

II 分担研究報告

ADA 欠損症の診断基準及び診療ガイドライン改訂

研究分担者 有賀 正 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室
研究協力者 山田 雅文 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室
戸澤 雄介 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

研究要旨

ADA 欠損症はアデノシンデアミナーゼ (ADA) をコードする ADA 遺伝子の異常に起因し、常染色体劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症である。その多くは T-B-NK-重症複合免疫不全症 (SCID) を呈し (ADA-SCID)、早期に治療を開始しないと致死的な感染で死亡する。確定診断のためには ADA 遺伝子変異の特定が重要であるが、片側アリの欠損のように通常の遺伝子解析では特定困難な変異が存在する。その一方で、ADA-SCID では酵素補充療法を含めた早期からの治療を行わなければ救命困難なため、これらを踏まえた医療費助成対象の決定が重要である。今回、具体的な案を作成した。さらに Minds に基づいた診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

本研究では ADA 欠損症に関して、診断基準と診療ガイドラインを改訂した。

B. 研究方法

文献検索システムを用いて、ADA 欠損症に関する過去文献を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診断基準及び診療ガイドラインの改訂を行った。

(倫理面への配慮) 文献的考察が主であり、倫理面への配慮を必要とするものではない。

C. 研究結果

以下のように調査研究結果をまとめた。

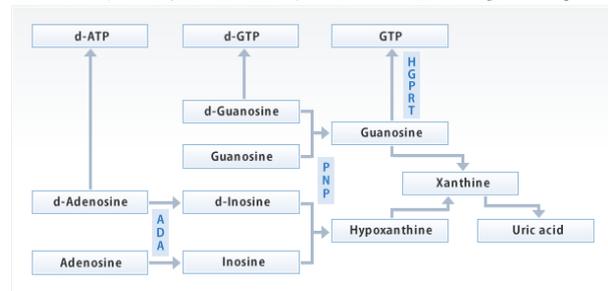
疾患背景

アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症 (OMIM#102700) は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性プリン代謝異常症である。リンパ球の分化、生存、機能の障害を特徴とし、大部分の例では生後早期から、または進行性に全てのリンパ球が著減した重症複合免疫不全症 (SCID) を呈し、早期の診断と適切な治療を行わなければ致死的な感染症で死亡する。ADA 酵素活性が残存するために遅れて発症する (Delayed/Late onset) 例も報告されている。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。

原因・病態

- ・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。
- ・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。



核酸代謝経路における ADA の役割

ADA: adenosine deaminase, PNP: purine nucleoside phosphorylase, HGPRT: hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase

臨床像と重症度分類

ADA 欠損症は SCID の約 15% を占める。T, B, NK 細胞が何れも著しく減少しているタイプ: T-B-NK-SCID として分類されているが、重症度はさまざまであり、一見症状を示さないものも含めて臨床的に下記の 4 群に分けられる。

- ① 重症型(SCID): 出生時から、または進行性に高度のリンパ球減少をきたし、1 歳未満で診断されるもの。ADA 欠損症の大部分を占め、ADA 酵素活性は正常の 1% 以下となる。
- ② 遅発型(Delayed onset) : 臨床的悪化は急速で 1~10 歳で診断されるもの。10-15% を占める。
- ③ 晩発型(Late onset) : 臨床的悪化は緩徐で、10 歳以降に診断されるもの。稀な病型。
- ④ 部分欠損型(Partial deficiency) : 赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常なもの。

また、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。

検出されたそれぞれの変異による ADA 酵素活性低下は、*ada* (細菌の ADA 遺伝子)欠損大腸菌 Sp3834 に ADA 遺伝子変異体を発現させて評価することができる (表 1)。

Allele group	Mutations	ADA activity expressed percent of wild type(range)
0	Deletions, nonsense	0
I	H15D,H17P,G74V,G74D,A83D,R101I,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

表 1. ADA 遺伝子変異体と ADA 活性の関係 ([1]より)

診断

下記の ADA 欠損症の臨床症状と所見が存在する場合、ADA 欠損症を疑い、ADA 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 やプライス異常などの、通常の DNA レベルの遺伝子解析では特定が困難な変異が稀に存在し、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。早期診断と治療が必要な疾患であり、ADA 遺伝子解析に加えて ADA 酵素活性測定も並行して行なうことが重要である。白血球を用いた酵素活性測定が可能なのは、国立成育医療研究センター (小野寺雅史)、北海道大学小児科 (有賀正、山田雅文) であり、国立成育医療研究センターでは濾紙血での酵素活性測定も可能である。

赤血球のみで ADA 酵素活性が低下し、免疫能が正常な部分欠損型 (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 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。

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)。

ADA 欠損症の臨床症状と所見

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/ μ l)、末梢血 CD3+T 細胞<300/ 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/ mm^3 、2 か月～6 か月未満<3000/ mm^3 、6 か月～1 歳未満<2500/ mm^3 、1 歳～2 歳未満<2000/ mm^3 、2 歳～4 歳未満<800/ mm^3 、4 歳以上<600/ mm^3 を陽性所見とする。
- ・TREC の低値 (<100 copies/ μ 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 TREC も低値にならないこともある。

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[2]
- ・皮膚腫瘍：dermatofibrosarcoma protuberans (隆起性皮膚線維肉腫) 8 例の報告[3].

【診断手順】

本疾患は希少疾患であり上記の ADA 欠損症 の臨床症状と所見が存在する場合、ADA 欠損症を疑い、ADA 遺伝子解析 (array CGH や cDNA レベルの解析を含む) と ADA 酵素活性解析 (濾紙血、白血球、白血球分画や線維芽細胞) を行い、診断する。

ADA 酵素活性低下は、上述の大腸菌での変異体の酵素活性低下でもよい。

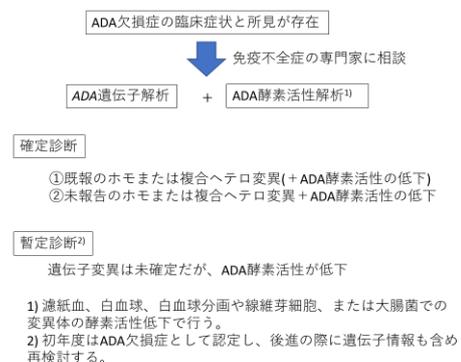
- ① ADA 遺伝子の既報のホモまたは複合ヘテロ変異があるもの。(ADA 酵素活性低下も確認しておくことが望ましい。)
- ② ADA 遺伝子の未報告のホモまたは複合ヘテロ変異があり、ADA 酵素活性が低下しているもの。

本疾患の特異的な治療として、酵素補充療法が挙げられる。ポリエチレングリコール (PEG) 処理したリコンビナント ADA (PEG-ADA) は現在臨床治験中であるが、認可された後に使用するためには医療助成の対象となる必要がある。ADA 欠損症、特に重症型(SCID)では酵素補充療法を可及的早期に開始する必要があるため、ADA 遺伝子変異は未確定だが、ADA 酵素活性が低下している場合も初年度は ADA 欠損症の暫定診断とし、躊躇なく酵素補充療法を開始する。次年度以降の更新の際には、ADA 遺伝子結果も含めた上で改めて審査を受ける。

補足：

- ① ADA 酵素活性解析: 赤血球では酵素活性は低下するが、白血球を含むほかの細胞では正常で、免疫能も正常な部分欠損を除外するため、赤血球以外で行う。
- ② 片方のアレルに複数併せ持つことで疾患関連性を獲得する変異(R34S + G239S)も報告されている[4].

【診断手順フローチャート】



※近年、adenosine, d-adenosine をタンデムマス法で検出する方法が、安価かつ出生後早期に診断できる有用なツールとして注目されている。

ADA 欠損症の治療

重症型 (SCID) では緊急的な根治治療を計画し、実行することが生命予後の改善に直結する。根治治療実施までに既存する感染症の治療とあらゆる病原体に対する感染予防が重要である。根治治療としては他の原因による SCID 同様に造血幹細胞移植 (HSCT) がまず想定されるが、緊急性の面から骨髄バンクドナーからの移植は現実的ではない。ドナーは HLA 一致同胞が理想であり、臍帯血バンクからの移植も増加しているが、ハプロ一致の親からの移植は現状ではあまり成績が良くない。HSCT の際に前処置をどのようにするかが当面の課題である。本疾患特有の治療として ADA 酵素補充療法があり、上述のように PEG-リコンビナント ADA が開発され、現在臨床治験中である。安全で有効な治療法であるが、重症タイプには効果が不十分である。これまで ADA に対する遺伝子治療では他の疾患でみられたような白血病様の副作用の報告はないが、長期的な評価が必要である。

遅発型(Delayed onset) での HSCT の必要性については確立していないが、経過とともに慢性呼吸不全や免疫不全が進行する例が多いため、考慮すべきである。実際に HSCT が行われ成功した例も報告されている[5]。一方、ADA 酵素補充療法により改善がみられたものの、PEG-ADA に対する中和抗体により再び増悪した例が報告されている[6]。晩発型(Late onset)に対する治療も今後の課題である。

主に重症型に対する治療

感染症の予防

- ・無菌管理
- ・母乳禁止 (サイトメガロウイルス母子感染予防目的)
- ・ST 合剤 (ニューモシスチス感染予防)
- ・ガンマグロブリン補充療法 (点滴静注または皮下注)
- ・抗真菌剤
- ・パリビズマブ(シナジス®)筋注

- ・生ワクチン接種の禁止(ロタウイルスワクチン、BCG など)

- ・既に BCG 接種している場合には抗結核薬投与

感染症治療

- ・感染を認めた場合には速やかに治療を開始する。
- ・後述の HSC に向け、いかに感染症をコントロールするかが極めて重要である。

ADA 酵素補充療法 (ERT) :

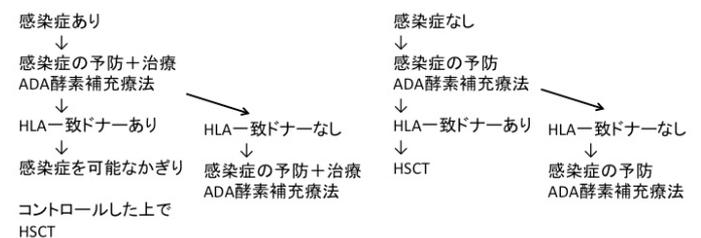
- ・PEG-ADA を 1-2 回/週で筋注する。現在臨床治験中である。
- ・活動性の感染がある場合には救命的に酵素補充を実施し、可能な限り感染をコントロールした上で HSCT へ移行することが望ましい。

根治治療：HSCT, 遺伝子治療 (GT)

- ・緊急性の面から、HLA の一致した同胞や臍帯血バンクドナーからの HSCT が選択肢となる。前処置なしの場合、生着や免疫再構築が不十分だとの報告もあり、前処置をどのように行うかが当面の課題である。
- ・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 GT [7]が良好な成績をあげている。本邦ではこの方法を用いた GT を行っている施設は現段階ではない。

治療フローチャート

重症型(SCID)、遅発型(Delayed onset)



晩発型(Late onset)

確立していない。

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

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と ADA 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、または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 HSCT 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。
- ・希少疾患であり、迅速な対応が求められることが多いため、本症を疑った場合には免疫不全症の専門家にコンサルトする事が必要である。

予後、成人期の課題

- ・造血系の構築が成功しても、神経学的異常や難聴などを生じ、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。

社会保障

小児慢性特定疾患

10 免疫疾患 大分類 1 複合免疫不全症 細分類 3

厚生労働省告示 29

第 2 章 推奨

① ADA 酵素補充療法(ERT)

推奨

- ① 全身状態不良時、感染症罹患時には ADA 酵素補充療法(ERT)が一次療法として推奨される。
根拠の確かさ C
推奨の強さ A
- ② HLA 一致血縁者がいない場合、ERT が一次療法として推奨される。
根拠の確かさ C
推奨の強さ A
- ③ 骨髄移植や臍帯血移植で生着不全を起こした場合、ERT が二次療法として推奨される。
根拠の確かさ C
推奨の強さ B

PEG-ADA による ERT は ADA 欠損症に特異的な治療である。PEG 処理したリコンビナント ADA (STM-279)による ERT は現在第 III 相臨床治験中である。

ERT によって血球系を含む全身の種々の細胞の解毒による数や機能の改善が期待される。SCID を呈している症例で、特に感染症に罹患している症例では、迅速に ERT を一次療法として開始すべきである。HLA 一致ドナーがいる場合は、後述する造血幹細胞移植(HSCT)が適応となるが、適切なドナー候補がいない場合は、ERT の継続が推奨される[2, 8]。

ERT を受けた患者の多くの免疫機能は部分的な改善にとどまるが、SCID に関連した重症感染症の予防が期待できる。T 細胞機能が現れるまで約 2-4 ヶ月を要するが、B 細胞機能は HSCT 後よりも早期に出現することが多い。リンパ球の数と機能は通常 ERT 開始後 1 年以内に改善がみられるが、それ以降リンパ球数が減少し、機能も低下する例が多い[9-12]。ERT を受けている患者の約半数はグロブリン補充を受け続けており、免疫機能が 10-15 年後に不十分なレベルにまで減弱す

る場合もある。現在までに 300 以上の患者が ERT を受けており、5～10 年での生存率は 75～80%である。死亡例のほとんどは治療開始後 6 ヶ月以内に起こり、大部分は診断後 1 ヶ月以内の重症感染症による[13]。

PEG-ADA 治療の問題としては、初期段階で防御可能なレベルまでの免疫機能が回復できない場合があり、中和抗体の出現により効果が減弱あるいは排除される場合があることである。中和抗体は PEG-ADA を受けた患者の 10%未満に出現するといわれている。

また、ERT 中にリンパ増殖性疾患に罹患した例が 8 例あり[9, 14, 15]、他にも肝細胞癌 2 例、肝芽腫 1 例を認めており注意を要する。

② 造血幹細胞移植 (HSCT)

