

## ブルーム症候群の診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドラインの策定

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

### 研究要旨

ブルーム症候群は、二本鎖 DNA を一本鎖に巻き戻すヘリカーゼタンパクである BLM の異常により発症する原発性免疫不全症であり、生下時からの小柄な体型、特異顔貌（鳥様顔貌）、日光過敏性血管拡張性紅斑、高率な悪性腫瘍の発生を特徴とする。免疫不全症としては血清 IgM や IgA の低下を認めることが多い。診断は BLM 遺伝子解析によってなされるが、姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange)を調べる事でスクリーニングが可能であるとされている。平成 29 年度は、ブルーム症候群の診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドラインの作成に向けて Clinical Question (CQ)案の策定を行った。

### A. 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、“免疫不全を伴う特徴的な症候群”に含まれる疾患、ブルーム症候群について診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドラインの策定することを目的としている。

### B. 研究方法

平成 26-28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業） 原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班にて作成したブルーム症候群の診療の手引きを元としつつ、Minds 準拠の手法に則り、新たにブルーム症候群の診断基準の改訂、診療ガイドラインの策定を試みた。第一に診断基準の改定を行い、さらに診療ガイドライン作成を目的としたスコープを作成し（別添参照）、それを元に策定した診療ガイドライン案について研究班班会議における討議を経てさらに改定を行った。

（倫理面への配慮）  
該当なし

### C. 研究結果

別添のブルーム症候群の診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドライン案（平成 29 年度版）を参照。

### D. 考察

ブルーム症候群は特徴的な臨床症状で疑い、姉妹染色分体組み換えにより患者診断スクリーニングが可能である。姉妹染色分体組み換え (SCE) の亢進があれば BLM 遺伝子解析で確定診断を行うが、亢進がみられない場合は類縁疾患である Rothmund-Thomson 症候群等を鑑別する必要がある。一方で近年 SCE 亢進がみられるが、BLM 遺伝子変異が同定されない場合に、RMI2 遺伝子変異が同定された症例が報告された。そのため診療フローチャートには RMI2 についても追記した。

診断基準としては、臨床症状、検査所見、特殊検査 (SCE、BLM 遺伝子) の組み合わせで評価するものに改定した。

診療ガイドラインとして、ブルーム症候群に関する重要臨床課題を 2 項目、Clinical Question (CQ) として 5 項目提案し、班会議での討議を経て CQ は追加され 7 項目とした。

### E. 結論

ブルーム症候群の診断基準の改訂および Minds 準拠の診療ガイドライン案（平成 29 年度版）を策定した。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
1) Petersheim D, Massaad MJ, Lee S, Scarselli A, Cancrini C, Moriya K, Sasahara Y, Lankester AC, Dorsey M, Di Giovanni D, Bezrodnik L,

Ohnishi H, Nishikomori R, Tanita K, Kanegane H, Morio T, Gelfand EW, Jain A, Secord E, Picard C, Casanova JL, Albert MH, Torgerson TR, Geha RS. Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1060-1073.e3.

2) Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S. Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Eur J Dermatol*. 2018 Feb 1;28(1):108-111.

3) Fujii A, Ohnishi H, Seishima M. Generalized Pustular Psoriasis With IL-36 Receptor Antagonist Mutation Successfully Treated With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis Accompanied by Reduced Serum IL-6 Level. *Ther Apher Dial*. 2018 Feb;22(1):92-93.

4) Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec 11.pii: S0091-6749(17)31885-7.

5) Ohnishi H, Kishimoto Y, Taguchi T, Kawamoto N, Nakama M, Kawai T, Nakayama M, Ohara O, Orii K, Fukao T. Immunodeficiency in Two Female Patients with Incontinentia Pigmenti with Heterozygous NEMO Mutation Diagnosed by LPS Unresponsiveness. *J Clin Immunol*. 2017 Aug;37(6):529-538.

6) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, El Baghdadi J, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):232-241.

7) Fujii A, Mizutani Y, Hattori Y, Takahashi T, Ohnishi H, Yoshida S, Seishima M. Sweet's Syndrome Successfully Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption

Apheresis. *Case Rep Dermatol*. 2017 May 22;9(2):13-18.

8) Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukao T, Funato M. Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population. *Mol Med Rep*. 2017 May;15(5):3222-3224.

9) 大西秀典, 金子英雄: ブルーム(Bloom)症候群. 原発性免疫不全症候群の診療の手引き. 診断と治療社, 2017年, 37-39.

## 2. 学会発表

1) Kadowaki T, Ohnishi H, Kanegane H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T. A nation-wide survey of haploinsufficiency of A20 reveals the frequent coincidence of autoimmunity in Japan. The Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2017), 11-14, Sep, 2017, Edinburgh.

2) 大西秀典. 新しい自己炎症症候群 家族性ベーチェット病におけるA20(TNFAIP3)ハプロ不全. 日本皮膚科学会総会(第116回) (2017年6月2日-4日 仙台市)

3) 大西秀典. 家族性ベーチェット病(TNFAIP3ハプロ不全)の多彩な臨床像について. 小児皮膚科学会学術大会(第41回) (2017年7月8日-9日 福井市)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし