X連鎖性好中球減少症	好中球, 単球・マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL, gain of function	WAS	300299
5. P14/LAMTOR2欠損症	好中球, リンパ球, マラニン産生細胞	核内体生合成	低ガンマグロブリン血症, CD8T細胞障害活性低下, 部分白子症, 成長障害	AR	ROBLD3/LAMTOR2	610389
6. Barth症候群	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋疾患, 成長遅延	XL	tafazzin (TAZ)	302060
7. Cohen症候群	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COH1	216550
6. Barth症候群	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋疾患, 成長遅延	XL	tafazzin (TAZ)	302060
7. Cohen症候群	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COH1	216550
8. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	好中球	骨髄細胞分化	皮膚萎縮症, 白血球減少, MDS	AR	C16ORF57	613276
9. JAGN1変異	好中球	骨髄細胞分化	骨格系異常 (低身長), 歯牙形成異常	AR	JAGN1	616012
10. 3-Methylglutaronic aciduria	好中球	骨髄細胞分化	小頭症, 低血島, 筋緊張低下, けいれん, 白内障, 子宮内発育遅滞	AR	CLPB	616254
11. G-CSF受容体 (CSFR3) 異常症	好中球 (好中球減少は軽度)	骨髄系細胞の成熟障害なし	G-CSFに反応なし	AR	CSFR3	138971

AD: 常染色体優性, AR: 常染色体劣性, MDS: 骨髄異形成症候群, XL: 伴性劣性

表2 重症度分類

軽症から中等症	咽頭扁桃炎，口内炎，リンパ節炎，皮膚感染症， 蜂窩織炎，歯肉炎/歯周病，肛門周囲膿瘍
重 症	肺炎，肺膿瘍，肝膿瘍，脾膿瘍，敗血症， 中枢神経系感染症（比較的稀），MDS/AMLへの進展

周期性好中球減少症

1. 疾患概要

周期性好中球減少症(cyclic neutropenia, CyN)は、末梢血好中球絶対数(absolute neutrophil count, ANC)の周期的変動を示す疾患で、ANCは正常レベルから重症好中球減少($150/\mu\text{l}$ 未満)まで約21日周期で変動する。好中球の減少期間は1週間以内であり、好中球減少期に一致して発熱、全身倦怠感、口内炎、咽頭扁桃炎、副鼻腔炎、リンパ節炎などの症状を合併することが多い。末梢血血液検査所見では、好中球の周期的変動以外に好中球減少と相反した単球の周期的変動も認め、好中球減少時には軽度の白血球減少も認める。本症は好中球エラスターゼをコードする遺伝子、*ELANE*のヘテロ接合性変異に基づく常染色体優性遺伝形式をとる先天性疾患である⁵。

2. 疫学

発症頻度：

確定的な数字はないが、100万人に1～2人と推定されている。当科だけでも広島地区で数例の症例を診断していることから、頻度はもっと多いと考えられる。症状が軽微なために、診断に至っていない例が多数存在している可能性がある。約1/3の症例で家族歴を有し、ほぼ全例で*ELANE*遺伝子のヘテロ接合性変異を認め、常染色体優性遺伝をとる。好中球減少時に認める軽微な感染症は、好中球の増加に伴い数日で自然軽快するので、血液検査が施行されない場合には単なる感染症として放置されることが多い。発端者の約半数は小児期に診断されており、早い例では乳幼児期に診断されるが、遅い例では妊娠や発端者からの家系内遺伝子解析などを契機に20代から成人にかけて初めて診断されることもある。

3. 診断基準、診断の手引き（臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断）

・診断の手引き：

小児期の好中球減少における診断へのアルゴリズムを簡単に図に示す。周期性好中球減少症では好中球減少が常に認められる所見ではないので、末梢血血算を週1回、6-8週間連続で行い、約21日周期の好中球減少を確認する必要がある。好中球周期と単球周期の逆相関も重要な所見である。

・臨床症状、身体所見：

周期的な全身倦怠感、口内炎、慢性歯肉炎/歯周病、咽頭扁桃炎、リンパ節炎、蜂窩織炎、中耳炎、まれに肺炎、敗血症が認められる。

・検査所見：

末梢血血液検査では 21 日周期で、好中球減少（多くは ANC が 150/ μ l 未満）とそれと相反した単球増加、好酸球増加が特徴である。網状赤血球、血小板も好中球と同様の周期的変化をするが好中球ほど顕著ではない。全体的に白血球数は減少しており、特に好中球減少期には 2,000～3,000/ μ l の白血球数となることが多い。骨髓像では末梢血での変化に先行して周期的な変化を認め、好中球減少期の数日前の骨髓像では全体的な低形成とともに、骨髓系細胞全体の減少が認められ、回復前期ではほぼ正常な骨髓像が認められる。骨髓所見は周期に伴って変化することから、1 回の骨髓所見から診断をすることは困難である。

・特殊検査：

周期性が明らかな症例ではほとんどで、*ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異が認められるので、好中球数の周期的変動と遺伝子検査で診断が可能となる。周期性が曖昧で遺伝子検査で変異が同定されない場合には特発性好中球減少症として考えられている。

・鑑別診断：

他の先天性骨髓不全症である、Shwachman-Diamond 症候群、先天性角化不全症などで好中球減少を示す疾患の除外が必要である。周期性が確認できれば鑑別は容易であるが、乳幼児期には周期性が明らかでない場合もあるので、注意が必要である。また、乳幼児期に好発する自己免疫性好中球減少症（AIN）との鑑別も必要である。血清中の抗好中球抗体の有無だけでの鑑別することは困難である。一般的には抗好中球抗体は陰性であるが、まれに擬陽性と判断される場合があるので注意が必要である。臨床経過を慎重に観察することが重要である。

4. 合併症

上記の臨床症状としての感染症が合併症である。長期的なものとしては G-CSF を治療として使用されている症例では重症好中球減少症（SCN）と同様に、骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病（myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia, MDS/AML）に進展する場合がある。ただしその頻度は非常に稀であり、2012 年までの報告では皆無であったが、2015 年に G-CSF 受容体（CSF3R）の細胞内ドメインの切断変異（SCN で認められる変異と同じ）を認めた 2 症例が報告され、1 例が AML を発症している。

5. 重症度分類

重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は好中球減少期の感染症の重症度による。好中球減少期には必ず症状があるわけではないが、多くは全身倦怠感、微熱、口内炎、歯肉炎の悪化を伴うが、長くて数日間である。好中球の増加につれて、症状は軽快する。時に、高熱と強度の炎症所見を伴った敗血症様の症状を認める。また肺炎を合併することがあるので、早期の入院加療が必要となる。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、口腔ケアが不十分な症例では歯牙の喪失につながる可能性があるこ

とから、QOL 低下の要因となる。

6. 管理方法（フォローアップ指針）、治療

好中球減少期に認める症状のほとんどは、一時的で自然に軽快するが、時に重症な咽頭扁桃炎、肺炎、敗血症に進展することがあるので、感染予防に留意し感染症罹患時には適切な抗菌薬で速やかに治療を開始する必要がある。好中球が減少する時期をある程度推測できれば、ST合剤などの抗菌剤を好中球減少前から1週間予防内服させることも有効とされている。学童期後半から成人にかけては多くの例が倦怠感等から好中球減少期を推測できるようであるので、この時期にあわせた内服は重症感染症の頻度を減少させることができる。また、好中球減少時の低用量G-CSF（2～3 μ g/kg/日）投与は、好中球減少期間を短縮し、好中球減少時のANCを増加させるため、感染症の頻度を減少させる。最近のSCNIRからの報告では登録された約300症例で40症例は敗血症を経験し、17例が死亡している。この事実から、G-CSFを週に2-3回の投与を行うことを推奨しているが、MDS/AML進展例が報告されたことから、慎重な投与を考えなければならない。われわれのフォロー患者でも重症感染症、敗血症の合併を時に経験する例があるが、速やかな抗菌薬投与と全身管理を行えば、好中球の増加に伴って必ず改善している。重症感染症の危険性を教育することで早期な対応が出来るのであれば、G-CSFの定期的投与は必要ないかもしれない。また、加齢とともに好中球減少の周期性がわかりにくくなる例や、好中球減少期のANCが増加していく例もあり、油断したときに重症感染症を併発する場合があるので、十分な指導は必要である。

周期的な好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病、口内炎はかなりの症例で認められるので、歯科医と相談した幼小児期からの口腔ケアが長期管理の上では重要である。

7. 予後、成人期の課題

確実な診断と、重症感染症併発時の迅速な対応を行えば生命予後を心配する必要はないと思われる。G-CSFを定期的あるいは一時的に使用していく症例においては、非常に稀ではあるがMDS/AMLへの進展があることは念頭におくべきで、定期的なCSF3Rの後天的変異の有無を検査は必要であろう。

周期的な好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病、口内炎は成人期にはほぼ必発の症状となる。重症化すると歯槽骨の溶解から、歯が動くようになり永久歯の脱落に繋がる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる例があり、QOLはかなり損なわれることとなる。幼小児期からの口腔ケアの指導と持続が最も重要である。

8. 診療上注意すべき点

乳幼児期に好中球減少を認める場合には、1回の末梢血検査では診断に至らないので、周期性を考慮した経過観察が重要である。特に周期的に口内炎、咽頭扁桃炎を認める場合や、幼小児で歯肉の腫脹や発赤がある場合には慢性的あるいは一時的な好中球減少を考えなければならないので、周期性好中球減少症を鑑別診断の一つとして考慮する必要がある。

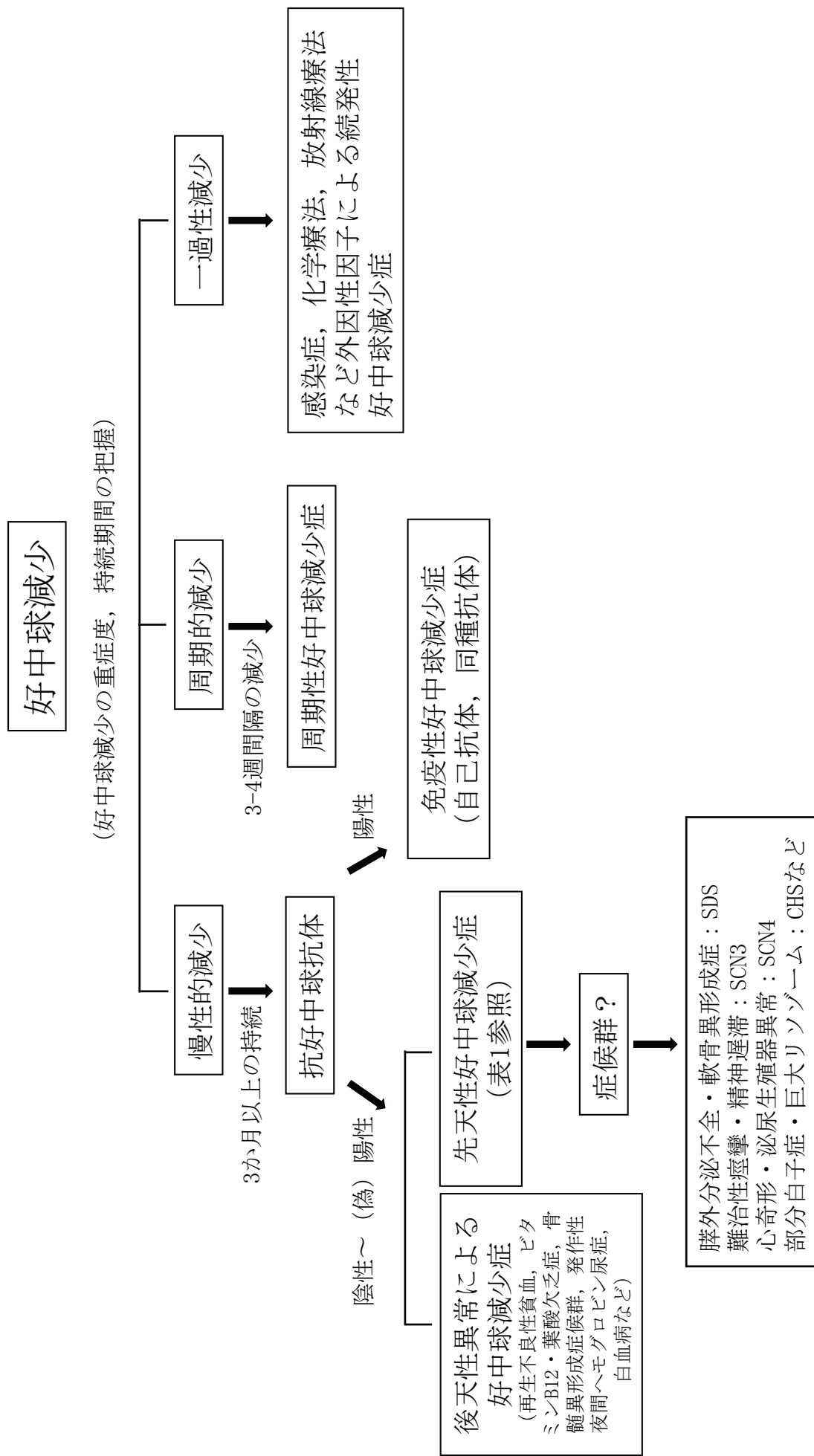


図 好中球減少症の診断のためのアルゴリズム (表1参照)

表1 先天性好中球減少症の分類

疾患	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子	OMIM番号
1. 重症先天性好中球減少症 (SCN)						
(a) SCN1 (ELANE異常症)	好中球	骨髄細胞分化	MDS/白血病	AD	ELANE	202700
(b) SCN2 (GFI1欠損症)	好中球	骨髄細胞分化	B/リンパ球減少	AD	GFI1	613107
(c) SCN3 (Kostmann病)	好中球	骨髄細胞分化	高次脳機能・神経学的障害, MDS/白血病	AR	HAX1	610738
(d) SCN4 (G6PC3欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化, 生	先天性心疾患, 泌尿生殖器奇形, 体幹・四肢の静脈拡張	AR	G6PC3	612541
(e) SCN5 (VPS45欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化,	マイグレーション	AR	VPS45	615285
2. 糖原病1b型	好中球, 単球・マクロファージ	骨髄細胞分化, 生	空腹時血糖, 乳酸アシドーシス, 高脂血症, 肝腫大	AR	G6PT1	232220
3. 周期性好中球減少症	好中球	分化	他の白血球, 血小板の周期性変動	AD	ELANE	162800
4. X連鎖性好中球減少症	好中球, 単球・マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL, gain of function	WAS	300299
5. P14/LAMTOR2欠損症	好中球, リンパ球, マラニン産生細胞	核内体生合成	低ガンマグロブリン血症, CD8T細胞障害活性低下, 部分白子症, 成長障害	AR	ROBLD3/LAMTOR2	610389
6. Barth症候群	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋疾患, 成長遅延	XL	tafazzin (TAZ)	302060
7. Cohen症候群	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COH1	216550
6. Barth症候群	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋疾患, 成長遅延	XL	tafazzin (TAZ)	302060
7. Cohen症候群	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COH1	216550
8. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	好中球	骨髄細胞分化	皮膚萎縮症, 白血球減少, MDS	AR	C16ORF57	613276
9. JAGN1変異	好中球	骨髄細胞分化	骨格系異常 (低身長), 歯牙形成異常	AR	JAGN1	616012
10. 3-Methylglutanic aciduria	好中球	骨髄細胞分化	小頭症, 低血島, 筋緊張低下, けいれん, 白内障, 子宮内発育遅滞	AR	CLPB	616254
11. G-CSF受容体 (CSFR3) 異常症	好中球 (好中球減少は軽度)	骨髄系細胞の成熟障害なし	G-CSFに反応なし	AR	CSFR3	138971

AD: 常染色体優性, AR: 常染色体劣性, MDS: 骨髄異形成症候群, XL: 伴性劣性

表2 重症度分類

軽症から中等症	咽頭扁桃炎，口内炎，リンパ節炎，皮膚感染症， 蜂窩織炎，歯肉炎/歯周病
重 症	肺炎，敗血症，MDS/AMLへの進展