推奨

- ① 重症型(SCID)を呈する場合の根治治療として、造血幹細胞移植(HSCT)は必須である。
根拠の確かさ C
推奨の強さ A
- ② 遅発型(Delayed onset)を呈する場合の治療として、HSCT が推奨される。
根拠の確かさ C
推奨の強さ A
- ③ HLA 一致血縁者をドナーとした HSCT が推奨される。
根拠の確かさ C
推奨の強さ A

重症型 (SCID) では HSCT による造血系の再構築を行うことが生命予後の改善に直結する。

ドナー：HLA の genotype も一致した同胞が理想である。HLA 一致同胞がいない場合、HLA 一致臍帯血バンクドナーからの移植が増加している。緊急性の面からは骨髄バンクドナーからの移植は現実的ではない。ADA 欠損症の全生存率は、HLA 一致同胞ドナーで 86%、不一致非血縁ドナーで 29%と報告されている[16]。HLA ハプロ一致の親からの移植は現状では成績が良くない。

前処置：同胞からの場合、前処置なしの HSCT も行われているが、移植後の GVHD や低ガンマグロブリン血症のリスクがある。前処置なしの場合、生着や免疫再構築が不十分

だとの報告もある[17]。前処置をどのようにするかが当面の課題である。

遅発型(Delayed onset): HSCT の必要性については確立していないが、経過とともに慢性呼吸不全や免疫不全が進行する例が多いため、考慮すべきである。実際に HSCT が行われ成功した例も報告されている[5]。一方、ADA 酵素補充療法により改善がみられたものの、PEG-ADA に対する中和抗体により再び増悪した例が報告されている[6]。晩発型(Late onset): HSCT の適応については今後の課題である。

③ 遺伝子治療

強度を軽減した前処置でのレンチウイルスを用いた GT [7] が良好な成績をあげているが、本邦ではこの方法を用いた GT を行っている施設は現段階ではない。

文献

1. Hershfield MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr Opin Immunol.* 2003;15(5):571-7.
2. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, et al. How I treat ADA deficiency. *Blood.* 2009;114(17):3524-32.
3. Kesserwan C, Sokolic R, Cowen EW, et al. Multicentric dermatofibrosarcoma protuberans in patients with adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):762-9.e1.
4. Okura Y, Yamada M, Kobayashi I, et al. ADA-SCID with 'WAZA-ARI' mutations that synergistically abolished ADA protein stability. *Br J Haematol.* 2011;153(5):675-6.
5. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, et al. Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Transplant.* 2013;17(1):E29-32.
6. Lainka E, Hershfield MS, Santisteban I, et al. polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase (ADA) therapy provides temporary immune reconstitution to a child with delayed-onset ADA deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(7):861-6.
7. Farinelli G, Capo V, Scaramuzza S, et al. Lentiviral vectors for the treatment of primary immunodeficiencies. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(4):525-33.
8. Kohn DB, Gaspar HB. How We Manage

Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (ADA SCID). *J Clin Immunol*. 2017;37(4):351-6.

9. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol*. 2005;117(2):133-43.

10. Serana F, Sottini A, Chiarini M, et al. The different extent of B and T cell immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation and enzyme replacement therapies in SCID patients with adenosine deaminase deficiency. *J Immunol*. 2010;185(12):7713-22.

11. Brigida I, Sauer AV, Ferrua F, et al. B-cell development and functions and therapeutic options in adenosine deaminase-deficient patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):799-806 e10.

12. Malacarne F, Benicchi T, Notarangelo LD, et al. Reduced thymic output, increased spontaneous apoptosis and oligoclonal B cells in polyethylene glycol-adenosine deaminase-treated patients. *Eur J Immunol*. 2005;35(11):3376-86.

13. Hershfield M. Adenosine Deaminase Deficiency. - GeneReviews® - NCBI Bookshelf

14. Kaufman DA, Hershfield MS, Bocchini JA, et al. Cerebral lymphoma in an adenosine deaminase-deficient patient with severe combined immunodeficiency receiving polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase. *Pediatrics*. 2005;116(6):e876-9.

15. Husain M, Grunebaum E, Naqvi A, et al. Burkitt's lymphoma in a patient with adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency treated with polyethylene glycol-adenosine deaminase. *J Pediatr*. 2007;151(1):93-5.

16. Hassan A, Booth C, Brightwell A, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2012 Oct 25;120(17):3615-24.

17. Patel NC, Chinen J, Rosenblatt HM, et al. Outcomes of patients with severe combined immunodeficiency treated with hematopoietic stem cell transplantation with and without preconditioning. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1062-9.e1-4.

D. 考察

ADA欠損症は迅速な診断と治療が予後を左右する疾患である一方で、診断において時間を要する例も存在する。救命のための早期治

療を支援する早期診断の必要性があると考ええる。

E. 結論

ADA欠損症の診断基準と診療ガイドラインの改訂を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし